

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Силденафил Teva 25 mg филмирани таблетки
Силденафил Teva 50 mg филмирани таблетки
Силденафил Teva 100 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Силденафил Teva 25 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа силденафил цитрат, еквивалентен на 25 mg силденафил (*sildenafil*).

Силденафил Teva 50 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа силденафил цитрат, еквивалентен на 50 mg силденафил (*sildenafil*).

Силденафил Teva 100 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа силденафил цитрат, еквивалентен на 100 mg силденафил (*sildenafil*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Силденафил Teva 25 mg филмирани таблетки

Бели филмирани таблетки с овална форма, гравирани с “S 25” от едната страна и гладки от другата.

Силденафил Teva 50 mg филмирани таблетки

Бели филмирани таблетки с овална форма, гравирани с “S 50” от едната страна и гладки от другата.

Силденафил Teva 100 mg филмирани таблетки

Бели филмирани таблетки с овална форма, гравирани с “S 100” от едната страна и гладки от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Силденафил Teva е показан за приложение при възрастни мъже с еректилна дисфункция, което представлява неспособност за постигане или поддържане на ерекция на пениса, достатъчна за задоволителен сексуален акт.

За проявяване на ефикасността на Силденафил Teva е необходима сексуална стимулация.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Употреба при възрастни

Препоръчителната доза е 50 mg, която се приема когато е необходимо, приблизително един час преди сексуалния акт. 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. Ако Силденафил Teva се приема с храна, началото на действието може да бъде забавено, в сравнение с приема на гладно (вж. точка 5.2).

Специални популации

Старческа възраст

При пациенти в старческа възраст не се налага корекция на дозата (≥ 65 години).

Бъбречно увреждане

Препоръките за дозиране дадени в “Употреба при възрастни”, са приложими 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 обмисли прилагането на доза от 25 mg. В зависимост от ефекта и поносимостта, дозата може да бъде повишена постепенно от 50 mg 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 ефикасността и поносимостта, дозата може да бъде повишена постепенно от 50 mg до 100 mg, според нуждите.

Педиатрична популация

Силденафил Teva не е показан за употреба при лица под 18 годишна възраст.

Употреба при пациенти, приемащи други лекарствени продукти

С изключение на ритонавир, за който не се препоръчва едновременно приложение със силденафил (вж. точка 4.4), при пациенти, получаващи съпътстваща терапия с инхибитори на СУРЗА4, трябва да се обмисли начална доза от 25 mg (вж. точка 4.5).

За минимизиране на възможността за развитие на ортостатична хипотония при пациенти получаващи лечение с алфа-блокери, пациентите трябва да са стабилизирани с алфа-блокираща терапия преди започване на лечението със силденафил. Допълнително трябва да се обмисли започването на силденафил в доза от 25 mg (вж. точки 4.4 и 4.5).

Начин на приложение

За перорална употреба.

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 на азотен оксид/цикличен гуанозин монофосфат (сGMP) (вж. точка 5.1), силденафил е показал потенциране на хипотензивните ефекти на нитратите и поради това едновременното му приложение с донори на азотен оксид (като амил нитрит) или нитрати под каквато и да е 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).

Продуктите за лечение на еректилна дисфункция, включително силденафил, не трябва да се използват при мъже, на които не се препоръчва сексуална активност (напр. пациенти с тежки сърдечно-съдови заболявания, като нестабилна ангина или тежка сърдечна недостатъчност).

Силденафил Teva е противопоказан при пациенти, които имат загуба на зрението на едното око, поради не-артериитна предна исхемична невропатия на зрителния нерв (NAION), независимо дали тези епизоди са били свързани или не с предходно излагане на инхибитор на ФДЕ5 (вж. точка 4.4).

Безопасността на силденафил не е била проучена в следните подгрупи пациенти и затова неговата употреба е противопоказана: тежко чернодробно увреждане, хипотония (артериално налягане <90/50 mmHg), анамнеза за пресен мозъчен инсулт или миокарден инфаркт и известни наследствени дегенеративни нарушения на ретината като *retinitis pigmentosa* (малка част от тези пациенти са с генетични нарушения на ретиналните фосфодиестерази).

