# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Sildenafil Medana 50 mg, film-coated tablets

Sildenafil Medana 100 mg, film-coated tablets

Силденафил Медана 50 mg, филмирани таблетки

Силденафил Медана 100 mg, филмирани таблетки

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 50 mg или 100 mg силденафил *(sildenafil)* под формата на цитрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

50 mg: таблетките са сини, кръгли и двойноизпъкнали, с диаметър 8 mm. 100 mg: таблетките са сини, кръгли и двойноизпъкнали, с диаметър 10 mm.

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

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

За да бъде ефективен силденафил, е необходима сексуална стимулация.

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

*Приложение при възрастни*

Препоръчваната доза е 50 mg, които се приемат при нужда около 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 препоръчвана доза е 100 mg. Максималната препоръчвана честота на приемане е веднъж дневно. При прием на силденафил с храна началото на действие може да бъде забавено в сравнение с приема на гладно (вж.точка 5.2).

**Специални популации**

*Пациенти в старческа възраст*

При пациенти в старческа възраст (> 65 години) не е необходимо коригиране на дозата.

*Пациенти с увредена бъбречна функция*

Препоръките за дозиране, посочени в “Приложение при възрастни”, са валидни при пациенти с леко до умерено увреждане на бъбречната функция (креатининов клирънс = 30 - 80 ml/min).

Тъй като при пациенти с тежко увреждане на бъбречната функция (крeтининов клирънс <30 ml/min) клирънсът на силденафил е понижен, трябва да се има предвид доза от 25 mg. В зависимост от ефекта и поносймостта дозата може да бъде увеличена постепенно до 50 mg или 100 mg, ако е необходимо.

*Пациенти с увредена чернодробна функция*

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

*Педиатрична популация*

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

*Приложение при пациенти, приемащи други лекарства:*

С изключение на ритонавир, за когото не се препоръчва едновременна употреба със силденафил (вж. точка 4.4), при пациенти, получаващи едновременно лечение с CYP3A4 инхибитори (вж. точка 4.5.), трябва да се има предвид начална доза от 25 mg.

За минимизиране възможността за развитие на ортостатична хипотония при пациенти на лечение с алфа-блокери, пациентите трябва да бъдат стабилизирани с алфа-блокери, преди започване на лечението със силденафил. Освен това, трябва да се обмисли започване на лечението със силденафил с доза от 25 mg (вж. точки 4.4 и 4.5).

### Метод на приложение

Перорално приложение

## 4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

В съответствие с известните си ефекти върху пътя азотен оксид/цикличен гуанозинмонофосфат (cGMP) (вж. точка 5.1), силденафил е показал потенциране на хипотензивните ефекти на нитратите и следователно, едновременното му приложение със съединения, отделящи азотен оксид (като амилнитрит) 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 ангина или тежка сърдечна недостатъчност).

Силденафил е противоказан при пациенти, които имат загуба на зрението на едното око поради неартериитна предна исхемична оптична невропатия (НАИОН), независимо дали тези епизоди са били свързани или не с предходно приложение на инхибитор на фосфодиестераза тип 5 (ФДЕ5) (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 нарушения, засягащи фосфодиестеразите на ретината).

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Преди започване на медикаментозното лечение е необходимо снемане на медицинска анамнеза и физикален статус за диагностициране на еректилната дисфункция и определяне на възможните причини.

Сърдечносъдови рискови фактори

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 понижение 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 вазодилататорни ефекти, особено в комбинация със сексуална активност. Пациенти с повишена чувствителност към вазодилататори са тези с обструкция на изхода на лявата камера (например аортна стеноза, хипертрофична обструктивна кардиомиопатия) или тези с редкия синдром на мултиплена системна атрофия, проявяващ се с тежко нарушение на вегетативния контрол на кръвното налягане.

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

Съществуват 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. По-голяма част, но не всички, от тези пациенти са били с 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 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 еректилна 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 сърповидноклетьчна анемия, мултиплен миелом или левкемия).

