

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ПОТЕНЗА 50 mg таблетки за дъвчене  
POTENZA 50 mg chewable tablets

**ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА**

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № ..... 20130157 .....

Разрешение № ..... 22755 / 15.07.2013 .....

Одобрение № ..... / .....

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка таблетка за дъвчене съдържа 50 mg силденафил (sildenafil) под формата на силденафил цитрат (sildenafil citrate) 70,24 mg.

Помощни вещества с известно действие

Всяка таблетка от 50 mg съдържа 4.30 mg аспартам.

Всяка таблетка от 50 mg съдържа 140.915 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Таблетка за дъвчене.

Бяла, триъгълна, двойноизпъкнала таблетка, с релефно означение "50" от едната страна.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1 Терапевтични показания**

ПОТЕНЗА е показан за лечение на мъже с еректилна дисфункция, която представлява неспособност за постигане или поддържане на ерекция на пениса, достатъчна за задоволителен сексуален акт.

За да бъде ПОТЕНЗА ефективен е необходима сексуална стимулация.

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

Дозировка

*Възрастни*

Препоръчителната доза е 50 mg, която се приема при необходимост, приблизително един час преди сексуалния акт. Таблетките трябва да се дъвчат преди преглъщане.

В зависимост от ефикасността 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 ПОТЕНЗА се приема с храна, началото на действието може да бъде забавено, в сравнение с приема на гладно (вж. точка 5.2).

*Пациенти в старческа възраст*

Не са необходими корекции на дозата при пациенти в старческа възраст.

*Бъбречно увреждане*

Препоръките за дозиране, описани във "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 ефикасността и поносимостта дозата може да бъде увеличена до 50 mg и 100 mg.

#### Чернодробно увреждане

Тъй като при пациенти с чернодробно увреждане (например цироза) клирънсът на силденафил е намален, трябва да се обмисли прилагането на доза от 25 mg. В зависимост от ефикасността и поносимостта дозата може да бъде увеличена до 50 mg и 100 mg.

#### Педиатрична популация

#### Деца и юноши

ПОТЕНЗА не е показан за употреба при лица под 18-годишна възраст.

#### Други лекарства

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 прилагането на начална доза от 25 mg (вж. точка 4.5).

За да се сведе до минимум възможността за развитие на ортостатична хипотония, преди започване на лечението със силденафил пациентите трябва да бъдат стабилизирани на лечение с алфа-блокери. 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

ПОТЕНЗА е предназначен 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 действия върху пътя на азотен оксид/цикличен гуанозин монофосфат (цГМФ) (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.

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 заболявания, като нестабилна стенокардия или тежка сърдечна недостатъчност).

ПОТЕНЗА е противопоказан при пациенти, които имат загуба на зрението на едното око, поради неартериитна предна исхемична оптична невропатия (НПИОН), независимо дали тези епизоди са били свързани или не с предишен прием на инхибитори на ФДЕ5 (вж. точка 4.4).

Безопасността на силденафил не е била проучена при следните подгрупи пациенти и поради това неговата употреба е противопоказана: тежко чернодробно увреждане, хипотония (кръвно налягане < 90/50 mmHg), анамнеза за скорошен инсулт или миокарден инфаркт и известни наследствени 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 анамнеза и физикален преглед за диагностициране на еректилната дисфункция и определяне на възможните причини.

Преди да се започне каквото и да е лечение на еректилната дисфункция, лекарите трябва да преценят сърдечно-съдовия статус на своите пациенти, тъй като съществува степен на сърдечен риск, свързан със сексуалната активност. Силденафил има съдоразширяващи свойства, които водят до леко и преходно понижаване на кръвното налягане (вж. точка 5.1). Преди предписването на силденафил лекарите трябва внимателно да преценят дали техните пациенти с определени придружаващи заболявания биха могли да се повлияят неблагоприятно от тези съдоразширяващи ефекти, особено в комбинация със сексуална активност. Пациенти с повишена чувствителност към вазодилататори са тези с левокамерна обструкция на кръвния ток (например аортна стеноза, хипертрофична обструктивна кардиомиопатия) или тези с редкия синдром на множествена системна атрофия, който се проявява с тежко нарушение на автономния контрол на кръвното налягане.

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

Има постмаркетингови съобщения за сериозни сърдечно-съдови инциденти, съвпадащи по време с употребата на ПОТЕНЗА, включително миокарден инфаркт, нестабилна стенокардия, внезапна сърдечна смърт, камерни аритмии, мозъчно-съдов кръвоизлив, транзиторна исхемична атака, хипертония и хипотония.

Повечето, но не всички от тези пациенти са имали предхождащи сърдечно-съдови рискови фактори. Много от инцидентите, които са били съобщени, са настъпили по време на или наскоро след сексуална активност, а някои са възникнали скоро след приема на ПОТЕНЗА без сексуална активност. Не е възможно да се определи дали инцидентите са свързани пряко с тези или други фактори.

Средствата за лечение на еректилната дисфункция, включително силденафил, трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с анатомична деформация на пениса (като ангулация, кавернозна фиброза или болест на Peyronie) или при пациенти със състояния, предразполагащи към приапизъм (като сърповидно-клетъчна анемия, мултиплен миелом или левкемия).