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.

Сърдечно-съдови рискови фактори

Преди започване на каквото и да е лечение на еректилната дисфункция, лекарят трябва да прецени сърдечно-съдовия статус на пациентите, тъй като съществува известен сърдечно-съдов риск, свързан със сексуалната активност. Силденафил има съдоразширяващи свойства, водещи до леко и преходно понижаване на артериалното налягане (вж. точка 5.1). Преди предписването на силденафил, лекарите трябва внимателно да обмислят дали техните пациенти, които са с придружаващи заболявания биха могли да се повлияят неблагоприятно от тези съдоразширяващи ефекти, особено при комбинация със сексуална активност. Пациентите с повишена чувствителност към вазодилататори са такива с обструкция на левокамерния изходен тракт (напр. аортна стеноза, хипертрофична обструктивна кардиомиопатия) или такива с редкия синдром на множествена системна атрофия, проявяващ се с тежко увреждане на автономния контрол на артериалното налягане.

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

Има пост-маркетингови съобщения за сериозни сърдечно-съдови инциденти, включващи инфаркт на миокарда, нестабилна ангина, внезапна сърдечна смърт, камерна аритмия, мозъчно-съдов кръвоизлив, преходно нарушение на мозъчното кръвообръщение, хипотония и хипертония, 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 е било съобщено са настъпили по време на или наскоро след сексуална активност, а някои са настъпили скоро след приема на силденафил, без сексуална активност. Не е възможно да се определи дали тези ефекти са били директно свързани с тези или други фактори.

Приапизъм

Средствата за лечение на еректилна дисфункция, включително силденафил, трябва да се употребяват предпазливо при пациенти с анатомична деформация на пениса (като ангулация, кавернозна фиброза или болест на Peyronie), или при пациенти със състояния, които могат да предразполагат към приапизъм (като сърповидно-клетъчна анемия, множествен 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 комбинирането на силденафил с други ФДЕ5 инхибитори, други лечения на белодробна артериална хипертония (БАХ), съдържащи силденафил, или други лечения на еректилна дисфункция не е била проучена. Затова употребата на такива комбинации не се препоръчва.

Ефекти върху зрението

Има спонтанни съобщения за случаи а зрителни увреждания във връзка с приема на силденафил и други инхибитори на ФДЕ5 (вж. точка 4.8). За случаи на не-артериитна предна исхемична оптична невропатия, рядко състояние, има спонтанни съобщения и съобщения в неинтервенционално обсервационно проучване във връзка с прием на силденафил и други ФДЕ5 инхибитори (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат посъветвани в случай на внезапно появил се зрителен дефект, да спрат приема на Силденафил Teva 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 4.3).

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 от 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 кръвенето

Проучвания върху човешки тромбоцити показват, че силденафил потенцира *in vitro* антиагрегатния ефект на натриевия нитроprusид. 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 преценка на съотношението полза-риск.

Жени

Силденафил Teva не е показан за употреба от жени.

Помощно вещество

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

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 клинично изпитване, е показал намаление на клирънса на силденафил при едновременната му употреба с инхибитори на CYP3A4 (като кетоконазол, еритромицин, циметидин). Въпреки, че не е било наблюдавано повишаване на честотата на нежеланите реакции при такива пациенти, когато силденафил се прилага едновременно с инхибитори на CYP3A4, трябва да се обмисли 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 със 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 инхибитор на цитохром P450 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 метаболитизма от CYP3A4 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 лечение с 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), тиазидните и сродни диуретици, бримкови и калий-съхраняващи диуретици, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, блокери на калциевите канали, бета-

адренорецепторни антагонисти или индуктори на CYP450 метаболизма (като рифампицин, барбитурати). В проучване при здрави доброволци от мъжки пол едновременно 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 едновременно 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 си компонента, съществува потенциал за сериозно взаимодействие със силденафил.

Ефекти на силденафил върху други лекарствени продукти

Проучвания in vitro:

Силденафил е слаб инхибитор на изоформите 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$) на цитохром P450. Като се има предвид, че пиковата плазмена концентрация на силденафил след препоръчителна доза е приблизително 1 μM , не би могло да се очаква Силденафил Teva да повлияе клирънса на субстратите на тези изоензими.

