

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1 ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Силденафил Сандоз 25 mg таблетки
Sildenafil Sandoz 25 mg tablets

Силденафил Сандоз 50 mg таблетки
Sildenafil Sandoz 50 mg tablets

Силденафил Сандоз 100 mg таблетки
Sildenafil Sandoz 100 mg tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	2609-587/90/911
Разрешение №	17776-8, 14.09.2011
Обработка №	

2 КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Силденафил Сандоз 25 mg таблетки
Всяка таблетка съдържа 25 mg силденафил (като цитрат).

Силденафил Сандоз 50 mg таблетки
Всяка таблетка съдържа 50 mg силденафил (като цитрат).

Силденафил Сандоз 100 mg таблетки
Всяка таблетка съдържа 100 mg силденафил (като цитрат).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3 ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Силденафил Сандоз 25 mg таблетки
Силденафил Сандоз 25 mg таблетки са светлосини кръгли таблетки, меланж, с делителна черта от едната страна и изпъкнало релефно изображение "25" от другата страна. Делителната черта е само за улесняване на счупването за по-лесно поглъщане.

Силденафил Сандоз 50 mg таблетки
Силденафил Сандоз 50 mg таблетки са светлосини кръгли таблетки, меланж, с две делителни черти на кръст от едната страна и изпъкнало релефно изображение "50" от другата страна. Таблетката може да бъде разделена на равни четвъртини. Трябва да приема или цяла таблетка или едновременно две четвъртини.

Силденафил Сандоз 100 mg таблетки
Силденафил Сандоз 100 mg таблетки са светлосини кръгли таблетки, меланж, с две делителни черти на кръст от двете страни и изпъкнало релефно изображение "100" от едната страна. Таблетката може да бъде разделена на равни четвъртини.

4 КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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



За да бъде ефективен Силденафил Сандоз е необходима сексуална стимулация.

4.2 Дозировка и начин на приложение

За перорална употреба.

Употреба при възрастни

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

Употреба при пациенти в старческа възраст

Корекции на дозата не са необходими при пациенти в старческа възраст.

Употреба при пациенти с увредена бъбречна функция

Препоръките за дозиране, дадени в "Приложение при възрастни", са валидни при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс = 30-80 ml/min).

Тъй като при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min) клирънсът на силденафил е намален, трябва да се има предвид доза от 25 mg. В зависимост от ефекта и поносимостта дозата може да бъде увеличена до 50 mg или 100 mg.

Употреба при пациенти с увредена чернодробна функция

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

Употреба при деца и юноши

Силденафил Сандоз не е показан при лица под 18-годишна възраст.

Употреба при пациенти, приемащи други лекарства

С изключение на ритонавир, за който не се препоръчва едновременна употреба със силденафил (вж. точка 4.4), при пациенти, получаващи едновременно лечение с СYP3A4 инхибитори (вж. точка 4.5.), трябва да се има предвид начална доза от 25 mg.

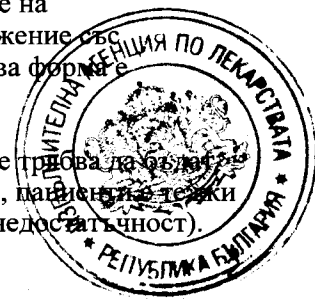
Пациентите трябва да бъдат стабилни по отношение на терапията с алфа-блокери преди започване на лечение със силденафил, за да се намали възможността за развитие на ортостатична хипотония. В допълнение, трябва да се има предвид започване на силденафил с доза от 25 mg (вж. точка 4.4 и 4.5)

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.

В съответствие с неговите известни ефекти върху метаболитния път азотен оксид/цикличен гуанозин монофосфат (сGMP) (вж. точка 5.1) силденафил е показал потенциране на хипотензивните ефекти на нитратите и следователно едновременното му приложение със съединения, отделящи азотен оксид (като амил нитрит) или нитрати под всякаква 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 нарушения като нестабилна стенокардия или тежка сърдечна недостатъчност).



Силденафил Сандоз е противопоказан при пациенти, които имат загуба на зрението при едното око поради неартериитна предна исхемична оптична невропатия (НАИОН), независимо дали тези епизоди са били свързани или не с предходен прием на инхибитор на фосфодиестераза тип 5 (вж. точка 4.4).

Безопасността на силденафил не е проучена при следните подгрупи пациенти и следователно употребата му е противопоказана: тежко чернодробно увреждане, хипотония (кръвно налягане < 90/50 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 медикаментозно лечение е необходимо снемане на медицинска анамнеза и физикален статус за диагностициране на еректилната дисфункция и определяне на възможните причини.

