# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20210323
Разрешение № 73137 08-10-2026
BG/MA/MP - ...../.....
Одобрение № ...../.....

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Максигра Уайт 25 mg таблетки за дъвчене
Maxigra White 25 mg chewable tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка за дъвчене съдържа 25 mg силденафил *(sildenafil)*, получаващ се *in situ* от 35,12 mg силденафил цитрат.

Помощни вещества с известно действие: всяка таблетка съдържа 2,15 mg аспартам (E 951) и 70,46 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка за дъвчене

Бяла, триъгълна, двойноизпъкнала, с изпъкнало релефно обозначение „25“ от едната страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Максигра Уайт е показан за приложение при възрастни мъже с еректилна дисфункция, която представлява неспособност за постигане или задържане на ерекция на пениса, достатъчна за задоволителен сексуален акт.

За да бъде ефективен Максигра Уайт, е необходима сексуална стимулация.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

*Употреба при възрастни*
Препоръчителната доза е 50 mg, които се вземат при нужда приблизително един час преди сексуалния акт.
Таблетките трябва да се сдъвчат преди поглъщане.
В зависимост от ефекта и поносимостта дозата може да бъде увеличена до 100 mg или намалена до 25 mg. Максималната препоръчителна доза е 100 mg. Максималната препоръчителна честота на приемане е веднъж дневно. При прием на силденафил по време на хранене началото на действието може да бъде забавено в сравнение с приема на гладно (вж. точка 5.2).

Специални популации

*Старческа възраст*
Корекции на дозата не са необходими при пациенти в старческа възраст (≥65 години).



ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

*Бъбречно увреждане*
Препоръките за дозиране, дадени в „Употреба при възрастни“, са валидни при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс = 30-80 ml/min).
Тъй като при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min) клирънсът на силденафил е намален, трябва да се има предвид доза от 25 mg.
В зависимост от ефекта и поносимостта дозата може да бъде увеличена постепенно до 50 mg или до 100 mg според нуждите.

*Чернодробно увреждане*
Тъй като при пациенти с чернодробно увреждане (напр. цироза) клирънсът на силденафил е намален, трябва да се има предвид доза от 25 mg.
В зависимост от ефекта и поносимостта дозата може да бъде увеличена постепенно до 50 mg или до 100 mg според нуждите.

*Педиатрична популация*
Силденафил не е показан при лица под 18-годишна възраст.

*Употреба при пациенти, приемащи други лекарствени продукти*
С изключение на ритонавир, за който не се препоръчва едновременна употреба със силденафил (вж. точка 4.4), при пациенти, получаващи едновременно лечение с CYP3A4 инхибитори (вж. точка 4.5), трябва да се има предвид начална доза от 25 mg.

Пациентите, провеждащи лечение с алфа-блокери, трябва да бъдат стабилизирани по отношение на терапията с алфа-блокери преди започване на лечение със силденафил, за да се намали възможността за развитие на ортостатична хипотония. Освен това, трябва да се обмисли започване на лечението със силденафил с доза от 25 mg (вж. точки 4.4 и 4.5).

Начин на приложение
За перорално приложение.

## 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

В съответствие с неговите известни ефекти върху пътя азотен окис/цикличен гуанозин монофосфат (cGMP) (вж. точка 5.1) силденафил е показал потенциране на хипотензивните ефекти на нитратите и следователно едновременното му приложение с донори на азотен окис (като амил нитрат) или нитрати под всякаква форма е противопоказано.

Едновременното прилагане на ФДЕ5 инхибитори, включително силденафил, с гуанилат-циклазни стимулатори, като риоцигуат, е противопоказано, тъй като това може да причини симптоматична хипотония (вж. точка 4.5).

Средствата за лечение на еректилната дисфункция, включително силденафил, не трябва да бъдат прилагани при мъже, на които не се препоръчва сексуална активност (например пациенти с тежки сърдечно-съдови нарушения, като нестабилна стенокардия или тежка сърдечна недостатъчност).

Силденафил е противоказан при пациенти, които имат загуба на зрението при едното око поради неартериитна предна исхемична оптична невропатия (НАИОН), независимо дали тези епизоди са били свързани или не с предходна експозиция на ФДЕ5 инхибитор (вж. точка 4.4).

Безопасността на силденафил не е проучена при следните подгрупи пациенти и следователно употребата му е противопоказана: тежко чернодробно увреждане, хипотония (кръвно налягане <90/50 mmHg), анамнеза за скорошен инсулт или миокарден инфаркт и известни наследствени

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

дегенеративни заболявания на ретината като *retinitis pigmentosa* (малка част от тези пациенти имат генетични аномалии, засягащи фосфодиестеразите на ретината).

## 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Преди да бъде назначено фармакологично лечение, е необходимо снемане на медицинска анамнеза и физикален статус за диагностициране на еректилната дисфункция и определяне на възможните причини.

Сърдечносъдови рискови фактори
Преди започване на каквото и да е лечение за еректилна дисфункция лекарите трябва да преценят сърдечно-съдовия статус на пациентите си, тъй като съществува степен на сърдечен риск, свързан със сексуалната активност. Силденафил има съдоразширяващи свойства, водещи до леко и преходно понижение на кръвното налягане (вж. точка 5.1). Преди предписването на силденафил лекарите трябва внимателно да преценят дали техните пациенти с определени съпътстващи заболявания биха могли да се повлияят неблагоприятно от тези вазодилататативни ефекти, особено в комбинация със сексуална активност. Пациенти с повишена чувствителност към вазодилататори са тези с обструкция на левокамерния изходен тракт (например аортна стеноза, хипертрофична обструктивна кардиомиопатия) и тези с редкия синдром на множествена системна атрофия, манифестиращ се с тежко нарушен автономен контрол на кръвното налягане.

Силденафил потенцира хипотензивния ефект на нитратите (вж. точка 4.3).

Има постмаркетингови съобщения за сериозни сърдечно-съдови инциденти, като миокарден инфаркт, нестабилна стенокардия, внезапна сърдечна смърт, камерни аритмии, хеморагичен инсулт, преходно нарушение на мозъчното кръвообращение, хипертония и хипотония, съвпадащи по време с употребата на силденафил. Повечето, но не всички, от тези пациенти са имали предшестващи сърдечно-съдови рискови фактори. Повечето инциденти, за които се съобщава, са настъпили по време на или скоро след сексуална активност, а някои са възникнали скоро след приема на силденафил без сексуална активност. Не е възможно да бъде определено дали тези инциденти са свързани пряко с горните или други фактори.

Приапизъм
Средствата за лечение на еректилната дисфункция, включително силденафил, трябва да бъдат използвани внимателно при пациенти с анатомична деформация на пениса (като ангулация, кавернозна фиброза или болест на Peyronie) или при пациенти със състояния, които може да предразполагат към приапизъм (като сърповидно-клетъчна анемия, мултиплен миелом или левкемия).
Има съобщения за продължителна ерекция и приапизъм при прием на силденафил в постмаркетинговия период. В случай на ерекция, която продължава повече от 4 часа, пациентът трябва незабавно да потърси медицинска помощ. Ако приапизмът не се лекува незабавно, би могло да се стигне до увреждане на тъканите на пениса и постоянна загуба на потентност.

Едновременно приложение с други ФДЕ5 инхибитори или други лечения на еректилна дисфункция
Безопасността и ефикасността на комбинациите на силденафил с други ФДЕ5 инхибитори, други лечения на белодробна артериална хипертония (БАХ), съдържащи силденафил (REVATIO), или други лечения на еректилна дисфункция не са проучени. Поради това прилагането на такива комбинации не се препоръчва.

Ефекти върху зрението
Има спонтанни съобщения за случаи на зрителни увреждания във връзка с прием на силденафил и други ФДЕ5 инхибитори (вж. точка 4.8). За случаи на неартериитна предна исхемична оптична невропатия, рядко състояние, има спонтанни съобщения и съобщения в обсервационно проучване във връзка с прием на силденафил и други ФДЕ5 инхибитори (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат посъветвани, че в случай на каквото и да е внезапно

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

зрително увреждане трябва да спрат приема на силденафил и незабавно да се консултират с лекар (вж. точка 4.3).

Едновременна употреба с ритонавир
Едновременното приложение на силденафил и ритонавир не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Едновременна употреба с алфа-блокери
Препоръчва се внимание, когато силденафил се прилага на пациенти, които приемат алфа-блокери, тъй като едновременното приложение може да доведе до симптоматична хипотония при малкото чувствителни индивиди (вж. точка 4.5). Това е най-вероятно да се прояви през първите 4 часа след приема на силденафил. Пациентите трябва да бъдат хемодинамично стабилни по отношение на терапията с алфа-блокери преди започване на лечение със силденафил, за да се намали възможността за развитие на ортостатична хипотония. Трябва да се има предвид започване на лечението със силденафил с доза от 25 mg (вж. точка 4.2). В допълнение, лекарите трябва да посъветват пациентите какво да правят в случай на поява на симптоми на ортостатична хипотония.

Ефект върху кървенето
Проучвания върху човешки тромбоцити показват, че силденафил потенцира *in vitro* антиагрегантните свойства на натриевия нитропрусид. Липсва информация за безопасната употреба на силденафил при пациенти с нарушения на кръвосъсирването или активна пептична язва. Следователно силденафил трябва да бъде прилаган при такива пациенти само след внимателна оценка полза-риск.