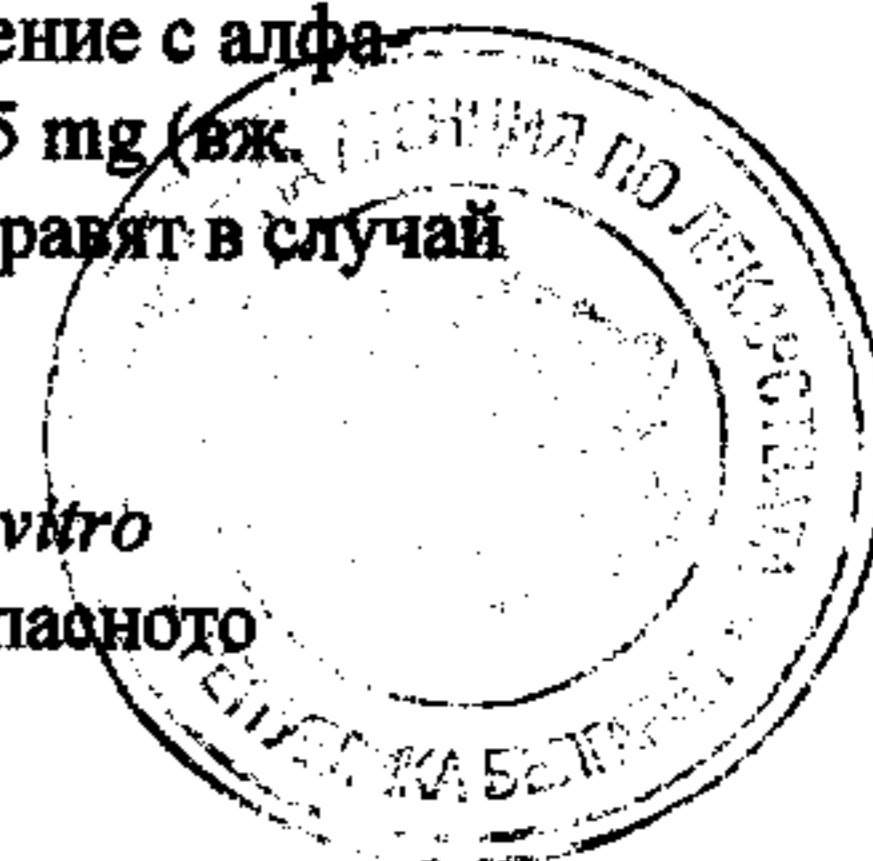
Безопасността и ефикасността на комбинациите на силденафил с други лечения на еректилната дисфункция не са проучени. Поради това употребата на такива комбинации не се препоръчва.

Има съобщения за зрителни дефекти и случаи на неартериитна предна исхемична оптична невропатия във връзка с приема на силденафил и други инхибитори на ФДЕ5. Пациентът трябва да бъде посъветван, в случай на внезапна поява на зрителен дефект, да спре приема на ПОТЕНЗА и незабавно да се консултира с лекар (вж. точка 4.3).

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

Препоръчва се повишено внимание, когато силденафил се прилага на пациенти, които приемат алфа-блокери, тъй като едновременното приложение може да доведе до симптоматична хипотония при някои чувствителни индивиди (вж. точка 4.5). Най-голяма вероятност това да се прояви съществува през първите 4 часа след приема на силденафил. За да се сведе до минимум възможността за развитие на ортостатична хипотония, преди започване на лечението със силденафил пациентите трябва да бъдат хемодинамично стабилизирани на лечение с алфа-блокери. Трябва да се обърне внимание за започване на лечение 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.

Проучвания върху човешки тромбоцити показват, че силденафил потенцира *in vitro* антиагрегантния ефект на натриевия нитропрусид. Липсва информация за безопасното



приложение на силденафил при пациенти с нарушения в кръвосъсирването или активна пептична язва. Следователно, силденафил трябва да се прилага при такива пациенти само след внимателна оценка на съотношението полза-риск.

ПОТЕНЗА не е показан за употреба при жени.

#### Помощни вещества

Съдържа аспартам, източник на фенилаланин. Може да окаже вредно въздействие при хора с фенилкетонурия.

Съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени заболявания, като непоносимост към галактоза, например галактоземия 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*

По принцип метаболизмът на силденафил се медуира от изоформите 3A4 (основен път) и 2C9 (второстепенен път) на цитохром P<sub>450</sub> (CYP). Поради това инхибиторите на тези изоензими могат да намалят клирънса на силденафил.

##### *Проучвания in vivo*

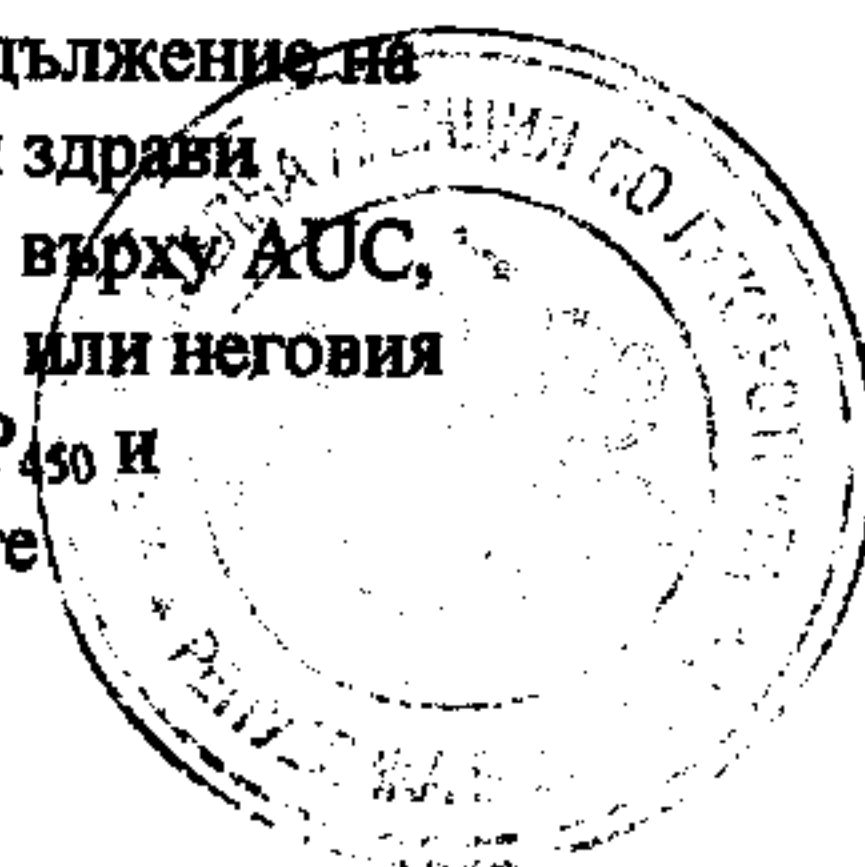
Популационният фармакокинетичен анализ на данните от клинични изпитвания показва намаление на клирънса на силденафил при едновременно приложение с инхибитори на CYP3A4 (като кетоконазол, еритромицин, циметидин).

Въпреки че не е било наблюдавано повишаване на честотата на нежеланите реакции при тези пациенти, когато силденафил се прилага едновременно с CYP3A4 инхибитори, трябва да се обмисли начална доза от 25 mg.

