

ИЗДАВНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20190007
Разрешение №	-67472
ВГ/МА/МР -	14-01-2025
Одобряване №	/

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Азурвиг 12,5 mg/впръскване, перорална суспензия
Azurvig 12.5 mg/pump actuation, oral suspension

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки милилитър от суспензията съдържа силденафил цитрат (sildenafil citrate), еквивалентен на 25 mg силденафил (sildenafil) (35,1 mg като цитратна сол).

Всяко впръскване (0,5 ml) съдържа 12,5 mg силденафил (като цитрат).

Помощно вещество(а) с известно действие

Всеки милилитър съдържа 1 mg натриев бензоат.

За пълния списък с помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Азурвиг перорална суспензия е бяла до почти бяла суспензия, свободна от чужди частици, и с характерен аромат на мента.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Азурвиг е показана за приложение при възрастни мъже с еректилна дисфункция, която представлява неспособност за постигане или задържане на ерекция на пениса, достатъчна за задоволителен сексуален акт.

За да бъде ефективен Азурвиг, е необходима сексуална стимулация.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Употреба при възрастни

Азурвиг е лекарствен продукт, изписван с рецепта, и следователно лекарят може да предпише най-адекватната доза за всеки пациент, вземайки предвид характерните му особености. Азурвиг позволява на лекаря да регулира до най-ниската възможна ефективна доза, използвайки един и същ продукт, и да подпомогне титрирането/гъвкавостта на дозата, в случай че е необходимо за пациента и според медицински критерии. Това също така позволява нежеланите реакции да бъдат сведени до минимум (вижте точка 5.1).



Препоръчителната доза е 4 впръсквания, еквивалентни на 50 mg силденафил, приемани при нужда около един час преди полов акт. На база ефикасността и поносимостта дозата може да бъде намалена до 2 впръсквания (25 mg силденафил). Лекарят също така ще препоръча дозата съобразно с всеки пациент. Максималната дневна доза Азурвиг е 4 впръсквания, еквивалентни на 50 mg силденафил. Максималната препоръчвана честота на дозиране е веднъж дневно. Ако Азурвиг се приема с храна, началото на действие може да бъде забавено в сравнение със състоянието на гладно (вижте точка 5.2).

Всяко впръскване съдържа 12,5 mg силденафил.

Специални популации

Възрастни пациенти

Не се изисква регулиране на дозата при възрастни пациенти (≥ 65 години).

Пациенти с бъбречна увреда

Препоръчаното дозиране, описано в „Употреба при възрастни“ е приложимо за пациенти с лека до умерена бъбречна увреда (креатининов клирънс = 30 – 80 mL/min).

Тъй като клирънсът на силденафил е намален при пациенти със сериозна бъбречна увреда (креатининов клирънс < 30 mL/min), трябва да се обмисли доза от 2 впръсквания (25 mg силденафил). На база ефикасността и поносимостта дозата може да бъде увеличена стъпаловидно до 4 впръсквания (50 mg силденафил), ако е необходимо.

Пациенти с чернодробна увреда

Тъй като клирънсът на силденафил е намален при пациенти с чернодробна увреда (напр. цироза), трябва да се обмисли доза от 2 впръсквания, еквивалентни на 25 mg силденафил. На база ефикасността и поносимостта дозата може да бъде увеличена стъпаловидно до 4 впръсквания (50 mg силденафил), ако е необходимо.

Педиатрична популация

Азурвиг не е показан за лица под 18-годишна възраст.

Употреба при пациенти, приемащи други лекарствени продукти

С изключение на ритонавир, при който не се препоръчва съвместно прилагане заедно със силденафил (вижте точка 4.4), начална доза от 2 впръсквания, еквивалентни на 25 mg силденафил трябва да се обмисли при пациенти, приемащи съпътстващо лечение с инхибитори на CYP3A4 (вижте точка 4.5).

За да сведете до минимум възможността за развитие на постурална хипотензия при пациенти, приемащи алфа блокери, пациентите трябва да са стабилизирани на терапия с алфа блокери, преди да започнат лечение със силденафил. В допълнение трябва да се обмисли започването на силденафил при доза от 2 впръсквания, еквивалентни на 25 mg силденафил (вижте точки 4.4 и 4.5).

Брой помпови впръсквания	Количество приложена суспензия	Количество силденафил
2	1 ml	25 mg
4	2 ml	50 mg

Максималната дневна доза е 4 впръсквания, еквивалентни на 50 mg силденафил.

Начин на прилагане



За перперорална употреба.

Да не се прилага назално или кожно (локално).

4.3 Противопоказания

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

В съответствие с неговите известни ефекти върху пътя азотен окис/цикличен гуанозин монофосфат (сGMP) (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).

Азурвиг е противопоказана при пациенти, които имат загуба на зрението при едното око поради неартериитна предна исхемична оптична невропатия (НАИОН), независимо дали тези епизоди са били свързани или не с предходна експозиция на ФДЕ5 инхибитор (вж. точка 4.4).

Безопасността на силденафил не е проучена при следните подгрупи пациенти и следователно употребата му е противопоказана: тежко чернодробно увреждане, хипотония (кръвно налягане <90/50 mmHg), 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).

Едновременното прилагане на ФДЕ5 инхибитори, включително силденафил, с гуанилат-циклазни стимулатори, като риоцигуат, е противопоказано, тъй като това може да причини симптоматична хипотония (вж. точка 4.5).

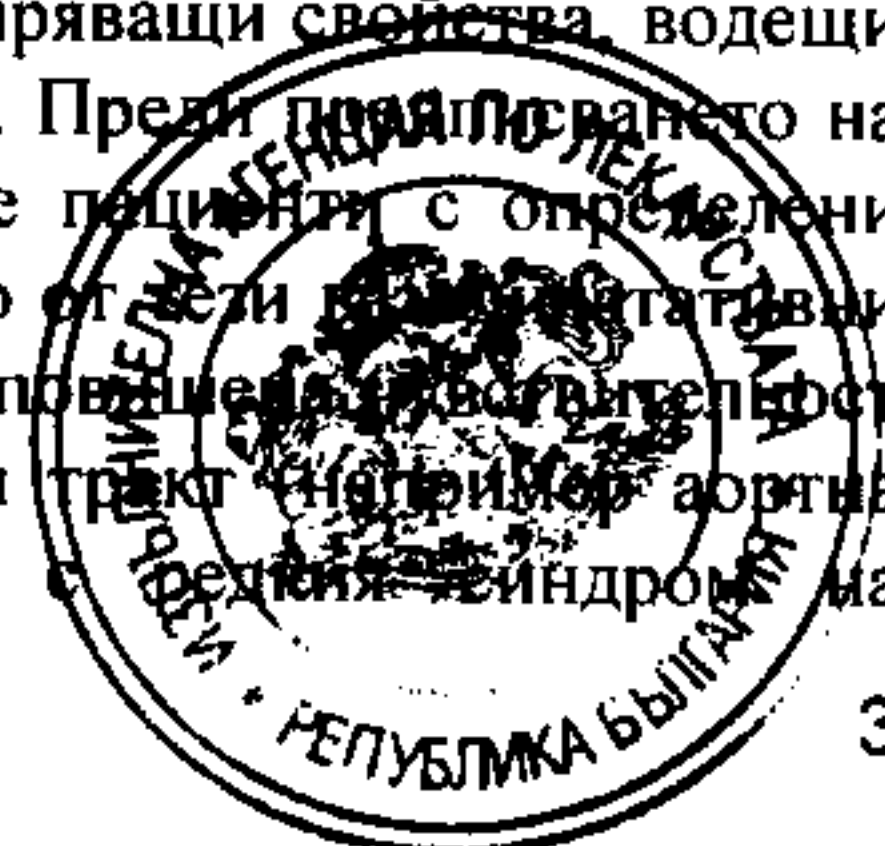
4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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.

Само за перперорална употреба. Да не се използва по друг път на приложение.

Сърдечносъдови рискови фактори

Преди започване на каквото и да е лечение за еректилна дисфункция лекарите трябва да преценят сърдечно-съдовия статус на пациентите си, тъй като съществува степен на сърдечен риск, свързан със сексуалната активност. Силденафил има съдоразширяващи свойства, водещи до леко и преходно понижение на кръвното налягане (вж. точка 5.1). Преди прилагането на силденафил лекарите трябва внимателно да преценят дали техните пациенти с определени съпътстващи заболявания биха могли да се повлияят неблагоприятно от тези вазодилататорни ефекти, особено в комбинация със сексуална активност. Пациенти с повишен вазодилататорен ефект към вазодилатори са тези с обструкция на левокамерния изходен тракт (например аортна стеноза, хипертрофична обструктивна кардиомиопатия) и тези с фебрилен синдром на



множествена системна атрофия, манифестиращ се с тежко нарушен автономен контрол на кръвното налягане.

