

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

СИЛДЕН 100 mg филмирани таблетки
SILDEN 100 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Приложение 1

20090 723

BG/H4/Mb-55326

24-01-2010

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа активно вещество силденафил цитрат (sildenafil citrate), екв. на 100 mg силденафил (sildenafil).

Помощно вещество с известно действие: лактозаmonoхидрат.

За пълния списък на помощните вещества, виж точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Силден 100 mg са продълговати, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с делителна черта от двете страни, дължина 16 mm, ширина 8 mm, със син цвят, без мириз.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на еректилна дисфункция, която представлява неспособност за постигане или задържане на ерекция на пениса, достатъчна за задоволителен сексуален акт.

За да бъде ефективна терапията със Силден е необходима сексуална стимулация.

4.2 Дозировка и начин на приложение

За перорална употреба.

Приложение при възрастни:

Препоръчителната доза е 50 mg, която се приема при нужда приблизително 1 час преди сексуалния акт. В зависимост от ефекта и поносимостта дозата може да бъде повишена до 100 mg или понижена до 25 mg. Максимална дневна доза - 100 mg. Максималната препоръчителна честота на приемане е веднъж дневно. При прием на Силден по време на хранене настъпването на ефекта може да бъде забавено в сравнение с приема на гладно (вж. точка 5.2).

Употреба при пациенти в напреднала възраст:

Корекции на дозата не са необходими.

Приложение при пациенти с нарушена бъбречна функция:

Препоръките за дозиране в раздел "Приложение при възрастни" са валидни при пациенти с леко до умерено нарушение на бъбречната функция (креатининов клирънс = 30–80 ml/min). При пациенти с тежки бъбречни нарушения (креатининов клирънс < 30 ml/min) клирънсът на силденафил е намален, поради което се препоръчва първоначална доза от 25 mg. В зависимост от ефекта и поносимостта дозата може да бъде повишена до 50 mg или 100 mg.

Приложение при пациенти с нарушена чернодробна функция:



При пациенти с чернодробни нарушения (напр. цироза) клирънсът на силденафил е намален, поради което първоначално се прилага доза от 25 mg. В зависимост от ефекта и поносимостта дозата може да бъде повишена до 50 mg или 100 mg.

Приложение при деца:

Силден не е показан за приложение при деца под 18-годишна възраст.

Приложение при пациенти на лечение с други лекарства:

С изключение на ритонавир, за който не се препоръчва едновременна употреба със силденафил (вж. точка 4.4), при пациенти, на едновременно лечение с CYP3A4 инхибитори (вж. точка 4.5), първоначално се препоръчва доза от 25 mg.

За намаляване на риска от поява на ортостатична хипотония при пациенти на лечение с алфа-блокери е необходимо предварително достигане на стабилизация на хемодинамиката при тях преди започване на прием на силденафил. Трябва да се обмисли започване на лечението със силденафил с доза от 25 mg.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- В съответствие с неговите известни ефекти върху пътя азотен окис/цикличен гуанозин монофосфат (cGMP) (вж. точка 5.1), силденафил потенцира хипотензивните ефекти на нитратите. Едновременното му приложение с донори на азотен окис (като амил нитрат) или нитрати под каквато и да е форма е противопоказано.
- Средствата за лечение на еректилната дисфункция, включително силденафил, не трябва да се прилагат при мъже, на които не се препоръчва сексуална активност (например, пациенти с тежки сърдечно-съдови нарушения като нестабилна стенокардия или тежка сърдечна недостатъчност).
- Силден е противопоказан при пациенти с анамнеза за загуба на зрението на единото око поради неартериитна предна исхемична оптична невропатия (НАИОН), независимо дали тези епизоди са били свързани или не с предходно излагане на ФДЕ5 инхибитор (вж. точка 4.4).
- Безопасността на силденафил не е проучена и следователно употребата му е противопоказана при следните подгрупи пациенти: с тежко чернодробно увреждане, хипотензия (артериално налягане < 90/50 mm Hg), 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 лечение със силденафил е необходимо снемане на анамнеза и физикален статус за диагностициране на еректилната дисфункция и определяне на възможните подлежащи причини.