Едновременното приложение на HIV-протеазния инхибитор ритонавир, който е много мощен инхибитор на P<sub>450</sub> в състояние на равновесие (500 mg два пъти дневно) и силденафил (100 mg еднократна доза) води до нарастване с 300% (4-кратно) на C<sub>max</sub> на силденафил и с 1000% (11-кратно) на плазмената AUC на силденафил. На 24-тия час плазмените нива на силденафил все още са около 200 ng/ml, в сравнение с приблизително 5 ng/ml при самостоятелен прием на силденафил. Това съответства на изразените ефекти на ритонавир върху широк кръг субстрати на P<sub>450</sub>. Силденафил не е оказал ефект 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 надвишава 25 mg в рамките на 48 часа.

Едновременното приложение на HIV-протеазния инхибитор саквинавир, който е инхибитор на CYP3A4 в състояние на равновесие (1200 mg три пъти дневно) и силденафил (100 mg еднократна доза) е довело до повишение със 140% на C<sub>max</sub> на силденафил и с 210% на AUC на силденафил. Силденафил не е оказал влияние върху фармакокинетиката на саквинавир (вж. точка 4.2). Очаква се, че по-мощни инхибитори на CYP3A4, като кетоконазол и итраконазол, биха имали по-голям ефект.

Когато еднократна доза от 100 mg силденафил е приложена с еритромицин, специфичен инхибитор на CYP3A4 в състояние на равновесие (500 mg двукратно дневно в продължение на 5 дни), системната експозиция на силденафил се е повишила със 182% (AUC). При здрави мъже доброволци не е наблюдаван ефект на азитромицин (500 mg дневно за 3 дни) върху AUC, C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>, елиминационната константа или последващия полуживот на силденафил, или неговия основен метаболит в циркулацията. Циметидин (800 mg), инхибитор на цитохром P<sub>450</sub> и неспецифичен инхибитор на CYP3A4, предизвиква нарастване с 56% на плазмените



концентрации на силденафил при едновременно приложение със силденафил (50 mg) при здрави доброволци.

Сокът от грейпфрут е слаб инхибитор на метаболизма на CYP3A4 в чревната стена и може да доведе до умерено повишаване на плазмените нива на силденафил.

Бионаличността на силденафил не се повлиява от еднократни дози антиацид (магнезиев хидроксид/алуминиев хидроксид).

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 съпътстващо лечение с продукти от групата на инхибиторите на CYP2C9 (като толбутамид, варфарин, фенитоин), CYP2D6 (като селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина, трициклични антидепресанти), тиазидни и други подобни диуретици, бримкови и калий-съхраняващи диуретици, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, калциеви антагонисти, бета-адренорецепторни антагонисти или индуктори на CYP450 метаболизма (като рифампицин, барбитурати).

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

#### Ефекти на силденафил върху други лекарствени продукти

##### *Проучвания in vitro*

Силденафил е слаб инхибитор на цитохром P<sub>450</sub> изоензимите 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 (IC<sub>50</sub> > 150 μM). Като се има предвид, че след прием на силденафил в препоръчителните дози пиковите плазмени концентрации са приблизително 1 μM, малко вероятно е ПОТЕНЗА да повлияе клирънса на субстратите на тези изоензими.

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

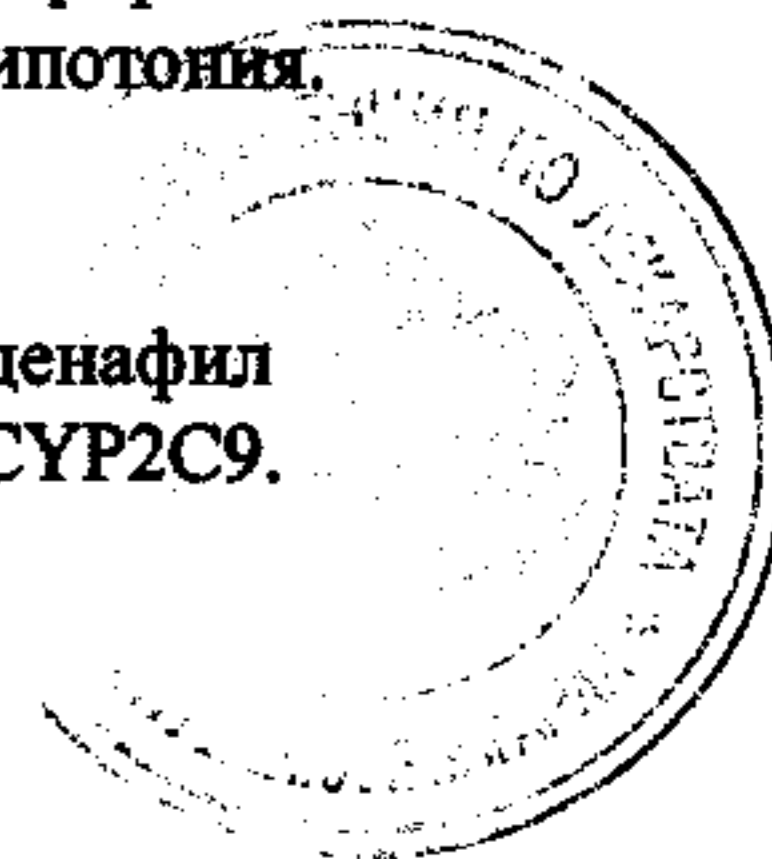
##### *Проучвания in vivo*

В съответствие с неговите известни ефекти върху пътя на азотен оксид/цГМФ (вж. точка 5.1) е установено, че силденафил потенцира хипотензивните ефекти на нитратите и поради това едновременното му приложение с донори на азотен оксид или нитрати под каквато и да е форма е противопоказано (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение на силденафил на пациенти, които приемат алфа-блокери може да доведе до симптоматична хипотония при някои чувствителни индивиди. Най-голяма вероятност това да се прояви съществува през първите 4 часа след приема на силденафил (вж. точки 4.2 и 4.4). В три специфични проучвания за лекарствени взаимодействия алфа-блокертът 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 простатата (ДХП), стабилизирани на терапия с доксазозин.

В тези изпитвани популации е било наблюдавано средно допълнително понижаване на кръвното налягане в легнало положение съответно от 7/7 mmHg, 9/5 mmHg и 8/4 mmHg и средно допълнително понижаване на кръвното налягане в изправено положение съответно от 6/6 mmHg, 11/4 mmHg и 4/5 mmHg. Когато силденафил и доксазозин са били приложени едновременно на пациенти, стабилизирани на терапия с доксазозин, са били регистрирани редки съобщения за пациенти, които са получили симптоматична ортостатична хипотония. Тези съобщения включват виене на свят и замаяност, но не и синкоп.