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

Има постмаркетингови съобщения за сериозни сърдечно-съдови събития временно свързани с употребата на силденафил, като миокарден инфаркт, нестабилна стенокардия, внезапна сърдечна смърт, камерна аритмия, съдово мозъчен кръвоизлив, преходен исхемичен пристъп, хипертония и хипотония.

Повечето, но не всички, от тези пациенти, са имали предшестващи сърдечно-съдови рискови фактори. Съобщава се, че много от събитията се развиват по време на или скоро след полов контакт, а някои са възникнали скоро след приема на силденафил без сексуална активност. Не е възможно да бъде определено дали тези инциденти са свързани пряко с горните или други фактори.

Приапизъм

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

Има съобщения за продължителна ерекция и приапизъм при прием на силденафил в постмаркетинговия период. В случай на ерекция, която продължава повече от 4 часа, пациентът трябва незабавно да потърси медицинска помощ. Ако приапизмът не се лекува незабавно, би могло да се стигне до увреждане на тъканите на пениса и постоянна загуба на потентност.

Едновременно приложение с други ФДЕ5 инхибитори или други лечения на еректилна дисфункция

Безопасността и ефикасността на комбинациите на силденафил с други ФДЕ5 инхибитори, други лечения на белодробна артериална хипертония (БАХ), съдържащи силденафил, или други лечения на еректилна дисфункция не са проучени. Поради това прилагането на такива комбинации не се препоръчва.

Ефекти върху зрението

Има спонтанни съобщения за случаи на зрителни увреждания във връзка с прием на силденафил и други ФДЕ5 инхибитори (вж. точка 4.8). За случаи на неартериитна предна исхемична оптична невропатия, рядко състояние, има спонтанни съобщения и съобщения в обсервационно проучване във връзка с прием на силденафил и други ФДЕ5 инхибитори (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат посъветвани, че в случай на каквото и да е внезапно зрително увреждане, трябва да спрат приема на Азурвиг и незабавно да се консултират с лекар (вж. точка 4.3).

Едновременна употреба с ритонавир

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

Едновременна употреба с алфа-блокери

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



първите 4 часа след приема на силденафил. Пациентите трябва да бъдат хемодинамично стабилни по отношение на терапията с алфа-блокери преди започване на лечение със силденафил, за да се намали възможността за развитие на ортостатична хипотония. Трябва да се обмисли започването на силденафил при доза от 2 впръсквания, еквивалентни на 25 mg силденафил (вижте точка 4.2). В допълнение, лекарите трябва да посъветват пациентите какво да правят в случай на поява на симптоми на ортостатична хипотония.

Ефект върху кръвенето

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.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа 0,5 mg натриев бензоат във всеки 0,5 ml, което е еквивалентно на 1 mg/ml.

Жени

Азурвиг 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 намалят, а индукторите им – да повишат клирънса на силденафил.

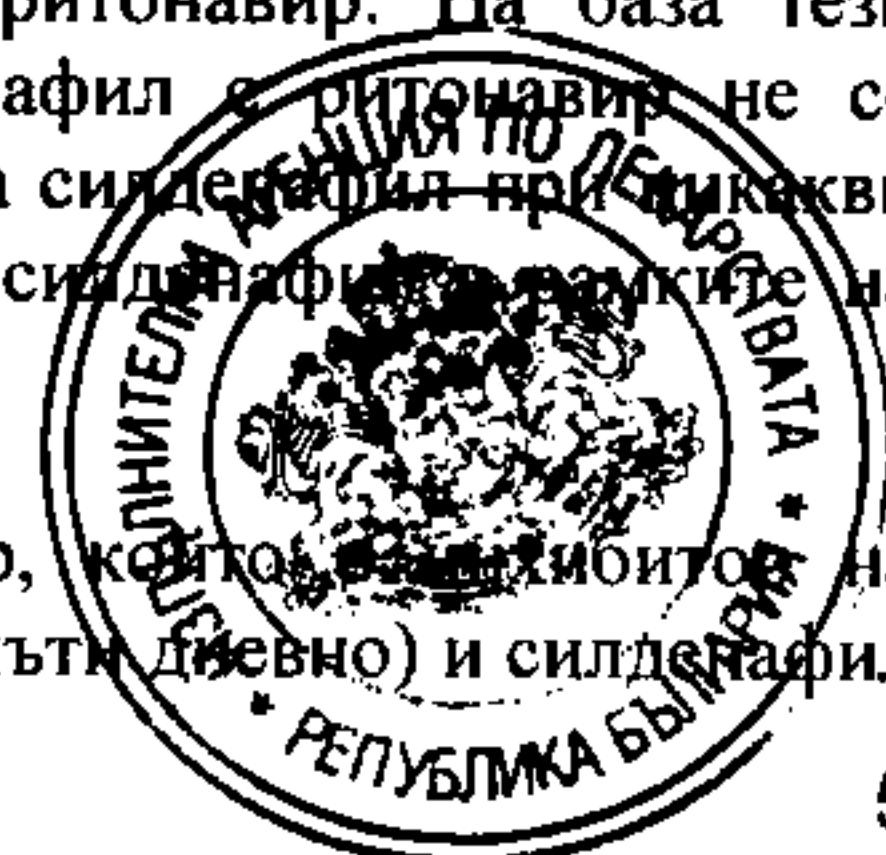
Проучвания in vivo

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

Едновременният прием на HIV-протеазния инхибитор ритонавир, който е много мощен инхибитор на P450 (500 mg двукратно дневно), и силденафил (100 mg еднократна доза) е довел до нарастване с 300% (4-кратно) на C_{max} на силденафил и с 1 000% (11-кратно) на плазмената AUC на силденафил. На 24-ия час плазмените нива на силденафил все още са били около 200 ng/ml в сравнение с нивата от 5 ng/ml при самостоятелен прием на силденафил.

Това съответства на изразените ефекти на ритонавир върху широк кръг субстрати на P450. Силденафил не е оказал влияние върху фармакокинетиката на ритонавир. На база тези фармакокинетични резултати съвместното приложение на силденафил с ритонавир не се препоръчва (вижте точка 4.4) и във всеки случай максималната доза силденафил при такива обстоятелства не бива да превишава 1 ml, еквивалентно на 25 mg силденафил, разкрити на 48 часа.

Едновременният прием на HIV-протеазния инхибитор саквинавир, който е инхибитор на CYP3A4, след достигане на равновесни концентрации (1200 mg три пъти дневно) и силденафил



(100 mg еднократна доза) е довел до нарастване с 140% на C_{max} на силденафил и с 210% на AUC на силденафил. Силденафил не е оказал влияние върху фармакокинетиката на саквинавир (вж. точка 4.2). Предполага се, че по-мощни инхибитори на CYP3A4, като кетоназол и итраконазол, биха имали още по-силен ефект.

При едновременно приложение на силденафил в еднократна доза от 100 mg и умерения CYP3A4 инхибитор еритромицин, след достигане на равновесни концентрации (500 mg двукратно дневно за 5 дни) е било наблюдавано увеличение с 182% на системната експозиция (AUC) на силденафил. При здрави мъже доброволци не е бил наблюдаван ефект на азитромицин (500 mg дневно за 3 дни) върху AUC, C_{max} , t_{max} , елиминационната константа или полуживота на силденафил или неговите основни метаболити в циркулацията. Циметидин (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-медирания 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), инхибиторите 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 CYP450-медирания метаболизъм (като рифампицин, барбитурати). В проучване при здрави доброволци от мъжки пол едновременното приложение на ендотелин-рецепторен антагонист – босентан (индуктор на CYP3A4 [умерен], CYP2C9 и вероятно на CYP2C19), в стационарно състояние (125 mg два пъти дневно) със силденафил в стационарно състояние (80 mg три пъти дневно) е довело до съответно 62,6% и 55,4% намаление на AUC и C_{max} на силденафил. По тази причина едновременното приложение на мощни CYP3A4 индуктори, като рифампицин, се очаква да доведе до по-значими намаления на плазмените концентрации на силденафил.

Никорандил е хибрид между активатор на калиевите канали и нитрат. Поради нитратната компонента съществува възможност да доведе до 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 ($IC_{50} > 150 \mu M$). Като се има предвид, че пиковата плазмена концентрация след прием на силденафил в препоръчителните дози е приблизително 1 μM , не би могло да се очаква Азурвиг 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 ПМФ, силденафил показва потенциране на 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 на пациенти, които приемат алфа-блокери, може да доведе до симптоматична хипотония при малкото чувствителни индивиди. Това е най-вероятно да се прояви през първите 4 часа след приема на силденафил (вж. точки 4.2 и 4.4). В три специфични проучвания за лекарствени взаимодействия алфа-блокерт доксазозин (4 mg и 8 mg) и силденафил (25 mg, 50 mg или 100 mg) са били приложени едновременно на пациенти с доброкачествена хиперплазия на простата (ДХП), стабилизирани на терапия с доксазозин. В тези изпитвани популации е наблюдавано средно допълнително намаление на кръвното налягане в легнало положение съответно 7/7 mmHg, 9/5 mmHg и 8/4 mmHg, и средно допълнително намаление на кръвното налягане в изправено положение съответно 6/6 mmHg, 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.

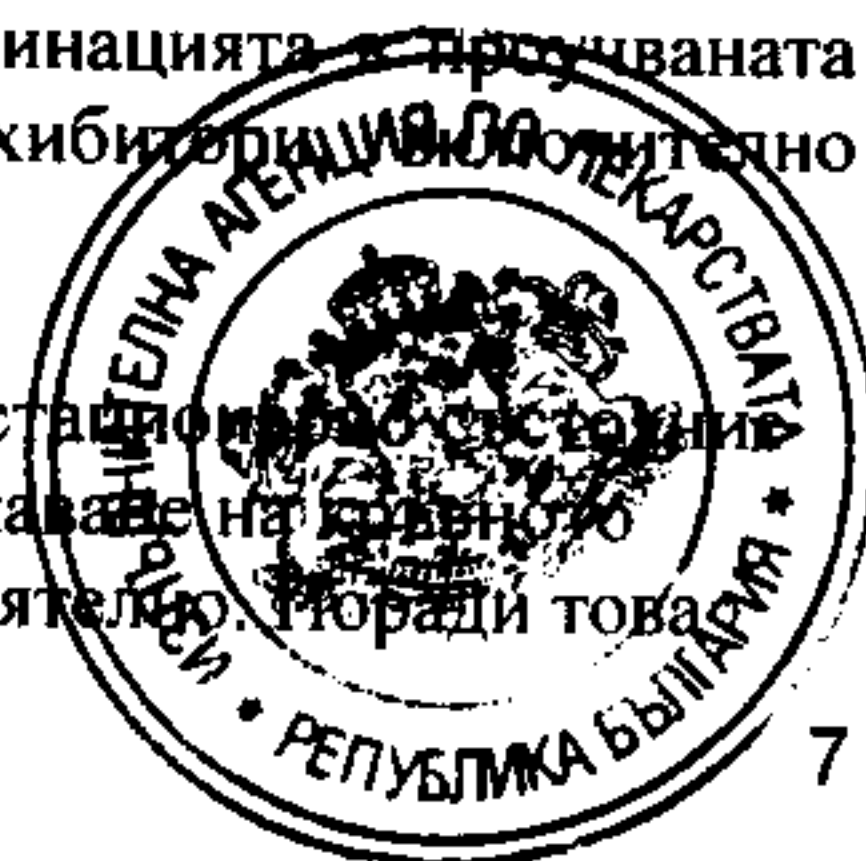
Като цяло антихипертензивните лекарства, принадлежащи към следните класове: диуретици, бета-блокери, ACE инхибитори, ангиотензин II антагонисти, антихипертензивни средства (вазодилатори и централно действащи), адренергични блокери, калциеви антагонисти и алфа-адренорецепторни блокери, не са показали 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, 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.

При здрави доброволци от мъжки пол силденафил в стационарно състояние (80 mg три пъти дневно) е довел до повишение с 49,8% на AUC на босентан и повишение с 42% на C_{max} на босентан (125 mg два пъти дневно).

Риоцигуат: Предклинични проучвания показват допълнителен ефект на понижаване на системното кръвно налягане, когато ФДЕ5 инхибитори се комбинират с риоцигуат. В клинични проучвания е доказано, че риоцигуат потенцира хипотензивните ефекти на ФДЕ5 инхибиторите. Няма данни за благоприятен клиничен ефект на комбинацията в проучваната популация. Едновременната употреба на риоцигуат с ФДЕ5 инхибиторите и допълнително силденафил, е противопоказана (вж. точка 4.3).

Добавянето на единична доза силденафил към сакубитрил/валсартан в стационарно състояние при пациенти с хипертония се свързва със значително по-голямо понижаване на кръвното налягане в сравнение с приложението на сакубитрил/валсартан самостоятелно. Поради това



трябва да се обръща особено внимание, когато силденафил се започва при пациенти, лекувани със сакубитрил/валсартан.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Азурвиг не е показан за употреба при жени.

Не са провеждани съответни и добре контролирани проучвания при бременни или кърмещи жени.

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

Липсва ефект върху подвижността или морфологията на сперматозоидите след еднократни перорални дози от 100 mg силденафил при здрави доброволци (вж. точка 5.1).

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 замайване и промени в зрението, пациентите трябва да имат представа за реакциите си към Азурвиг преди шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Кратко описание на профила на безопасност

Профилът на безопасност на Азурвиг е базиран на 9 570 пациенти в 74 двойнослепи плацебо-контролирани клинични проучвания. Най-често съобщаваните нежелани реакции в клиничните проучвания сред пациентите, на които е прилаган силденафил, са били главоболие, зачервяване, диспепсия, назална конгестия, замайване, гадене, горещи вълни, зрителни нарушения, цианопсия и замъглено зрение.

Нежелани реакции по време на постмаркетинговото наблюдение са събирани и покриват приблизителен период от >10 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.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

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 ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)).

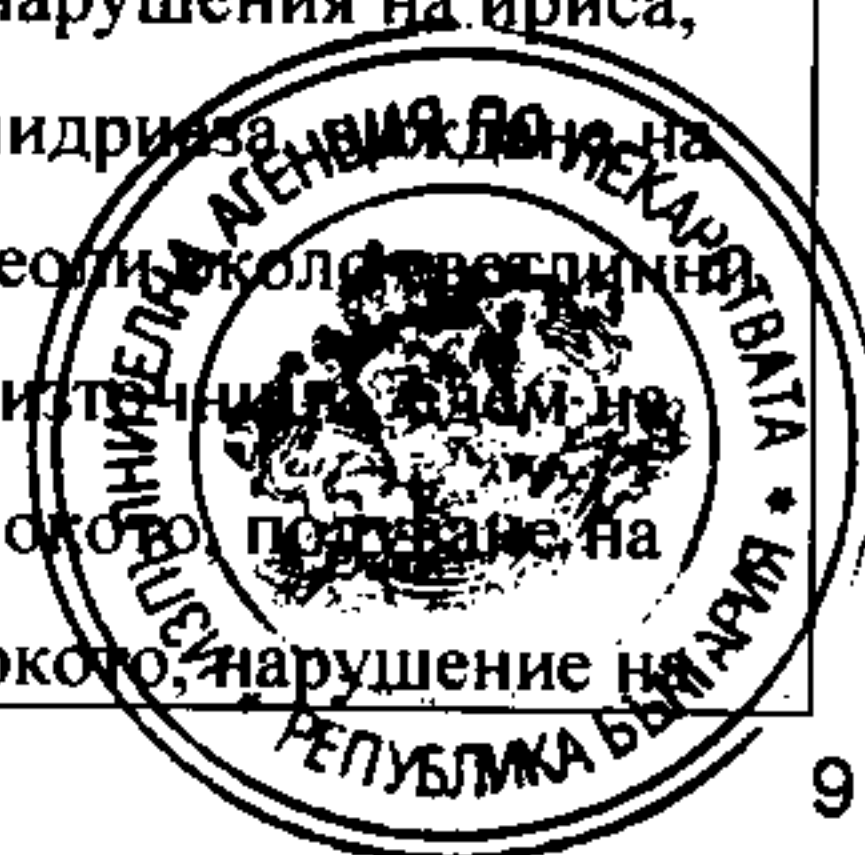
В допълнение, честотата на медицински значими нежелани реакции, докладвани след пускането на пазара, са включени като неизвестни.

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се подредват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.



Таблица 1: 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

Системо- органна класификация	Много чести ($\geq$ $1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ и $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$)
Инфекции и инфестации			Ринит	
Нарушения на имунната система			Свръхчувстви- телност	
Нарушения на нервната система	Главобо- лие	Замайване	Сънливост, хипоестезия	Мозъчно-съдов инцидент, транзиторна ишемична атака, гърч,* рецидивиращи гърчове,* синкоп
Нарушения на очите		Разстройства на цветното зрение**, зрителни нарушения, замъглено зрение	Нарушения на сълзоотделяне- то***, болка в очите, фотофобия, фотопсия, очна хиперемия, засилено възприемане на светлината, конюнктивит	Неартериитна предна ишемична оптична невропатия (НАИОН)*, ретинална съдова оклузия*, ретинален кръвоизлив, артериосклеротична ретинопатия, нарушения на ретината, глаукома, нарушения на зрителното поле, диплопия, намалена зрителна острота, миопия, астигматизъм, мъглявини в стъкловидното тяло, нарушения на ириса, мидриазис, катаракта, ореол, ексфолиативна макулопатия, източване на окоото, подуване на окоото, нарушение на



Системо- органна класификация	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
				окото, хиперемия на конюнктивата, очно дразнене, абнормни усещания в очите, едем на клепача, промяна на цвета на склерата
Нарушения на ухото и лабиринта			Вертиго, тинитус	Глухота
Сърдечни нарушения			Тахикардия, палпитации	Внезапна сърдечна смърт*, миокарден инфаркт, камерна аритмия*, предсърдно мъждене, нестабилна стенокардия
Съдови нарушения		Зачервяване, горещи вълни	Хипертония, хипотония	
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения		Назална конгестия	Епистаксис, конгестия на синусите	Стягане в гърлото, назален едем, сухота в носа
Стомашно- чревни нарушения		Гадене, диспепсия	Гастро- езофагеална рефлуксна болест, повръщане, болки в горната част на корема, сухота в устата	Перорална хипоестезия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Обрив	Синдром на Stevens- Johnson (SJS)*, токсична епидермална некролиза
Нарушения на мускулно-			Миалгия, болки в крайниците	



Системо- органна класификация	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
скелетната система и съединителна- та тъкан				
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Хематурия	
Нарушения на възпроизводи- телната система и гърдата				Пенилен кръвоизлив, приапизъм*, хематоспермия, удължена ерекция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			Гръдна болка, умора, усещане за горещина	Раздразнителност
Изследвания			Увеличена сърдечна честота	

*Съобщени само при постмаркетинговото наблюдение

**Разстройства на цветното зрение: хлоропсия, хроматопсия, цианопсия, еритропсия и ксантопсия

***Нарушения на слъзоотделянето: сухота в очите, лакримално нарушение и повишено слъзоотделяне

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

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, замайване, диспепсия, назална конгестия, нарушено зрение) е нараствала.

В случай на предозиране стандартните медицински 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: Урологични средства. Лекарства, които се използват при еректилна дисфункция. АТС код: G04B E03.

Механизъм на действие

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 NO активира ензима гуанилат циклаза, което води до повишаване на нивата на цикличен гуанозин монофосфат (цГМФ), а това води до отпускане на гладката мускулатура в кавернозното тяло и приток на кръв към него.

Силденафил е мощен и селективен инхибитор на цГМФ-специфичната фосфодиестераза тип 5 (ФДЕ5) в корпус кавернозум, където ФДЕ5 е отговорна за разграждането на цГМФ. Силденафил има периферно 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 метаболитната верига NO/цГМФ, както става при сексуална стимулация, инхибирането на ФДЕ5 от силденафил води до повишени нива на цГМФ в кавернозното тяло. Следователно, за да може силденафил да осъществи своите желани благоприятни фармакологични ефекти, е необходима сексуална стимулация.

Фармакодинамични ефекти

Проучванията *in vitro* са показали, че силденафил е селективен 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. По конкретно, силденафил има 4 000 пъти по-голяма селективност за ФДЕ5, отколкото за ФДЕ3 – изоформата на цАМФ-специфичната фосфодиестераза, участваща в контрола на сърдечния контрактилитет.

Клинична ефикасност и безопасност

От клинична гледна точка високата честота на еректилна дисфункция (ЕД) при мъжете всички възрастови групи с различни психогенни и органични разстройства изисква персонализиран подход към избора на лечение и се знае, че има дозозависим отговор към силденафил, който е



различен за всеки пациент. Затова възможността да се регулира дозата според придружаващите заболявания, поносимостта и ефикасността за всеки пациент е важна особеност на силденафил-съдържаща лекарствена форма на дозировка.

Целта на лекаря е да открие най-ниската идеална доза, достатъчна да доведе до подходящия фармакологичен ефект, но възможно най-ниска, за да се сведат до минимум нежеланите ефекти.

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 вазодилатативния ефект на силденафил, който вероятно се дължи на повишението на нивата на цГМФ в гладката мускулатура на кръвоносните съдове. При здрави доброволци единична перперорална доза до 100 mg силденафил не води до клинично значими промени в ЕКГ.

В проучване върху хемодинамичните ефекти на еднократна перперорална доза от 100 mg силденафил при 14 пациенти с тежка ИБС (>70% стеноза на поне една коронарна артерия), средните стойности на систолното и диастолно налягане в покой са се понижали съответно с 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 двойносляпо, плацебо-контролирано проучване, включващо стрес-тест с натоварване, е направена оценка на 144 пациенти с еректилна дисфункция и хронична стабилна стенокардия, които приемат редовно антистенокардни лекарствени продукти (с изключение на нитрати). Резултатите са показали, че няма клинично значими разлики между силденафил и плацебо във времето до поява на лимитираща стенокардия.

Един час след прием на 100 mg силденафил при малък брой пациенти са се появили леки и преходни промени в способността за различаване на цветовете (синьо/зелено), изследвана с помощта на теста за разграничаване на 100 цветови оттенъка на Farnsworth-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 ФДЕ6, 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 възрастово-обусловена дегенерация на макулата (n=9) силденафил (100 mg еднократна доза) не е довел до значими промени в проведените зрителни тестове (зрителна острота, решетка на Amsler, цветова дискриминация на симулирана светлинна-светлинна сигнализация, периметри на Humphrey и фотострес).

Не е установен ефект върху подвижността или морфологията на сперматозоидите след единична перперорална доза от 100 mg силденафил при здрави доброволци (n=14, 4.6).



Допълнителна информация за клинични проучвания

В клинични проучвания силденафил е бил приложен при повече от 8000 пациенти на възраст 19-87 години. Били са представени следните групи пациенти: пациенти в старческа възраст (19,9%), пациенти с хипертония (30,9%), захарен диабет (20,3%), исхемична болест на сърцето (5,8%), хиперлипидемия (19,8%), травми на гръбначния мозък (0,6%), депресия (5,2%), трансуретрална резекция на простатата (ТУРП) (3,7%), радикална простатектомия (3,3%). Следните групи не са били достатъчно представени или са били изключени от клиничните проучвания: пациенти с операция в малкия таз, пациенти след лъчетерапия, пациенти с тежко бъбречно или чернодробно увреждане и пациенти с някои сърдечно-съдови проблеми (вж. точка 4.3).

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

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Азурвиг във всички подгрупи на педиатричната популация за лечение на еректилна дисфункция (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

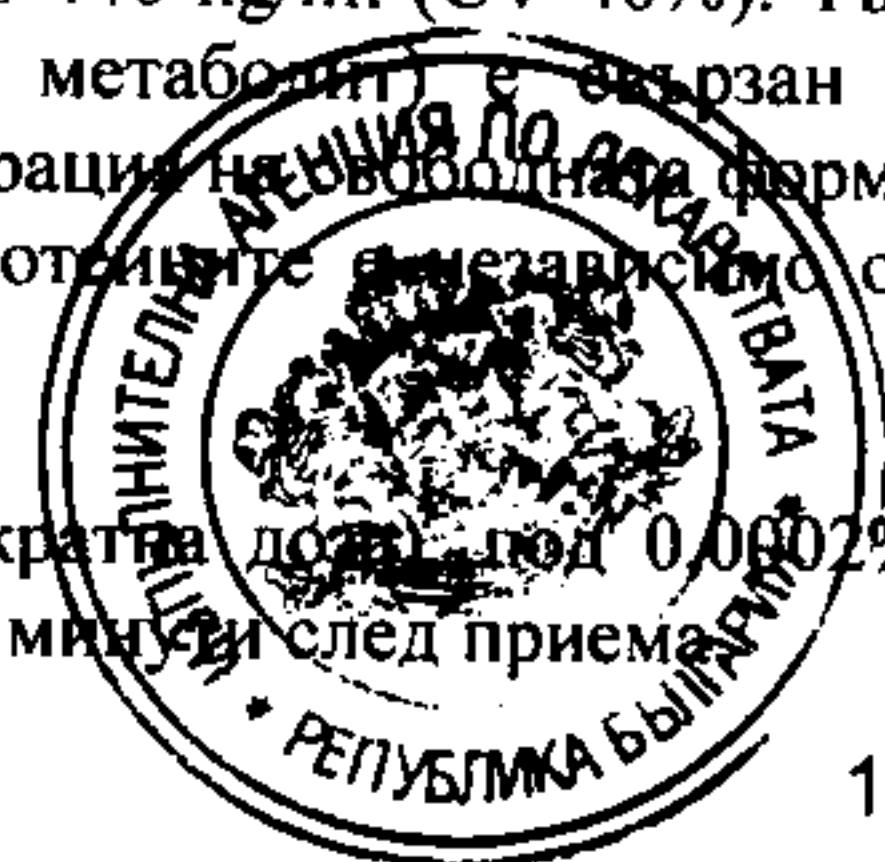
Силденафил се абсорбира бързо. Наблюдаваните максимални плазмени концентрации се достигат в рамките на 30 до 120 минути (средна стойност 60 минути) след перорален прием на гладно. Средната абсолютна перперорална бионаличност е 41% (диапазон 25-63%). След перорален прием на силденафил, AUC и C_{max} нарастват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

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

Разпределение

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

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



Биотрансформация

Силденафил се метаболизира главно от изоензимите на чернодробните микrozоми CYP3A4 (основен път) и CYP2C9 (второстепенен път). Основният циркулиращ метаболит се получава в резултат на N-дезметилирането на силденафил. Този метаболит има профил на фосфодиестеразна селективност, подобен на този на силденафил, и *in vitro* мощност спрямо ФДЕ5 приблизително 50% от тази на изходното активно вещество. Плазмените концентрации на метаболита са приблизително 40% от тези на силденафил. N-дезметил метаболитът се метаболизира допълнително и има 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 перперорална доза) и в по-малка степен с урината (приблизително 13% от приложената перперорална доза).

Фармакокинетика при специални групи пациенти

Старческа възраст

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

Бъбречна недостатъчност

При доброволци с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс = 30-80 mL/min) фармакокинетиката на силденафил е останала непроменена след прием на единична перперорална доза от 50 mg. Средните стойности на AUC и C_{max} на N-дезметилирания метаболит са нараснали съответно със 126% и 73% в сравнение със съответни по възраст доброволци без 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) средно нарастване на AUC и C_{max} със съответно 100% и 88% в сравнение със съответни по възраст доброволци без бъбречно увреждане. Освен това стойностите на AUC и C_{max} на N-дезметилирания метаболит са нараснали сигнификантно, съответно със 79% и 200%.

Чернодробна недостатъчност

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на експерименталните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно дозиране, генотоксичност, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност за развитието.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

- Натриев бензоат
- Безводна лимонена киселина
- Сукралоза (E-955)
- Ацесулфам калий (E-950)
- Хипромелоза (15 cP)
- Ксантанова гума
- Ментов аромат 501500 TP0504, съдържащ: царевичен малтодекстрин, ароматизатори (ментофуран 0,6%, пулегон 0,2%, естрагол 0,09%) и модифицирано царевично нишесте E-1450 (7,9%)
- Маскиращ аромат SC241160, съдържащ: естествени ароматизатори, сукралоза E-955 (94,5%), картофен малтодекстрин и моноамониев глициризинат (0,4%)
- Пречистена вода.

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

Срок на годност: 24 месеца.

Срок на годност след първото отваряне: 10 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

За неотворена бутилка:
Съхранявайте под 30°C.

След първото отваряне:
Съхранявайте под 30°C.

6.5 Данни за опаковката

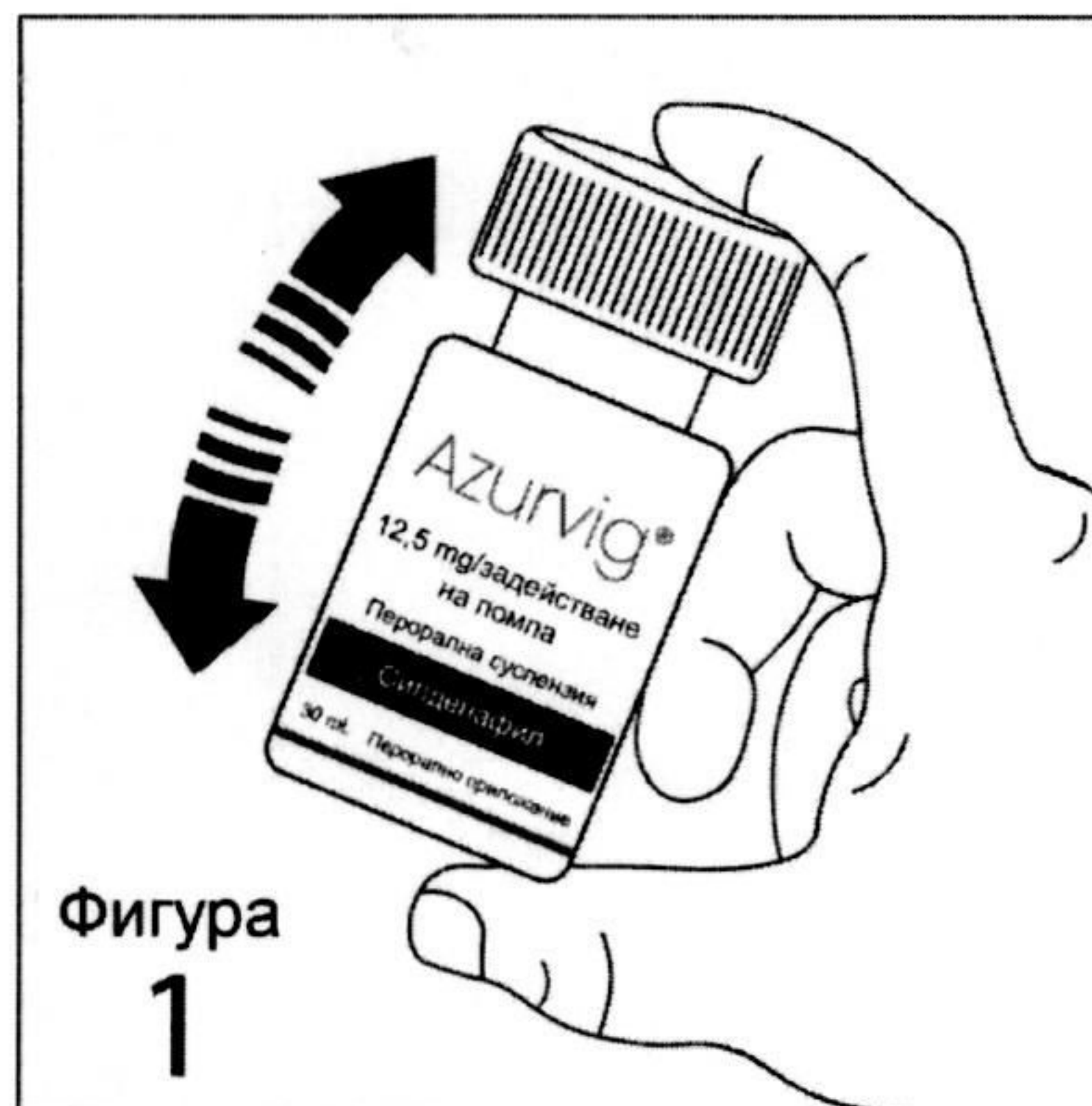
Опаковката на Азурвиг съдържа 30 ml бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE), затворени със защитени от деца HDPE капачки. В опаковката има помпа с измервателна маркировка от 0,5 ml на впръскване.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА

1. Разклатете шишето енергично приблизително 20 секунди, за да се уверите, че не се наблюдава преципитат от лекарството в шишето преди всяка употреба. Вижте Фигура 1.





2. Защитената срещу деца винтова капачка трябва да бъде махната чрез силен натиск надолу и завъртане по посока, обратна на часовниковата стрелка. Вижте Фигура 2.

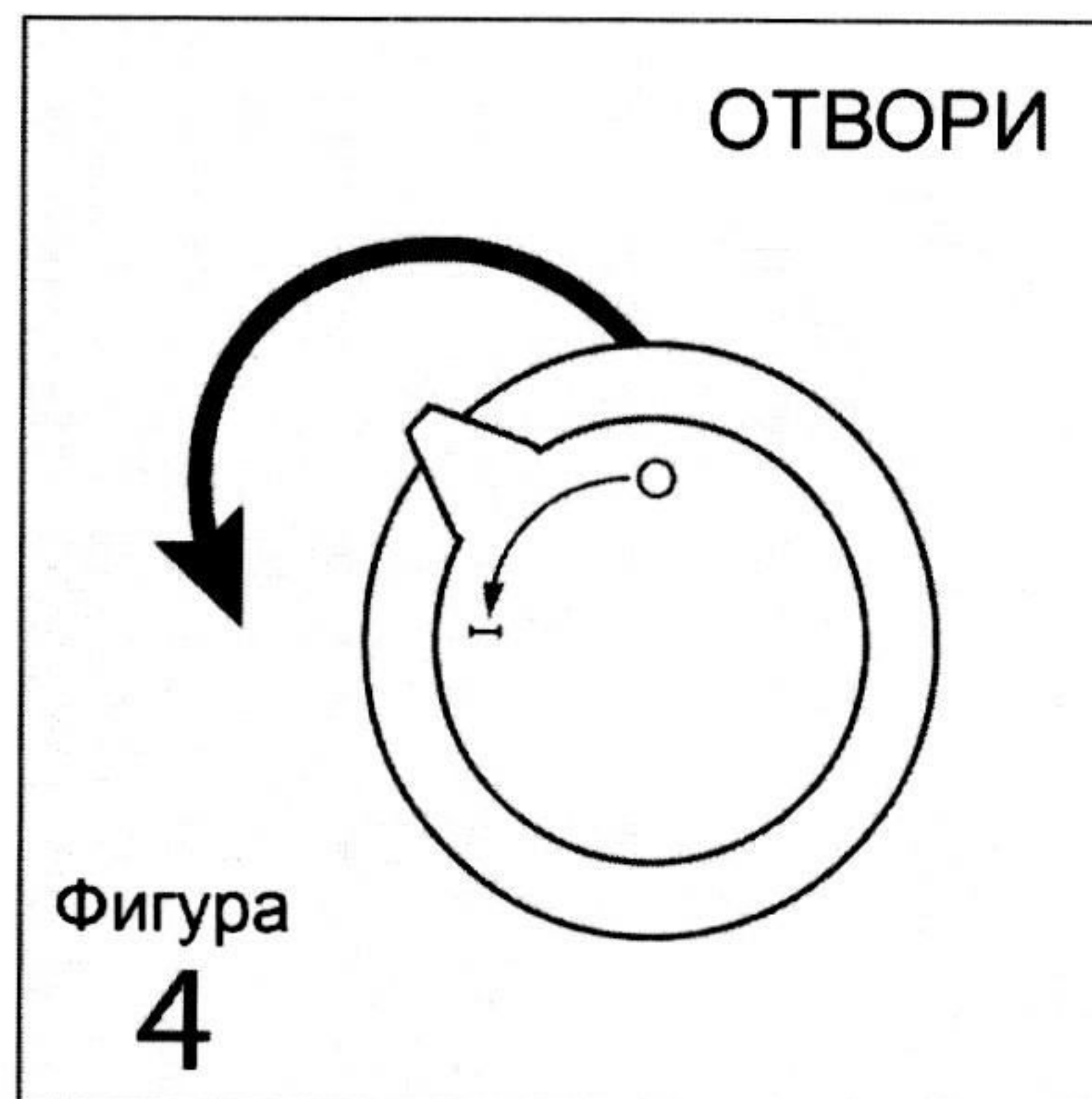


3. Помпата за дозиране трябва да се постави отгоре на бутилката, като плъзнете пластмасовата тръбичка внимателно в бутилката. След това трябва да захванете помпата за дозиране към гърлото на бутилката и да я завиете по часовниковата стрелка, докато не се закрепил стабилно. Вижте Фигура 3.





4. Завъртете помпата за дозиране в отворено положение. Вижте Фигура 4.

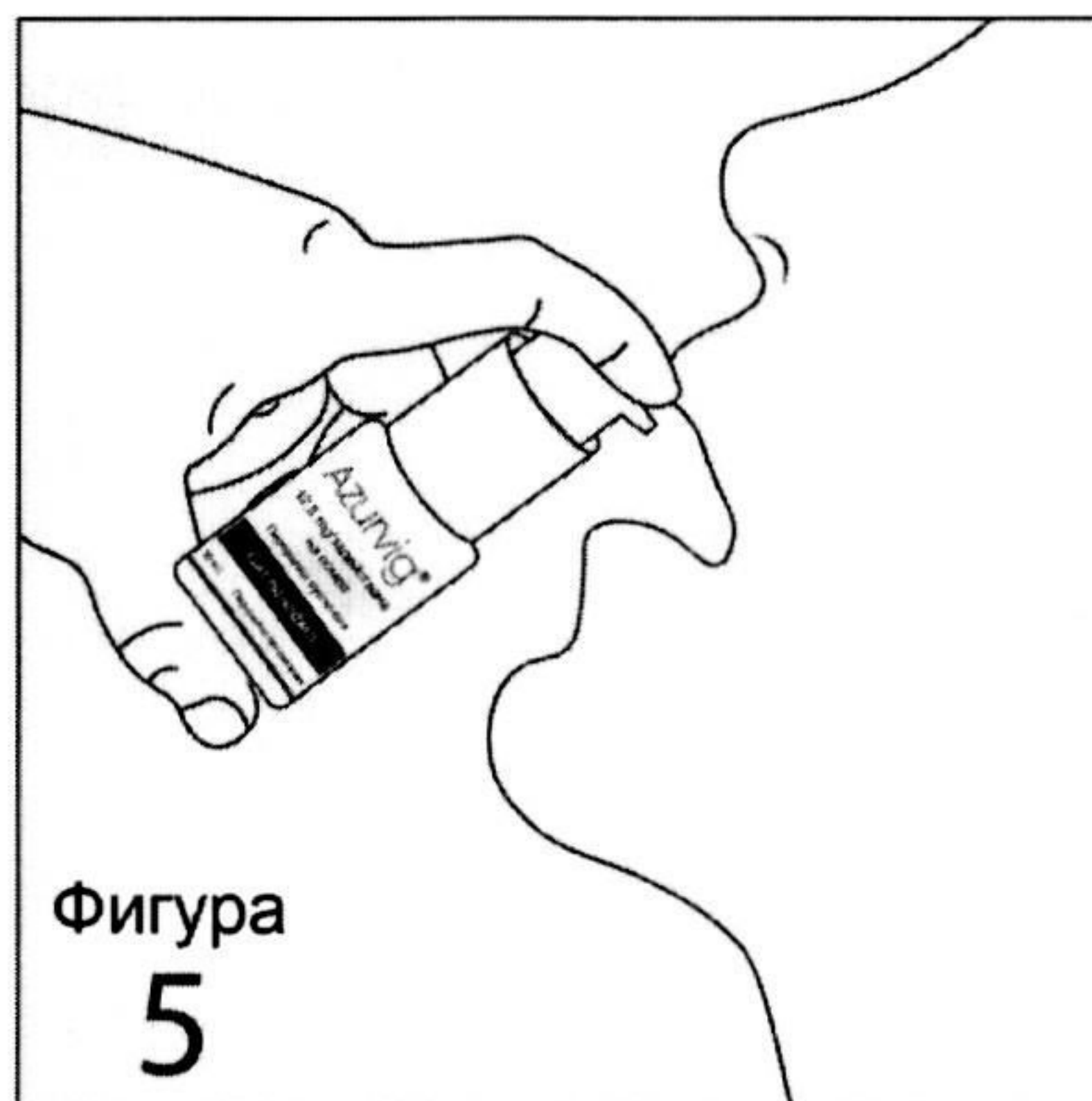


5. Преди всяко използване (включително първото използване): Активирайте помпата три пъти, за да подготвите (промиете) помпата за дозиране, изхвърлете целия продукт, който се освободи по време на тази активация, в абсорбиращ материал. Помпата вече е готова за използване и всяко отмерено впръскване осигурява средно 12,5 mg силденафил. Неспазването на този процес по подготовка може да доведе до по-ниска доза при използване.