Сърдечносъдови рискови фактори

- Преди започване на каквато и да е терапия на еректилна дисфункция е необходимо да се оцени сърдечно-съдовия статус на пациента, тъй като съществува степен на сърдечен риск, свързан със сексуалната активност. Силденафил притежава съдоразширяващи свойства, водещи до леко и преходно понижение на артериалното налягане (вж. точка 5.1). Преди предписване на силденафил е необходимо внимателно да се прецени дали пациенти с определени съществуващи заболявания биха могли да се повлият неблагоприятно от вазодилатиращите ефекти на силденафил, особено в комбинация със сексуална активност. Повищена чувствителност към вазодилататори се наблюдава при пациенти с обструкция на левокамерния изходен тракт (например аортна стеноза, хипертрофична обструктивна кардиомиопатия) и при рядко



срещания синдром на множествена системна атрофия, проявяващ се с тежко нарушен контрол на артериалното налягане от страна на вегетативната нервна система.

- Силденафил потенцира хипотензивния ефект на нитратите (вж. точка 4.3).
- От постмаркетингови наблюдения има данни за сериозни сърдечно-съдови инциденти, като миокарден инфаркт, нестабилна стенокардия, внезапна сърдечна смърт, камерни аритмии, хеморагичен инсулт, преходно нарушение на мозъчното кръвообращение, хипертония и хипотония, съвпадащи по време с употребата на силденафил. При повечето пациенти има данни от анамнезата за сърдечно-съдови рискови фактори. Инцидентите, за които се съобщава, са настъпили по време на или скоро след сексуална активност, а някои са възникнали скоро след приема на силденафил без сексуална активност. Не е възможно да бъде определено дали тези инциденти са свързани пряко с горните или други фактори.

Приапизъм

- Средствата за лечение на еректилната дисфункция, включително силденафил, трябва да се прилагат с внимание при пациенти с анатомична деформация на пениса (като ангулация, кавернозна фиброза или болест на Peugonie) или при пациенти със състояния, които може да предразполагат към приапизъм (като сърповидно-клетъчна анемия, мултиплел миелом или левкемия).
- В постмаркетинговия период има съобщения за продължителна ерекция и приапизъм при прием на силденафил. В случай на ерекция, която продължава повече от 4 часа, пациентът трябва незабавно да потърси лекарска помощ. Ако приапизма 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 друго лечение на еректилна дисфункция

- Безопасността и ефективността на комбинациите на силденафил с ФДЕ5 инхибитори, с медицински продукти за лечение на белодробна артериална хипертония (БАХ), съдържащи силденафил (REVATIO) или с други средства за лечение на еректилна дисфункция не са проучени. Поради това прилагането на такива комбинации не се препоръчва.

Ефекти върху зрението

- Има данни за зрителни нарушения и случаи на неартериитна предна исхемична оптична невропатия във връзка с прием на силденафил и други ФДЕ5 инхибитори (вж. точка 4.8). Случаи на неартериитна исхемична оптична невропатия са рядко състояние, докладвани са спонтанно и в клинично проучване във връзка с прием на силденафил и други ФДЕ 5 инхибитори (вж. точка 4.8). Пациентът трябва да бъде посъветван, че в случай на внезапна појава на зрителни нарушения приемът на Силден се преустановява и незабавно да се консултира с лекар (вж. точка 4.3).

Едновременна употреба с ритонавир

- Едновременната употреба на силденафил и ритонавир не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Едновременна употреба с алфа-блокери

- При чувствителни пациенти, провеждащи лечение с алфа-блокери и силденафил едновременно е възможно развитие на симптоматична хипотония (вж. точка 4.5), която принципно се проявява през първите 4 часа след прием на силденафил. Необходимо е пациентите на терапия с алфа-блокери да бъдат със стабилна хемодинамика преди започване на лечение със силденафил, за да се намали възможността за развитие на ортостатична хипотония. При тази група пациенти първоначално се прилагат 25 mg силденафил (вж. точка 4.2). В допълнение, лекарите трябва да посъветват пациентите какво да правят в случай на появява на симптоми на ортостатична хипотония.