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

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

Има постмаркетингови съобщения за сериозни сърдечно-съдови събития, 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 Сандоз. Повечето, но не всички, от тези пациенти са имали предшестващи сърдечно-съдови рискови фактори. Повечето събития, за които се съобщава, са настъпили по време на или скоро след сексуална активност, а някои са възникнали скоро след приема на Силденафил Сандоз без сексуална активност. Не е възможно да бъде определено дали тези инциденти са свързани пряко с горните или други фактори.

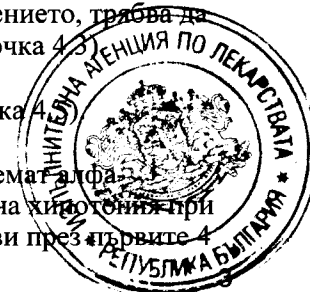
Средствата за лечение на еректилната дисфункция, включително силденафил, трябва да бъдат използвани внимателно при пациенти с анатомична деформация на пениса (като ангулация, кавернозна фиброза или болест на Peyronie) или при пациенти със състояния, които може да предразполагат към приапизъм (като сърповидно-клетъчна анемия, мултиплен миелом или левкемия).

Безопасността и ефективността на комбинациите на силденафил с други начини за лечение на еректилна дисфункция не са проучени. Поради това прилагането на такива комбинации не се препоръчва.

Съобщавани са зрителни дефекти и случаи на неартериитна предна исхемична оптична невропатия във връзка с прием на силденафил и други инхибитори на фосфодиестераза тип 5. Пациентът трябва да бъде посъветван, че в случай на внезапни нарушения на зрението, трябва да спре приема на Силденафил Сандоз и незабавно да се консултира с лекар (вж. точка 4.3).

Едновременната употреба на силденафил и ритонавир не се препоръчва (вж. точка 4.3).

Препоръчва се внимание, когато силденафил се прилага на пациенти, които приемат алфа-блокери, тъй като едновременното приложение може да доведе до симптоматична хипотония при малкото чувствителни индивиди (вж. точка 4.5). Това е най-вероятно да се прояви през първите 4



часа след приема на силденафил. Пациентите трябва да бъдат хемодинамично стабилни по отношение на терапията с алфа-блокери преди започване на лечение със силденафил, за да се намали възможността за развитие на ортостатична хипотония. Трябва да се има предвид започване на лечението със силденафил с доза от 25 mg (вж. точка 4.2). В допълнение, лекарите трябва да посъветват пациентите какво да правят в случай на поява на симптоми на ортостатична хипотония.

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

Силденафил Сандоз 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

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 доведат до намаление на клирънса на силденафил.

Проучвания in vivo

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

Едновременният прием на HIV-протеазния инхибитор ритонавир, който е много мощен инхибитор на цитохром P450 (500 mg двукратно дневно), и силденафил (100 mg еднократна доза) е довел до нарастване с 300% (4-кратно) на C_{max} на силденафил и с 1 000% (11-кратно) на плазмената AUC на силденафил. На 24-ия час плазмените нива на силденафил все още са били около 200 ng/ml в сравнение с нивата от 5 ng/ml при самостоятелен прием на силденафил. Това съответства на изразените ефекти на ритонавир върху широк кръг субстрати на P450. Силденафил не е оказал влияние върху фармакокинетиката на ритонавир. Въз основа на тези фармакокинетични резултати едновременното приложение на силденафил и ритонавир не се препоръчва (вж. точка 4.4) и при никакви обстоятелства максималната доза на силденафил не трябва да надхвърля 25 mg в рамките на 48 часа.

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

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



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

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

Въпреки че не са провеждани специфични проучвания за лекарствени взаимодействия с всички лекарствени продукти, популационният фармакокинетичен анализ не е показал ефект върху фармакокинетиката на силденафил при едновременно приложение на лекарства, принадлежащи към групата на инхибиторите на CYP2C9 (като толбутамид, варфарин, фенитоин), CYP2D6 (като селективните инхибитори на обратния захват на серотонина, трицикличните антидепресанти), тиазидите и сродни диуретици, бримковите и калий-съхраняващи диуретици, инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим, блокери на калциевите канали, бета-адренорецепторните антагонисти или индукторите на CYP450-медиацияния метаболизъм (като рифампицин, барбитурати).

Никорандил е хибрид 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 (IC₅₀ > 150 μM). Като се има предвид, че пиковата плазмена концентрация след прием на силденафил в препоръчителните дози е приблизително 1 μM, не би могло да се очаква Силденафил Сандоз 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 показва потенциране на хипотензивните ефекти на нитратите и следователно, едновременното му приложение със съединения, отделящи 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 малкото чувствителни индивиди. Това е най-вероятно да се прояви през първите 4 часа след приема на силденафил (вж. точки 4.2 и 4.4). В три клинични проучвания за специфични 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 простата (ДХП), стабилизирани на терапия с доксазозин. В тези изпитвани популации е наблюдавано средно допълнително намаление на кръвното налягане в легнало положение съответно 7/7 mmHg, 9/5 mmHg и 8/4 mmHg, и средно допълнително намаление на кръвното налягане в изправено положение съответно 6/6 mmHg, 1 1/4 mmHg и 4/5 mmHg. Когато силденафил и доксазозин са били приложени едновременно при пациенти, стабилизирани на терапия с доксазозин, са получени редки съобщения за пациенти, които са получили симптоматична ортостатична хипотония. Тези съобщения включват виене на свят и замаяност, но не и синкоп.

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

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

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



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

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

4.6 Бременност и кърмене

Силденафил Сандоз не е показан за употреба при жени.

В проучвания за влияние на силденафил върху репродуктивната способност при плъхове и зайци не са били наблюдавани значими нежелани лекарствени реакции след пероралното му приложение.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са проведени проучвания за влиянието върху способността за шофиране и работа с машини.

Тъй като в клинични проучвания със силденафил се съобщава за поява на световъртеж и промени в зрението, пациентите трябва да имат представа за реакциите си към Силденафил Сандоз преди да шофират или да работят с машини.

4.8 Нежелани реакции

Профилът на безопасност на Силденафил Сандоз е базиран на 8 691 пациенти, които са получавали препоръчвания дозов режим в 67 плацебо контролирани клинични проучвания. Най-често съобщаваните нежелани реакции в клиничните проучвания сред пациентите, на които е прилаган силденафил, са били главоболие, зачервяване, диспепсия, зрителни нарушения, назална конгестия, замаяване и нарушение в цветното зрение.

Нежелани лекарствени реакции по време на постмаркетингово наблюдение са събирани и покриват приблизителен период от >9 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.

В таблицата по-долу всички клинично важни нежелани реакции, които са наблюдавани в клинични проучвания с честота по-голяма от тази на плацебо, са описани по системо-органен клас и честота (много чести (>1/10), чести (>1/100 до <1/10), нечести (>1/1 000 to <1/100), редки (>1/10 000 до <1/1 000).

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, съобщени с честота, по-голяма от честотата им в групата на плацебо в контролирани клинични проучвания, и клинично важни нежелани реакции, съобщени по време на постмаркетинговия период

Системо-органен клас	Нежелани реакции
Нарушения на имунната система	
Редки	Реакции на свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	
Много чести	Главоболие
Чести	Замайване
Нечести	Сънливост, хипестезия
Редки	Мозъчносъдов инцидент, синкоп
С неизвестна честота	Транзиторна исхемична атака, гърч, рецидив на гърч
Нарушения на очите	
Чести	Нарушения на зрението, нарушение в цветното
Нечести	Конюнктивални нарушения, нарушения на очите,
С неизвестна честота	нарушения в слъзоотделянето, други нарушения на очите Неартериитна предна исхемична невропатия на n.opticus (оптичния нерв)(НАИОН), ретинална съдова оклузия, нарушение в зрителното поле
Нарушения на ухото и лабиринта	
Нечести	Вертиго, шум в ушите
Редки	Глухота*
Съдови нарушения	
Чести	Зачервяване
Редки	Хипертония, хипотония
Сърдечни нарушения	
Нечести	Палпитации, тахикардия
Редки	Миокарден инфаркт, предсърдна фибрилация
С неизвестна честота	Камерна аритмия, нестабилна стенокардия, внезапна сърдечна смърт
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести	Назална конгестия
Редки	Епистаксис
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Диспепсия
Нечести	Повръщане, гадене, сухота в устата
Нарушения на кожата	
Нечести	Кожен обрив
С неизвестна честота	Синдром на Steven-Johnson, токсична епидермална некролиза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Нечести	Миалгия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
С неизвестна честота	Приапизъм, удължена ерекция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Нечести	Гръдна болка, умора
Изследвания	
Нечести	Увеличена сърдечна честота



* Нарушения на ухото: внезапна глухота, внезапно намаление или загуба на слух е съобщена в малък брой случаи при постмаркетингови и клинични проучвания при употребата на всички инхибитори на фосфодиестераза тип 5, включително силденафил.