Няма данни за взаимодействия между силденафил и неспецифични фосфодиестеразни инхибитори като теофилин или дипиридабол.

Проучвания in vivo:

В съответствие с неговите известни ефекти върху пътя на азотен оксид/cGMP (вж. точка 5.1) е било установено, че силденафил потенцира хипотензивните ефекти на нитратите, и затова едновременната му употреба с донори на азотен оксид или нитрати под каквато и да е форма е противопоказана (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 блокертът доксазосин (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 доксазосин. В тези изпитвани популации е било 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 доксазосин са били приложени едновременно при пациенти, стабилизирани на терапия с доксазосин, са били получени редки съобщения за пациенти, които са получили симптоматична ортостатична хипотония. Тези съобщения са включвали виене на свят и замаяност, но не и синкоп.

При едновременното приложение на силденафил (50 mg) с толбутамид (250 mg) или варфарин (40 mg), които се метаболизират от CYP2C9, не е било установено сигнификатно взаимодействие.

Силденафил (50 mg) не е потенцирал удължаване на времето на кръвене предизвикано от ацетилсалицилова киселина (150 mg).

Силденафил (50 mg) не е потенцирал хипотензивния ефект на алкохола върху здрави доброволци със средни нива на алкохол от 80 mg/dl.

Като цяло антихипертензивните лекарства, принадлежащи към следните класове: диуретици, бета-блокери, АСЕ инхибитори, ангиотензин II антагонисти, антихипертензивни лекарствени продукти (вазодилатори и централно действащи), адренергични невронни блокери, блокери на калциевите канали 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 със 7 mmHg. Тези допълнителни понижения на артериалното налягане са били със сходна величина спрямо онези, наблюдавани при самостоятелното приложение на силденафил на здрави доброволци (вж. точка 5.1).

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.

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 C_{max} на босентан (125 mg два пъти дневно).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Силденафил Teva 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 били 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

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

Тъй като в клинични проучвания със силденафил се съобщава за поява на световъртеж и промени в зрението, пациентите трябва да имат представа за реакциите си към Силденафил Teva 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 лекарствени реакции по време на клиничните изпитвания сред пациентите на силденафил са били

главоболие, зачервяване, диспепсия, назална конгестия, замайване, гадене, горещи вълни, зрителни нарушения, цинопсия и замъглено зрение.

Нежеланите лекарствени реакции от постмаркетинговото наблюдение са били събирани за период от >10 години. Честотата на тези нежелани реакции не може да бъде достоверно определена, тъй като не всички нежелани реакции са били съобщавани на притежателя на разрешението за употреба и не са били включени в базата данни.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

В таблицата по-долу, всички клинично важни нежелани реакции, които са наблюдавани в клинични изпитвания с честота по-голяма от плацебо, са описани по системно-органната класификация и честота (много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ 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 изпитвания и клинично важни нежелани реакции, съобщени по време на постмаркетинговия период

Системо-органна класификация	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$)
Инфекции и инфестации			Ринит	
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност	
Нарушения на нервната система	Главоболие	Замайване	Сънливост, Хипоестезия	Мозъчно-съдов инцидент, Транзиторна исхемична атака, Гърч,* Рецидивиращи гърчове,* Синкоп
Нарушения на очите		Разстройства на цветното зрение**, Зрителни нарушения, Зрителни нарушения, Замъглено зрение	Лакрима. Нарушения на слъзоотделяне - то***, Болка в очите, Фотофобия, Фотопсия, Очна хиперемия, Засилено възприемане на светлината, Конюнктивит	Неартериитна предна исхемична оптична невропатия (НАИОН),* Ретинална съдова оклузия,* Ретинален кръвоизлив, Артериосклеротична ретинопатия, Нарушения на ретината, Глаукома, Нарушения на зрителното поле, Диплопия, Намалена зрителна острота,

Системо- органична класификация	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$)
				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,* Предсърдно мъждене, Нестабилна стенокардия
Съдови нарушения		Зачервяване Горещи вълни	Хипертония, Хипотония	
Респираторни, гърдни 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