Едновременно приложение с други лечения на еректилна дисфункция

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

Ефекти върху зрението

Случаи на зрителни дефекти са докладвани спонтанна във връзка с приема на силденафил и други ФДЕ5-инхибитори (вж. точка 4.8). Случаи на рядкото нарушение неартериитна предна исхемична оптична невропатия са наблюдавани спонтанно и в обсервационно проучване във връзка с прием на силденафил и други инхибитори на ФДЕ5 (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъде посъветвани, че в случай на внезапно нарушение на зрението, трябва да спрат приема на силденафил и незабавно да се консултират с лекар (вж. точка 4.3).

Едновременна употреба с ритонавир

Не се препоръчва едновременното приложение на силденафил и ритонавир (вж. точка 4.5).

Едновременна употреба с алфа-блокери

Препоръчва се внимание, когато силденафил се прилага при 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.

Ефект върху кървенето

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 на съотношението полза-риск.

Жени

Силденафил не е показан за приложение 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 изоензимите ЗА4 (основен път) и 2С9 (второстепенен път) на цитохром Р450 (CYP). Ето защо, инхибиторите на тези изоензими могат да доведат до понижение на клирънса на силденафил.

*Проучвания in vivo:*

Популационният фармакокинетичен анализ на данните от клинични проучвания показва Понижение 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.

Едновременното приложение на HIV-протеазния *инхибитор* ритонавир, който е много мощен инхибитор на цитохром Р450 (500 mg два пъти дневно) и силденафил (100 mg еднократна доза) води до нарастване с 300% (4-кратно) на Стах 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 Р450.

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) води до нарастване със 140% на Стах 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 два пъти 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, Стах, tmax, елиминационната константа или времето на полуживот на силденафил или неговите основни метаболити в циркулацията.

Циметидин (800 mg), който е инхибитор на цитохром Р450 и неспецифичен инхибитор на CYP3A4 е довел до 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 СУРЗА4-медиирания метаболизъм в чревната стена иможе да доведе до умерено повишаване 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, данните от популационният фармакокинетичен анализ не посочват ефект върху фармакокинетиката на силденафил при едновременно лечение с лекарства, принадлежащи към групата на инхибиторите на CYP2C9 (като толбутамид, варфарин, фенитоин), CYP2D6 (като селективните инхибитори на обратното захващане 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- медиирания 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 Р450 изоензимите 1А2, 2С9, 2С19, 2D6, 2Е1 и ЗА4 (IC50 > 150 μМ). Като се има предвид, че пиковата плазмена концентрация след прием на силденафил в препоръчваните дози е приблизително 1 μМ, не би могло да се очаква силденафил 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 води до 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 при 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-блокерът 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 при 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, 11/4 mmHg и 4/5 mmHg. При едновременното приложение на силденафил и доксазозин при пациенти, стабилизирани при терапия с доксазозин, са получени редки съобщения за появата на симптоматична ортостатична хипотония. Тези съобщения включват виене на свят и замаяност, но не и синкоп.

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

Силденафил (50 mg) не потенцира допълнително удължаването на времето на кървене. предизвикано от ацетилсалициловата киселина (150 mg).

Силденафил (50 mg) не е довел до допълнително потенциране на хипотензивните ефекти на алкохола 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 (вазодилататори и централно действащи), адренергични блокери, блокери на калциевите канали и алфа-адренорецепторни блокери, не са показали различен профил на нежелани лекарствени реакции при пациенти, получавали силденафил спрямо плацебо. В клинично проучване за специфично лекарствено взаимодействие, при което на хипертоници е бил приложен силденафил (100 mg) едновременно с амлодипин е наблюдавано допълнително понижение на систолното кръвно налягане в легнало положение с 8 mmHg. Съответното допълнително понижение на диастолното кръвно налягане в легнало положение е било 7 mmHg. Тези допълнителни понижения на кръвното налягане са били от сходна величина с наблюдаваните при здрави доброволци, получаващи само силденафил (вж. точка 5.1).

Силденафил (100 mg) не повлиява фармакокинетиката при равновесно състояние на

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Силденафил не е показан за употреба при жени.

Не са провеждани подходящи и добре контролирани изследвания при бременни жени или кърмачки.

