

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ПОТЕНЗА 100 mg таблетки за дъвчене
POTENZA 100 mg chewable tablets

20130158

BG/MK/MP-52287

04. 11. 2020

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка за дъвчене съдържа 100 mg силденафил цитрат (sildenafil citrate), еквивалентен на 100 mg силденафил (sildenafil) .

Помощни вещества с известно действие

Всяка таблетка съдържа 8.60 mg аспартам (E951) и 281.83 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 "100" от едната страна, с диаметър 11,8 x 11,6±0.2 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Потенза е показан за приложение при възрастни 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

Употреба при възрастни

Препоръчителната доза е 50 mg, която се приема при необходимост, приблизително един час преди сексуалния акт..

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).

Не са налични таблетки Потенза от 25 mg. За дозировки, които не могат да се постигнат с таблетки за дъвчене Потенза, могат да се използват и други лекарствени продукти, съдържащи силденафил, достъпни на пазара.

Специални популации

Старческа възраст

Не са необходими корекции на дозата при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години).

Бъбречно увреждане



Препоръките за дозиране, описани 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 ефикасността 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 (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 постепенно до 50 mg или до 100 mg според нуждите.

Педиатрична популация

Потенза 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 СYP3A4 трябва да се обмисли прилагането на начална доза от 25 mg (вж. точка 4.5).

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 перорална употреба.

Таблетките трябва да се дъвчат преди преглъщане.

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.

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 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.

Сърдечносъдови рискови фактори

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 силденафил, 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 силденафил без сексуална активност. Не е възможно да се определи дали инцидентите са свързани пряко с тези или други фактори.

Приапизъм

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).

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 зрително увреждане, трябва да спрат приема на Потенза 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 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 на 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.

Ефект върху кървенето

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.

Жени

Потенза не е показан за употреба при жени.

Помощни вещества

Потенза съдържа аспартам. Аспартам се хидролизира в стомашно-чревния тракт при перорален прием. Един от основните продукти на хидролиза е фенилаланин. Може да окаже вредно въздействие при хора с фенилкетонурия.

Потенза съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени състояния, като галактозна непоносимост, лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 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 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 P₄₅₀ в състояние на равновесие (500 mg два пъти дневно) и силденафил (100 mg еднократна доза) води до нарастване с 300% (4-кратно) на C_{max} 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 P₄₅₀. 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_{max} 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 кетоназол 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_{max}, t_{max}, елиминационната константа или последващия полуживот на силденафил, или неговия основен метаболит в циркулацията. Циметидин (800 mg), инхибитор на цитохром P₄₅₀ 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). 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.



Ефекти на силденафил върху други лекарствени продукти

Проучвания in vitro

Силденафил е слаб инхибитор на цитохром P₄₅₀ изоензимите 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 (IC₅₀ > 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).

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 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 понижение на кръвното налягане в легнало положение съответно от 7/7 mmHg, 9/5 mmHg и 8/4 mmHg и средно допълнително понижение 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 кръвене, 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 понижение на систоличното кръвно налягане с 8 mmHg. Съответното допълнително понижение на диастоличното кръвно налягане е било 7 mmHg. Тези допълнителни понижения 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.

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

Потенза 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 значими нежелани лекарствени 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

Потенза може да има незначително влияние 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 е базиран на 9570 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, замаяване, гадене, горещи вълни, зрителни нарушения, цианопсия и замъглено зрение.

От постмаркетингово наблюдение са събирани данни за нежелани реакции, които покриват приблизителен период от > 10 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).



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 и клинично значими нежелани реакции, съобщени през постмаркетинговия период на наблюдение

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 инфекстации			Ринит	
Нарушения на имунната система			Свръхчувстви- телност	
Нарушения на нервната система	Главобо- лие	Замайване	Сънливост, Хипоестезия	Мозъчно-съдов инцидент, Транзиторна ишемична атака, Гърч,* Рецидивиращи гърчове,* Синкоп
Нарушения на очите		Разстройства на цветното зрение**, Зрителни нарушения, Замъглено Зрение	Нарушения на сълзоотделяне- то***, Болка в очите, Фотофобия, Фотопсия, Очна хиперемия, Засилено възприемане на светлината, Конюнктивит	Неартериитна предна ишемична оптична невропатия (НАИОН),* Ретинална съдова оклузия,* Ретинален кръвоизлив, Артериоскле- ротична ретинопатия, Нарушения на ретината, Глаукома, Нарушения на зрителното поле, Диплопия, Намалена зрителна острота, Миопия, Астенопия, Мъглявини в стъкловидното тяло, Нарушения на ириса, Мидриаз, Виждане на ореоли около светлинни източници, Едем на окото.



				Подуване на окоото, Нарушение на окоото, 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
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Обрив	Синдром на Stevens-Johnson (SJS),* Токсична епидермална некролиза (TEN)*
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителна- та тъкан			Миалгия, Болки в крайниците	
Нарушения на бъбреците и			Хематурия	



пикочните пътища				
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.: +359 28903417

уебсайт: www.bda.bg

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: 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 естествените 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.

Фармакодинамични 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.

Клинична ефикасност и безопасност

Две клинични проучвания са били специално разработени, 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 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 понижили 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.

В двойнослепо, 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

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 оттенъка 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 (виж точка 4.6).

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 подобрение 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.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтния лекарствен продукт, съдържащ силденафил 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. 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 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 (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-дезметил 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).

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-дезметил 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-дезметил метаболита са нараснали съответно с до 126% и до 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-дезметил метаболита са значително увеличени, 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 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 и токсичност за развитието.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Полакрилин калий
Силициев диоксид, колоиден безводен
Лактоза монохидрат
Повидон К-30
Аспартам (Е951)
Кроскармелоза натрий
Ментов аромат (състоящ се от малтодекстрин, модифицирано нишесте и ментово масло)
Магнезиев стеарат
Калиев хидроксид (за регулиране на рН) или
Хлороводородна киселина (за регулиране на рН)

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/PCTFE-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 IPCo S.à.r.l
5, rue Heienhaff, L-1736 Senningerberg
Люксембург

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен номер 20130158

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

Дата на първо разрешаване 05.2013
Дата на подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

07.2020