Системо-органна класификация	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Кожен 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 възпроизводителната 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 слъзоотделянето: сухота в очите, лакримално нарушение и повишено слъзоотделяне

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.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

В проучване на единична доза при доброволци на дози до 800 mg, нежеланите реакции са били подобни с тези при по-ниски дози, но са били повишени честотата и тежестта им. Дози от 200 mg не са довели до повишена ефикасност, но се е повишила честотата на нежеланите реакции (главоболие, зачервяване, замайване, диспепсия, назална конгестия, нарушено зрение). В случай на предозиране, трябва да се предприемат стандартни поддържащи мерки. Хемодиализата не ускорява клирънса 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: лекарствени продукти за лечение на еректилна дисфункция. АТС код: G04BE 03

Механизъм на действие

Силденафил е перорално лечение на еректилна дисфункция. В естествени условия, т.е. при сексуална стимулация, той възстановява нарушената еректилна функция като повишава кръвотока в пениса.

Физиологичният механизъм отговорен за ерекцията на пениса включва освобождаване на азотен оксид (NO) в кавернозните тела по време на сексуална стимулация. Азотният оксид активира ензима гуанилат циклаза, което води до повишени нива на цикличния гуанозин монофосфат (сGMP), водещо до отпускане на гладките мускулни влакна на кавернозните тела и навлизане на кръв в тях.

Силденафил е мощен и селективен инхибитор на сGMP-специфичната фосфодиестераза тип 5 (ФДЕ5) в корпус кавернозум, където ФДЕ5 е отговорна за разграждането на сGMP. Силденафил има периферно място на действие върху ерекцията. Силденафил няма пряк релаксиращ ефект върху изолиран човешки корпус кавернозум, но мощно усилва релаксацията на NO върху тази тъкан. При активиране на метаболитната верига NO/ сGMP, както става при сексуална стимулация, инхибирането на ФДЕ5 от силденафил води до повишени нива на сGMP 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-кратно по-селективен за ФДЕ5, отколкото за ФДЕ6, която участва в процеса на фототрансдукция в ретината. В максимални препоръчителни дози, селективността му е 80-кратно по-висока за ФДЕ5, отколкото за ФДЕ1 и над 700-кратно по-висока, отколкото за ФДЕ2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 и 11. По конкретно, силденафил има 4000 пъти по-голяма селективност за ФДЕ5, отколкото за ФДЕ3–изоформата на сАМР-специфичната фосфодиестераза, участваща в контрола на сърдечния контрактилитет.

Клинична ефикасност и безопасност

Две клинични изпитвания 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 12-37 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 артериално налягане в легнало положение, след перорален прием на 100 mg силденафил е била 8,4 mmHg. Съответната промяна в диастолното артериално налягане в легнало положение е била 5,5 mmHg. Тези понижения на кръвното налягане съответстват на вазодилатативния ефект на силденафил, който вероятно се дължи на повишението на нивата на сGMP в гладката мускулатура на кръвоносните съдове. При здрави

доброволци, единична перорална доза до 100 mg силденафил не е довела до клинично значими промени в ЕКГ.

В проучване на хемодинамичните ефекти на единична перорална доза от 100 mg силденафил, при 14 пациенти с тежко исхемично заболяване на коронарните артерии (>70 % стеноза на поне една коронарна артерия), средното систолно и диастолно артериално налягане в покой са се понижали със 7 % и съответно с 6 % в сравнение с изходните стойности. Средното систолно налягане в белодробната артерия е било намалено с 9 %. Силденафил не е показал ефект върху сърдечния ударен обем и не е нарушил кръвотока през стенозираните 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 ФДЕб, която участва във фототрансдукционната каскада на ретината. Силденафил няма никакъв ефект върху зрителната острота или усещането за контраст. В малко плацебо контролирано изпитване 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 светофарна сигнализация, периметри на Humphrey и фотострес).

След единична перорална доза от 100 mg силденафил, не са били установени ефекти върху подвижността или морфологията на сперматозоидите (вж. точка 4.6).

Допълнителна информация от клинични изпитвания

Силденафил е бил прилаган по време на клинични изпитвания на повече от 8 000 пациенти на възраст 19-87 години. Били са представени следните групи пациенти: в старческа възраст (19,9 %), пациенти с хипертония (30,9 %), захарен диабет (20,3 %), исхемична болест на сърцето (5,8 %), хиперлипидемия (19,8 %), увреждане на гръбначния мозък (0,6 %), депресия (5,2 %), трансуретрална резекция на простатата (3,7 %), радикална простатектомия (3,3 %). От клиничните изпитвания не са били представени или са били изключени следните групи пациенти: пациенти с тазови операции, пациенти след лъчетерапия, пациенти с тежко бъбречно или чернодробно увреждане и пациенти с определени сърдечно-съдови състояния (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 изпитвания, честотата на прекъсване на лечението със силденафил е била ниска и подобна на тази при плацебо. За всички проучвания, процентът на пациентите, съобщаващи за подобрене със силденафил е бил, 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 изпитвания, безопасността и ефикасността на силденафил са се запазили.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със Силденафил Teva във всички подгрупи на педиатричната

популация за лечение на еректилна дисфункция (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Силденафил се абсорбира бързо. Максималната наблюдавана плазмена концентрация се достига в рамките на 30 до 120 минути (средно 60 минути) след перорален прием на гладно. Средната абсолютна перорална бионаличност е 41 % (в диапазон 25-63 %). След перорален прием на силденафил, повишаването на AUC и C_{max} е било пропорционално на дозата в препоръчания дозов интервал (25-100 mg).

Когато силденафил се приема с храна, скоростта на абсорбцията се понижава със средно забавяне на t_{max} от 60 минути, а средното намаление на C_{max} е 29 %.

Разпределение

Средният обем на разпределение в равновесно състояние (V_d) на силденафил е 105 l, което говори за разпределение в тъканите. След единична 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 единична доза), по-малко от 0,0002 % (средно 188 ng) от приложената доза е била открита в еякулата 90 минути след приложението.

Биотрансформация

Силденафил се метаболизира главно от изоензимите на чернодробните микrozоми 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 терминален 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 единична 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. Все пак, поради висока вариабилност между отделните пациенти, тези разлики не са били статистически значими. При доброволци с тежко бъбречно увреждане (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 възраст доброволци без бъбречно увреждане. Освен това, стойностите на AUC и C_{max} на N-дезметилирания метаболит са нараснали сигнификантно, съответно с 200 % и 79 %.

Чернодробна недостатъчност

При доброволци с лека до умерена степен на чернодробна цироза (А и В 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 била проучена.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза
Калциев хидрогенфосфат
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Поли(винилов алкохол)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 3350
Талк

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Силденафил Teva 25 mg филмирани таблетки

Блистери от PVC/Алуминий в картонени опаковки, съдържащи 2, 4, 8 или 12 таблетки.
10 x 1 таблетка в перфорирани еднодозови блистери от PVC/Алуминий.

Силденафил Teva 50 mg филмирани таблетки

Блистери от PVC/Алуминий в картонени опаковки, съдържащи 2, 4, 8, 12 или 24 таблетки.
10 x 1 таблетка в перфорирани еднодозови блистери от PVC/Алуминий.

Силденафил Teva 100 mg филмирани таблетки

Блистери от PVC/Алуминий в картонени опаковки, съдържащи 2, 4, 8, 12 или 24 таблетки.
10 x 1 таблетка в перфорирани еднодозови блистери от PVC/Алуминий.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Силденафил Teva 25 mg филмирани таблетки

EU/1/09/584/002
EU/1/09/584/003
EU/1/09/584/004
EU/1/09/584/005
EU/1/09/584/006

Силденафил Teva 50 mg филмирани таблетки

EU/1/09/584/008
EU/1/09/584/009
EU/1/09/584/010
EU/1/09/584/011
EU/1/09/584/012
EU/1/09/584/019

Силденафил Teva 100 mg филмирани таблетки

EU/1/09/584/014
EU/1/09/584/015
EU/1/09/584/016
EU/1/09/584/017
EU/1/09/584/018
EU/1/09/584/020

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

Дата на първо разрешаване: 30 ноември 2009

Дата на последно подновяване: 9 септември 2014

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01.07.2022

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu> .