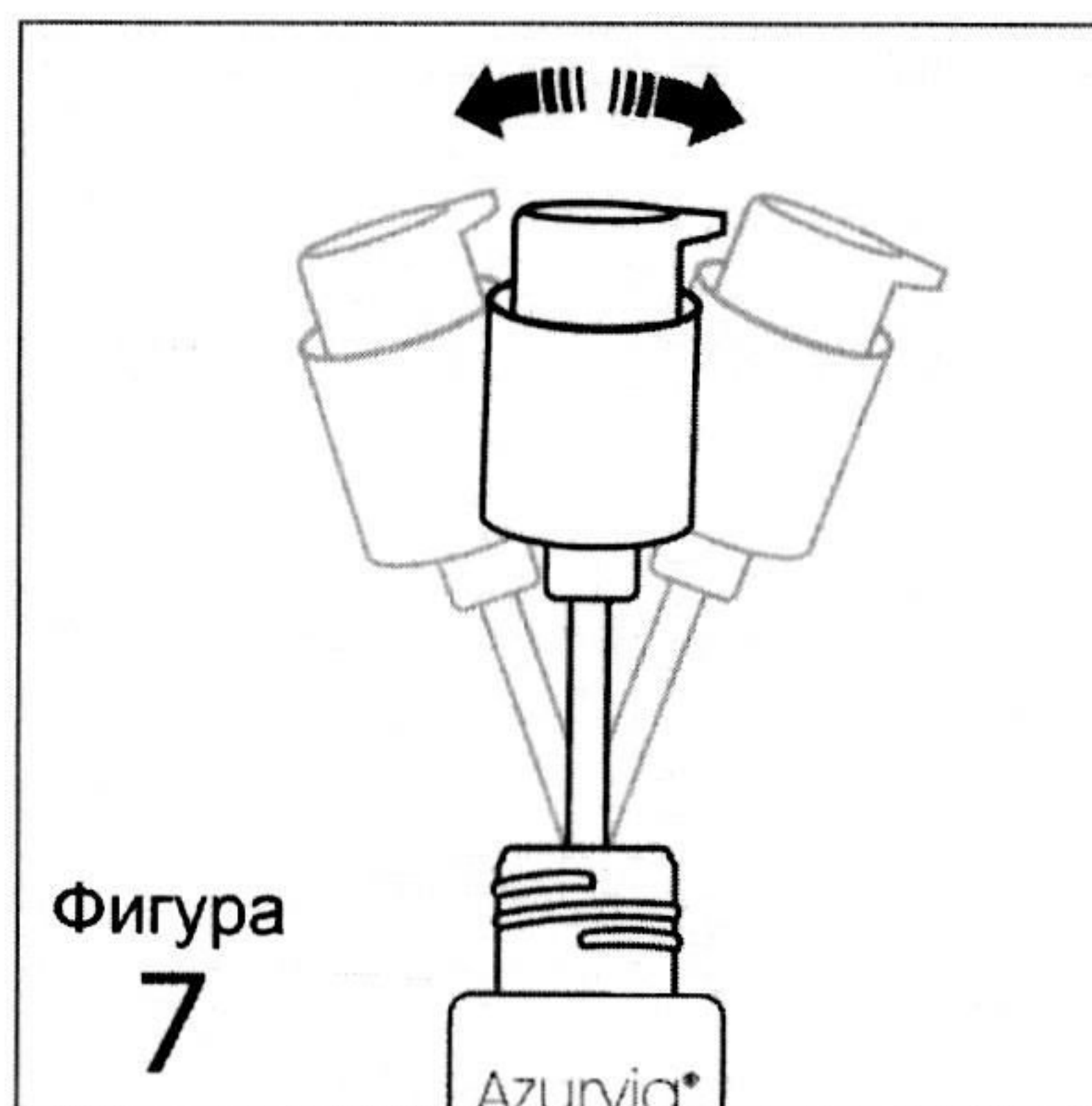
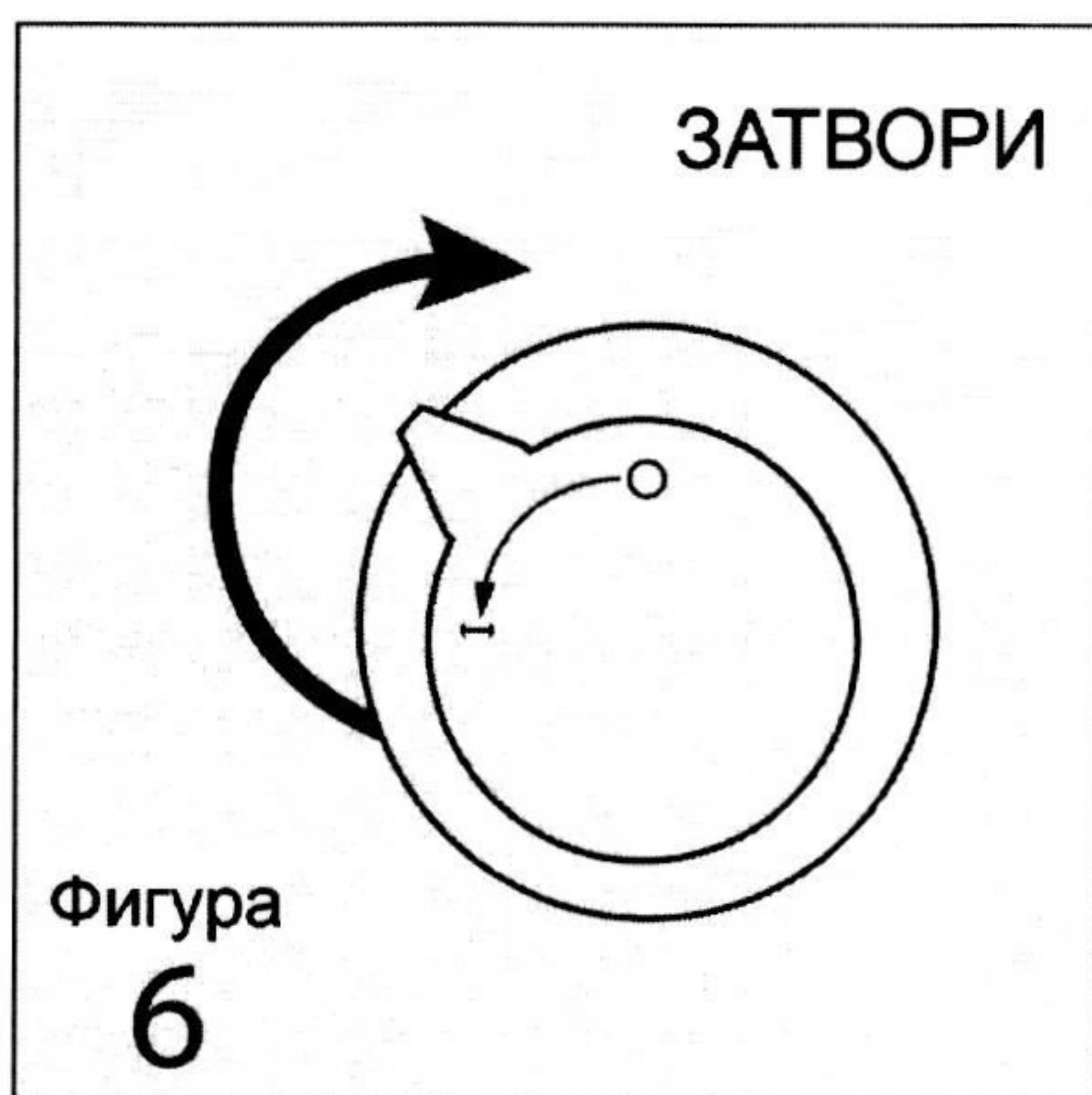
Изхвърлете продукта под червената линия.

6. Наклонете леко главата си назад. Поставете помпата в устата си. Натиснете помпата за дозиране толкова пъти, колкото е нужно, съгласно предписаната Ви от лекаря доза, и приложете суспензията върху езика, след което я преглътнете незабавно със слюнката. Избягвайте прекия контакт на края на помпата за дозиране с вътрешността на устата и с езика. Фигура 5.





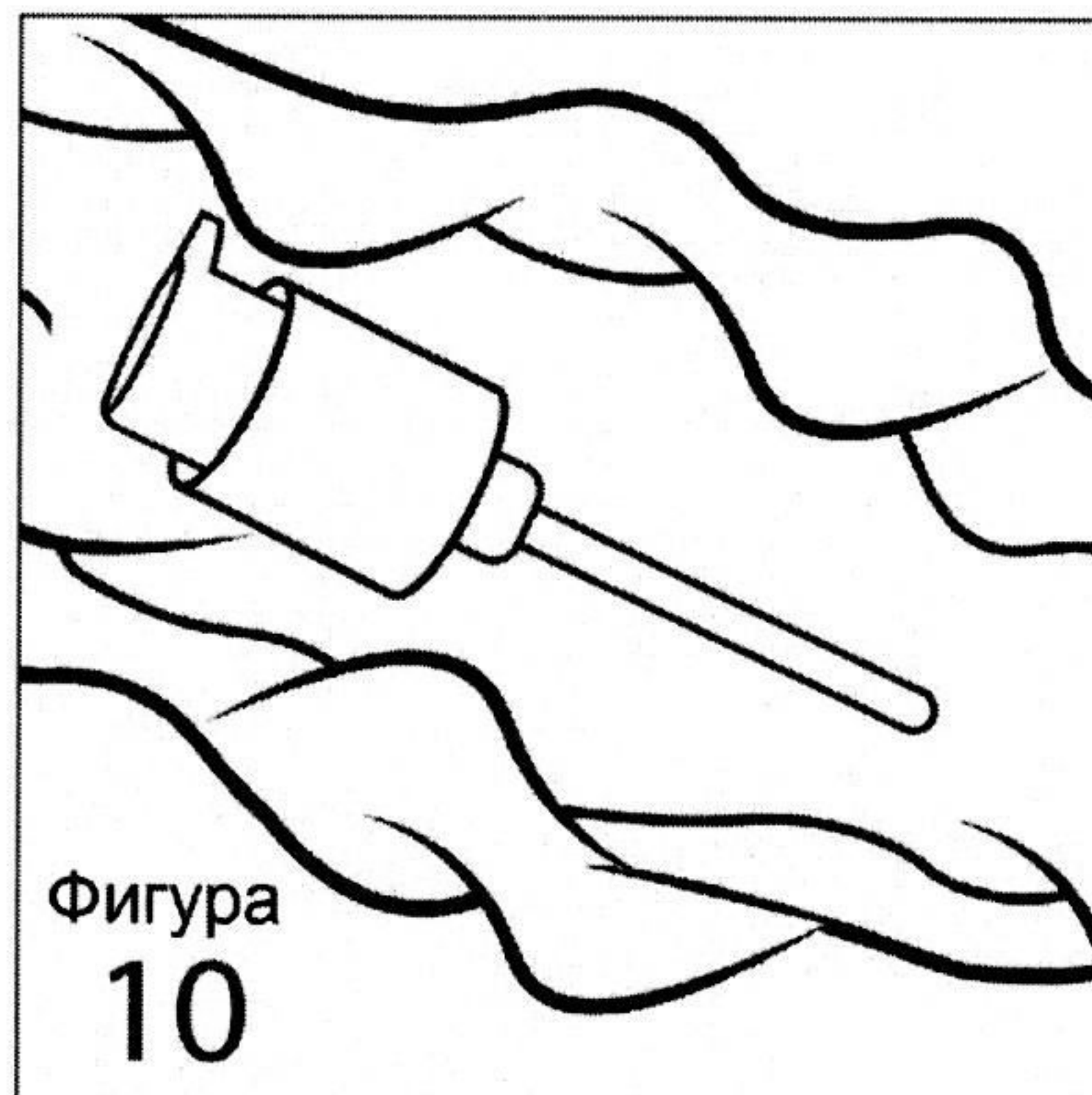
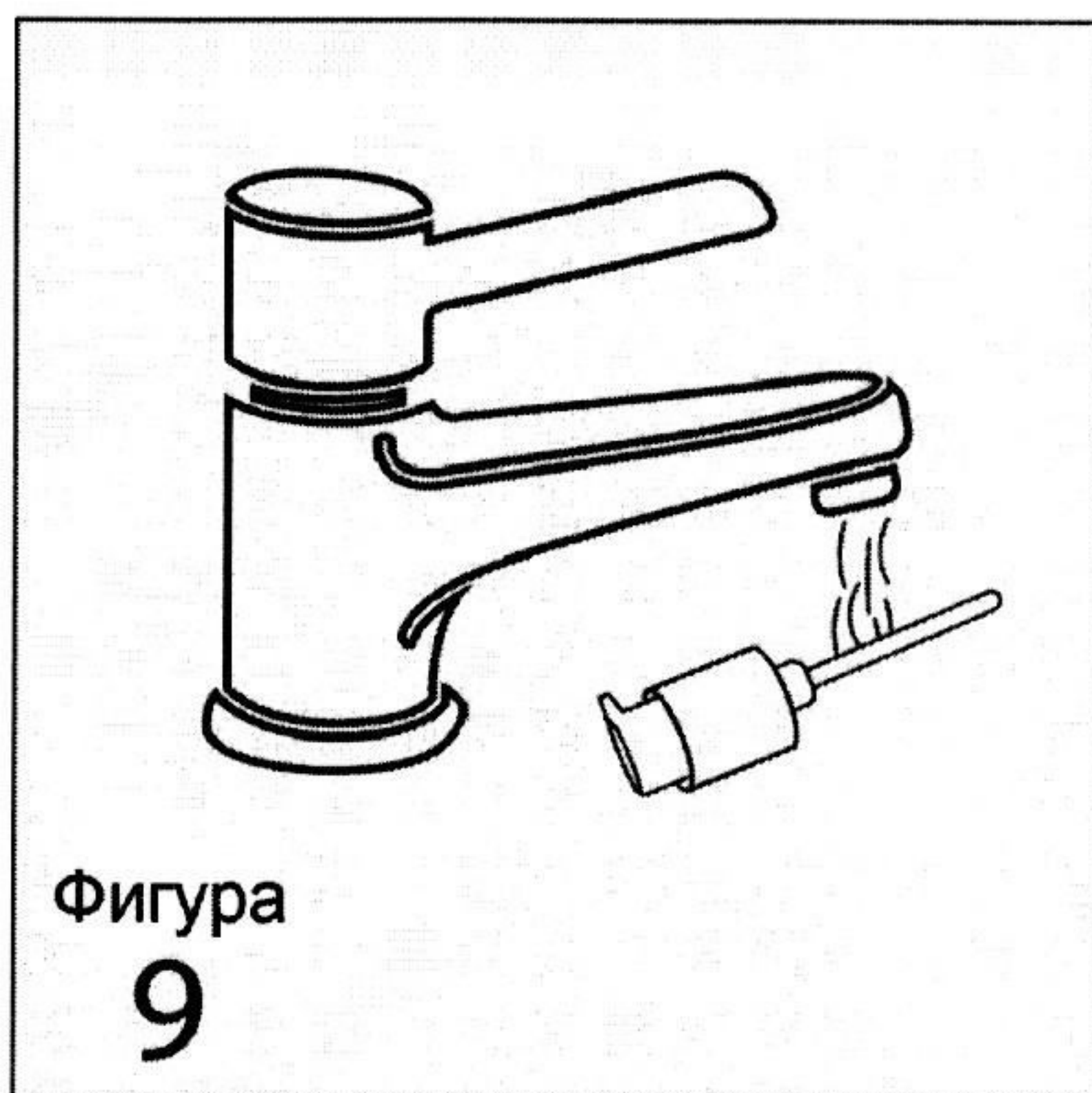
7. Завъртете помпата за дозиране в затворено положение (Фигура 6) и махнете помпата, като я отцедите срещу вътрешните стени на бутилката, като я отвиете обратно на часовниковата стрелка (Фигура 7).



8. Веднага след всяка употреба трябва да затворите бутилката, като поставите обратно защитената срещу деца винтова капачка (Фигура 8).



9. Измийте добре помпата за дозиране с вода, като се уверите, че в помпата няма останал продукт или вода, като за целта активирате помпата няколко пъти в абсорбиращ материал. Оставете я да изсъхне напълно, преди да я използвате отново. Вижте Фигура 9 и Фигура 10.



Това лекарство трябва да се съхранява далеч от обсега и погледа на деца.

ЗАБЕЛЕЖКА ЗА ПАЦИЕНТИТЕ – Тъй като тези инструкции за употреба изискват повторна подготовка преди всяка доза и измиване на помпата за дозиране, бутилката съдържа окончателен среден доставен обем от 20 ml перорална суспензия.

За правилно изхвърляне остатъците от лекарствения продукт трябва да останат в затвореното шише, както и целият използван материал.



Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Alpen Pharma GmbH,
Steinenfeld 3,
77736 Zell Am Harmersbach,
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №: 20190004

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05/2024