Не са установени значими взаимодействия при едновременно приложение на силденафил (50 mg) с толбутамид (250 mg) или варфарин (40 mg), които се метаболизират от CYP2C9.



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

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

Следните класове антихипертензивни лекарства: диуретици, бета-блокери, АСЕ инхибитори, ангиотензин II антагонисти, антихипертензивни лекарствени продукти (вазодилатори и централно действащи), блокери на адренергичните неврони, блокери на калциевите канали и алфа-адренорецепторни блокери, не са показали различен профил на нежеланите лекарствени реакции при пациенти, приемащи силденафил в сравнение с плацебо. В специфично проучване за лекарствено взаимодействие, при което силденафил (100 mg) е бил приложен на пациенти с хипертония едновременно с амлодипин е настъпило допълнително понижаване на систолното кръвно налягане с 8 mmHg. Съответното допълнително понижаване на диастолното кръвно налягане е било 7 mmHg. Тези допълнителни понижавания на кръвното налягане са били от сходна величина с наблюдаваните при самостоятелно приложение на силденафил при здрави доброволци (вж. точка 5.1).

Силденафил (100 mg) не е повлиял стационарната фармакокинетика на HIV-протеазните инхибитори, саквинавир и ритонавир, които са субстрати на CYP3A4.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

ПОТЕНЗА не е показан за употреба при жени.

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

#### 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 изпитвания със силденафил са съобщени замаяност и нарушено зрение, пациентите трябва да знаят как реагират на ПОТЕНЗА, преди шофиране или работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Резюме на профила на безопасност

Профилът на безопасност на силденафил се основава на 8691 пациенти, които са получавали препоръчителния дозов режим в 67 плацебо-контролирани клинични проучвания, проведени със силденафил таблетки. Най-често съобщаваните нежелани реакции в клинични проучвания сред пациентите, лекувани със силденафил са били главоболие, зачервяване, диспепсия, зрителни нарушения, назална конгестия, замаяност и нарушение в цветното зрение.

От постмаркетингово наблюдение са събирани данни за нежелани реакции на силденафил таблетки, които покриват приблизителен период от > 9 години. Тъй като не всички нежелани реакции са съобщени на притежателя на разрешението за употреба и са включени в базата данни за безопасността, честотата на тези реакции не може да се определи надеждно.

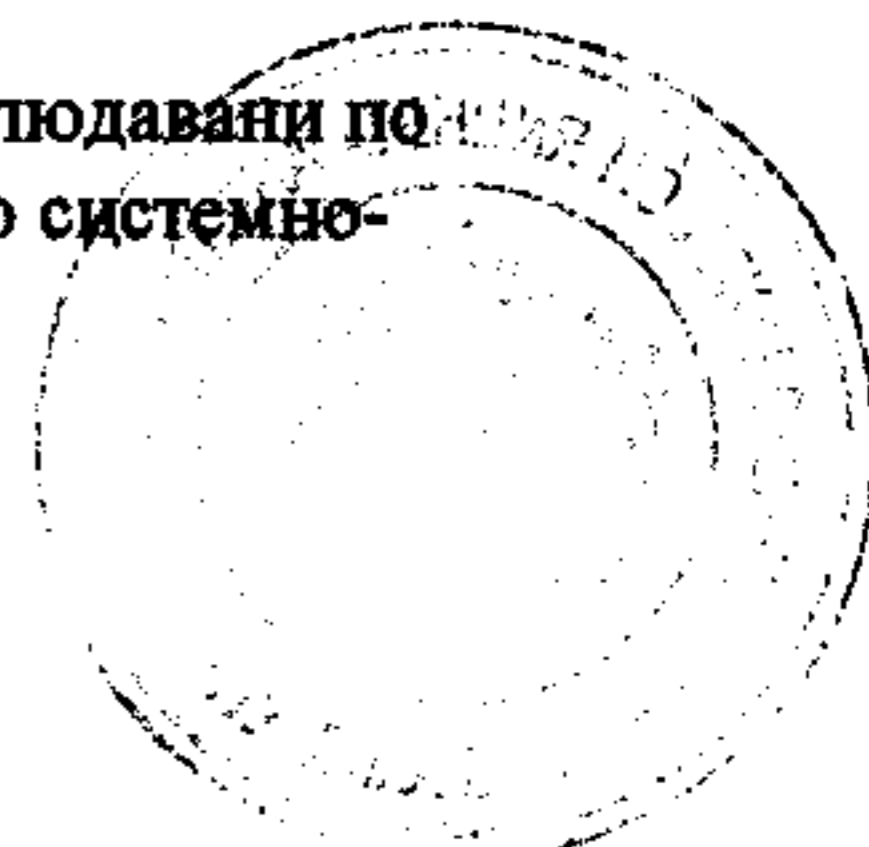
##### Таблично представяне на нежеланите реакции

В таблицата по-долу всички клинично значими нежелани реакции, които са наблюдавани по време на клиничните изпитвания с честота по-голяма от плацебо, са изброени по системно-органен клас и честота:

Много чести ( $\geq 1/10$ ),

Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ),

Нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ),



Редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ),

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

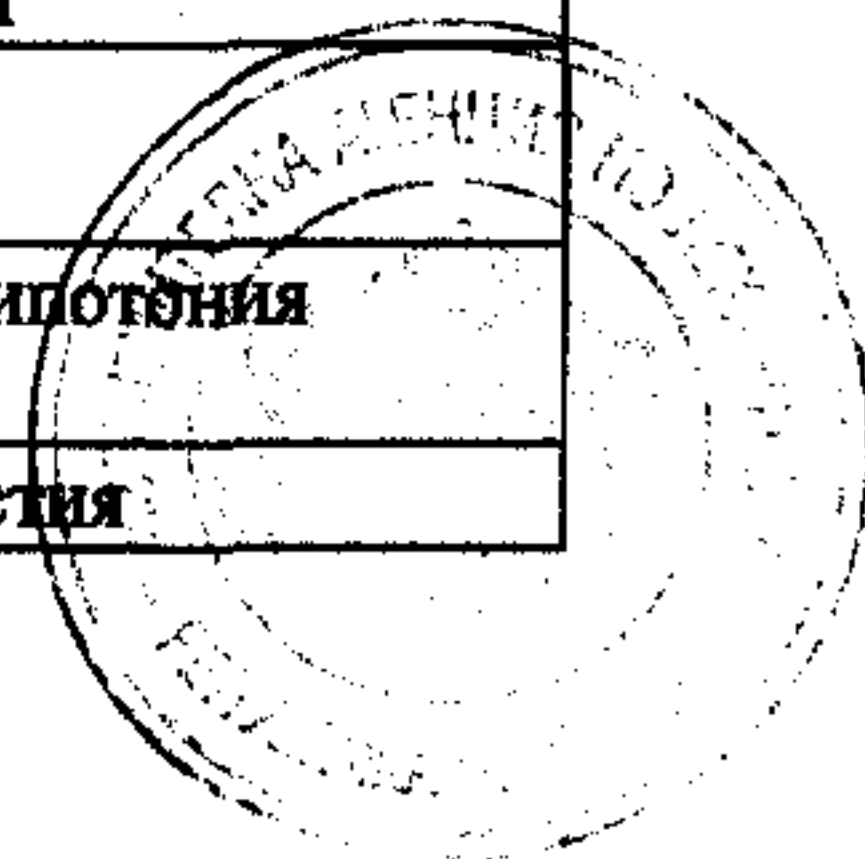
В допълнение, честотата на клинично значимите нежелани лекарствени реакции, съобщени от постмаркетинговия период, е включена като неизвестна.

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 тази на плацебо в контролирани клинични проучвания със силденафил таблетки и клинично значими нежелани реакции, съобщени през постмаркетинговия период на наблюдение

<i>Системно-органен клас</i>	<i>Честота</i>	<i>Нежелана реакция</i>
Нарушения на имунната система	Редки	Реакции на свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Чести	Замаяност
	Нечести	Сънливост, хипоестезия
	Редки	Мозъчно-съдов инцидент, синкоп
	С неизвестна честота	Транзиторна исхемична атака, гърч, рецидив на гърч
Нарушения на очите	Чести	Зрителни нарушения, нарушение в цветното зрение
	Нечести	Конюнктивални нарушения, очни нарушения, нарушения в слъзоотделянето, други нарушения на очите
	С неизвестна честота	Неартериитна предна исхемична оптична невропатия (НПИОН), ретинална съдова оклузия, нарушение в зрителното поле
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Вертиго, шум в ушите
	Редки	Глухота*
Сърдечни нарушения	Нечести	Палпитации, тахикардия
	Редки	Миокарден инфаркт, предсърдно мъждене
	С неизвестна честота	Камерна аритмия, нестабилна стенокардия, внезапна сърдечна смърт
Съдови нарушения	Чести	Зачервяване
	Редки	Хипертония, хипотония
Респираторни, гръдни и	Чести	Назална конгестия



медиастинални нарушения	Редки	Епистаксис
	Чести	Диспепсия
Стомашно-чревни нарушения	Нечести	Повръщане, гадене, сухота в устата
	Нечести	Кожен обрив
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	С неизвестна честота	Синдром на Stevens-Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN)
	Нечести	Миалгия
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	С неизвестна честота	Приапизъм, удължена ерекция
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Гръдна болка, умора
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Нечести	Ускорена сърдечна честота
Изследвания		

\* Нарушения на ухото: Внезапна глухота. Внезапно намаление или загуба на слуха е съобщена в малък брой случаи при постмаркетингови и клинични изпитвания при употребата на всички инхибитори на ФДЕ5, включително силденафил.

#### 4.9 Предозиране

В проучвания с доброволци, които са приемали еднократна доза до 800 mg силденафил таблетки, нежеланите реакции са били подобни на тези, наблюдавани при по-ниски дози, но честотата и тежестта са били повишени. Дози от 200 mg не са довели до повишение на ефикасността, но честотата на нежеланите реакции (главоболие, зачервяване, замаяност, диспепсия, назална конгестия, нарушено зрение) е нараснала.

В случаите на предозиране стандартните поддържащи мерки трябва да бъдат адаптирани към конкретните нужди. Не се очаква хемодиализата да ускори клирънса на силденафил, тъй като той се свързва във висока степен с плазмените протеини и не се елиминира с урината.

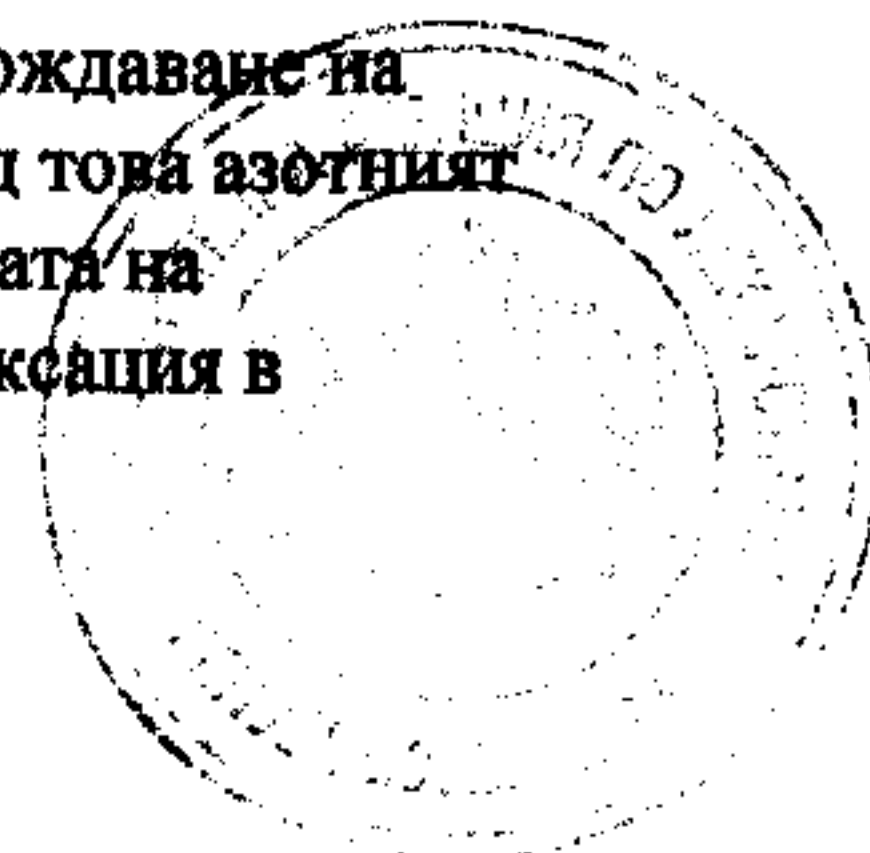
## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

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

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

Физиологичният механизъм, отговорен за ерекцията на пениса, включва освобождаване на азотен оксид (NO) в кавернозните тела по време на сексуална стимулация. След това азотният оксид активира ензима гуанилат циклаза, в резултат на което се повишават нивата на цикличния гуанозин монофосфат (цГМФ), а това води до гладкомускулна релаксация в кавернозните тела и позволява притока на кръв към тях.





