

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение I	
Към Рег. №	20105791
Разрешение №	11-11449/06.12.2010
Продукт №	/

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AMFIDOR 50 mg film-coated tablets

АМФИДОР 50 mg филмирани таблетки

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 50 mg силденафил (под формата на цитрат).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Елипсовидни, сини филмирани таблетки.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

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

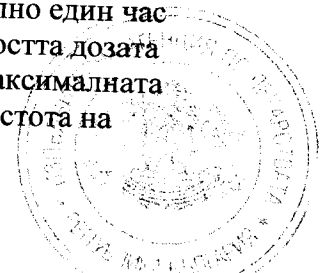
За да бъде АМФИДОР ефективен, е необходима сексуална стимулация.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

За перорално приложение.

*Употреба при възрастни:*

Препоръчителната доза от 50 mg се взема при нужда приблизително един час преди сексуалната активност. В зависимост от ефекта и поносимостта дозата може да се увеличи до 100 mg или да бъде намалена до 25 mg. Максималната препоръчителна доза е 100 mg. Максималната препоръчителна честота на



приемане е веднъж на ден. Ако АМФИДОР се приема с храна, началото на действието може да се забави в сравнение с приема на гладно (вж. точка 5.2).

*Приложение в старческа възраст:*

Корекции на дозата не се изисква при пациенти в старческа възраст.

*Употреба при пациенти с нарушена бъбречна функция:*

Препоръките за дозиране, описани в „Употреба при възрастни“, се отнасят за пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс = 30 - 80 ml/min).

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

*Употреба при пациенти с нарушена чернодробна функция:*

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

*Употреба при деца и юноши:*

АМФИДОР не е предназначен за лица под 18-годишна възраст.

*Употреба при пациенти, приемащи други лекарства:*

С изключение на ритонавир, за който едновременното приложение със силденафил не се препоръчва (вж. точка 4.4), трябва да се има предвид начална доза от 25 mg при пациенти, получаващи едновременно лечение с инхибитори на СУР3А4 (вж. точка 4.5).

За да се сведе до минимум възможността за развитие на ортостатична хипотония, пациентите трябва да бъдат стабилизирани с лечението с алфа-блокери преди започване на лечение със силденафил. Освен това трябва да се има предвид стартиране на силденафил с 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 познатите си ефекти върху пътя на азотния оксид/цикличния гуанозин монофосфат (цГМФ) (вж. точка 5.1), силденафил е показал, че потенцира хипотензивните ефекти на нитратите и едновременното му приложение с донори на азотен оксид (като например амил нитрит) или нитрати под всякаква форма е противопоказано.



Средствата за лечение на еректилна дисфункция, включително силденафил, не трябва да се използват при мъже, за които не се препоръчва сексуална активност (например пациенти с тежки сърдечно-съдови нарушения като нестабилна стенокардия или тежка сърдечна недостатъчност).

АМФИДОР е противопоказан при пациенти, които имат загуба на зрението на едното око поради неартериитна предна исхемична оптична невропатия (НАПИОН), независимо дали този епизод е във връзка или не с предишни приложения на инхибитори на фосфодиестераза-5 (вж. точка 4.4).

Безопасността на силденафил не е проучена при следните подгрупи пациенти и поради това употребата му е противопоказана: тежко чернодробно увреждане, хипотония (кръвно налягане <90/50 mmHg), анамнеза за пресен инсулт или инфаркт на миокарда и известни наследствени дегенеративни нарушения на ретината като например *ретинитис пигментоза* (малка част от тези пациенти имат генетични нарушения на ретиналните фосфодиестерази).

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Преди да се предприеме фармакологично лечение са необходими анамнеза и физикално изследване за диагностициране на еректилната дисфункция и определяне на потенциалните подлежащи причини.