Ефект върху кървенето

- Проучвания върху човешки тромбоцити показват, че силденафил потенцира



антиагрегатните свойства на натриев нитропрусид.

- Липсва информация за безопасната употреба на силденафил при пациенти с нарушения на кръвосъсирването или активна пептична язва. Следователно, силденафил трябва да бъде приложен при такива пациенти само след внимателна преценка на съотношението полза-риск.

- В състава на продукта се съдържа лактозаmonoхидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, лактазен дефицит на Lapp или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат лекарството.

Жени

- Силден не е показан за употреба при жени.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху силденафил

Проучвания in vitro:

Метаболизъмът на силденафил се осъществява с помощта на изоензимите 3A4 (основен път) и 2C9 (второстепенен път) на цитохром P450 (CYP). Инхибиторите на тези изоензими могат да понижат клирънса на силденафил.

Проучвания in vivo:

Популационният фармакокинетичен анализ на данните от клинични проучвания показва понижен клирънс на силденафил при едновременно приложение с инхибитори на CYP3A4 (като кетоконазол, еритромицин, циметидин). Въпреки, че не е било наблюдавано повишаване на честотата на нежеланите реакции при тези пациенти, когато силденафил се прилага едновременно с инхибитори на CYP3A4, първоначалната доза трябва да бъде 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) води до повишаване 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 концентрации на силденафил все още са около 200 ng/ml в сравнение с нивата от 5 ng/ml при самостоятелен прием на силденафил. Това потвърждава изразените ефекти на ритонавир върху широк кръг субстрати на P450.

Силденафил не оказва 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 превиши 25 mg в рамките на 48 часа.

Едновременният прием на HIV-протеазния инхибитор саквинавир, който е инхибитор на CYP3A4, след достигане на равновесни концентрации (1 200 mg 3 пъти дневно) и силденафил (100 mg еднократна доза) води до повишаване с 140% на C_{max} на силденафил и с 210% на AUC на силденафил. Силденафил не повлиява 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 специфичния CYP3A4 инхибитор еритромицин след достигане на равновесни концентрации (500 mg двукратно дневно за 5 дни) е наблюдавано увеличение с 182% на AUC на силденафил.

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 полуживота на силденафил или неговите основни метаболити в циркулацията.

Циметидин (800 mg), който е цитохром P450 инхибитор и неспецифичен CYP3A4 инхибитор, предизвиква повишаване с 56% на плазмената концентрация на силденафил при едновременно приложение със силденафил (50 mg) при здрави доброволци.

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

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



Въпреки че не са провеждани специфични проучвания за лекарствени взаимодействия с всички лекарствени продукти, популационният фармакокинетичен анализ не показва ефект върху фармакокинетиката на силденафил при едновременно приложение на лекарства от групата на инхибиторите на CYP2C9 (като толбутамид, варфарин, фенитоин), CYP2D6 (като селективните инхибитори на обратния захват на серотонина, трицикличните антидепресанти), тиазидите и подобни диуретици, бримковите и калий-съхраняващите диуретици, инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим, калциевите антагонисти, бета-адренорецепторните антагонисти или индукторите на CYP450-медиирания метаболизъм (като рифампицин, барбитурати). В проучване при здрави доброволци едновременното приложение при постоянни плазмени концентрации на ендотелин-рецепторен антагонист – босентан (индуктор на CYP3A4 [умерен], CYP2C9 и вероятно на CYP2C19), два пъти дневно по 125 mg и силденафил, три пъти по 80 mg е довело до съответно 62,6% и 55,4% намаление на AUC и C_{max} на силденафил.

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

Ефекти на силденафил върху други лекарствени продукти

Проучвания in vitro:

Силденафил е слаб инхибитор на цитохром P450 изоензими 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 ($IC_{50}>150 \mu M$). Максималната плазмена концентрация след прием на силденафил в препоръчителните дози от приблизително 1 μM не се очаква да повлияе клирънса на субстратите на тези изоензими.