4.9 Преодзиране

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

В случай на преодзиране 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, които се използват при еректилна дисфункция. АТС код: G04B E03.

Силденафил е лекарствен продукт за перорален прием при лечение на еректилната дисфункция. В естествени условия, т.е. при сексуална стимулация, той възстановява нарушената еректилна функция чрез увеличаване на кръвотока към пениса.

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

Силденафил е мощен и селективен инхибитор на цГМФ-специфичната фосфодиестераза тип 5 (ФДЕ5) в корпус кавернозум, където ФДЕ5 е отговорна за разграждането на цГМФ. Силденафил има периферно действие върху ерекцията. Силденафил няма пряк релаксиращ ефект върху изолиран човешки корпус кавернозум, но мощно усилва релаксиращия ефект на азотния оксид върху тази тъкан. При активиране на метаболитната верига азотен оксид/цГМФ, както става при сексуална стимулация, инхибирането на ФДЕ5 от силденафил води до повишени нива на цГМФ в кавернозното тяло. Следователно, за да може силденафил да осъществи своите желани благоприятни фармакологични ефекти, е необходима сексуална стимулация.

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

Проведени са две клинични проучвания със специфичен дизайн за да се оцени времето, което е необходимо, за да се получи ерекция в отговор на сексуална стимулация след прием на лекарството. В проучване с използване на плетизмография на пениса (RigiScan) при пациенти, които са приели силденафил на гладно, средният период до началото на ефекта при тези от тях, които са получили ерекция, характеризираща се с 60% ригидност (достатъчна за осъществяване на полов акт), е бил 25 минути (от 12 до 37 минути). В друго проучване с RigiScan силденафил



4-5 часа след приема е давал възможност за получаване на ерекция в отговор на сексуална стимулация.

Силденафил предизвиква леки и преходни понижения на кръвното налягане, които в мнозинството от случаите протичат без клинична симптоматика. Средната стойност на максималното понижение на систолното кръвно налягане в легнало положение след перорален прием на 100 mg силденафил е била 8,4 mmHg. Съответната промяна в диастолното кръвно налягане в легнало положение е била 5,5 mmHg. Тези понижения на кръвното налягане съответстват на вазодилатативния ефект на силденафил, който вероятно се дължи на повишението на нивата на цГМФ в гладката мускулатура на кръвоносните съдове. При здрави доброволци единична 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 пациента с тежка ИБС (>70% стеноза на поне една коронарна артерия), средните стойности на систолното и диастолно налягане в покой са се понижали съответно със 7% и 6% спрямо изходните. Средното систолно налягане в белодробната артерия се е понижало с 9%. Силденафил не е предизвикал промяна в сърдечния дебит и не е нарушил 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, които са провеждали редовна антиангинозна терапия (с изключение на нитрати), не са били установени клинично значими промени в продължителността на времето до поява на лимитираща стенокардия при употреба на силденафил.

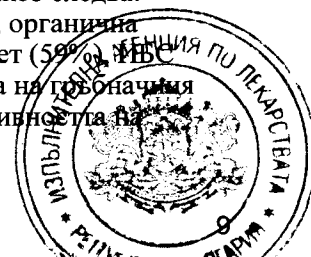
Един час след прием на 100 mg силденафил при малък брой пациенти са се появили леки и преходни промени в способността за различаване на цветовете (синьо/зелено), изследвана с помощта на теста за разграничаване на 100 цветове оттънка на Farnsworth-Munsell, като 2 часа след приема на лекарството ефектът е отзвучал напълно. Вероятният механизъм на тази промяна в способността за различаване на цветовете 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 плацебо-контролирано проучване при малък брой пациенти с доказана ранна възрастово-обусловена дегенерация на макулата (n = 9) силденафил (100 mg еднократна доза) не е довел до сигнификантни промени в проведените зрителни тестове (зрителна острота, решетка на Amsler, цветова дискриминация на симулирана пътна светлинна сигнализация, периметри на Humphrey и фотострес).

Не е била установена промяна в мотилитета или морфологията на сперматозоидите след единична перорална доза от 100 mg силденафил при здрави доброволци.