Жени
Максигра Уайт не е показан за употреба при жени.

Помощни вещества
Този лекарствен продукт съдържа аспартам. Когато се приема перорално, аспартамът се хидролизира в стомашно-чревния тракт. Един от основните продукти на хидролизата е фенилаланин. Той може да е вреден за пациенти, страдащи от фенилкетонурия (ФКУ).

Този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

## 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху силденафил

*Проучвания in vitro*
Метаболизмът на силденафил по принцип се осъществява с помощта на изоензими 3A4 (основен път) и 2C9 (второстепенен път) на цитохром P450 (CYP). Поради това инхибиторите на тези изоензими могат да намалят, а индукторите им – да повишат клирънса на силденафил.

*Проучвания in vivo*
Популационният фармакокинетичен анализ на данните от клинични проучвания показва намаление на клирънса на силденафил при едновременно приложение с инхибитори на CYP3A4 (като кетоконазол, еритромицин, циметидин). Въпреки че не е било наблюдавано повишаване на честотата на нежеланите реакции при тези пациенти, когато силденафил се прилага едновременно с инхибитори на CYP3A4, трябва да се има предвид начална доза от 25 mg.

Едновременният прием на HIV-протеазния инхибитор ритонавир, който е много мощен инхибитор на P450 (500 mg двукратно дневно), и силденафил (100 mg еднократна доза) е довел до нарастване с 300% (4-кратно) на $C_{max}$ на силденафил и с 1 000% (11-кратно) на плазмената AUC на силденафил. На 24-ия час плазмените нива на силденафил все още са били около

200 ng/ml в сравнение с нивата от 5 ng/ml при самостоятелен прием на силденафил. Това съответства на изразените ефекти на ритонавир върху широк кръг субстрати на P450. Силденафил не е оказал влияние върху фармакокинетиката на ритонавир. Въз основа на тези фармакокинетични резултати едновременното приложение на силденафил и ритонавир не се препоръчва (вж. точка 4.4) и при никакви обстоятелства максималната доза на силденафил не трябва да надхвърля 25 mg в рамките на 48 часа.

Едновременният прием на HIV-протеазния инхибитор саквинавир, който е инхибитор на CYP3A4, след достигане на равновесни концентрации (1200 mg три пъти дневно) и силденафил (100 mg еднократна доза) е довел до нарастване със 140% на $C_{max}$ на силденафил и с 210% на AUC на силденафил. Силденафил не е оказал влияние върху фармакокинетиката на саквинавир (вж. точка 4.2). Предполага се, че по-мощни инхибитори на CYP3A4, като кетоконазол и итраконазол, биха имали още по-силен ефект.

При едновременно приложение на силденафил в еднократна доза от 100 mg и умерения CYP3A4 инхибитор еритромицин, след достигане на равновесни концентрации (500 mg двукратно дневно за 5 дни) е било наблюдавано увеличение с 182% на системната експозиция (AUC) на силденафил. При здрави мъже доброволци не е бил наблюдаван ефект на азитромицин (500 mg дневно за 3 дни) върху AUC, $C_{max}$, $T_{max}$, елиминационната константа или полуживота на силденафил или неговите основни метаболити в циркулацията. Циметидин (800 mg), който е цитохром P450 инхибитор и неспецифичен CYP3A4 инхибитор, е предизвикал нарастване с 56% на плазмената концентрация на силденафил при едновременно приложение със силденафил (50 mg) при здрави доброволци.

Сокът от грейпфрут е слаб инхибитор на CYP3A4-медиирания метаболизъм в чревната стена и може да доведе до умерено нарастване на плазмените нива на силденафил.

Еднократни дози антиацид (магнезиев хидроксид/алуминиев хидроксид) не са повлияли бионаличността на силденафил.

Въпреки че не са провеждани специфични проучвания за лекарствени взаимодействия с всички лекарствени продукти, популационният фармакокинетичен анализ не е показал ефект върху фармакокинетиката на силденафил при едновременно приложение на лекарства, принадлежащи към групата на инхибиторите на CYP2C9 (като толбутамид, варфарин, фенитоин), инхибиторите на CYP2D6 (като селективните инхибитори на обратния захват на серотонина, трициклични антидепресанти), тиазидите и сродни диуретици, бримковите и калий-спестяващите диуретици, инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим, калциевите антагонисти, бета-адренорецепторните антагонисти или индукторите на CYP450-медиирания метаболизъм (като рифампицин, барбитурати). В проучване при здрави доброволци от мъжки пол едновременното приложение на ендотелин-рецепторен антагонист – босентан (индуктор на CYP3A4 [умерен], CYP2C9 и вероятно на CYP2C19), в стационарно състояние (125 mg два пъти дневно) със силденафил в стационарно състояние (80 mg три пъти дневно) е довело до съответно 62,6% и 55,4% намаление на AUC и $C_{max}$ на силденафил. По тази причина едновременното приложение на мощни CYP3A4 индуктори, като рифампицин, се очаква да доведе до по-значими намаления на плазмените концентрации на силденафил.