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

Проучвания in vivo:

В съответствие с познатите си действия върху пътя азотен оксид/ЦГМФ (вж. точка 5.1) силденафил потенцира хипотензивните ефекти на нитратите. Едновременното му приложение с донори на азотен оксид или нитрати под каквато и да е форма е противопоказано (вж. точка 4.3).

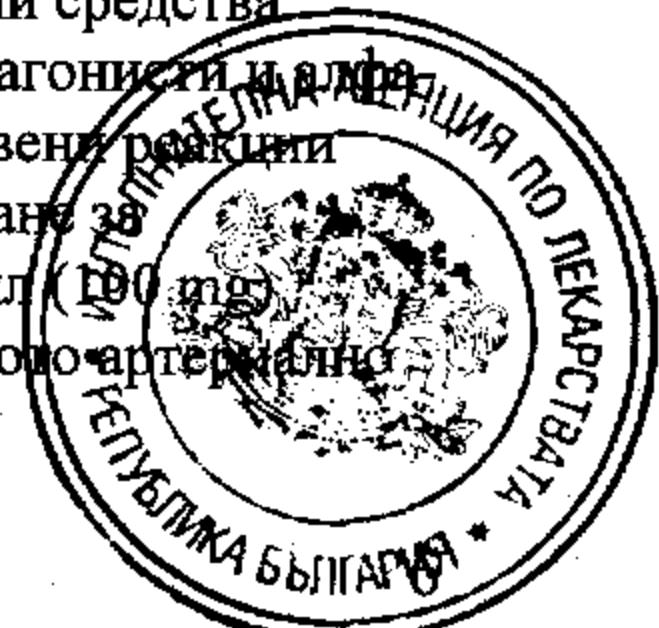
Едновременното приложение на силденафил с алфа-блокери може да доведе до симптоматична хипотония при малкото чувствителни индивиди. Това се проявява през първите 4 часа след приема на силденафил (вж. точки 4.2 и 4.4). В три специфични проучвания за лекарствени взаимодействия на пациенти с доброкачествена хиперплазия на простатата (ДХП) и стабилна хемодинамика са приложени едновременно алфа-блокерът доксазозин (4 mg и 8 mg) и силденафил (25 mg, 50 mg или 100 mg). При тези групи пациенти се наблюдава средно допълнително понижение на стойностите на артериалното налягане в легнало положение съответно с 7/7 mmHg, 9/5 mmHg и 8/4 mmHg, и в изправено положение - 6/6 mmHg, 11/4 mmHg и 4/5 mmHg. Когато силденафил и доксазозин са прилагани едновременно, в редки случаи се съобщава за пациенти с проява на симптоматична ортостатична хипотония.

Съобщенията включват виене на свят и замаяност, но не и синкоп.

При едновременното прилагане на силденафил (50 mg) и толбутамид (250 mg) или варфарин (40 mg), които се метаболизират от CYP2C9, не е установено сигнificantно взаимодействие. Силденафил (50 mg) не потенцира удължаването на времето на кървене, предизвикано от ацетилсалициловата киселина (150 mg).

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

Като цяло антихипертензивните лекарства от следните фармакологични групи: диуретици, бета-блокери, ACE инхибитори, ангиотензин II антагонисти, антихипертензивни средства (вазодилататори и централно действащи), адренергични блокери, калциеви антагонисти и алфа-адренорецепторни блокери, не показват различен профил на нежелани лекарствени реакции при пациенти, получаващи силденафил спрямо плацебо. В специфично проучване за лекарствено взаимодействие, при което на хипертоници е приложен силденафил (100 mg) едновременно с амлодипин, е установено допълнително понижение на систолното артериално



налягане в легнало положение с 8 mmHg. Съответното допълнително понижение на диастолното артериално налягане в легнало положение е било 7 mmHg. Тези допълнителни понижения на артериалното налягане са сходни с наблюдаваните при здрави доброволци, получаващи силденафил като монотерапия (вж. точка 5.1). Силденафил (100 mg) не повлиява фармакокинетиката при постоянни плазмени концентрации на HIV-протеазните инхибитори саквинавир и ритонавир, които са субстрати на CYP3A4. При здрави доброволци, при постоянни плазмени концентрации силденафил (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

Силден не е показан за употреба при жени.