Допълнителна информация за клинични проучвания

В клинични проучвания силденафил е бил приложен при повече от 8 000 пациенти на възраст 19-87 години. Били са представени следните групи пациенти: пациенти в старческа възраст (19,9%), пациенти с хипертония (30,9%), захарен диабет (20,3%), исхемична болест на сърцето (5,8%), хиперлипидемия (19,8%), травми на гръбначния мозък (0,6%), депресия (5,2%), трансуретрална резекция на простатата (ТУРП) (3,7%), радикална простатектомия (3,3%). Следните групи не са били достатъчно представени или са били изключени от клиничните проучвания: пациенти с операция в малкия таз, пациенти след лъчетерапия, пациенти с тежко бъбречно или чернодробно увреждане и пациенти с някои сърдечно-съдови проблеми (вж. точка 4.3).

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



5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция:

Силденафил се абсорбира бързо. Наблюдаваните максимални плазмени концентрации се достигат в рамките на 30 до 120 минути (средна стойност 60 минути) след перорален прием на гладно. Средната абсолютна перорална бионаличност е 41% (диапазон 25-63%). След перорален прием на силденафил, AUC и C_{\max} нарастват пропорционално на дозата в препоръчаните дозови граници (25-100 mg).

Когато силденафил се вземе по време на хранене, скоростта на абсорбция намалява, като средното забавяне на t_{\max} е 60 минути, а средното понижаване на C_{\max} е с 29%.

Разпределение:

Средният обем на разпределение в равновесно състояние (V_d) на силденафил е 105 l, което говори за разпределение в тъканите. След еднократна перорална доза от 100 mg средната максимална плазмена концентрация на силденафил е приблизително 440 ng/ml (CV 40%). Тъй като силденафил (и неговият основен циркулиращ N-дезметил метаболит) е свързан с плазмените белтъци в 96%, това води до средна максимална концентрация на свободната форма на силденафил в плазмата от 18 ng/ml (38 nM). Свързването с протеините е независимо от общата лекарствена концентрация.

При здрави доброволци, получаващи силденафил (100 mg в еднократна доза), под 0,0002% (средно 188 ng) от приложената доза е била установена в еякулата 90 минути след приема.

Метаболизъм:

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

Елиминиране:

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

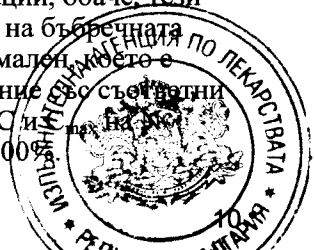
Фармакокинетика при специални групи пациенти

Пациенти в старческа възраст:

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

Бъбречна недостатъчност:

При доброволци с леко до умерено нарушение на бъбречната функция (креатининов клирънс = 30-80 ml/min) фармакокинетиката на силденафил е останала непроменена след прием на еднократна перорална доза от 50 mg. Средните стойности на AUC и C_{\max} на N-дезметилирания метаболит са нараснали съответно със 126% и 73% в сравнение със съответни по възраст доброволци без нарушение на бъбречната функция. Поради високите интериндивидуални вариации, обаче, тези разлики не са били статистически значими. При доброволци с тежко увреждане на бъбречната функция (креатининов клирънс < 30 ml/min) клирънсът на силденафил е бил намален, което е довело до средно нарастване на AUC и C_{\max} със съответно 100% и 88% в сравнение със съответни по възраст доброволци без бъбречно увреждане. Освен това стойностите на AUC и C_{\max} на N-дезметилирания метаболит са нараснали сигнификантно, съответно със 79% и 200% в сравнение със съответни по възраст доброволци без бъбречно увреждане.



Чернодробна недостатъчност:

При доброволци с лека до умерена степен на чернодробна цироза (А и В по Child-Pugh) клирънсът на силденафил е бил намален, което е довело до нарастване на AUC (с 84%) и на C_{max} (с 47%) в сравнение със съответни по възраст доброволци без чернодробно увреждане.

Фармакокинетиката на силденафил при пациенти с тежко нарушена чернодробна функция не е проучена.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, хронична токсичност, генотоксичност, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Безводен калциев хидрогенфосфат
Микрокристална целулоза
Коповидон
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат
Захарин натрий
Индиго кармин алуминиев лак (Е 132)

6.2 Несъвместимости

Не приложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия за съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Aclar/Aluminium блистер

Опаковки

1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 или 28 таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



Sandoz d.d.
Verovškova 57
1000 Ljubljana
Словения

8 **НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

10 **ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