Никорандил е хибрид между активатор на калиевите канали и нитрат. Поради нитратната компонента съществува възможност да доведе до сериозно взаимодействие със силденафил.

<u>Ефекти на силденафил върху други лекарствени продукти</u>

*Проучвания in vitro*
Силденафил е слаб инхибитор на цитохром P450 изоензими 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 ($IC_{50}$>150 μM). Като се има предвид, че пиковата плазмена концентрация след прием на силденафил в препоръчителните дози е приблизително 1 μM, не би могло да се очаква силденафил да повлияе клиърънса на субстратите на тези изоензими.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Липсват данни за взаимодействието между силденафил и неспецифичните фосфодиестеразни инхибитори като теофилин или дипиридамол.

*Проучвания in vivo*
В съответствие с познатите си действия върху пътя азотен оксид/цГМФ (вж. точка 5.1) силденафил показа потенциране на хипотензивните ефекти на нитратите и следователно едновременното му приложение с донори на азотен оксид или нитрати под каквато и да е форма е противопоказано (вж. точка 4.3).

Риоцигуат: Предклинични проучвания показват допълнителен ефект на понижаване на системното кръвно налягане, когато ФДЕ5 инхибитори се комбинират с риоцигуат. В клинични проучвания е доказано, че риоцигуат потенцира хипотензивните ефекти на ФДЕ5 инхибиторите. Няма данни за благоприятен клиничен ефект на комбинацията в проучваната популация. Едновременната употреба на риоцигуат с ФДЕ5 инхибитори, включително силденафил, е противопоказана (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение на силденафил на пациенти, които приемат алфа-блокери, може да доведе до симптоматична хипотония при малкото чувствителни индивиди. Това е най-вероятно да се прояви през първите 4 часа след приема на силденафил (вж. точки 4.2 и 4.4). В три специфични проучвания за лекарствени взаимодействия алфа-блокерът доксазозин (4 mg и 8 mg) и силденафил (25 mg, 50 mg или 100 mg) са били приложени едновременно на пациенти с доброкачествена хиперплазия на простата (ДХП), стабилизирани на терапия с доксазозин. В тези изпитвани популации е наблюдавано средно допълнително намаление на кръвното налягане в легнало положение съответно 7/7 mmHg, 9/5 mmHg и 8/4 mmHg, и средно допълнително намаление на кръвното налягане в изправено положение съответно 6/6 mmHg, 11/4 mmHg и 4/5 mmHg. Когато силденафил и доксазозин са били приложени едновременно при пациенти, стабилизирани на терапия с доксазозин, са получени редки съобщения за пациенти, които са получили симптоматична ортостатична хипотония. Тези съобщения включват виене на свят и замаяност, но не и синкоп.

При едновременното прилагане на силденафил (50 mg) и толбутамид (250 mg) или варфарин (40 mg), които се метаболизират от CYP2C9, не е забелязано сигнификантно взаимодействие.

Силденафил (50 mg) не е потенцирал допълнително удължаването на времето на кървене, предизвикано от ацетилсалициловата киселина (150 mg).

Силденафил (50 mg) не е потенцирал допълнително хипотензивните ефекти на алкохола при здрави доброволци със средни максимални концентрации на алкохол в кръвта 80 mg/dl.

Като цяло антихипертензивните лекарства, принадлежащи към следните класове: диуретици, бета-блокери, АСЕ инхибитори, ангиотензин II антагонисти, антихипертензивни средства (вазодилататори и централно действащи), адренергични блокери, калциеви антагонисти и алфа-адренорецепторни блокери, не са показали различен профил на нежелани лекарствени реакции при пациенти, получаващи силденафил спрямо плацебо. В специфично проучване за лекарствено взаимодействие, при което на хипертоници е бил приложен силденафил (100 mg) едновременно с амлодипин, е настъпило допълнително понижение на систолното кръвно налягане в легнало положение с 8 mmHg. Съответното допълнително понижение на диастолното кръвно налягане в легнало положение е било 7 mmHg. Тези допълнителни понижения на кръвното налягане са били от сходна величина с тези, наблюдавани при здрави доброволци, получаващи само силденафил (вж. точка 5.1).