В проучвания за повлияване на репродуктивност върху плъхове и зайци не са наблюдавани неблагоприятни ефекти след перорално приложение на силденафил.

Липсва ефект върху подвижността или морфологията на сперматозоидите след еднократна перорална доза от 100 mg силденафил при здрави доброволци (вж. точка 5.1).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проведени 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 Силден преди шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Профилът на безопасност на силденафил е базиран на 9 570 пациенти, които са получавали препоръчвания дозов режим в 74 плацебоконтролирани клинични проучвания. Най-често съобщаваните нежелани реакции в клиничните проучвания сред пациентите, на които е приложен силденафил, са били главоболие, зачеряване, диспепсия, назална конгестия, замайване, гадене, горещи вълни, зрителни нарушения, цианопсия и замъглено зрение.

Нежелани реакции по време на постмаркетинговото наблюдение са събрани и покриват приблизителен период от >10 години. Честотата на тези нежелани реакции не може да се определи с достоверност, тъй като не всички нежелани реакции са съобщени на притежателя на разрешението за употреба и включени в базата данни за безопасност.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

В таблицата по-долу всички клинично важни нежелани реакции, които са наблюдавани в клинични проучвания с честота по-голяма от плацебо, са класифицирани по честота и по система орган-клас. Честотата по MedDRA отговаря на: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ и $<1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ и $<1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ и $<1/1\ 000$), много редки ($<1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

В допълнение, честотата на клинично важни нежелани реакции, съобщени по време на 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, с честота по-голяма от честотата на плацебо, съобщени при контролирани клинични проучвания и клинично важни нежелани реакции, съобщени по време на постмаркетинговия период



Система-орган клас	Много чести (\geq $1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ и $<1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\,000$ и $<1/100$)	Редки ($\geq 1/10\,000$ и $<1/1\,000$)
Инфекции и инфестации			Ринит	
Нарушения на имунната система			Реакции на свръхчувствителност	
Нарушения на нервната система	Главоболие	Замайване	Сомнолентност, Хипоестезия	Мозъчно-съдов инцидент, Транзиторна исхемична атака, Гърч,* Рецидив на гърч,* Синкоп
Нарушения на очите		Нарушение на цветното зрение,** Зрителни нарушения, Замъглено зрение	Нарушения в сълзоотделянето,*** Болка в очите, Фотофобия, Фотопсия, Очна хиперемия, Засилено възприемане на светлината, Конюнктивит	Неартериитна предна исхемична оптична невропатия (НАИОН),* Ретинална съдова оклузия,* Ретинална хеморагия, Атеросклеротична ретинопатия, Нарушения на ретината, Глаукома, Нарушения на зрителното поле, Диплопия, Намалена зрителна острота, Миопия, Астенопия, Мъглявини в стъкловидното тяло, Нарушения на ириса, Мидриаза, Виждане на ореоли около светлинни източници, Едем на окото, Подуване на окото, Очни нарушения, 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
Съдови нарушения		Зачервяване Горещи вълни	Хипертония, Хипотония	
Сърдечни нарушения			Тахикардия Палпитации,	Внезапна сърдечна смърт,* Миокарден инфаркт, Камерна аритмия,* Предсърдно мъждане Нестабилна стенокардия
Респираторни, гръденни и медиастинални нарушения		Назална конгестия	Епистаксис, Конгестия на синусите	Стягане в гърлото, Назален едем, Сухота в носа
Стомашно-чревни нарушения		Гадене, Диспепсия	Гастроезофагеална рефлуксна болест, Повръщане, Болки в горната част на корема, Сухота в устата	Орална хипоестезия
Нарушения на кожата, подкожната и меките тъкани			Обрив	Синдром на Стивън-Джонсън,* Токсична епидермална некролиза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Миалгия, Болки в крайниците	
Нарушения на бъбреците и никочните пътища			Хематурия	
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				Кръвоизлив в пениса, Приапизъм,* Хематоспермия, Продължителна ерекция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			Гръден болка, Умора, Усещане за горещина	Раздразнителност
Изследвания			Увеличена сърдечна честота	