Преди да се започне някакво лечение на еректилната дисфункция, лекарите трябва да преценят сърдечно-съдовия статус на техните пациенти, тъй като съществува степен на сърдечен риск, свързан със сексуалната активност. Силденафил има съдоразширяващи свойства, които водят до леко и преходно понижаване на кръвното налягане (вж. точка 5.1). Преди предписване на силденафил лекарите трябва внимателно да преценят дали техните пациенти с определени подлежащи заболявания биха могли да се повлияят неблагоприятно от тези съдоразширяващи ефекти, особено в комбинация със сексуална активност. Пациенти с повишена чувствителност към вазодилатори са тези с левокамерна обструкция на кръвния ток (например, аортна стеноза, хипертрофична обструктивна кардиомиопатия) и тези с редкия синдром на множествена системна атрофия, проявяваща се като тежко нарушение на автономния контрол на кръвното налягане.

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

Сериозни сърдечно-съдови инциденти, включително миокарден инфаркт, нестабилна стенокардия, внезапна сърдечна смърт, камерна аритмия, мозъчно-съдов кръвоизлив, преходни исхемични атаки, хипертония и хипотония, са съобщавани постмаркетингови проучвания, съвпадащи по време с употребата на силденафил.

Повечето, но не всички, от тези пациенти са имали предшествващи сърдечно-съдови рискови фактори. Много от събитията се съобщавани, че



настъпват по време на или скоро след сексуална активност, а настъпването на малко от тях е било докладвано скоро след употребата на силденафил без сексуална активност. Не е възможно да се определи дали тези събития са свързани пряко с тези или с други фактори.

Средствата за лечение на еректилна дисфункция, включително силденафил, трябва да се използват с повишено внимание при пациенти с анатомична деформация на пениса (като ангулация, кавернозна фиброза или болест на Пейрони) или при пациенти, които имат състояния, които могат да предразположат към приапизъм (като като сърповидно-клетъчна анемия, мултиплен миелом или левкемия).

Безопасността и ефективността при комбиниране на силденафил с други лечения на еректилна дисфункция не са проучени. Ето защо използването на такива комбинации не се препоръчва.

Зрителни дефекти и случаи на неартериитна предна исхемична оптична невропатия са докладвани във връзка с прием на силденафил и други инхибитори на фосфодиестераза-5. Пациентът трябва да бъде посъветван, че в случай на внезапен зрителен дефект, трябва да спре приема на АМФИДОР и да се консултира с лекар незабавно (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение на силденафил и ритонавир не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Препоръчва се повишено внимание, когато силденафил се прилага при пациенти, приемащи алфа-блокери, тъй като едновременното приложение може да доведе до симптоматична хипотония при някои чувствителни индивиди (вж. точка 4.5). Това е най-вероятно да настъпи в рамките на 4 часа след дозиране на силденафил. За да се сведе до минимум възможността за развитие на ортостатична хипотония, пациентите трябва да бъдат хемодинамично стабилни с терапията на алфа-блокери преди започване на лечение със силденафил. Трябва да се обмисли започване на силденафил в доза от 25 mg (вж. точка 4.2). В допълнение, лекарите трябва да съветват пациентите какво да правят в случай на проява на симптоми на ортостатична хипотония.

Проучвания върху човешки тромбоцити показват, че силденафил потенцира антиагрегантния ефект на натриев нитропрусид *in vitro*. Не съществува информация за безопасността на приложение на силденафил при пациенти с нарушения в кръвосъсирването или активна пептична язва. Следователно, силденафил трябва да се прилага при тези пациенти само след внимателна оценка на съотношението полза-риск.

АМФИДОР не е показан за употреба от жени.



#### 4.5 Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие

*Ефекти на други лекарствени продукти върху силденафил*

*In vitro* изследвания:

Метаболизмът на силденафил се осъществява главно от цитохром P450 (CYP) изоформите 3A4 (главен път) и 2C9 (второстепенен път). Следователно инхибиторите на тези ензими могат да намалят клирънса на силденафил.

*In vivo* проучвания:

Популационният фармакокинетичен анализ на данни от клинични проучвания показва намаление на клирънса на силденафил при едновременно приложение с инхибитори на CYP3A4 (като кетоконазол, еритромицин, циметидин). Въпреки че не е наблюдавана повишена честота на нежелани реакции при тези пациенти, когато силденафил се прилага едновременно с CYP3A4 инхибитори, трябва да се обмисли начална доза от 25 mg.

Едновременното приложение на HIV-протеазния инхибитор ритонавир, който е много мощен инхибитор на P450 в стабилно състояние (500 mg два пъти дневно) и силденафил (100 mg еднократна доза) води до 300% (4-кратно) увеличение на C<sub>max</sub> на силденафил и 1 000% (11-кратно) увеличение на плазмените AUC на силденафил. На 24-тия час плазмените нива на силденафил са все още около 200 ng/ml, в сравнение с около 5 ng/ml при самостоятелно приложение на силденафил. Това съответства на изразените ефекти на ритонавир върху широк кръг субстрати на P450. Силденафил няма ефект 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 всички случаи максималната доза на силденафил не бива при никакви обстоятелства не може да надвишава 25 mg в рамките на 48 часа.

Едновременното приложение на HIV-протеазния инхибитор саквинавир, който представлява инхибитор на CYP3A4, в равновесно състояние (1200 mg три пъти дневно) и силденафил (100 mg еднократна доза) води до 140% увеличение на C<sub>max</sub> на силденафил и 210% увеличение на AUC на силденафил. Силденафил не оказва влияние върху фармакокинетиката на саквинавир (виж точка 4.2). Силни инхибитори на CYP3A4, като кетоконазол и итраконазол, се очаква да имат по-голям ефект.

Когато еднократна доза от 100 mg силденафил е приложена с еритромицин, специфичен инхибитор на CYP3A4, в стабилно състояние (500 mg два пъти дневно в продължение на 5 дни) се наблюдава 182% увеличение на системната експозиция на силденафил (AUC). При здрави мъже доброволци, не е имало доказателства за ефекта на азитромицин (500 mg дневно за 3 дни) върху AUC, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, константната скорост на елиминация или последващия полуживот на силденафил или неговите основни метаболити в циркулацията. Циметидин (800 mg), който е инхибитор на цитохром P450 и неспецифичен инхибитор на



CYP3A4, предизвиква увеличение с 56% на плазмените концентрации на силденафил при едновременно приложение със силденафил (50 mg) при здрави доброволци.

Сокът от грейпфрут е слаб инхибитор на метаболизма на CYP3A4 в чревната стена и може да доведе до умерено повишаване на плазмените нива на силденафил.

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

Въпреки, че не са проведени специфични проучвания върху взаимодействието за всички лекарствени продукти, популационен фармакокинетичен анализ показва липса на ефект при съпътстващо лечение върху фармакокинетиката на силденафил когато са групирани като CYP2C9 инхибитори (като толбутамид, варфарин, фенитоин), CYP2D6 инхибитори (като селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина, трициклични антидепресанти), тиазидни и свързани диуретици, бримкови и калий-съхраняващи диуретици, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, калциеви антагонисти, бета - адренорецепторите антагонисти или индукторите на CYP450 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*

*In vitro* изследвания:

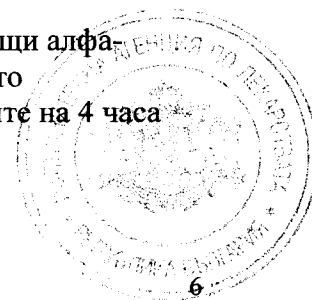
Силденафил е слаб инхибитор на цитохром P450 изоформите 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 ( $IC_{50} > 150 \mu M$ ). Като се имат предвид пиковите плазмени концентрации на силденафил от около 1  $\mu M$  след прием на препоръчителните дози, малко вероятно е АМФИДОР да променя клирънса на субстратите на тези изоензими.