Силденафил (100 mg) не е повлиял фармакокинетиката в стационарно състояние на HIV-протеазните инхибитори саквинавир и ритонавир, които са субстрати на CYP3A4.

При здрави доброволци от мъжки пол силденафил в стационарно състояние (80 mg три пъти дневно) е довел до повишение с 49,8% на AUC на босентан и повишение с 42% на Cmax на босентан (125 mg два пъти дневно).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Добавянето на единична доза силденафил към сакубитрил/валсартан в стационарно състояние при пациенти с хипертония се свързва със значително по-голямо понижаване на кръвното налягане в сравнение с приложението на сакубитрил/валсартан самостоятелно. Поради това трябва да се обръща особено внимание, когато силденафил се започва при пациенти, лекувани със сакубитрил/валсартан.

## 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Максигра Уайт не е показан за употреба при жени.

Не са провеждани съответни и добре контролирани проучвания при бременни или кърмещи жени.

В репродуктивни проучвания при плъхове и зайци не са наблюдавани релевантни нежелани реакции след перорално приложение на силденафил.

Липсва ефект върху подвижността или морфологията на сперматозоидите след еднократни перорални дози от 100 mg силденафил при здрави доброволци (вж. точка 5.1).

## 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Силденафил може да повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини.

Тъй като в клинични проучвания със силденафил се съобщава за поява на замайване и промени в зрението, пациентите трябва да имат представа за реакциите си към силденафил преди шофиране или работа с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Кратко описание на профила на безопасност

Профилът на безопасност на силденафил е базиран на 9 570 пациенти в 74 двойнослепи плацебо-контролирани клинични проучвания. Най-често съобщаваните нежелани реакции в клиничните проучвания сред пациентите, на които е прилаган силденафил, са били главоболие, зачервяване, диспепсия, назална конгестия, замайване, гадене, горещи вълни, зрителни нарушения, цианопсия и замъглено зрение. Нежелани реакции по време на постмаркетинговото наблюдение са събирани и покриват приблизителен период от >10 години. Честотата на тези нежелани реакции не може да се определи с достоверност, тъй като не всички нежелани реакции са съобщени и включени в базата данни за безопасност.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

В таблицата по-долу всички клинично важни нежелани реакции, които са наблюдавани в клинични проучвания с честота по-голяма от плацебо, са описани по системо-органен клас и честота (много чести (≥1/10), чести (≥1/100 до <1/10), нечести (≥1/1 000 до <1/100), редки (≥1/10 000 до <1/1 000). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

**Таблица 1: Клинично важни нежелани реакции, съобщени с честота, по-голяма от честотата на плацебо в контролирани клинични проучвания, и клинично важни нежелани реакции, съобщени по време на постмаркетинговия период**

| **Системо-органен клас** | **Много чести** *(≥1/10)* | **Чести** *(≥1/100 и <1/10)* | **Нечести** *(≥1/1 000 и <1/100)* | **Редки** *(≥1/10 000 и <1/1 000)* |
|---|---|---|---|---|
| **Инфекции и инфестации** | | | **Ринит** | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Нарушения на имунната система | | | Свръхчувстви-телност | |
| Нарушения на нервната система | Главоболие | Замайване | Сънливост, хипоестезия | Мозъчно-съдов инцидент, транзиторна исхемична атака,<br>гърч*,<br>рецидивиращи гърчове*,<br>синкоп |
| Нарушения на очите | | Разстройства на цветното зрение**, зрителни нарушения, замъглено зрение | Нарушения на сълзоотделя-нето***, болка в очите, фотофобия, фотопсия, очна хиперемия, засилено възприемане на светлината, конюнктивит | Неартериитна предна исхемична оптична невропатия (НАИОН)*, ретинална съдова оклузия*,<br>ретинален кръвоизлив, атеросклеротична ретинопатия, нарушения на ретината, глаукома, нарушения на зрителното поле, диплопия, намалена зрителна острота, миопия, астенопия, мъглявини в стъкловидното тяло, нарушения на ириса, мидриаза, виждане на ореоли около светлинни източници, едем на окото, подуване на окото, нарушение на окото, хиперемия на конюнктивата, очно дразнене, абнормни усещания в очите, едем на клепача, промяна на цвета на склерата |
| Нарушения на ухото и лабиринта | | | Вертиго, тинитус | Глухота |
| Сърдечни нарушения | | | Тахикардия, палпитации | Внезапна сърдечна смърт*, миокарден инфаркт, камерна аритмия*,<br>предсърдно мъждене, нестабилна стенокардия |
| Съдови нарушения | | Зачервяване, горещи вълни | Хипертония, хипотония | |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | | Назална конгестия | Епистаксис, конгестия на синусите | Стягане в гърлото, назален едем, сухота в носа |
| Стомашно-чревни нарушения | | Гадене, диспепсия | Гастро-езофагеална рефлуксна болест, повръщане, болки в горната част на корема, сухота в устата | Орална хипоестезия |