* Съобщени само при постмаркетинговото наблюдение



**Нарушения на цветното зрение: хлоропсия, хроматопсия, цианопсия, еритропсия и ксантопсия

***Нарушения на съзлоотделенето: сухота в очите, нарушения в съзлоотделенето и повишено съзлоотделяне

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/риска 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 върху доброволци с еднократни дози до 800 mg нежеланите реакции са подобни на тези, които се наблюдават при по-ниски дози, но с по-висока честота и по-тежко изразени. Дози от 200 mg не повишават ефективността, но повишават честотата на нежеланите реакции (главоболие, зачеряване, виене на свят, диспепсия, назална конгестия, нарушено зрение). В случай на предозиране стандартните медицински мероприятия трябва да бъдат съобразени с конкретните нужди. 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: Лекарства за лечение на еректилна дисфункция.
ATC код: G04B E03.

Механизъм на действие

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

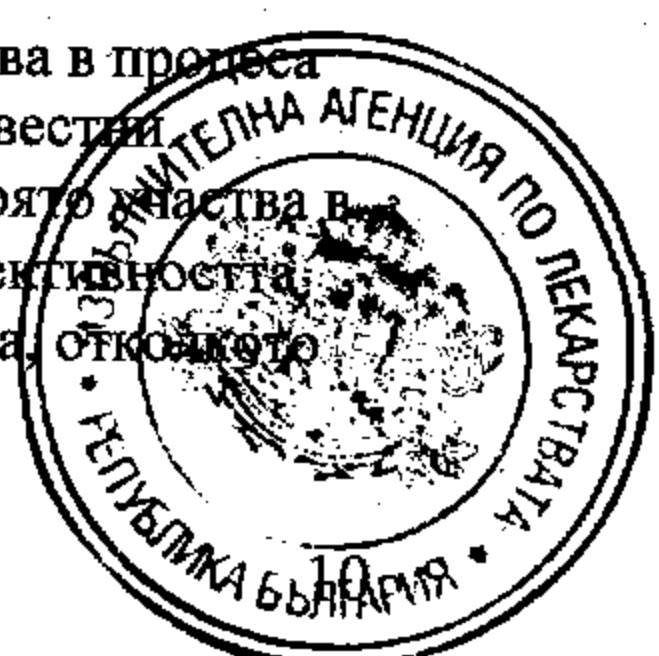
Физиологичният механизъм, отговорен за ерекцията на пениса, включва освобождаване на азотен оксид (NO) в кавернозното тяло по време на сексуална стимулация. Азотният оксид активира ензима гуанилат циклаза, което води до повишаване на нивата на цикличен гуанозин монофосфат (цГМФ) и до отпускане на гладката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

Силденафил е мощен и селективен инхибитор на цГМФ-специфичната фосфодиестераза тип 5 (ФДЕ5) в корпус кавернозум, където ФДЕ5 е отговорна за разграждането на цГМФ.

Силденафил има периферен механизъм на действие върху ерекцията. Силденафил не оказва пряк релаксиращ ефект върху изолиран човешки корпус кавернозум, но потенцира релаксация ефект на NO върху тази тъкан. При активиране на метаболитната верига NO/цГМФ, наблюдавано при сексуална стимулация, инхибирането на ФДЕ5 от силденафил води до повишаване нивата на цГМФ в кавернозното тяло. Следователно, за да може силденафил да осъществи своите желани благоприятни фармакологични ефекти, е необходима сексуална стимулация.