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

Няма ефект върху подвижността и морфологията на спермата след еднократна доза от 100 mg при здрави доброволци.

## 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проведени проучвания за влиянието на силденафил върху способността за шофиране и работа с машини.

Тъй като в клинични проучвания със силденафил се съобщава за поява на замаяност и промени в зрението, пациентите трябва да са наясно относно реакциите си към силденафил преди да шофират или да работят с машини.

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Кратко описание на профила на безопасност

Профилът на безопасност на силденафил е базиран на 8 691 пациенти, които са получавали препоръчваната доза 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, замаяност и нарушение в цветното зрение.

Събрани са и нежеланите реакции по време на постмаркетинговото наблюдение за период от >9 години. Честотата на тези нежелани реакции не може да бъде надеждно определена, 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 са описани всички клинично значими нежелани реакции, наблюдавани в клинични проучвания с честота по-голяма от тази на плацебо, съгласно системо-органната класификация и честота: много чести (≥1/10), чести (≥1/100 до <1/10), нечести (≥ 1/1 000 до <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 са изброени 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 | Замаяност |
| Нечести | Сънливост, хипоестезия |
| Редки | Мозъчносъдов инцидент, синкоп |
| С неизвестна честота | Преходен исхемичен пристъп, гърч, рецидив на гърч |
| **Нарушения на очите** |
| Чести | Нарушения на зрението, нарушение в цветното зрение |
| Нечести | Конюктивални нарушения, очни нарушения, нарушения в слъзоотделянето, други нарушения на |
| С неизвестна честота | Неартериитна предна исхемична оптична невропатия (НАИОН), ретинална съдова оклузия, нарушение в зрителното поле |
| **Нарушения на ухото и лабиринта** |
| Нечести | Вертиго, шум в ушите |
| Редки | Глухота |
| **Нарушения на сърцето** |
| Нечести | Палпитации, тахикардия |
| Редки | Миокарден инфаркт, предсърдна фибрилация |
| С неизвестна честота | Камерна аритмия, нестабилна стенокардия, внезапна сърдечна смърт |
| **Съдови нарушения** |
| Чести | Зачервяване |
| Редки | Хипертония, хипотония |
| **Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения** |
| Чести | Назална конгестия |
| Редки | Епистаксис |
| **Стомашно-чревни нарушения** |
| Чести | Диспепсия |
| Нечести | Повръщане, гадене, сухота в устата |
| **Нарушения на кожата, подкожната и меките тъкани** |
| Нечести | Кожен обрив |
| С неизвестна честота | Синдром на Stevens-Johnson, (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) |
| **Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан** |
| Нечести | Миалгия |
| **Нарушения на бъбоепите и пикочните пътища** |
| С неизвестна честота | Хематурия |
| **Нарушения на възпроизводнтелната система и гърдата** |
| Нечести | Хематоспермия, хеморагия на пениса |
| С неизвестна честота | Приапизъм, удължена ерекция |
| **Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение** |
| Нечести | Гръдна болка, умора |
| **Изследвания** |
| Нечести | Тахикардия |

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.:+35 928903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## 4.9. Предозиране

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

В случай на предозиране трябва да бъдат предприети стандартните поддържащи мерки, в зависимост от конкретните нужди. Бъбречната диализа не ускорява клирънса на силденафил, тъй като той се свързва във висок процент с плазмените протеини и не се елиминира с урината.

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Урологични средства. Лекарства, които се използват при еректилна дисфункция. АТС код: G04B Е03.

Механизъм на действие

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, NO активира ензима гуанилатциклаза, което води до повишаване на нивата на цикличен гуанозинмонофосфат (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-специфична фосфодиестераза тип 5 (ФДЕ5) в кавернозното тяло, където ФДЕ5 е отговорна за разграждането на цГМФ. Силденафил има периферно място на действие върху ерекцията. Силденафил няма пряк релаксиращ ефект върху изолирано човешко кавернозно тяло, но мощно усилва релаксиращия ефект на NO върху тази тъкан. При активиране на метаболитната верига NO/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.

Фармакодинамични ефекти

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 no-селективен за ФДЕ5, отколкото за ФДЕ6, която участва в процеса на фототрансдукция в ретината. В максималните препоръчвани дози селективността му е 80-пъти по-висока за ФДЕ5, отколкото за ФДЕ1 и над 700-пъти 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 ФДЕЗ - изоформата на цАМФ-специфична фосфодиестераза, участваща в контрола на сърдечния контрактилност.

Клинична ефикасност и безопасност

Проведени са две клинични проучвания със специфичен дизайн, за оценка на времето, което е необходимо, за получаване на 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 дори и 4-5 часа след приема е давал възможност за получаване на ерекция в отговор на сексуална стимулация.

Силденафил води до леки и преходни понижения на кръвното налягане, които при повече 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 еднократната 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 понижили съответно със 7% и 6% спрямо изходните. Средното систолно налягане в белодробната артерия се е понижило с 9%. Силденафил не е довел до промяна в сърдечния дебит и не е нарушил кръвотока през стеснените коронарни артерии.

В двойносляпо, плацебо-контролирано проучване, включващо тест с натоварване, при 144 пациенти 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 цветови оттенъка на *Farnsworth-Mansell,* като 2 часа след приема на лекарството ефектът е отзвучал напълно. Вероятният механизъм на тази промяна в цветовото разграничаване е свързан с инхибирането на ФДЕ6, 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 (п-9) силденафил (100 mg еднократна доза) не е довел до значителни промени в проведените зрителни тестове (зрителна острота, решетка на *Amsler,* цветово разграничаване на симулирана пътна светлинна сигнализация, периметър на *Humphrey* и фотострес).

Не е била установена промяна в подвижността или морфологията на сперматозоидите след еднократна перорална доза от 100 mg силденафил при здрави доброволци (вж. точка 4.6).

**Допълнителна информация от клинични проучвания**

В клинични проучвания силденафил е прилаган при повече от 8 000 пациенти на възраст 19-87 години. Представени са 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: пациентис 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 подобрение след лечение със силденафил е бил както следва: психогенна еректилна дисфункция (84%), смесена еректилна дисфункция (77%), органична еректилна дисфункция (68%), пациенти в старческа възраст (67%), захарен диабет (59%), ИБС (69%), хипертония (68%), ТУРП (61%), радикална простатектомия (43%), травма на гръбначния мозък (83%), депресия (75%). В дългосрочни проучвания безопасността и ефективността на силденафил са се запазили.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с VIAGRA 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 бионаличност е 41% (диапазон 25-63%). След перорален прием на силденафил, AUC и Сmах нарастват пропорционално на дозата в препоръчваните дозови граници (25-100 mg).

Когато силденафил се приема с храна, скоростта на абсорбция намалява, като средното забавяне на tmax е 60 минути, а средното понижение на Сmах е с 29%.

### **Разпределение**

Средният обем на разпределение в равновесно състояние (Vd) на силденафил е 1051, което показва едно 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 nМ). Свързването с протеините е независимо от общата лекарствена концентраця.

При здрави доброволци, приемащи силденафил (100 mg като 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 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**

Общият 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*

При здрави доброволци в старческа възраст (на 65 или повече години) е наблюдавано понижение на клирънса 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 било с около 40%.

*Бъбречна недостатъчност*

При доброволци с леко до умерено понижение 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 Сmах на N-дезметилирания метаболит са нараснали съответно със 126% и 73% в сравнение със съответни по възраст доброволци без бъбречната функция. Поради големите интериндивидуални вариации, обаче тези разлики не се оценяват като 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 Стах със съответно 100% и 88% в сравнение със съответни по възраст доброволци без увреждане на бъбречната функция. Освен това стойностите на AUC и Сmах на N- дезметилирания метаболит са нараснали значително, съответно със 79% и 200%.

*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 Сmах (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, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

MEDANA PHARMA SA

10 Wladyslawa Lokietka Street, 98-200 Sieradz, Полша

# 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

50 mg: Per. №20100025

100 mg: Per. №20100026

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

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА