

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20090568
Разрешение №	BG/11111111-60578
Одобрен №	13-10-2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Таксиер 100 mg филмирани таблетки
Taxier 100 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Таблетките от 100 mg са жълти, кръгли, двойноизпъкнали, филмирани таблетки с числото „100“ от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Таксиер е показан 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 Таксиер ефективен е необходима сексуална стимулация.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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 Таксиер по време на хранене, началото на действието може да бъде забавено в сравнение с приема на гладно (вж. точка 5.2).

Специални популации

Старческа възраст:

Корекции на дозата не са необходими при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години).

Бъбречно увреждане:

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 постепенно до 50 mg и до 100 mg според нуждите.

Чернодробно увреждане:



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 постепенно до 50 mg или до 100 mg според нуждите.

Педиатрична популация

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

Употреба при пациенти, приемащи други лекарствени продукти:

С изключение на ритонавир, за който не се препоръчва едновременна употреба със силденафил (вж. точка 4.4), при пациенти, получаващи едновременно лечение с СYP3A4 инхибитори (вж. точка 4.5), трябва да се има предвид начална доза от 25 mg.

Пациентите, провеждащи лечение с алфа-блокери, трябва да бъдат стабилизирани 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).

Начин на приложение

За перорална употреба

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или 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.
- Едновременното приложение на PDE5 инхибитори, включително силденафил, с гуанилат-циклазни стимулатори, като риоцигуат, е противопоказано, тъй като това може да доведе до симптоматична хипотония (вижте точка 4.5).
- 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).
- Силденафил е противопоказан при пациенти, които имат загуба на зрението при едното око поради не-артеритна предна ишемична оптична невропатия (NAION), независимо дали тези епизоди са били свързани или не с предходно излагане на PDE5 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 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.

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 понижаване 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 вазодилатативни 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.

Силденафил 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, съпадащи 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.

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 Peyronie) или при пациенти със състояния, които може да предразполагат към приапизъм (като сърповидно-клетъчна анемия, мултиплен миелом или левкемия).

Продължен ерекцията и приапизъм са докладвани със силденафил в пост-маркетинговия опит. В случай на ерекция, която продължава повече от 4 часа, пациентът трябва да се потърси незабавно медицинска помощ. Ако приапизъм не се лекува незабавно, може да доведе до увреждане на тъканите на пениса и перманентна загуба на потентността.

Едновременно приложение с други PDE5 инхибитори или други лечения на еректилна дисфункция

Безопасността и ефективността на комбинациите на силденафил с други PDE5 инхибитори или други средства за лечение на белодробна артериална хипертония (БАХ), съдържащи силденафил, или други начини за лечение 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 дефекти във връзка с прием на силденафил и други PDE5 инхибитори (вижте точка 4.8). За случаи на неартериална предна исхемична оптична невропатия, рядко състояние, има спонтанни съобщения и съобщения в наблюдателно проучване във връзка с прием на силденафил и други PDE5 инхибитори (вижте точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат посъветвани, че в случай на какъвто и да е внезапен зрителен дефект, трябва да спрат приема на силденафил и незабавно да се консултира с лекар (вж. точка 4.3).

Едновременна употреба с ритонавир

Едновременната употреба на силденафил и ритонавир не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Едновременна употреба с алфа-блокери

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 при



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

Ефект върху 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.

Жени

Таксиер 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, а индукторите на тези изоензими могат да увеличат 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 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 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 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 кетоконазол и итраконазол биха имали още по-силен ефект.

При едновременно приложение на силденафил в еднократна доза от 100 mg с умерения 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, C_{max} , t_{max} , елиминационната константа или полуживота на силденафил или неговите основни метаболити в циркулацията. Силденафил (800 mg), който е цитохром P450 инхибитор и неспецифичен CYP3A4 инхибитор,



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-медириания 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). В проучване на здрави доброволци мъже, едновременното прилагане на антагонист на ендотелин, бозентан, (индуктор на CYP3A4 [умерена], CYP2C9 и евентуално на CYP2C19) в стационарно състояние (125 mg два пъти дневно) и силденафил в стационарно състояние (80 mg три пъти дневно) води до 62.6% и 55.4% намаление на силденафил AUC и Стах, съответно. Следователно, едновременното прилагане на мощни индуктори на CYP3A4, като рифампин, се очаква да предизвика по-голямо понижение на плазмените концентрации на силденафил.

Никорандил е хибрид между активатор на калиевите канали и нитрат. Поради нитратната си 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 ТАКСИЕР да повлияе клирънса на субстратите на тези изоензими.

Липсват данни за взаимодействието между силденафил и неспецифичните фосфодиестеразни инхибитори като теофилин или дипиридамола.

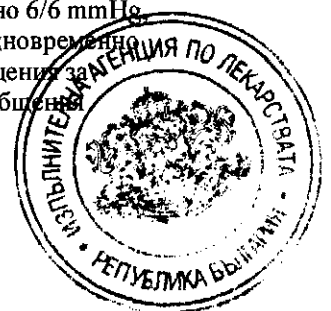
Проучвания in vivo

В съответствие с познатите си действия върху пътя азотен оксид/cGMP (вж. точка 5.1) силденафил показва 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).

Риоцигуат: Предклинични проучвания показват допълнителен ефект на понижаване на системното кръвно налягане, когато PDE5 инхибитори се комбинират с риоцигуат. В клинични проучвания е доказано, че риоцигуат увеличава хипотоничните ефекти на PDE5 инхибиторите. Няма данни за благоприятен клиничен ефект на комбинацията в проучваната популация.

Едновременната употреба на риоцигуат с PDE5 инхибитори, включително силденафил, е противопоказана (вижте 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-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 (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 кръвене, 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, АСЕ 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, 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) води до увеличение на 49,8% в бозентан AUC и увеличение на бозентан C_{max} (125 mg два пъти дневно) с 42%.

Добавянето на единична доза силденафил към сакубитрил/валсартан при пациенти с хипертония в стабилно състояние, е свързано със значително по-голямо понижаване на кръвното налягане в сравнение с приложението на сакубитрил/валсартан самостоятелно. Поради това трябва да се внимава при започване на силденафил при пациенти, лекувани със сакубитрил/валсартан.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Кратко описание на профила на безопасност

Профилът на безопасност на силденафил е базиран на 9 570 пациенти в 74 двойно слепи 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, замаяване, 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 системно-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 $<1/1\,000$)).

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват 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.

Системно-органен клас на MedDRA	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	Нечести	Ринит
Нарушения на имунната система	Нечести	Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Чести	Замаяност
	Нечести	Сънливост, хипоестезия
	Редки	Мозъносъдов инцидент, синкоп, транзиторна исхемична атака, гърч*, рецидив на гърч*, синкоп
Нарушения на очите	Чести	Нарушение в цветното зрение**, зрителни нарушения, замъглено зрение
	Нечести	Нарушения в слъзоотделянето***, болка в очите, фотофобия, фотопсия, очна хиперемия, засилено възприемане на светлината, конюнктивит
	Редки	Неартеритна предна исхемична оптична невропатия (NAION)*, ретинална съдова оклузия*, ретинален кръвоизлив, атеросклеротична ретинопатия, увреждане на ретината, глаукома, нарушение в зрителното поле, диплопия, намалена зрителна острота, миопия, астигматизъм, потъмнявания в стъкловидното тяло, нарушения на акomodацията, мидриаза, възпаление на



		ореаоли около светлинни източници, едем на окото, подуване на окото, нарушение на окото, хиперемия на конюнктивата, очно дразнене, абнормни усещания в очите, едем на клепача, промяна в цвета на склерата
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Вертиго, шум в ушите
	Редки	Глухота
Сърдечни нарушения	Нечести	Тахикардия, сърцебиене,
	Редки	Внезапна сърдечна смърт*, инфаркт на миокарда, вентрикуларна аритмия, предсърдно мъждене, нестабилна ангина
Съдови нарушения	Чести	Зачервяване, горещи вълни
	Нечести	Хипертония, хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Назална конгестия
	Нечести	Епистаксис, сонусова конгестия
	Редки	Стягане в гърлото, назален едем, сухота в носа
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Гадене, диспепсия
	Нечести	Гастро-езофагеална рефлуксна болест, повръщане, болки в горната част на корема, ксеростомия
	Редки	Орална хипоестезия
Нарушения на кожата, подкожната и меките тъкани	Нечести	Обрив
	Редки	Синдром на Stevens-Johnson (SJS)*, токсична епидермална Некролиза (TEN)*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести	Миалгия, болки в крайниците
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Хематурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Редки	Кръвене от пениса, приапизъм*, хематоспермия, удължена ерекция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Нечести	Гръдна болка, умора, усещане за горещина
	Редки	Раздразнителност
Изследвания	Нечести	Увеличена сърдечна честота

*Съобщени само при постмаркетингово наблюдение

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



***Лакримални нарушения: сухота в очите, лакримално нарушение и повишена лакримация

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 2 890 34 17, 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, 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: Урологични средства: Лекарства, използвани 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 азотният оксид активира ензима гуанилат циклаза, което води до повишаване на нивата на цикличен гуанозин монофосфат (сGMP), а това води до отпускане на гладката мускулатура в кавернозното тяло и приток на кръв към него.

Силденафил е мощен и селективен инхибитор на сGMP-специфичната фосфодиестераза тип 5 (PDE5) в корпус кавернозум, където PDE5 е отговорна за разграждането на сGMP. 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/сGMP, както става при сексуална стимулация, инхибирането на PDE5 от силденафил води до повишени нива на сGMP 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 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 сAMP-специфичната фосфодиестераза, участваща в контрола на сърдечния контрактилитет.



Клинична ефикасност и безопасност

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 sGMP 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 понижали съответно със 7% и 6% спрямо изходните. Средното систолно белодробно налягане се е понижало 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, 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 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 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 (вж. точка 4.6).

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.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със силденафил 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 перорална 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 равновесно състояние (V_d) на силденафил е 105 l, което говори за разпределение в тъканите. След единична перорална доза от 100 mg средната максимална плазмена концентрация на силденафил е приблизително 440 ng/ml (CV 40%). Тъй като силденафил (и неговият основен циркулиращ N-дезметил метаболит) е свързан с плазмените белтъци в 96%, това води до средна максимална концентрация на свободната форма на силденафил в плазмата от 18 ng/ml (38 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.

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 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

Старческа възраст

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 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



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 перорална доза от 50 mg. Средните стойности на AUC и C_{max} на N-дезметилирания метаболит са нараснали съответно до 126% и до 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 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 с 200% и 79%.

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 конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност, и токсичност за развитието.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Калциев хидрогенфосфат, безводен
Микрокристална целулоза (Е460)
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Жълт сепифилм 3048
Хипромелоза (Е464)
Микрокристална целулоза
Макрогол 40 стеарат
Титаниев диоксид (Е171),
Жълт квинолин (Е104)
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 Дани за опаковката

Блистери от PVC/PVDC/алуминиево фолио 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.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva k.s.
U kabelovny 130,
Dolní Měcholupy
102 37, Prague 10
Чешка република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. № 20090568

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

Дата на първо разрешаване: 09.12.2009 г.
Дата на последно подновяване: 14.07.2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03.06.2022 г.

