

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Единична характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ 11-5828, 16.09.09
Одобрено: 32/15.06.09

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SILDEN 50 mg film-coated tablets
СИЛДЕН 50 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа активно вещество силденафил цитрат (*sildenafil citrate*), екв. на 50 mg силденафил (*sildenafil*).

Помощни вещества: лактоза монохидрат и др.

За пълния списък на помощните вещества, виж точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Силден 50 mg са кръгли, двойно-изпъкнали таблетки с диаметър 10 mm, със син цвят, без мирис.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на еректилна дисфункция.

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лекарственият продукт е предназначен за перорална употреба. Прилага се еднократно дневно. При прием на Силден по време на хранене началото на действието може да бъде забавено в сравнение с приема на гладно (вж. точка 5.2).

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.

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. Няма подходящо показание за употреба при деца.

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 СУРЗА4 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.

4.3 Противопоказания

- Свърхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.
- Силденафил потенцира хипотензивните ефекти на нитратите. Едновременното му приложение с донори на азотен окис (като амилнитрат) 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 със загуба на зрението на едното око поради не-артериитна 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.
- 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 понижаване на артериалното налягане (вж. точка 5.1). Преди предписване на силденафил е необходимо внимателно да се прецени дали пациенти с определени съпътстващи заболявания биха могли да се повлияят неблагоприятно от вазодилатиращите ефекти на силденафил, особено в комбинация със сексуална активност. Повишена 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.

- 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 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 средства за лечение на еректилна дисфункция не са проучени. Поради това прилагането на такива комбинации не се препоръчва.
- Има данни за зрителни нарушения и случаи на неартериитна предна исхемична оптична невропатия във връзка с прием на силденафил и други ФДЕ5 инхибитори. В случай на внезапна поява на зрителни нарушения приемът на Силден се преустановява (вж. точка 4.3).
- Едновременната употреба на силденафил и ритонавир не се препоръчва (вж. точка 4.5).
- 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 да бъдат с хемодинамична стабилност при терапията с алфа-блокери преди започване на лечение със силденафил. При тази група пациенти първоначално се прилагат 25 mg силденафил (вж. точка 4.2).
- Проучвания върху човешки тромбоцити показват, че силденафил потенцира *in vitro* антиагрегантните свойства на натриев нитропрурид.
- 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 преценка на съотношението полза-риск.
- В състава на продукта се съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, лактазен дефицит на Lapp или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат лекарството. 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:

Метаболизмът на силденафил се осъществява с помощта на изоензими 3A4 (основен път) и 2C9 (второстепенен път) на цитохром P450 (CYP). Инхибиторите на тези изоензими могат да понижат клирънса на силденафил, а индукторите да го повишат.

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 (много мощен инхибитор на P450) 500 mg двукратно дневно и силденафил (100 mg еднократна доза) води до нарастване с 300% (4-кратно) на Стах на силденафил и с 1000% (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 превишава 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 3 пъти дневно) и силденафил (100 mg еднократна доза) води до нарастване със 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 кетоназол 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 със 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 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-медиацията на метаболизъм в чревната стена и може да доведе до умерено нарастване 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-медиацията на 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). 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 дипиридамола.

Проучвания in vivo:

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-блокерт доксазозин (4 mg и 8 mg) и силденафил (25 mg, 50 mg или 100 mg). При тези групи пациенти се наблюдава средно допълнително понижаване на стойностите на артериалното налягане в легнало положение съответно със 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 сигнификантно 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, АСЕ инхибитори, ангиотензин II антагонисти, антихипертензивни средства (вазодилатори 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 понижаване на систолното артериално налягане в легнало положение с 8 mmHg. Съответното допълнително понижаване на диастолното артериално налягане в легнало положение е било 7 mmHg. Тези допълнителни понижавания 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.

4.6 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.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проведени проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. В клинични проучвания със силденафил се съобщава за поява на световъртеж и промени в зрението. При прием на силденафил е необходимо да се избягва шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежелани реакции (с честота $\geq 1\%$) са съобщени при пациенти, лекувани с препоръчаните дози в плацебо контролирани клинични проучвания. Нежеланите реакции са леки до умерени, а тяхната честота и тежест се повишава с нарастване на дозата. При проучвания с фиксирана доза диспепсията (12%) и промените в зрението (11%) са по-чести след прилагане на доза от 100 mg, отколкото при по-ниските дози. Най-често съобщаваните нежелани реакции са главоболие и зачервяване, вж. Таблица 1.

Нежеланите лекарствени реакции 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 ($\geq 1/1000$ и $<1/100$), редки ($\geq 1/10000$ и $<1/1000$) и много редки ($<1/10000$), включително единични съобщения.



Таблица 1			
Система-орган клас по MedDRA	Нежелана реакция	Силденафил (%) N=3350	Placebo (%) N=2995
Нарушения на нервната система <i>Много често</i>	Главоболие	10,8	2,8
<i>Често</i>	Виене на свят	2,9	1,0
Нарушения на окото <i>Често</i>	Промени в зрението (засилено усещане за яркост, замъглено зрение)	2,5	0,4
<i>Често</i>	Хроматопсия (леко и преходно, предимно промени в цветното зрение)	1,1	0,03
Сърдечни нарушения <i>Често</i>	Палпитации	1,0	0,2
Съдови нарушения <i>Много често</i>	Зачервяване	10,9	1,4
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения <i>Често</i>	Назална конгестия	2,1	0,3
Стомашно-чревни нарушения <i>Често</i>	Диспепсия	3,0	0,4

Има съобщения за мускулни болки при приложение на силденафил по-често от препоръчителния интервал на дозиране.



При постмаркетингово наблюдение нечесто или рядко са съобщавани следните нежелани събития (Таблица 2):

Таблица 2	
Нарушения в имунната система	Реакции на свръхчувствителност
Нарушения на окото	Болка в очите, зачервени/кръвясали очи
Сърдечни нарушения	Тахикардия, камерна аритмия, миокарден инфаркт, нестабилна стенокардия, внезапна сърдечна смърт (вж. точка 4.4)
Съдови нарушения	Хипотония (вж. точка 4.4 и 4.5), хипертония, епистаксис, синкоп, мозъчно-съдов кръвоизлив, преходно нарушение на мозъчното кръвообращение (вж. точка 4.4)
Стомашно-чревни нарушения	Повръщане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Кожен обрив
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Удължена ерекция, приапизъм

При постмаркетинговото наблюдение нежеланите лекарствени събития, които са съобщавани с неизвестна честота при пациенти със силденафил, включват:

Нарушения на очите: неартериитна предна исхемична оптична невропатия (НАИОН), ретинна съдова оклузия, дефект в зрителното поле.

4.9 Предозиране

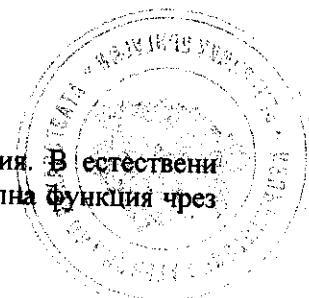
В проучвания върху доброволци с еднократни дози до 800 mg нежеланите реакции са подобни на тези, които се наблюдават при по-ниски дози, но с по-висока честота и по-тежко изразени. Дози от 200 mg не повишават ефективността, но повишават честотата на нежеланите реакции (главоболие, зачервяване, виене на 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.
АТС код: G04B E03.

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 релаксиращия 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.

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 контрактилитет.

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 вазодилатиращия 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 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 белодробно налягане се е понижало 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 антиангинозна терапия (с изключение на нитрати), не са установени клинично значими промени във времето до поява на ограничен пристъп на стенокардия 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 отзвучава напълно. Вероятният механизъм на нарушено 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 сигнификантно проведените зрителни тестове (зрителна острота, решетка на Amsler, нарушено 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 3000 пациента на възраст 19-87 години. Върху следните групи пациенти: пациенти в напреднала възраст (21%), пациенти с хипертония (24%), захарен диабет (16%), ИБС и други сърдечно-съдови заболявания (14%), хиперлипидемия (14%), травми на гръбначния мозък (6%), депресия (5%), трансуретрална резекция на простатата (ТУРП) (5%), радикална простатектомия (4%).

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 подобрене 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.

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция:

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 препоръчаните 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%.

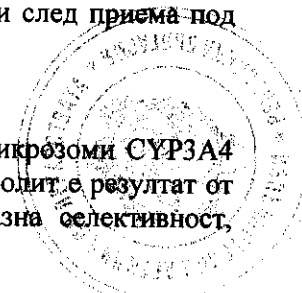
Разпределение:

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.

Метаболизъм:

Силденафил се метаболизира основно от изоензимите на чернодробните микрозомни 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 – 5 часа. След перорално или венозно приложение силденафил се екскретира под формата на метаболити предимно с фецеса (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 намален 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 нарастват 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 нарастват съответно със 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 намален в сравнение с този на доброволци без бъбречни нарушения, където стойностите на AUC и C_{max} средно нарастват със 100% и 88%. Освен това стойностите на AUC и C_{max} на N-дезметилирания метаболит нарастват сигнификантно, 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 намален, стойностите на AUC и C_{max} нарастват 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

Лактоза монохидрат, повидон, кроскармелоза натрий, микрокристална целулоза, силицирана микрокристална целулоза, натриев стеарилфумарат.
Филмово покритие: хипромелоза, титанов диоксид E171, макрогол 6000, талк, глицерол, боя брилянтно синьо FCF (E133).



6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5 Данни за опаковката

1 филмирана таблетка в блистер от PVC/алуминиево фолио; по 1 блистер в картонена кутия, заедно с листовка.

4 филмирани таблетки в блистер от PVC/алуминиево фолио; по 1 или 2 блистера 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

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юли, 2008