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | | | Обрив | Синдром на Stevens-Johnson (SJS)*, Токсична епидермална некролиза (TEN)* |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | | | Миалгия, болки в крайниците | |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | | | Хематурия | |
| Нарушения на възпроизводи-телната система и гърдата | | | | Пенилен кръвоизлив, приапизъм*, хематоспермия, удължена ерекция |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | | | Гръдна болка, умора, усещане за горещина | Раздразнителност |
| Изследвания | | | Увеличена сърдечна честота | |

* Съобщени само при постмаркетинговото наблюдение
** Разстройства на цветното зрение: хлоропсия, хроматопсия, цианопсия, еритропсия и ксантопсия
*** Нарушения на сълзоотделянето: сухота в очите, лакримално нарушение и повишено сълзоотделяне

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg.

## 4.9 Предозиране

В проучвания върху доброволци с еднократни дози до 800 mg нежеланите реакции са били подобни на тези, които се наблюдават при по-ниски дози, но тяхната честота и тежест са били по-големи. Дози от 200 mg не са довели до повишение на ефективността, но честотата на нежеланите реакции (главоболие, зачервяване, замайване, диспепсия, назална конгестия, нарушено зрение) е нараствала.

В случай на предозиране стандартните медицински мерки трябва да бъдат съобразени с конкретните нужди. Хемодиализата не ускорява клиърънса на силденафил, тъй като той се свързва във висок процент с плазмените протеини и не се елиминира с урината.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Урологични средства. Лекарства, които се използват при еректилна дисфункция. АТС код: G04B E03

Механизъм на действие
Силденафил служи за перорално лечение на еректилната дисфункция. В естествени условия, т.е. при сексуална стимулация, той възстановява нарушената еректилна функция чрез увеличаване на кръвотока към пениса.

Физиологичният механизъм, отговорен за ерекцията на пениса, включва освобождаване на азотен оксид (NO) в кавернозното тяло по време на сексуална стимулация. След това NO активира ензима гуанилат циклаза, което води до повишаване на нивата на цикличен гуанозин монофосфат (цГМФ), а това води до отпускане на гладката мускулатура в кавернозното тяло и приток на кръв към него.

Силденафил е мощен и селективен инхибитор на цГМФ-специфичната фосфодиестераза тип 5 (ФДЕ5) в корпус кавернозум, където ФДЕ5 е отговорна за разграждането на цГМФ. Силденафил има периферно място на действие върху ерекцията. Силденафил няма пряк релаксиращ ефект върху изолиран човешки корпус кавернозум, но мощно усилва релаксиращия ефект на NO върху тази тъкан. При активиране на метаболитната верига NO/цГМФ, както става при сексуална стимулация, инхибирането на ФДЕ5 от силденафил води до повишени нива на цГМФ в кавернозното тяло. Следователно, за да може силденафил да осъществи своите желани благоприятни фармакологични ефекти, е необходима сексуална стимулация.

Фармакодинамични ефекти
Проучванията *in vitro* са показали, че силденафил е селективен за ФДЕ5, която участва в процеса на ерекция. Неговият ефект върху ФДЕ5 е по-мощен, отколкото върху другите известни фосфодиестерази. Той е 10 пъти по-селективен за ФДЕ5, отколкото за ФДЕ6, която участва в процеса на фототрансдукция в ретината. В максимални препоръчителни дози селективността му е 80 пъти по-висока за ФДЕ5, отколкото за ФДЕ1 и над 700 пъти по- висока, отколкото за ФДЕ 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 и 11. По конкретно, силденафил има 4 000 пъти по-голяма селективност за ФДЕ5, отколкото за ФДЕ3 – изоформата на цАМФ-специфичната фосфодиестераза, участваща в контрола на сърдечния контрактилитет.

Клинична ефикасност и безопасност
Две клинични проучвания са били специално проведени, за да се оцени времето, което е необходимо, за да се получи ерекция в отговор на сексуална стимулация след прием на лекарството. В проучване с използване на плетизмография на пениса (RigiScan) при пациенти, които са приели силденафил на гладно, средният период до началото на ефекта при тези от тях, които са получили ерекция, характеризираща се с 60% ригидност (достатъчна за осъществяване на полов акт), е бил 25 минути (от 12 до 37 минути). В друго проучване с RigiScan силденафил дори и 4-5 часа след приема е давал възможност за получаване на ерекция в отговор на сексуална стимулация.