Силденафил е мощен и селективен инхибитор на цГМФ-специфичната фосфодиестераза тип 5 (ФДЕ5) в кавернозните тела, 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 в тази тъкан. Когато е активиран пътът NO/цГМФ, както става при сексуална стимулация, инхибирането на ФДЕ5 от силденафил води до повишаване на нивата на цГМФ в корпус кавернозум. Поради това е необходима сексуална стимулация, за да може силденафил да осъществи своите очаквани благоприятни фармакологични ефекти.

Изследванията *in vitro* показват, че силденафил е селективен за ФДЕ5, която участва в процеса на ерекция. Неговият ефект е по-мощен върху ФДЕ5, отколкото върху другите известни фосфодиестерази. Той е 10-кратно по-селективен отколкото за ФДЕ6, която участва в процеса на фототрансдукция в ретината. При максимални препоръчителни дози селективността му е 80-кратно по-висока отколкото е за ФДЕ1 и над 700 пъти по-висока отколкото е за ФДЕ2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 и 11. По-специално силденафил има над 4000 пъти по-голяма селективност за ФДЕ5, отколкото за ФДЕ3, цАМФ-специфичната фосфодиестеразна изоформа, която участва в контрола на сърдечния контрактилитет.

Две клинични проучвания са били специално разработени със силденафил таблетки, за да се направи оценка на времето след приема, което е необходимо на силденафил, за да се получи ерекция в отговор на сексуална стимулация. В проучване с плетизмография на пениса (RigiScan) при пациенти, приемали лекарството на гладно, средното време до поява на ефекта при тези пациенти, които са получили ерекция с 60% ригидност (достатъчна за осъществяване на полов акт) е било 25 минути (между 12-37 минути). В отделно проучване с RigiScan, 4-5 часа след приема на силденафил все още е било възможно да се получи ерекция в отговор на сексуална стимулация.

Силденафил предизвиква леки и преходни понижения на кръвното налягане, което в повечето случаи протича без да се прояви клинично. Средното максимално понижение на систолното кръвно налягане в легнало положение след перорално приложение на 100 mg силденафил е било 8,4 mmHg. Съответната промяна в диастолното кръвно налягане в легнало положение е била 5,5 mmHg. Тези понижения на кръвното налягане са в съответствие със съдоразширяващите ефекти на силденафил, вероятно поради повишението на нивата на цГМФ в гладката мускулатура на съдовете.

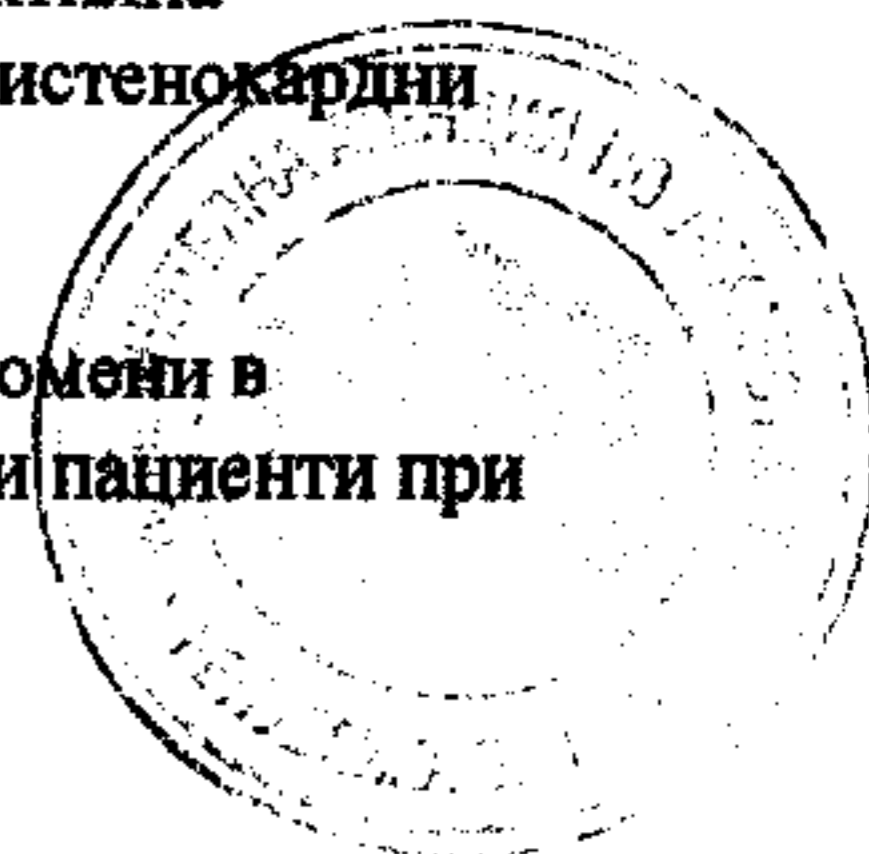
Единични перорални дози на силденафил таблетки до 100 mg при здрави доброволци не предизвикват клинично значими промени в ЕКГ.

В проучване върху хемодинамичните ефекти на еднократна перорална доза от 100 mg силденафил таблетки при 14 пациенти с тежка исхемична болест на сърцето (ИБС) (> 70% стеноза на поне една коронарна артерия), средните стойности на систолното и диастолното кръвно налягане в състояние на покой са се понижали съответно със 7% и 6% спрямо изходните стойности. Средното систолно белодробно налягане се е понижило с 9%.

Силденафил не е оказал влияние върху сърдечния дебит и не е нарушил кръвотока през стеснените коронарни артерии.