Фармакодинамични ефекти

Проучванията *in vitro* показват, 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. Силденафил притежава 4000 пъти по-висока селективност за ФДЕ5, отколкото за ФДЕ3 –изоформата на цАМФ-специфичната фосфодиестераза, участваща в контрола на сърдечния контрактилит.

Клинична ефикасност и безопасност

Две клинични проучвания са 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, приемали силденафил на гладно, средният период до началото на ефекта при тези от тях, които са получили ерекция, характеризираща се с 60% ригидност (достатъчна за осъществяване на полов акт), е бил 25 минути (от 12 до 37 минути). В друго проучване с RigiScan се установява, че 4-5 часа след приема на силденафил е възможно получаване на ерекция в отговор на сексуална стимулация.

Силденафил предизвиква леки и преходни понижения на стойностите на артериалното налягане, които в повечето 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 8,4 mmHg. Съответната промяна в диастолното налягане в легнало положение е 5,5 mmHg. Тези понижения на артериалното налягане потвърждават вазодилатацията ефект на силденафил, който вероятно се дължи на повишението на нивата на цГМФ в гладката мускулатура на кръвоносните съдове. При здрави доброволци еднократна перорална доза до 100 mg силденафил не води до клинично значими промени в ЕКГ.

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

Силденафил не предизвиква промяна в сърдечния дебит и не нарушава кръвотока през стеснените коронарни артерии.

В двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, включващо тест с натоварване, при 144 пациента с еректилна дисфункция и хронична стабилна стенокардия, провеждали редовна антиангина терапия (с изключение на нитрати), не са установени клинично значими промени във времето до появя на стенокардна симптоматика, след прилагане на силденафил. Един час след прием на 100 mg силденафил при малък брой пациенти се наблюдават 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 отзува напълно. Вероятният механизъм на нарушеното възприемане на цветовете е свързан с инхибирането на ФДЕ6, която участва във фототрансдукционната каскада на ретината. Силденафил не повлиява зрителната острота или усещането за контраст. В малко плацебо-контролирано проучване при пациенти с доказана ранна възрастово-обусловена дегенерация на макулата (n=9) силденафил (100 mg еднократна доза) не променя сигнificantно проведените зрителни тестове (зрителна острота, решетка на Amsler, нарушеното възприемане на цветовете при симулирана пътна светлинна сигнализация, периметри на Humphrey и фотострес).

Не се установява промяна в мотилитета или морфологията на сперматозоидите след еднократна перорална доза от 100 mg силденафил при здрави доброволци.

Допълнителна информация за клинични проучвания

В клинични проучвания силденафил е приложен при повече от 8 000 пациента на възраст 19-87 години. Върху следните групи пациенти: пациенти в напреднала възраст (19,9%), пациенти с хипертония (30,9%), захарен диабет (20,3%), ИБС (5,8%), хиперлипидемия (19,8%), травми на гръбначния мозък (0,6%), депресия (5,2%), трансуретрална резекция на простатата (ТУРП) (3,7%), радикална простатектомия (3,3%).

Следните групи не са били достатъчно представени или са били изключени от клиничните проучвания: пациенти с оперативна интервенция в малкия таз, пациенти след лъчетерапия.



пациенти с тежко бъбречно или чернодробно увреждане и пациенти с някои сърдечно-съдови проблеми (вж. точка 4.3).

В проучванията с фиксирани дози процентът на пациентите, съобщаващи, че лечението е подобрило тяхната ерекция, е бил 62% (25 mg), 74% (50 mg) и 82% (100 mg) спрямо 25% при плацебо. В контролирани клинични проучвания честотата на прекъсване на лечението със силденафил е била ниска и сравнима с тази при плацебо. За всички проучвания процентът на пациентите, съобщаващи за подобреие със силденафил, е била, както следва: психогенна еректилна дисфункция (84%), смесена еректилна дисфункция (77%), органична еректилна дисфункция (68%), пациенти в напреднала възраст (67%), захарен диабет (59%), ИБС (69%), хипертония (68%), ТУРП (61%), радикална простатектомия (43%), травма на гръбначния мозък (83%), депресия (75%). В дългосрочни проучвания безопасността и ефективността на силденафил се запазват във времето.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със силденафил във всички подгрупи на педиатричната популация за лечение на еректилна дисфункция (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Силденафил се резорбира 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 препоръчените терапевтични дози (25-100 mg).

При прием на силденафил по време на хранене, скоростта на резорбция се понижава, T_{max} се забавя средно с 60 минути, C_{max} се понижава средно с 29%.

Разпределение

Средният обем на разпределение в равновесно състояние (V_d) на силденафил е 105 l, което говори за разпределение в тъканите. След прилагане на 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) са свързани с плазмените протеини в 96%, това води до средна максимална концентрация на свободната форма на силденафил в плазмата от 18 ng/ml (38 nM). Свързването с протеините не зависи от общата лекарствена концентрация.

При здрави доброволци, приели 100 mg силденафил еднократно, 90 минути след приема под 0,0002% (средно 188 ng) от приложената доза се установена в еякулата.

Биотрансформация

Силденафил се метаболизира основно от изоензимите на чернодробните микрозоми CYP3A4 (основен път) и CYP2C9 (второстепенен път). Основният циркулиращ метаболит е резултат от N-дезметилиране на силденафил. Метаболитът притежава фосфодиестеразна селективност, подобна на тази на силденафил, и *in vitro* неговата активност спрямо ФДЕ5 е 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 терминалната фаза 3.

След перорално или венозно приложение силденафил се екскретира под формата на метаболити предимно с фецеца (приблизително 80% от приложената перорална доза) и в по малка степен с урината (приблизително 13% от приложената перорална доза).



Фармакокинетика при специални групи пациенти

Пациенти в напреднала възраст

При доброволци в напреднала възраст (над 65 години) се наблюдава понижен клирънс на силденафил. Установените плазмени концентрации на силденафил и на активния N-дезметилиран метаболит са по-високи с около 90% в сравнение с тези, наблюдавани при здрави доброволци на възраст от 18 до 45 години. Поради възрастови разлики в свързването с плазмените протеини концентрациите на свободен силденафил в плазмата се повишават с около 40%.

Бъбречна недостатъчност

След прием на еднократна перорална доза от 50 mg силденафил при доброволци с лека до умерена степен на бъбречни нарушения (креатининов клирънс=30-80 ml/min) не се наблюдават промени във фармакокинетичните показатели на силденафил. Средните стойности на AUC и C_{max} на N-дезметилирания метаболит се повишават съответно с 126% и 73% в сравнение с тези на доброволци без бъбречни нарушения. Поради високите индивидуални вариации тези разлики не са статистически значими. При доброволци с тежки нарушения на бъбречната функция (креатининов клирънс<30 ml/min) клирънсът на силденафил е понижен в сравнение с този на доброволци без бъбречни нарушения, където стойностите на AUC и C_{max} средно се повишават с 100% и 88%. Освен това стойностите на AUC и C_{max} на N-дезметилирания метаболит нарастват съществено, съответно с 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 понижен, стойностите на AUC и C_{max} се повишават съответно с 84% и 47% в сравнение с тези на доброволци без чернодробно увреждане. Фармакокинетиката на силденафил при пациенти с тежки нарушения на чернодробната функция не е проучена.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на база на стандартните фармакологични изпитвания за безопасност и токсичност при многократно приложение, генотоксичност, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактозаmonoхидрат
повидон,
кроскармелоза натрий
микрокристална целулоза
силицирана микрокристална целулоза
натриев стеарилфумарат

Филмово покритие:

хипромелоза
титанов диоксид (E171)
макрогол 6000
талк
глицерол
брилянтно синьо FCF (E133)

6.2 Несъвместимости



Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.
Съхранявайте блистера в картонената опаковка, за да е предпази от светлина.

6.5 Данни за опаковката

1 или 4 филмирани таблетки в блистер от PVC/алуминиево фолио; по 1 блистер в картонена кутия, заедно с листовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД
ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20090423

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

16.09.2009/19.09.2014

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Декември, 2018 г