Силденафил предизвиква леки и преходни понижения на кръвното налягане, които в мнозинството от случаите протичат без клинична симптоматика. Средната стойност на максималното понижение на систолното кръвно налягане в легнало положение след перорален прием на 100 mg силденафил е била 8,4 mmHg. Съответната промяна в диастолното кръвно налягане в легнало положение е била 5,5 mmHg. Тези понижения на кръвното налягане съответстват на вазодилататорния ефект на силденафил, който вероятно се дължи на повишението на нивата на цГМФ в гладката мускулатура на кръвоносните съдове. При здрави доброволци еднократна перорална доза до 100 mg силденафил не води до клинично значими промени в ЕКГ.

В проучване върху хемодинамичните ефекти на еднократна перорална доза от 100 mg силденафил при 14 пациенти с тежка ИБС (>70% стеноза на поне една коронарна артерия), средните стойности на систолното и диастолно налягане в покой са се понижили съответно със 7% и 6% спрямо изходните. Средното систолно белодробно налягане се е понижило с 9%. Силденафил не е предизвикал промяна в сърдечния дебит и не е нарушил кръвотока през стеснените коронарни артерии.

В двойносляпо, плацебо-контролирано проучване, включващо стрес-тест с натоварване, е направена оценка на 144 пациенти с еректилна дисфункция и хронична стабилна стенокардия, които приемат редовно антистенокардни лекарствени продукти (с изключение на нитрати). Резултатите са показали, че няма клинично значими разлики между силденафил и плацебо във времето до поява на лимитираща стенокардия.
Един час след прием на 100 mg силденафил при малък брой пациенти са се появили леки и преходни промени в способността за различаване на цветовете (синьо/зелено), изследвана с помощта на теста за разграничаване на 100 цветови оттенъка на Farnsworth-Munsell, като 2 часа след приема на лекарството ефектът е отзвучал напълно. Вероятният механизъм на тази промяна в цветовата дискриминация е свързан с инхибирането на ФДЕ6, която участва във фототрансдукционната каскада на ретината. Силденафил няма никакъв ефект върху зрителната острота или усещането за контраст. В малко плацебо-контролирано проучване при пациенти с доказана ранна възрастово-обусловена дегенерация на макулата (n=9), силденафил (100 mg еднократна доза) не е довел до значими промени в проведените зрителни тестове (зрителна острота, решетка на Amsler, цветова дискриминация на симулирана пътна светлинна сигнализация, периметри на Humphrey и фотострес).

Не е установен ефект върху подвижността или морфологията на сперматозоидите след еднократна перорална доза от 100 mg силденафил при здрави доброволци (вж. точка 4.6).

*Допълнителна информация за клинични проучвания*
В клинични проучвания силденафил е бил приложен при повече от 8000 пациенти на възраст 19-87 години. Били са представени следните групи пациенти: пациенти в старческа възраст (19,9%), пациенти с хипертония (30,9%), захарен диабет (20,3%), исхемична болест на сърцето (5,8%), хиперлипидемия (19,8%), травми на гръбначния мозък (0,6%), депресия (5,2%), трансуретрална резекция на простатата (ТУРП) (3,7%), радикална простатектомия (3,3%). Следните групи не са били достатъчно представени или са били изключени от клиничните проучвания: пациенти с операция в малкия таз, пациенти след лъчетерапия, пациенти с тежко бъбречно или чернодробно увреждане и пациенти с някои сърдечно-съдови проблеми (вж. точка 4.3).

В проучванията с фиксирани дози процентът на пациентите, съобщаващи, че лечението е подобрило тяхната ерекция, е бил 62% (25 mg), 74% (50 mg) и 82% (100 mg) спрямо 25% при плацебо. В контролирани клинични проучвания честотата на прекъсване на лечението със силденафил е била ниска и подобна на тази при плацебо.

За всички проучвания процентът на пациентите, съобщаващи за подобрение със силденафил, е била както следва: психогенна еректилна дисфункция (84%), смесена еректилна дисфункция (77%), органична еректилна дисфункция (68%), пациенти в старческа възраст (67%), захарен диабет (59%), ИБС (69%), хипертония (68%), ТУРП (61%), радикална простатектомия (43%), травма на гръбначния мозък (83%), депресия (75%). В дългосрочни проучвания безопасността и ефективността на силденафил са се запазили.

<u>Педиатрична популация</u>
Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със силденафил във всички подгрупи на педиатричната популация за лечение на еректилна дисфункция. Вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция
Силденафил се абсорбира бързо. Наблюдаваните максимални плазмени концентрации се достигат в рамките на 30 до 120 минути (средна стойност 60 минути) след перорален прием на гладно. Средната абсолютна перорална бионаличност е 41% (диапазон 25%-63%). След перорален прием на силденафил, AUC и $C_{max}$ нарастват пропорционално на дозата в препоръчаните дозови граници (25-100 mg).
Когато силденафил се вземе по време на хранене, скоростта на абсорбция намалява, като средното забавяне на $T_{max}$ е 60 минути, а средното понижение на $C_{max}$ е с 29%.