Не са били демонстрирани клинично значими разлики по отношение на времето до поява на лимитираща стенокардия при употреба на силденафил спрямо плацебо в двойно-сляпо, плацебо-контролирано изпитване с тест с натоварване, при 144 пациенти с еректилна дисфункция и хронична стабилна стенокардия, които са приемали редовно антистенокардни лекарства (с изключение на нитрати).

Един час след прием на доза от 100 mg са били установени леки и преходни промени в способността за различаване на цветовете (синьо/зелено), изследвана при някои пациенти при



прилагане на теста за разграничаване на 100 цветни отгънка на Farnsworth-Munsell, като 2 часа след приема на лекарствения продукт ефектите не се откриват. Предполагаемият 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 проучване при пациенти с доказана ранна възрастово-обусловена дегенерация на макулата ( $n = 9$ ) силденафил (еднократна доза от 100 mg) не е предизвикал значителни промени в проведените зрителни тестове (зрителна острота, решетка на Amsler, цветова дискриминация на симулирана пътна светлинна сигнализация, Хъмфри периметър и фотострес).

Не е било установено повлияване на подвижността или морфологията на сперматозоидите след прием на еднократни перорални дози от 100 mg силденафил при здрави доброволци.

#### Допълнителна информация за клинични изпитвания

В клинични изпитвания силденафил таблетки са били прилагани на повече от 8000 пациенти на възраст 19-87 години. Следните групи пациенти са били представени в изпитванията: 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 стълб (0,6%), депресия (5,2%), трансуретрална резекция на простатата (3,7%), радикална простатектомия (3,3%). Следните групи не са били достатъчно представени или са били изключени от клиничните изпитвания: 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, които съобщават, 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 сходна с тази при плацебо.

За всички изпитвания процентът на пациентите, които съобщават за подобрене вследствие на 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%), исхемична болест на сърцето (69%), хипертония (68%), трансуретрална резекция на простатата (ТУРП) (61%), радикална простатектомия (43%), травма на гръбначния мозък (83%), депресия (75%). Безопасността и ефикасността на силденафил са се запазили в дългосрочни проучвания.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

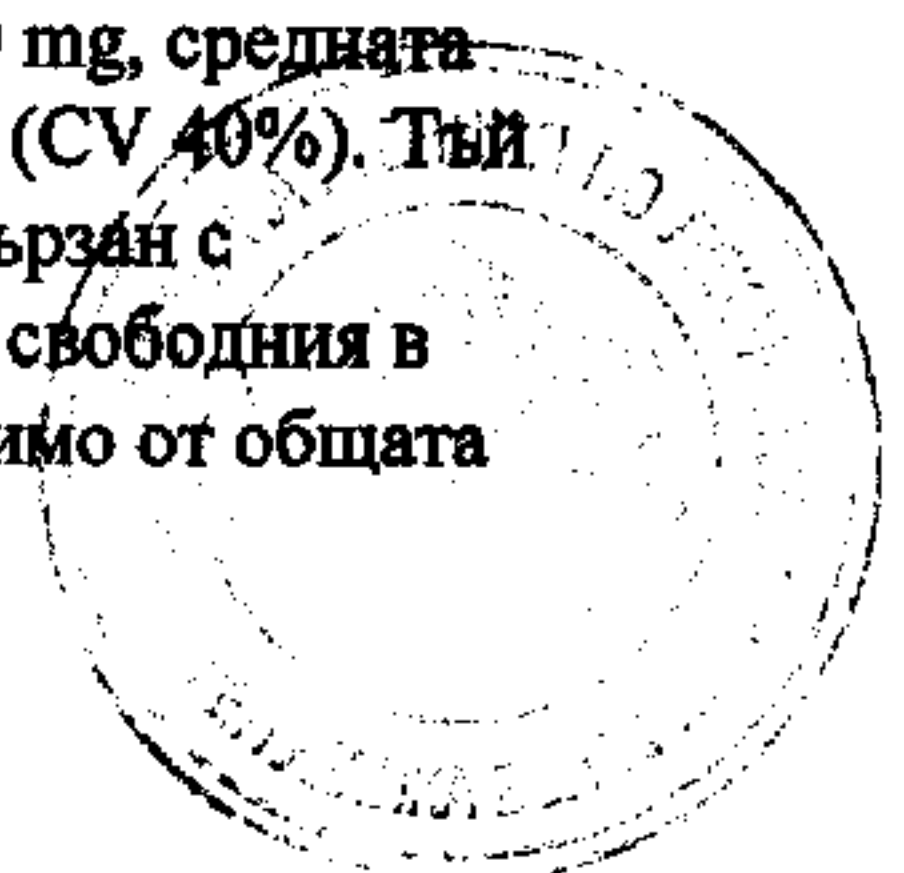
### Абсорбция

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%).

Когато силденафил се приема с храна, скоростта на абсорбция намалява със средно забавяне на  $t_{max}$  от 60 минути и средно понижение на  $C_{max}$  с 29%.

### Разпределение

Средният обем на разпределение в равновесно състояние ( $V_d$ ) на силденафил е 105 l, което е показателно за тъканно разпределение. 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 протеини в 96%, това води до средна максимална концентрация на свободния в плазмата силденафил от 18 ng/ml (38 nM). Свързването с протеините е независимо от общата лекарствена концентрация.



При здрави доброволци, получаващи силденафил таблетки (100 mg еднократна доза), по-малко от 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 микrozоми CYP3A4 (главен път) и CYP2C9 (второстепенен път). Основният циркулиращ метаболит се получава чрез N-деметиране на силденафил.

Този метаболит има профил на фосфодиестеразна селективност, подобен на силденафил и *in vitro* активност по отношение на ФДЕ5 приблизително 50% от тази на изходното лекарство. Плазмените концентрации на този метаболит са приблизително 40% от тези на силденафил. N-деметил метаболитът се метаболизира допълнително с терминален полуживот от приблизително 4 часа.

#### Елиминиране

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

#### Линейност/нелинейност

След перорален прием на силденафил стойностите на AUC и  $C_{max}$  нарастват пропорционално на дозата в препоръчаните дозови граници (25-100 mg).

#### Фармакокинетика при специални популации

##### *Пациенти в старческа възраст*

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

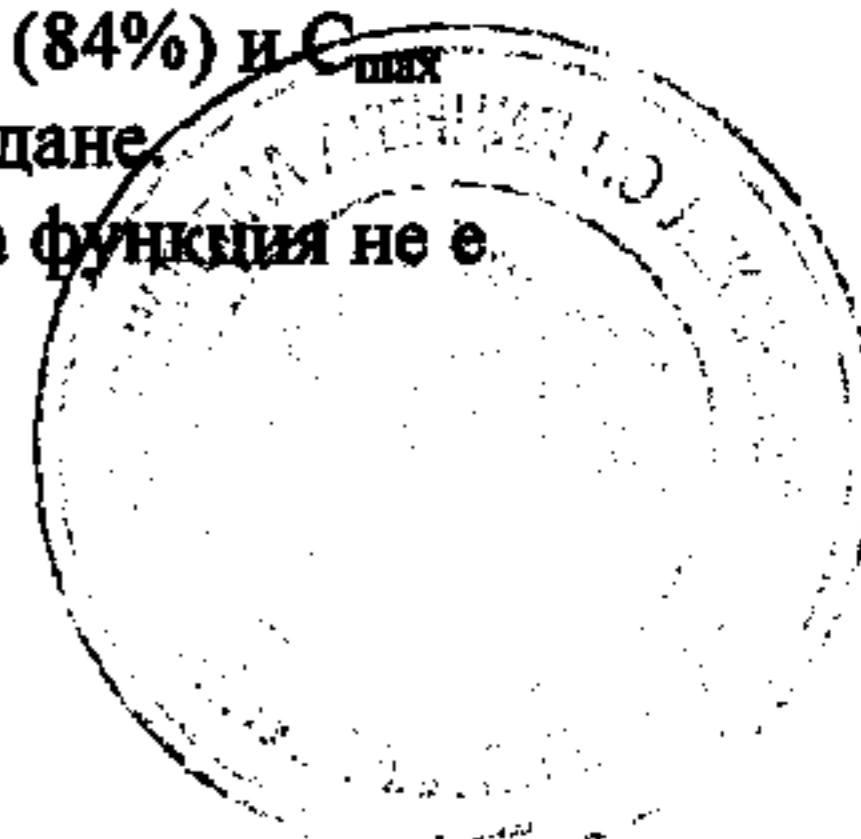
##### *Бъбречна недостатъчност*

При доброволци с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс = 30-80 ml/min) фармакокинетиката на силденафил е непроменена след прием на еднократна перорална доза от 50 mg. Средните стойности на AUC и  $C_{max}$  на N-деметил метаболита са нараснали съответно със 126% и 73% в сравнение със съответни по възраст доброволци без бъбречно увреждане. Въпреки това, поради високата вариабилност между отделните пациенти тези разлики не са статистически значими. При доброволци с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min), клирънсът на силденафил е бил намален, което води до средно нарастване на AUC и  $C_{max}$  съответно със 100% и 88%, в сравнение със съответни по възраст доброволци без бъбречно увреждане. В допълнение, стойностите на AUC и  $C_{max}$  на N-деметил метаболита са значително увеличени, съответно със 79% и 200%.

##### *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 повишаване на AUC (84%) и  $C_{max}$  (47%) в сравнение със съответни по възраст доброволци без чернодробно увреждане. Фармакокинетиката на силденафил при пациенти с тежко увредена 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, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Полакрилин калий

Калиев хидроксид (за регулиране на рН) или

Хлороводородна киселина (за регулиране на рН)

Магнезиев стеарат

Силициев диоксид, колоиден безводен

Аспартам (Е951)

Кроскармелоза натрий

Ментов аромат, състоящ се от малтодекстрин, модифицирано нишесте Е1450 и ментово масло

Лактоза монохидрат

Повидон К-30

### **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 светлина.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Прозрачни PVC/PCFЕ-алуминий блистери.

Опаковки от 1, 2, 4, 8 или 12 таблетки за дъвчене.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

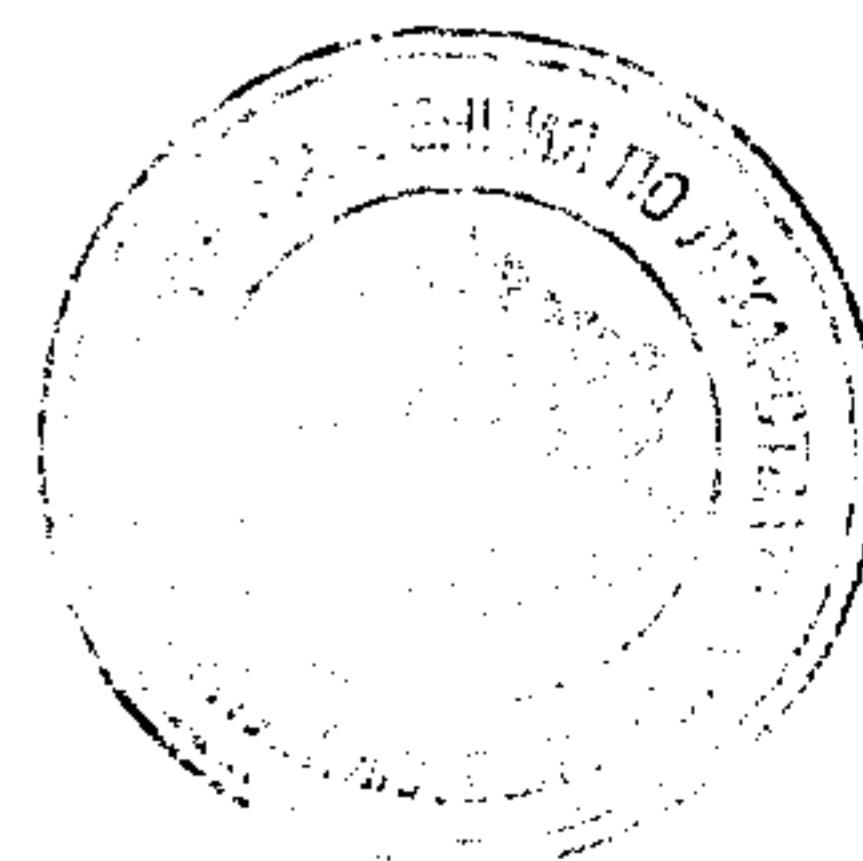
Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Alvogen IРCo S.àr.l

5, rue Heienhaff, L-1736 Senningerberg

Люксембург



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

№ П-22016

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

05.2013

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

{ММ/ГГГГ}