Няма данни за взаимодействие на силденафил и неспецифичните инхибитори на фосфодиестераза като теофилин или дипиридамол.

*In vivo* проучвания:

В съответствие с известните си действия върху пътя на азотния оксид/цГМФ (вж. точка 5.1) силденафил е показал потенциране на хипотензивните ефекти на нитратите и едновременното му приложение с донори на азотен оксид или нитрати под всякаква форма е противопоказано (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение на силденафил на пациенти, приемащи алфа-блокери, може да доведе до симптоматична хипотония при малкото чувствителни индивиди. Това е най-вероятно да се появят в рамките на 4 часа



след приема на силденафил (вж. точки 4.2 и 4.4). В три проучвания за специфични лекарствени взаимодействия алфа-блокери доксазозин (4 mg и 8 mg) и силденафил (25 mg, 50 mg или 100 mg) са приложени едновременно при пациенти с доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ), стабилизирани на терапия с доксазозин.

В тези изпитвани популации е наблюдавано средно допълнително намаление на кръвното налягане в легнало положение от 7/7 mmHg, 9/5 mmHg, и 8/4 mmHg, и съответно средно допълнително понижаване на кръвното налягане в изправено положение от 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 доклади включват виене на свят и замаяност, но не и синкоп.

Не са отчетени значими взаимодействия, когато силденафил (50 mg) е прилаган едновременно с толбутамид (250 mg) или варфарин (40 mg), и двете от които се метаболизират от CYP2C9.

Силденафил (50 mg) не потенцира удължаване на времето на кръвене, предизвикано от ацетилсалицилова киселина (150 mg).

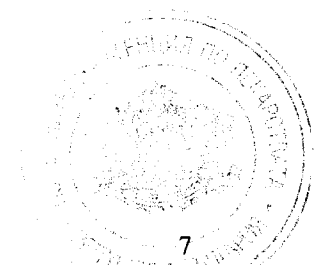
Силденафил (50 mg) не потенцира хипотензивните ефекти на алкохола при здрави доброволци със средни максимални концентрации на алкохол в кръвта 80 mg/dl.

Принадлежащи към следните класове антихипертензивни лекарства: диуретици, бета-блокери, ACE инхибитори, ангиотензин II антагонисти, антихипертензивни лекарствени продукти (вазодилатори и централно действащи), адренергични невронни блокери, калциеви антагонисти и алфа-адренорецепторите блокери не показват разлика в профила на нежеланите реакции при пациенти, приемащи силденафил, в сравнение с плацебо. В проучване за специфично взаимодействие, при което силденафил (100 mg) е прилаган едновременно с амлодипин при пациенти с хипертония, се наблюдава допълнително намаление на систоличното кръвно налягане от 8 mmHg. Съответното допълнително намаление на диастоличното кръвно налягане в легнало положение е 7 mmHg. Тези допълнителни понижавания на кръвното налягане са били сходни по степен с тези, наблюдавани при самостоятелно приложение на силденафил при здрави доброволци (вж. точка 5.1).

Силденафил (100 mg) не повлиява стационарната фармакокинетика на HIV-протеазните инхибитори, саквинавир и ритонавир, и двете от които са субстрати на CYP3A4.

#### 4.6 Бременност и кърмене

АМФИДОР не е показан за употреба от жени.



Не са открити значими нежелани лекарствени реакции в репродуктивни проучвания при плъхове и зайци след перорално приложение на силденафил.

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

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

Тъй като в клинични проучвания със силденафил са докладвани замайване и нарушено зрение, пациентите трябва да знаят как реагират на АМФИДОР преди шофиране или работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Профилът на безопасност на силденафил се основава на 8691 пациенти, които са получили препоръчаната схема на дозиране при 67 плацебо-контролирани клинични проучвания. Най-често съобщаваните нежелани реакции при клинични проучвания сред пациентите, лекувани със силденафил са главоболие, зачервяване, диспепсия, зрителни нарушения, запушване на носа, замаяност и нарушения в цветното зрение.

Нежелани реакции, установени в постмаркетингови проучвания са събрани в период от >9 години. Тъй като не всички нежелани реакции са съобщени на Притежателя на разрешението за употреба и включени в базата данни за безопасност, честотата на тези реакции не може да се определи надеждно.

В таблицата по-долу всички клинично значими нежелани реакции, които са настъпили по време на клиничните проучвания с честота по-голяма от плацебо, са изброени по системо-органната класификация и честота (много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $<1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $<1/1\ 000$ ). Освен това, честотата на клинично важни лекарствени реакции, съобщавани в постмаркетинговия период е включена като неизвестна честота. В рамките на всяка група по честота, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тежестта.

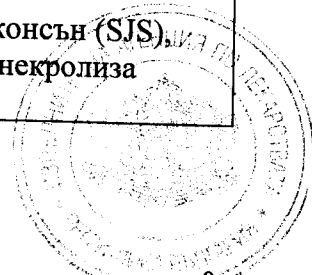
**Таблица 1: Медицински значими нежелани реакции, съобщавани с честота по-голяма от плацебо при контролирани клинични проучвания и клинично значими нежелани реакции, съобщени по време на наблюдението след пускането на пазара.**

Система за органна класификация	Нежелани реакции
Нарушения на имунната система Редки	Реакции на свръхчувствителност





<p><b>Нарушения на нервната система</b>  Много чести  Чести  Нечести  Редки  С неизвестна честота</p>	<p>Главоболие  Замаяност  Сънливост, хипоестезия  Мозъчно-съдов инцидент, синкоп  Преходни исхемични атаки, гърчове,  рецидив на гърчове</p>
<p><b>Нарушения на очите</b>  Чести  Нечести</p>	<p>Зрителни смущения, Нарушение на  цветното зрение  Конюнктивални нарушения,  нарушения на очите, нарушения на  сълзоотделянето, други нарушения на  очите</p>
<p>С неизвестна честота</p>	<p>Неартериитна предна исхемична  оптична невропатия (НАПИОН),  ретинална съдова оклузия, дефект на  зрителното поле</p>
<p><b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>  Нечести  Редки</p>	<p>Световъртеж, шум в ушите  Глухота*</p>
<p><b>Съдови нарушения</b>  Чести  Редки</p>	<p>Зачервяване  Хипертония, хипотония</p>
<p><b>Сърдечни нарушения</b>  Нечести  Редки</p>	<p>Палпитации, тахикардия  Миокарден инфаркт, предсърдно  мъждене</p>
<p>С неизвестна честота</p>	<p>Вентрикуларна аритмия, нестабилна  стенокардия, внезапна сърдечна смърт</p>
<p><b>Респираторни, гръдни и  медиастинални нарушения</b>  Чести  Редки</p>	<p>Запушен нос  Епистаксис</p>
<p><b>Стомашно-чревни нарушения</b>  Чести  Нечести</p>	<p>Диспепсия  Повръщане, гадене, сухота в устата</p>
<p><b>Кожата, подкожната и меките  тъкани</b>  Нечести  С неизвестна честота</p>	<p>Кожен обрив  Синдром на Стивън Джонсън (SJS),  токсична епидермална некролиза  (TEN)</p>



<b>Мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b> Нечести	Миалгия
<b>Нарушения на половата система и млечната жлеза</b> Не е известно	Приапизъм, удължена ерекция
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b> Нечести	Болка в гърдите, умора
<b>Изследвания</b> Нечести	Увеличена сърдечна честота

\* Заболявания на ушите: внезапна глухота. Внезапно намаление или загуба на слуха е докладвано при малък брой случаи в клинични изпитвания след пускането на пазара при употреба на всички инхибитори на фосфодиестераза-5, включително силденафил.

#### 4.9 Предозиране

В проучвания на доброволци с еднократна доза с дози до 800 mg нежеланите реакции са били подобни на тези, наблюдавани при по-ниски дози, но честотата и тежестта са били по-големи. Дози от 200 mg не са довели до увеличаване на ефикасността, но честотата на нежеланите реакции (главоболие, зачервяване, замайване, диспепсия, запушване на носа, нарушено зрение) е нараствала.

В случаите на предозиране стандартните поддържащи мерки трябва да бъдат съобразени с конкретните нужди. Бъбречната диализа не се очаква да ускори клирънс, тъй като силденафил е свързан във висока степен 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 служи за перорално лечение на еректилната дисфункция. В естествени условия, т.е. при сексуална стимулация, той възстановява



нарушената еректилна функция чрез увеличаване на притока на кръв към пениса.

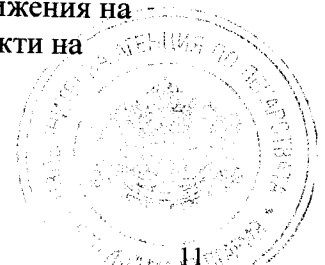
Физиологичният механизъм, отговорен за ерекцията на пениса, включва освобождаване на азотен оксид (NO) в кавернозните тела по време на сексуална стимулация. Азотният оксид след това активира ензима гуанилат циклаза, което води до повишени нива на цикличния гуанозин монофосфат (цГМФ), който води до отпускане на гладката мускулатура в кавернозните тела и осигурява приток на кръв.

Силденафил е мощен и селективен инхибитор на цГМФ-специфичната фосфодиестераза тип 5 (PDE5) в кавернозното тяло, при което PDE5 е отговорна за разграждането на цГМФ. Силденафил има периферно действие върху ерекцията. Силденафил няма пряк релаксиращ ефект върху изолиран човешки кавернозните тела, но мощно увеличава релаксацията ефект на NO в тази тъкан. Когато е активиран пътя на NO/цГМФ, както става при сексуална стимулация, инхибирането на PDE5 от силденафил води до повишени нива на цГМФ в кавернозното тяло. Ето защо е необходима сексуална стимулация, за да може силденафил да осъществи своите желани благоприятни фармакологични ефекти.

Изследвания *in vitro* показват, че силденафил е селективен за PDE5, която участва в процеса на ерекцията. Неговият ефект е по-мощен върху PDE5, отколкото върху другите известни фосфодиестерази. Той е 10 пъти по-селективен за PDE6, който участва в процеса на фототрансдукция в ретината. При максимално препоръчителните дози, е 80 пъти по-селективен спрямо PDE1 и над 700 пъти спрямо PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 и 11. По-специално силденафил има над 4000 пъти по-висока селективност за PDE5 спрямо PDE3, която представлява цАМФ-специфична фосфодиестеразна изоформа, участваща в контрола на сърдечния контрактилитет.

Две клинични проучвания са били специално проектирани за оценка на времето след приема, през който силденафил може да се предизвика ерекция в отговор на сексуална стимулация. В проучване с провеждане на пенилна плетизмография (RigiScan) при пациенти на гладно, средното време за начало на действието при тези, които са получили ерекция с 60% ригидност (достатъчна за полов акт), е било 25 минути (между 12-37 минути) със силденафил. В отделно проучване RigiScan, силденафил все още е бил в състояние да се предизвика ерекция в отговор на сексуална стимулация 4-5 часа след приема на дозата.

Силденафил предизвиква леки и преходни понижения на кръвното налягане, което в повечето случаи не се проявява клинично. Средното максимално понижение на систоличното кръвно налягане в легнало положение след перорално приложение на 100 mg силденафил е 8,4 mmHg. Съответната промяна в диастоличното кръвно налягане е 5,5 mmHg. Тези понижения на кръвното налягане са в съответствие със съдоразширяващите ефекти на



силденафил, вероятно поради повишените нивата на цГМФ в гладката мускулатура на съдовете.