Разпределение
Средният обем на разпределение в стационарно състояние ($V_d$) на силденафил е 105 l, което говори за разпределение в тъканите. След еднократна перорална доза от 100 mg средната максимална плазмена концентрация на силденафил е приблизително 440 ng/ml (CV 40%). Тъй като силденафил (и неговият основен циркулиращ N-дезметил метаболит) е свързан с плазмените белтъци в 96%, това води до средна максимална концентрация на свободната форма на силденафил в плазмата от 18 ng/ml (38 nM). Свързването с протеините е независимо от общата лекарствена концентрация.
При здрави доброволци, получаващи силденафил (100 mg в еднократна доза), под 0,0002% (средно 188 ng) от приложената доза е била установена в еякулата 90 минути след приема.

Биотрансформация
Силденафил се метаболизира главно от изоензимите на чернодробните микрозоми CYP3A4 (основен път) и CYP2C9 (второстепенен път). Основният циркулиращ метаболит се получава в резултат на N-дезметилирането на силденафил. Този метаболит има профил на фосфодиестеразна селективност, подобен на този на силденафил, и *in vitro* мощност спрямо ФДЕ5 приблизително 50% от тази на изходното активно вещество. Плазмените концентрации на метаболита са приблизително 40% от тези на силденафил. N-дезметил метаболитът се метаболизира допълнително и има краен полуживот около 4 часа.

Елиминиране
Тоталният телесен клирънс на силденафил е 41 l/h с полуживот в крайна фаза 3–5 часа. След перорално или венозно приложение силденафил се екскретира под формата на метаболити предимно с изпражненията (приблизително 80% от приложената перорална доза) и в по-малка степен с урината (приблизително 13% от приложената перорална доза).

Фармакокинетика при специални групи пациенти

*Старческа възраст*
Здрави доброволци в старческа възраст (на 65 или повече години) са имали намален клирънс на силденафил, което е довело до плазмени концентрации на силденафил и на активния N-дезметилиран метаболит по-високи с около 90% в сравнение с установените при здрави по-млади доброволци (18-45 години). Поради възрастови разлики в свързването с плазмените протеини съответното увеличение на концентрациите на свободен силденафил в плазмата е било с около 40%.

*Бъбречна недостатъчност*
При доброволци с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс = 30-80 ml/min) фармакокинетиката на силденафил е останала непроменена след прием на еднократна перорална доза от 50 mg. Средните стойности на AUC и $C_{max}$ на N-дезметилирания метаболит са нараснали съответно с до 126% и до 73% в сравнение със съответни по възраст доброволци без бъбречно увреждане. Поради високите индивидуални вариации, обаче, тези разлики не са били статистически значими. При доброволци с тежко увреждане на бъбречната функция (креатининов клирънс <30 ml/min) клирънсът на силденафил е бил намален, което е довело до средно нарастване на AUC и $C_{max}$ със съответно 100% и 88% в сравнение със съответни по

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

възраст доброволци без бъбречно увреждане. Освен това стойностите на AUC и $C_{max}$ на N-дезметилирания метаболит са нараснали значимо, съответно с 200% и 79%.

*Чернодробна недостатъчност*
При доброволци с лека до умерена степен на чернодробна цироза (A и B по Child-Pugh) клирънсът на силденафил е бил намален, което е довело до нарастване на AUC (с 84%) и на $C_{max}$ (с 47%) в сравнение със съответни по възраст доброволци без чернодробно увреждане. Фармакокинетиката на силденафил при пациенти с тежко нарушена чернодробна функция не е проучена.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно приложение, генотоксичност, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

# 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

## 6.1 Списък на помощните вещества

Полакрилин калий
Безводен колоиден силициев диоксид
Лактоза монохидрат
Повидон К-30
Аспартам (Е 951)
Кроскармелоза натрий
Ментов аромат, съдържащ малтодекстрин, модифицирано нишесте (Е 1450) и ментово масло
Магнезиев стеарат
Калиев хидроксид (за регулиране на pH) или
Солна киселина (за регулиране на pH)

## 6.2 Несъвместимости

Неприложимо

## 6.3 Срок на годност

3 години

## 6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение; да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

## 6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прозрачни блистери от PVC/PCTFE/алуминий.
Опаковки от:
2 и 4 таблетки за дъвчене
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА 13 РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19
83-200 Starogard Gdański
Полша

## 8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №: 20210323

## 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 05.11.2021

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА