

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
КМР Рег. № 2014-158/03
Разрешение № 36805-6,07-03-2017
Датум на издаване № /

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Силегриа 50 mg филмирани таблетки
Silegria 50 mg film-coated tablets

Силегриа 100 mg филмирани таблетки
Silegria 100 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка Силегриа съдържа 50 mg или 100 mg силденафил (*sildenafil*) като силденафил цитрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Силегриа 50 mg филмирани таблетки

Синя, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка с делителна черта от едната страна, разделяща „7” и „8” и гладка от другата страна.

Силегриа 100 mg филмирани таблетки

Синя, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка с делителна черта от едната страна, разделяща „8” и „8” и гладка от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

За да бъде ефективен силденафил, е необходима сексуална стимулация.

4.2 Дозировка и начин на приложение

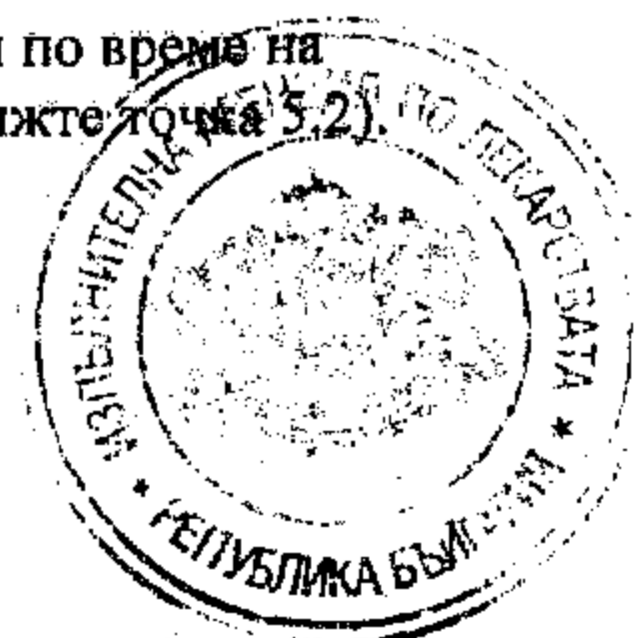
Дозировка

Възрастни

Препоръчителната доза е 50 mg, които се приемат при нужда приблизително един час преди сексуалния 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 прием е веднъж дневно. При прием на силденафил по време на хранене действието може да бъде забавено в сравнение с приема на гладно (вижте точка 5.2).

Пациенти в старческа възраст (над 65 години)

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



Пациенти с бъбречно увреждане

Дозировката за възрастни е валидна 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 ефекта и поносимостта дозата може да бъде увеличена до 50 mg или 100 mg

Пациенти с чернодробно увреждане

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

Педиатрична популация

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

Пациенти, приемащи други лекарства

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

Пациентите трябва да бъдат стабилни по отношение на терапията с алфа-блокери преди започване на лечение със силденафил, за да се намали възможността за развитие на ортостатична хипотония. Освен това трябва да се обмисли започване на лечението със силденафил с 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 към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

В съответствие с неговите известни ефекти върху пътя азотен оксид/ цикличен гуанозин монофосфат (сGMP) (вижте точка 5.1), силденафил е показал потенциране на хипотензивните ефекти на нитратите и следователно едновременното му приложение с донори на азотен оксид (като амил нитрит) или нитрати под всякаква форма е противопоказано.

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).

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 на едното око поради неартериитна предна исхемична оптична невропатия (НАИОН), независимо дали тези епизоди са били свързани или не с предходно излагане на ФДЕ5 инхибитор (вижте точка 4.4).



Безопасността на силденафил не е проучена и следователно употребата му е противопоказана при пациенти с: тежко чернодробно увреждане, хипотония (кръвно налягане < 90/50 mm Hg), анамнеза за скорошен инсулт или миокарден инфаркт и известни наследствени дегенеративни заболявания на ретината, като *retinitis pigmentosa* (малка част от тези пациенти имат генетични аномалии, засягащи фосфодиестеразите на ретината).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Преди да бъде назначено фармакологично лечение е необходимо снемане на медицинска анамнеза и физикален статус за диагностициране на еректилната дисфункция и определяне на възможните подлежащи причини.

Сърдечносъдови рискови фактори

Преди започване на какво то и да е лечение на 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 (вижте точка 5.1). Преди предписването на силденафил трябва внимателно да се прецени, дали 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 вазодилататори са тези с обструкция на левокамерния изходен тракт (например аортна стеноза или хипертрофична обструктивна кардиомиопатия) и тези с редкия синдром на множествена системна атрофия, манифестиращ се с тежко нарушен автономен контрол на кръвното налягане.

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

Има постмаркетингови съобщения за сериозни сърдечно-съдови инциденти, като миокарден инфаркт, нестабилна стенокардия, внезапна сърдечна смърт, камерни аритмии, хеморагичен инсулт, преходно нарушение на мозъчното кръвообращение, хипертония и хипотония, съвпадащи с времето на употреба на силденафил. Повечето, но не всички, от тези пациенти са имали предшествващи 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 еректилна 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).

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 ефективността на комбинациите на силденафил с други ФДЕ5 инхибитори, други лечения на белодробна артериална хипертония (БАХ), съдържащи силденафил (REVATIO) 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 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). Пациентът трябва да бъде посъветван, че в случай на внезапно зрително увреждане, трябва да спре приема на силденафил и незабавно да се консултира с лекар (вижте точка 4.3).

Едновременната употреба на силденафил и ритонавир не се препоръчва (вижте 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 (вижте 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 има предвид започване на лечението със силденафил с доза от 25 mg (вижте точка 4.2). В допълнение, трябва да се даде съвет на пациентите какво да правят в случай 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. Силденафил трябва да бъде прилаган при такива пациенти само след внимателна оценка полза-риск.

Силденафил не е показан за употреба при жени.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху силденафил

Проучвания *in vitro*

Метаболизмът на силденафил се осъществява с помощта на изоензими 3A4 (основен път) и 2C9 (второстепенен път) на цитохром P450 (CYP). Поради това инхибиторите на тези изоензими могат да доведат до намаляване, а индукторите им – до повишаване на клирънса на силденафил.

Проучвания *in vivo*

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

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. Въз основа на тези фармакокинетични резултати едновременното приложение на силденафил и ритонавир не се препоръчва (вижте точка 4.4) и при никакви обстоятелства максималната доза на силденафил не трябва да надхвърля 25 mg в рамките на 48 часа.

Едновременният прием на HIV-протеазния инхибитор саквинавир, който е инхибитор на CYP3A4, след достигане на равновесни концентрации (1200 mg 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 (вижте точка 4.2). Предполага се, че по-мощни инхибитори на CYP3A4 като кетоконазол и итраконазол биха имали още по-силен ефект.

При едновременно приложение на силденафил в еднократна доза от 100 mg и специфичния CYP3A4 инхибитор еритромицин след достигане на равновесни концентрации (500 mg двукратно 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. 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-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), 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-медириания 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 си компонента съществува възможност за сериозно взаимодействие със силденафил.

Ефекти на силденафил върху други лекарствени продукти

Проучвания in vitro

Силденафил е слаб инхибитор на цитохром P450 изоензими 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 (IC₅₀ > 150 μM). Като се има предвид, че пиковата плазмена концентрация след прием на силденафил в препоръчителните дози е приблизително 1 μM, не би могло да се очаква силденафил да повлияе клирънса на субстратите на тези изоензими.



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

Проучвания in vivo

В съответствие с познатите си действия върху пътя азотен оксид/цГМФ (вижте точка 5.1), силденафил е показал 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 (вижте точка 4.3).

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 инхибитори, включително силденафил, е противопоказана (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение на силденафил при пациенти, които приемат алфа-блокери, може да доведе до симптоматична хипотония при малкото чувствителни индивиди. Това е най-вероятно да се прояви през първите 4 часа след приема на силденафил (вижте 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 световъртеж 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 значимо 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 класовете диуретици, бета-блокери, АСЕ инхибитори, ангиотензин II антагонисти, антихипертензивни средства (вазодилататори 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 (вижте точка 5.1).

Силденафил (100 mg) не е повлиял фармакокинетиката в стационарно състояние на 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 и 42% на C_{max} на босентан (125 mg два пъти дневно).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Профилът на безопасност на силденафил е базиран на 9570 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, зрителни нарушения, назална конгестия, замайване, гадене, горещи вълни, замъглено зрение и нарушение в цветното 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.

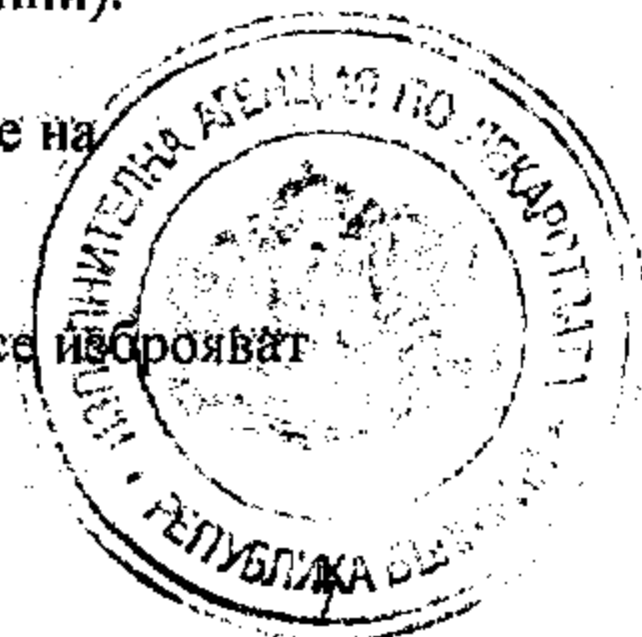
В таблицата по-долу всички клинично важни нежелани реакции, които са наблюдавани в клинични проучвания с честота по-голяма от плацебо, са описани по системо-органен клас и честота.

Честотите на нежеланите реакции се степенуват както следва:

- много чести (засягат 1 или повече на всеки 10 пациенти);
- чести (засягат 1 или повече на всеки 100, но по-малко от 1 на всеки 10 пациенти);
- нечести (засягат 1 или повече на всеки 1 000, но по-малко от 1 на всеки 100 пациенти);
- редки (засягат 1 или повече на всеки 10 000, но по-малко от 1 на всеки 1 000 пациенти);
- много редки (засягат по-малко от 1 на 10 000 пациенти);
- с неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни).

В допълнение, честотата на клинично важни нежелани реакции, съобщени по време на постмаркетинговия период, е включена като неизвестна.

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



в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

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-органен клас	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	
Нечести	Ринит;
Нарушения на имунната система	
Нечести	Реакции на свръхчувствителност;
Нарушения на нервната система	
Много чести	Главоболие;
Чести	Замайване;
Нечести	Сънливост, хипоестезия;
Редки	Мозъчно-съдов инцидент, синкоп, транзиторна исхемична атака, гърч*, рецидив на гърч*;
Нарушения на очите	
Чести	Зрителни нарушения, нарушение в цветното зрение**, замъглено зрение;
Нечести	Конюктивит, очни нарушения, нарушения в слъзоотделянето***, болка в очите, фотофобия, фотопсия, очна хиперемия, засилено възприемане на светлина;
Редки	Неартериитна предна исхемична оптична невропатия (НАИОН)*, ретинална съдова оклузия*, ретинален кръвоизлив, артериосклеротична ретинопатия, нарушения на ретината, глаукома, нарушение в зрителното поле, диплопия, намалена зрителна острота, миопатия, астигматизъм, мъглявини в стъкловидното тяло, нарушения на ириса, мидриаза, виждане на ореоли около светлинни източници, едем на окото, подуване на окото, нарушение на окото, хиперемия на конюктивата, очно дразнене, абнормни усещания в очите, едем на клепача, промяна на цвета на склерата;
Нарушения на ухото и лабиринта	
Нечести	Вертиго, шум в ушите;
Редки	Глухота;
Съдови нарушения	
Чести	Зачервяване, горещи вълни;
Нечести	Хипертония, хипотония;
Сърдечни нарушения	
Нечести	Палпитации, тахикардия;
Редки	Миокарден инфаркт, предсърдна фибрилация, камерна аритмия*, нестабилна стенокардия, внезапна сърдечна смърт*;
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести	Назална конгестия;
Нечести	Епистаксис, конгесия на синусите;
Редки	Стягане в гърлото, назален едем, сухота в носа;
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Диспепсия, гадене;
Нечести	Повръщане, сухота в устата, гастро-езофагеална



Редки	рефлуксна болест, болки в горната част на корема;
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Орална хипоестезия;
Нечести	Кожен обрив;
Редки	Синдром на Steven-Johnson*, 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	Хематоспермия, кървене от пениса, приапизъм*, 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 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.: +35 928903417, 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, световъртеж, диспепсия, назална конгестия, нарушено зрение) е нараствала.

В случай на предозиране, стандартните медицински действия 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 релаксацията на NO върху този 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

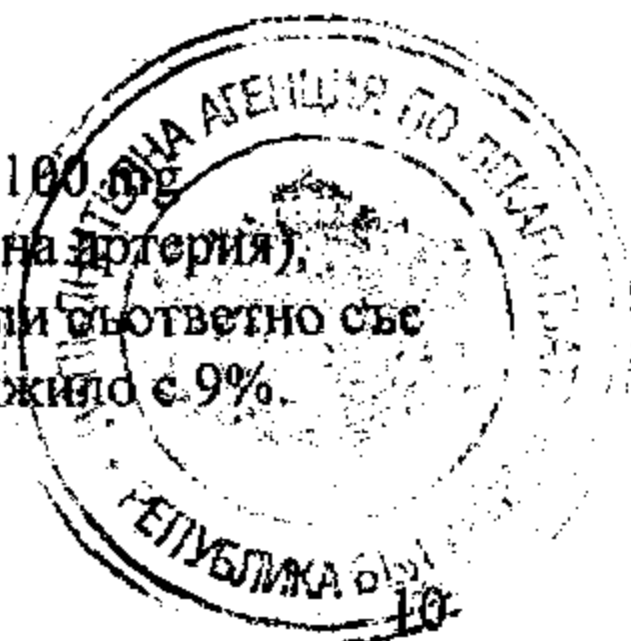
Проучванията *in vitro* са показали, че силденафил е селективен за ФДЕ5, която участва в процеса на ерекция. Неговият ефект върху ФДЕ5 е по-мощен, отколкото върху другите известни фосфодиестерази. Той е 10-кратно по-селективен за ФДЕ5, отколкото за ФДЕ6, която участва в процеса на фототрансдукция в ретината. 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 4000 пъти по-голяма селективност за ФДЕ5, отколкото за ФДЕ3 – изоформата на цАМФ-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 повишаването на нивата на цГМФ 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 тежка ИБС (>70% стеноза на поне една коронарна артерия), средните стойности на систолното и диастолно налягане в покой са се понижали съответно със 7% и 6% спрямо изходните. Средното систолно белодробно налягане се е понижало с 9%.



Силденафил не 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, при 144 пациента с еректилна дисфункция и хронична, стабилна стенокардия, които са провеждали редовна антиангинозна терапия (с изключение на нитрати), не са били установени клинично значими промени в продължителността на времето до поява на лимитираща стенокардия при употреба на силденафил.

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 ФДЕб, 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 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

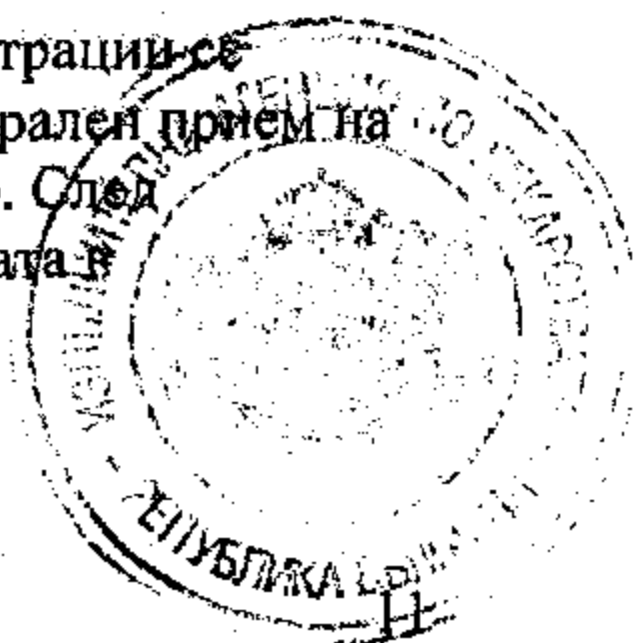
В клинични проучвания силденафил е бил приложен при повече от 8 000 пациенти на възраст 19-87 години. Били са представени следните групи пациенти: пациенти в старческа възраст (19,9%), пациенти с хипертония (30,9%), захарен диабет (20,3%), исхемична болест на сърцето (5,8%), хиперлипидемия (19,8%), травми 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.

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 стационарно 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 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 перорална доза) и в по-малка степен с урината (приблизително 13% от приложената перорална доза).

Специални популации

Пациенти в 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 перорална 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) 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 значимо, съответно с 200% и 79%.

Чернодробна недостатъчност

При доброволци с лека до умерена степен на чернодробна цироза (A и B 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 хора на база на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Целулоза, микрокристална;
Кроскармелоза натрий;
Калциев хидрогенфосфат, безводен;
Хипромелоза (3 cps);
Натриев стеарилфумарат;
Хипромелоза 2910 (6 cps);
Титанов диоксид E171;
Триацетин;
Индигокармин E132.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Alu/PVC-PVdC блистер
Силегриа се предлага в блистерни опаковки от 1 и 4 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ЕКОФАРМ ГРУП АД
бул. "Черни връх" 14, бл.3
1421 София, България



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20140152 – Силегриа 50 mg филмирани таблетки
Reg. № 20140153 – Силегриа 100 mg филмирани таблетки

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

Дата на първо разрешаване: 28 април 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