Единични перорални дози на силденафил до 100 mg при здрави доброволци не предизвикват клинично значими ефекти върху ЕКГ.

В проучване върху хемодинамичните ефекти на еднократна перорална доза от 100 mg силденафил при 14 пациенти с тежка коронарна болест на сърцето (ИБС) (> 70% стеноза на поне една коронарна артерия), средната стойност на систолното и диастолното налягане в покой се е понижило със 7% и 6% в сравнение с изходното ниво. Средното белодробно систолно налягане се е понижило с 9%. Силденафил не е показал ефект върху сърдечния дебит и не е нарушил кръвотока през стенозираните коронарни артерии.

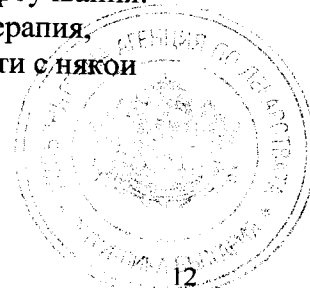
Не бяха демонстрирани клинично значими разлики във времето за лимитиране на стенокардията при силденафил в сравнение с плацебо в двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване с физическо натоварване при 144 пациенти с еректилна дисфункция и хронична стабилна стенокардия, които са приемали редовно анти-ангинозни лекарства (с изключение на нитрати).

Леки и преходни разлики в разпознаването на цветовете (синьо/зелено) са били отчетени при някои индивиди посредством теста със 100 оттънка на Farnsworth-Munsell в рамките на 1 час след прием на доза от 100 mg и не са били наблюдавани никакви изразени ефекти 2 часа след приема на дозата. Вероятният механизъм на тази промяна в цветовата дискриминация е свързан с инхибирането на PDE6, който участва във фототрансдукционната каскада на ретината. Силденафил няма никакъв ефект върху зрителната острота или контрастната чувствителност. В малко плацебо-контролирано проучване при пациенти с доказана ранна възрастово-обусловена дегенерация на макулата (n = 9), силденафил (еднократна доза, 100 mg) не показват значителни промени в проведените зрителните тестове (зрителна острота, решетка на Амслер, цветова дискриминация, симулираща светлини на светофар, периметър на Хъмфри и фотострес).

Не е имало ефект върху подвижността на сперматозоидите или морфологията след еднократни перорални дози от 100 mg силденафил при здрави доброволци.

#### *Допълнителна информация от клинични проучвания*

В клинични проучвания силденафил е бил приложен на над 8000 пациенти на възраст 19-87 години. Следните групи пациенти бяха представени: възрастни лица (19.9%), пациенти с хипертония (30,9%), захарен диабет (20.3%), исхемична болест на сърцето (5,8%), хиперлипидемия (19.8%), наранявания на гръбначния стълб (0,6%), депресия (5,2%), трансуретрална резекция на простатата (3.7%), радикална простатектомия (3,3%). Следните групи не са достатъчно добре представени или са изключени от клиничните проучвания: пациенти с тазови хирургични интервенции, пациенти след лъчетерапия, пациенти с тежко бъбречно или чернодробно увреждане и пациенти с някои сърдечно-съдови заболявания (вж. точка 4.3).



В проучванията с фиксирани дози, процентът на пациентите, които съобщават, че лечението е подобрило тяхната ерекция е 62% (25 mg), 74% (50 mg) и 82% (100 mg) в сравнение с 25% на плацебо. В контролирани клинични проучвания честотата на отказ от лечение със силденафил е ниска и сходна с тази при плацебо.

За всички проучвания процентът на пациентите, съобщаващи за подобрение със силденафил са, както следва: психогенна еректилна дисфункция (84%), смесена еректилна дисфункция (77%), органични еректилна дисфункция (68%), възрастни хора (67%), захарен диабет (59 %), исхемична болест на сърцето (69%), хипертония (68%), ГУРП (61%), радикална простатектомия (43%), увреждания на гръбначния мозък (83%), депресия (75%). Безопасността и ефикасността на силденафил се запазва в дългосрочните проучвания.

## 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% (граница 25-63%). След перорален прием на силденафил AUC и  $C_{max}$  нарастват пропорционално на дозата в препоръчаните граници доза (25-100 mg).

Когато силденафил се приема с храна, скоростта на абсорбция е намалена със средно забавяне на  $t_{max}$  от 60 минути и средна редуция на  $C_{max}$  от 29%.

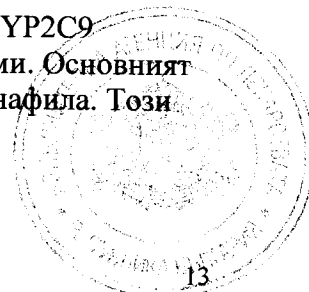
### *Разпределение:*

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

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

### *Метаболизъм:*

Силденафил се метаболизира главно от CYP3A4 (главен път) и CYP2C9 (второстепенен път), които са чернодробни микрозомни изоензими. Основният циркулиращ метаболит произхожда от N-деметиране на силденафила. Този



метаболит има профил на селективност към фосфодиестеразата, подобен на силденафил и *in vitro* активност по отношение на PDE5 приблизително 50% от тази на изходното лекарство. Плазмените концентрации на този метаболит са приблизително 40% от тези на силденафила. Метаболитът N-дезметил се метаболизира с терминален полуживот от приблизително 4 часа.

*Елиминирание:*

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

*Фармакокинетика при специални групи пациенти*

*Пациенти в старческа възраст:*

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

*Бъбречна недостатъчност:*

При доброволци с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс = 30-80 ml/min), фармакокинетиката на силденафил не се променя след прием на 50 mg еднократна перорална доза. Средната AUC и  $C_{max}$  на метаболита N-дезметил се увеличава съответно със 126% и 73%, в сравнение със съответни по възраст доброволци без бъбречно увреждане. Въпреки това, поради високата вариабилност между отделните пациенти, тези разлики не са статистически значими. При доброволци с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min) клирънсът на силденафил е намален, което води до средно нарастване на AUC и  $C_{max}$  със 100% и 88% в сравнение със съответни по възраст доброволци без бъбречно увреждане. В допълнение, стойностите на AUC и  $C_{max}$  на метаболита N-дезметил са значително увеличени, съответно 79% и 200%.

*Чернодробна недостатъчност:*

При доброволци с лека до умерена чернодробна цироза (Child-Pugh A и B) клирънсът на силденафил е намален, което води до повишаване на AUC (84%) и  $C_{max}$  (47%) в сравнение със съответни по възраст доброволци без чернодробно увреждане. Фармакокинетиката на силденафил при пациенти с тежко увредена чернодробна функция не е проучвана.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на



конвенционалните проучвания върху безопасността, токсичността при многократно приложение, генотоксичността, карциногенния потенциал и репродуктивната токсичност.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Ядро на таблетката:

Микрокристална целулоза  
Безводен калциев хидрогенфосфат  
Кроскармелоза натрий  
Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Поливинилов алкохол  
Макрогол 3350  
Титаниев диоксид (E171)  
Талк  
Индиго кармин алуминиев лак (E132)

### **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 температурни условия за съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

PVC + PVdC/алуминий + PVdC блистери.

Опаковка от 1, 4 или 8 таблетки.

Не всички видове опаковки може да се пускат на пазара.



**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и при други манипулации**

Няма специални изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EGIS Pharmaceuticals PLC  
H-1106 Budapest  
Keresztúri út 30-38.  
УНГАРИЯ

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**10. ДАТАТА НА ПОСЛЕДНАТА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

Ноември, 2010

