КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ОДОБРЕНО!
ДАТА 11-6725/09.12.2009
BG-200905681
09. 12. 2009

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

VIGRANDE 100 mg film-coated tablets

ВИГРАНДЕ 100 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 100 mg силденафил под формата на силденафил цитрат.
За пълния списък на помощните вещества вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Таблетките от 100 mg са жълти, заоблени, със скосени краища, филмирани таблетки с числото „100” от едната страна.

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 задоволителен сексуален акт.

За да бъде ВИГРАНДЕ ефективен 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 половия 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 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 напреднала възраст:

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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

Употреба при пациенти с увредена бъбречна функция:
Препоръките за дозиране, дадени в "Приложение при пациенти в напреднала възраст", 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 ефикасността 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 ефикасността и поносимостта, дозата може да бъде увеличена до 50 mg или 100 mg.

Употреба при деца и подрастващи:
ВИГРАНДЕ не е показан за лица под 18-годишна възраст. Няма съответно приложение за употреба при деца.

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 CYP3A4 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 доза от 25 mg (вж. точки 4.4 и 4.5).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.

В съответствие с неговите известни ефекти върху пътя азотен окис/цикличен гуанозин монофосфат (cGMP) (вж. точка 5.1) силденафил е показал потенциране на хипотензивните ефекти на нитратите и следователно едновременното му приложение с донори на азотен окис (като амил нитрат) 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).

ВИГРАНДЕ е противоказана при пациенти, които имат загуба на зрението при едното око поради не-артеритна предна исхемична оптична невропатия (NAION), независимо дали тези епизоди са били свързани или не с предходно излагане на PDE5 инхибитор (вж. точка 4.4).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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 прекаран неотдавна инсулт или миокарден инфаркт и известни наследствени дегенеративни заболявания на ретината като *retinitis pigmentosa* (малка част от тези пациенти имат генетични аномалии, засягащи фосфодиестеразите на ретината).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Преди да бъде назначено фармакологично лечение е необходимо снемане на 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 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 вазодилататативни ефекти, особено в комбинация със сексуална активност. Пациенти с повишена чувствителност към вазодилатори са тези с обструкция на левокамерния изходен тракт (например аортна стеноза, хипертрофична обструктивна кардиомиопатия) или тези с редкия синдром на множествена системна атрофия, манифестиращ се с тежко нарушен автономен контрол на кръвното налягане.

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

Има постмаркетингови съобщения 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.

Повечето, но не всички, от тези пациенти са имали предшестващи сърдечно-съдови рискови фактори. Повечето инциденти, 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 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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Съобщавани са зрителни дефекти и случаи на не-артеритна предна исхемична оптична невропатия във връзка с прием на силденафил и други PDE5 инхибитори. Пациентът трябва да бъде посъветван, че в случай на внезапен зрителен дефект, трябва да спре приема на ВИГРАНДЕ и незабавно да се консултира с лекар (вж. точка 4.3). Едновременната употреба на силденафил и ритонавир не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Препоръчва се силденафил да се прилага внимателно 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 най-вероятно би се проявило 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.

ВИГРАНДЕ 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.

Едновременното приложение на HIV-протеазния инхибитор ритонавир, който е много мощен инхибитор на P450 (500 mg два пъти дневно), и силденафил (100 mg еднократна доза) е довел до нарастване с 300% (4-кратно) на Cmax 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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

самостоятелно приложение 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.

Едновременното приложение 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 Cmax 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, Cmax, tmax, елиминационната константа или полуживота на силденафил или неговите основни метаболити в циркулацията. Симетидин (800 mg), който 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-медиирания 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), инхибитори на CYP2D6 (като селективните инхибитори на обратния захват на серотонина, трицикличните антидепресанти), тиазидите и сродни диуретици, бримковите и калий-спестяващите диуретици, инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим, калциевите антагонисти, бета-адренорецепторните антагонисти или индукторите на метаболизма на CYP450 (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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

прием на силденафил в препоръчителните дози е приблизително 1 μM, не би могло да се очаква ВИГРАНДЕ 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/cGMP (вж. точка 5.1) силденафил показа потенциране на хипотензивните ефекти на нитратите и следователно, 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 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 специфични проучвания за 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 (BPH), 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, 11/4 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 кървене, предизвикано от ацетилсалициловата киселина (150 mg).

Силденафил (50 mg) не е потенцирал допълнително 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, ACE инхибитори, ангиотензин II антагонисти, антихипертензивни средства (вазодилатори и централно действащи), адренергични невронни блокери, антагонисти на калциеви канали и алфа-адренорецепторни блокери, не са показали различен профил на нежелани лекарствени реакции при пациенти, получаващи силденафил спрямо плацебо. В специфично проучване за лекарствено взаимодействие, при което на хипертоници е бил приложен силденафил (100 mg) едновременно с амлодипин, е настъпило 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 тези,

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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

ВИГРАНДЕ не е показана за употреба при жени.

В репродуктивни проучвания при плъхове и зайци не са били наблюдавани релевантни нежелани реакции след перорално приложение на силденафил.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма направени проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Профилът на безопастност на силденафил 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, замайване и нарушение в цветното зрение.
Нежелани реакции по време на постмаркетинговото 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 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.

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Системо-органен клас на MedDRA	**Нежелани реакции**	**Нежелана реакция**
Изследвания	Нечести	Повишен сърдечен ритъм
Сърдечни нарушения	Нечести	Сърцебиене, тахикардия
	Редки	Инфаркт на миокарда, предсърдно мъждене
	С неизвестна честота	Вентрикуларна аритмия, нестабилна ангина, внезапна сърдечна смърт
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Чести	Замаяност
	Нечести	Сънливост, хипоестезия
	Редки	Мозъчносъдов инцидент, синкоп
	С неизвестна честота	Транзиторна исхемична атака, гърч, рецидив на гърч
Нарушения на очите	Чести	Зрителни нарушения, нарушение в цветното зрение
	Нечести	Конюктивални нарушения, очни нарушения, нарушения в слъзоотделянето, други нарушения на очите
	С неизвестна честота	Неартеритна предна исхемична оптична невропатия (NAION), ретинална съдова оклузия, нарушение в зрителното поле
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Вертиго, шум в ушите
	Редки	Глухота*
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
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести	Миалгия
Съдови нарушения	Чести	Зачервяване
	Редки	Хипертония,

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

		хипотония
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Нечести	Гръдна болка, умора
Нарушения на имунната система	Редки	Реакции на свръхчувствителност
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	С неизвестна честота	Приапизъм, удължена ерекция

* 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 PDE5 инхибитори, включително силденафил.

4.9 Предозиране

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 предозиране стандартните поддържащи мерки 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, използвани при еректилна дисфункция. АТС код: G04B E03.
Силденафил служи за перорално 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 (cGMP), а това води до отпускане на гладката мускулатура в кавернозното тяло и приток на кръв към него.

Силденафил е мощен и селективен инхибитор на cGMP-специфичната фосфодиестераза тип 5 (PDE5) в корпус кавернозум, където PDE5 е отговорна за разграждането на cGMP. Силденафил има периферно място на действие върху ерекцията. Силденафил няма пряк релаксиращ ефект върху изолиран човешки корпус кавернозум, но мощно усилва релаксиращия ефект на NO върху тази тъкан. При активиране на пътя на NO/cGMP, както става при сексуална стимулация, инхибирането на PDE5 от силденафил води до повишени нива на cGMP 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 за PDE5, която участва в процеса на ерекция. Неговият ефект върху PDE5 е по-мощен, отколкото върху другите известни фосфодиестерази. Той е 10-кратно по-селективен за PDE5, отколкото за PDE6, която участва в процеса на фототрансдукция в ретината. В максимални препоръчителни дози селективността му е 80-кратно по-висока за PDE5, отколкото за PDE1 и над 700-кратно по-висока, отколкото за PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 и 11. По конкретно, силденафил има 4000 пъти по-голяма селективност за PDE5, отколкото за PDE3 – изоформата на cAMP-специфичната фосфодиестераза, участваща в контрола на сърдечния контрактилитет.

Две клинични проучвания са били 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, 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 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 вазодилататривния ефект на силденафил, който вероятно се дължи на повишението на нивата на cGMP 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 тежко коронарно артериално заболяване (CAD) (>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 белодробно налягане се е понижило 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, сравняващо силденафил с плацебо и включващо тест с натоварване, при 144 пациента с еректилна дисфункция и хронична стабилна ангина, 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 ангина при употреба на силденафил.

Един час след прием на 100 mg силденафил при определен 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-Munsell, като 2 часа след приема на лекарството ефектът е отзвучал напълно. Вероятният механизъм на тази промяна в цветовата дискриминация е свързан с инхибирането на PDE6, която участва във фототрансдукционната каскада на ретината. Силденафил няма никакъв ефект върху зрителната острота или усещането за контраст. В малко плацебо-контролирано проучване при пациенти с доказана ранна

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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 напреднала 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 (TURP) (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 подобрение 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%), исхемична болест на сърцето (69%), хипертония (68%), TURP (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 Cmax 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 tmax е 60 минути, а средното понижение на Cmax е с 29%.

Разпределение:
Средният обем на разпределение в равновесно състояние (Vd) на силденафил е 105 l, което говори за разпределение в тъканите. След еднинична 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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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 микрозоми 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 PDE5 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 краен полуживот около 4 часа.

Елиминиране:
Тоталният телесен клирънс на силденафил е 41 l/h с 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

<u>Пациенти в напреднала възраст:</u>
Здрави доброволци пациенти в напреднала 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 концентрациите на свободен силденафил в плазмата е било с около 40%.

<u>Бъбречна недостатъчност:</u>
При доброволци с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс = 30-80 ml/min) фармакокинетиката на силденафил е останала непроменена след прием на единична перорална доза от 50 mg. Средните стойности на AUC и Cmax на N-дезметилирания метаболит са нараснали съответно със 126% и 73% в сравнение със съответни по възраст доброволци без бъбречно увреждане. Поради високите индивидуални 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 Cmax със съответно 100% и 88% в сравнение със съответни по възраст доброволци без бъбречно увреждане. Освен това стойностите на AUC и Cmax на N-дезметилирания метаболит са нараснали сигнификантно, съответно със 79% и 200%.

<u>Чернодробна недостатъчност:</u>
При доброволци с лека до умерена степен на чернодробна цироза (A и B по Child-Pugh)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

клирънсът на силденафил е бил намален, което е довело до нарастване на AUC (с 84%) и на Cmax (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, токсичност при многократно приложение, генотоксичност, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:
Калциев хидрогенфосфат, безводен
Микрокристална целулоза (Е 460)
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат

Филмово покритие:
Жълт сепифилм 3048
Хипромелоза (Е 460)
Микрокристална целулоза
Макрогол 40 стеарат
Титаниев диоксид (Е 171),
Жълт квинолин (Е 104)
Макрогол 6000

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Блистери от PVC/PVDC/алуминиево филио в картонени опаковки.
Опаковки от 1, 4, 8 филмирани таблетки. Всеки блистер съдържа 1 или 4 филмирани таблетки.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ZENTIVA, a.s., Hlohovec, Словашка Република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА