

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>II-4776</u> , <u>29.04.09</u>
Одобрено: <u>35/14.04.09</u>

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

EROTON ЕРОТОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

EROTON 25mg film coated tablets
ЕРОТОН 25mg филмирани таблетки

EROTON 50mg film coated tablets
ЕРОТОН 50mg филмирани таблетки

EROTON 100mg film coated tablets
ЕРОТОН 100mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество в една филмирана таблетка:

Eroton 25 mg: силденафил цитрат */sildenafil citrate/* 35.12 mg, екв. на силденафил */sildenafil/* 25 mg.

Eroton 50 mg: силденафил цитрат */sildenafil citrate/* 70.24 mg, екв. на силденафил */sildenafil/* 50 mg.

Eroton 100 mg: силденафил цитрат */sildenafil citrate/* 140.48 mg, екв. на силденафил */sildenafil/* 100 mg.

За пълния списък на помощните вещества вж. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Описание:

Филмираните таблетки от 25 mg са сини, елипсовидни, двойно изпъкнали, с маркировка "SL25" от едната страна.

Филмираните таблетки от 50 mg са сини, елипсовидни, двойно изпъкнали, с маркировка "SL50" от едната страна.

Филмираните таблетки от 100 mg са сини, елипсовидни, двойно изпъкнали, с маркировка "SL100" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Лечение на мъже с еректилна дисфункция (неспособност за постигане или задържане на ерекция, достатъчна за задоволителен сексуален акт).

За да бъде ефективен продуктът е необходима сексуална стимулация.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Продуктът е предназначен за перорално приложение.

Възрастни



Препоръчителната доза е 50 mg, приети при нужда около един час преди сексуалния акт. В зависимост от ефекта дозата може да бъде повишена до 100 mg или намалена до 25 mg. Максималната препоръчителна доза е 100 mg. Максималната честота на приемане е един път дневно.

Приемането на продукта с храна може да забави действието му.

Лица в напреднала възраст

При тази група пациенти не се налага корекция на дозата.

Пациенти с нарушена бъбречна функция

Дозите, посочени по-горе се отнасят и за пациенти с леко до умерено увреждане на бъбречната функция (креатининов клирънс 30-80 ml/min).

При пациенти с тежко увреждане на бъбречната функция креатининовият клирънс е намален (<30 ml/min), което налага приемане на по-ниска доза от 25 mg. В зависимост от ефекта и поносимостта тя също може да бъде увеличена до 50-100 mg.

Пациенти с нарушена чернодробна функция

При тази група пациенти клирънсът на продукта е намален, което налага приложение на по-ниска начална доза от 25 mg. В зависимост от ефекта и поносимостта тя също може да бъде увеличена до 50-100 mg.

Деца

Продуктът не се прилага при лица под 18-годишна възраст.

Пациенти използващи други лекарствени продукти

С изключение на ritonavir, чието приложение едновременно със sildenafil не се препоръчва (виж т. 4.4), началната доза трябва да бъде 25 mg при пациенти, провеждащи едновременно лечение с СУРЗА4 инхибитори (виж т. 4.5).

За да се намали до минимум потенциалната възможност за развитие на ортостатична хипотония, пациентите провеждащи лечение с алфа блокери трябва да бъдат стабилизирани преди започване на терапия със sildenafil. Препоръчителната начална доза при тези пациенти е 25 mg sildenafil.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното и/или към някое от помощните вещества на продукта.
- Във връзка с неговите ефекти върху пътя азотен оксид/цикличен гуанозин монофосфат (сGMP), sildenafil потенцира хипотензивните ефекти на нитратите. Поради това е противопоказно неговото едновременно приложение с донори на азотен окис (като амил нитрит) или с нитрати от всякакъв вид.
- Продукти за лечение на еректилна дисфункция, в това число и sildenafil, не бива да се използват при мъже, при които сексуалната активност не е препоръчителна (пациенти с тежки сърдечно-съдови заболявания като нестабилна стенокардия или тежка степен на сърдечна недостатъчност).
- Egoton е противопоказан за приложение при пациенти, които имат загуба на зрение на едното око, поради неартериална предна исхемична оптична невропатия (NAION), независимо дали този епизод е свързан или не с предхождащо приложение на PDE5 инхибитор.



- При следните пациенти приложението на sildenafil не е добре проучено и поради това не е показано неговото приложение: с тежко чернодробно увреждане, с хипотония (АН <90/50 mmHg), анамнеза за скоро прекаран мозъчен инсулт или миокарден инфаркт, известни наследствени дегенеративни промени на ретината, като retinitis pigmentosa (минимален брой от тези пациенти имат генетично увреждане на ретиналните фосфодиестерази).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Преди назначаването на Eroton е необходимо стриктно снемане на анамнеза и статус на пациента с оглед установяване причините на еректилната дисфункция. Необходимо е също изясняване на състоянието на сърдечно-съдовата система поради евентуален риск, свързан със сексуалната активност. Sildenafil има съдоразширяващи свойства и води до леко и преходно понижаване на кръвното налягане. По тази причина трябва да се прецени дали съпътстващите заболявания на пациента няма да се повлияят негативно от хипотензивния ефект на продукта, особено при комбиниране със сексуална активност. Пациенти с обструкция на левокамерния изходен тракт (при аортна стеноза, хипертрофична обструктивна кардиомиопатия) или при тези с редкия синдром на множествена системна атрофия могат да се повлияят негативно от продукта.

Eroton потенцира хипотензивния ефект на нитратите (виж т. 4.3).

Съобщава се за сериозни сърдечно-съдови инциденти, като миокарден инфаркт, нестабилна стенокардия, внезапна сърдечна смърт, камерна аритмия, хеморагичен инсулт, преходни исхемични епизоди, хипертония и хипотония, установени в пост маркетингови наблюдения, които съвпадат по време с приемането на sildenafil. Някои от пациентите са били с предшестващи сърдечно-съдови заболявания, а инцидентите са настъпили по време или скоро след сексуален акт, като няколко от тях са наблюдавани скоро след прием на sildenafil без наличие на сексуална активност. Не е възможно да се определи дали те са в пряка връзка с приема на продукта или са предизвикани от други фактори.

Медикаментите за лечение на еректилна дисфункция, в това число и sildenafil, трябва да се приемат с повишено внимание от пациенти с анатомична деформация на пениса (ангулация, кавернозна фиброза или болест на Peyronie) или при състояния, водещи до приапизъм (сърповидно-клетъчна анемия, мултиплен миелом или левкемия).

Не се препоръчва комбинирането на продукта с други методи за лечение на еректилна дисфункция.

Нарушения в зрението и случаи на неартериална предна исхемична оптична невропатия (NAION) са докладвани във връзка с приложението на sildenafil и други PDE5 инхибитори. Пациентите трябва да бъдат предупредени, че в случай на внезапно нарушаване на зрението, те трябва да прекратят приема на Eroton и незабавно да се консултират с лекар.

Едновременното приложение на sildenafil с ritonavir е противопоказно. (виж т. 4.5). Продуктът трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, провеждащи лечение с алфа-блокери, поради риск от развитие на симптоматична хипотония при някои чувствителни индивиди. Това е по-вероятно да настъпи в рамките на 4 часа след приема на sildenafil. За да се намали до минимум възможността за развитие на ортостатична хипотония, пациентите трябва да бъдат хемодинамично



стабилизиращи на терапията с алфа блокери, преди началото на лечение със sildenafil. Препоръчва се началната доза на sildenafil да бъде 25 mg. Необходимо е лекарят да обясни на пациентите какво да предприемат при появата на симптоми на ортостатична хипотония.

Eroton съдържа като помощно вещество лактоза, което го прави неподходящ за хора с лактазна недостатъчност, галактоземия или глюкозен/галактозен синдром на малабсорбция.

Продуктът не се прилага при жени.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други продукти върху sildenafil

In vitro изследвания:

Метаболизмът на sildenafil се осъществява основно от изоензими 3A4 (основен път) и 2C9 (второстепенен път) на цитохром P450 (CYP). Поради това, инхибиторите на тези изоензими могат да понижат клирънса на sildenafil.

In vivo изследвания:

Популационен фармакокинетичен анализ на данни от клинични проучвания, показва редуциране на клирънса на sildenafil при едновременно приемане с инхибитори на CYP3A4 (ketokonazole, erythromycin, cimetidine). Въпреки че не е наблюдавано увеличаване на случаите на нежелани събития при тези пациенти, когато sildenafil се прилага едновременно с CYP3A4 инхибитори се препоръчва начална доза от 25 mg.

Едновременно приемане на HIV-протеазния инхибитор ritonavir, който е много мощен инхибитор на P-450, (в доза 500 mg двукратно дневно) и sildenafil (100 mg еднократно дневно) води до нарастване на C_{max} на sildenafil с 300% и на плазмената AUC с 1000%. На 24-ти час плазмените нива на продукта са все още около 200 ng/ml, в сравнение с около 5 ng/ml, когато sildenafil се използва самостоятелно. По тази причина двата продукта не е препоръчително да бъдат комбинирани, като максималната доза на Eroton в никакъв случай не трябва да надхвърля 25 mg за 48 часа.

Едновременното приложение с друг HIV-протеазен инхибитор saquinavir (мощен инхибитор на P-450) (в доза 1200 mg три пъти дневно) и sildenafil (100 mg еднократно дневно) води до повишаване на C_{max} на sildenafil със 140% и на AUC с 210%. Sildenafil не оказва ефект върху фармакокинетиката на saquinavir. Може да се предполага, че по-мощните CYP3A4 инхибитори, като ketokonazole и itraconazole ще имат по-изразени ефекти от този тип.

При едновременно приложение на sildenafil в еднократна доза от 100 mg със CYP3A4-инхибитора erythromycin след достигане на равновесни концентрации (500 mg двукратно дневно за 5 дни) е наблюдавано увеличение на AUC със 182%.

При здрави мъже доброволци не е наблюдаван ефект на azithromycin (500 mg дневно за 3 дни върху AUC, C_{max} и t_{max} , елиминационната константа или полуживота на sildenafil или на неговия основен метаболит.

Cimetidine (800 mg), който е цитохром P-450 инхибитор и неспецифичен CYP3A4 инхибитор, предизвиква нарастване на плазмената концентрация на sildenafil с 56% при едновременно приемане със sildenafil (50 mg) при здрави доброволци.



Сокът от грейпфрут е слаб инхибитор на чревния CYP3A4 и може също да доведе до умерено нарастване на плазмените нива на продукта.

Единични дози антиацид (магнезиев хидроксид/алуминиев хидроксид) не оказват ефект върху бионаличността на sildenafil.

Въпреки че не са провеждани специфични изследвания за лекарствени взаимодействия с всички продукти, популационен фармакокинетичен анализ, показва че едновременно прилаганите лекарства от следните групи: инхибитори на CYP2C9 (tolbutamine, warfarin, phenytoin), на CYP2D6 (селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина, трициклични антидепресанти), тиазидните, бримковите и калий-съхраняващи диуретици, инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим, калциевите антагонисти, бета-адренергичните блокери или индукторите на CYP-450-медирания метаболизъм (като rifampicin, барбитурати) не повлияват фармакокинетиката на sildenafil.

Nicorandil е хибрид между активатор на калиевите канали и нитрат. Поради нитратната си компонента, съществува възможност за сериозно взаимодействие със sildenafil.

Ефекти на sildenafil върху други лекарствени продукти

In vitro изследвания:

Sildenafil е слаб инхибитор на P-450 изоензими 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$). Като се има предвид, че пиковата плазмена концентрация след прием на sildenafil в препоръчителните дози е приблизително $1 \mu M$, не би могло да се очаква той да повлияе клирънса на субстратите на тези изоензими.

Липсват данни за взаимодействие между sildenafil и неспецифичните фосфодиестеразни инхибитори, като theophylline и dipyridamole.

In vivo изследвания:

В съответствие с известните си действия върху пътя азотен оксид/ цГМФ (виж т. 5.1), sildenafil 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 противопоказно (виж т. 4.3).

Едновременното приложение на sildenafil на пациенти, които приемат алфа-блокери, може да доведе до симптоматична хипотония при малък брой чувствителни индивиди. Това е най-вероятно да се прояви през първите 4 часа след приема на sildenafil (виж т. 4.2 и 4.4). В три специфични проучвания за лекарствени взаимодействия алфа-блокертът doxazosin (4 mg и 8 mg) и sildenafil (25 mg, 50 mg или 100 mg) са били приложени едновременно на пациенти с доброкачествена хиперплазия на простата (ДХП), стабилизирани на терапия с doxazosin. 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 sildenafil и doxazosin са били приложени едновременно при пациенти, стабилизирани на терапия с doxazosin, са регистрирани 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 sildenafil (50 mg) и tolbutamide (250 mg) или warfarin (40 mg), които се метаболизират от CYP2C9, не е забелязано сигнификантно взаимодействие.



Sildenafil (50 mg) не е потенцирал допълнително удължаването на времето на кървене, предизвикано от ацетилсалициловата киселина (150 mg).

Sildenafil (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 блокери, калциеви антагонисти и алфа-адренорецепторни блокери, не са показали различен профил на нежелани лекарствени реакции при пациенти, получаващи sildenafil спрямо плацебо. В специфично проучване за лекарствено взаимодействие, при което на хипертоници е бил приложен sildenafil (100 mg) едновременно с amlodipine, 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 sildenafil (виж т. 5.1). Sildenafil (100 mg) не е повлиял фармакокинетиката в равновесно състояние на HIV-протеазните инхибитори saquinavir и ritonavir, които са субстрати на CYP3A4.

4.6. Бременност и кърмене

Eroton не е показан за употреба при жени.

В репродуктивни проучвания при плъхове и зайци не са били наблюдавани никакви специфични нежелани явления след перорално приложение на sildenafil.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания върху ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

Тъй като в клинични проучвания със sildenafil се съобщава за поява на светрвъртеж и промени в зрението, пациентите трябва да бъдат предупредени за възможните реакции при прием на Eroton, преди шофиране или работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежелани лекарствени реакции (с честота $\geq 1\%$) са били съобщавани при пациенти, лекувани с препоръчаните дози в плацебо контролирани клинични проучвания. Нежеланите лекарствени реакции са били леки до умерени, а тяхната честота и тежест са се увеличавали с нарастване на дозата. При проучвания с фиксирана доза, диспепсията (12%) и промените в зрението (11%) са били по-чести при 100 mg, отколкото при по-ниските дози. Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са били главоболие и зачервяване, виж Таблица 1.

Нежеланите лекарствени реакции, които е възможно да се наблюдават при употреба на sildenafil са класифицирани в зависимост от честотата на тяхната проява по следния начин: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), не чести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$), включително изолирани съобщения.



Таблица 1

Системно-органични класове по MedDRA	Нежелана лекарствена реакция	Sildenafil (%) N=3350	Placebo (%) N=2995
Сърдечни нарушения <i>Чести</i>	Палпитации	1.0	0.2
Нарушения на нервната система <i>Много чести</i>	Главоболие	10.8	2.8
<i>Чести</i>	Виене на свят	2.9	1.0
Очни нарушения <i>Чести</i>	Промени в зрението (засилено усещане за яркост, замъглено зрение)	2.5	0.4
<i>Чести</i>	Хроматопсия (леко и преходно, предимно промени в цветното зрение)	1.1	0.03
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения <i>Чести</i>	Назална конгестия	2.1	0.3
Стомашно-чревни нарушения <i>Чести</i>	Диспепсия	3.0	0.4
Съдови нарушения <i>Много чести</i>	Зачервяване	10.9	1.4

Има съобщения за мускулни болки, когато sildenafil е прилаган по-често от препоръчителния интервал на дозиране.

При постмаркетингово наблюдение нечесто или рядко са съобщавани следните нежелани събития (Таблица 2):

Таблица 2

Сърдечни нарушения	Тахикардия, камерна аритмия, миокарден инфаркт, нестабилна стенокардия, внезапна сърдечна смърт (виж т. 4.4)
Очни нарушения	Болка в очите, зачервени/кръвонаседнали очи
Стомашно-чревни нарушения	Повръщане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Кожен обрив
Съдови нарушения	Хипотония (виж т. 4.4 и 4.5), хипертония



	епистаксис, синкоп, мозъчно-съдова хеморагия, преходно нарушение на мозъчното кръвообръщение (виж т. 4.4)
Нарушения на имунната система	Реакции на свръхчувствителност
Нарушения на репродуктивната система	Удължена ерекция, приапизъм

При постмаркетингово наблюдение на пациенти приемащи sildenafil са съобщавани следните нежелани събития с неизвестна честота (Таблица 2):

Очни нарушения: неартериална предна исхемична оптична невропатия, ретинна съдова оклузия, дефекти в зрителното поле.

4.9. Предозиране

В проучвания върху доброволци с еднократни дози до 800 mg, нежеланите лекарствени 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 лекарствени реакции (главоболие, зачервяване, виене на свят, диспепсия, назална конгестия, нарушено зрение) е нарастнала.

В случай на предозиране стандартните медицински мероприятия трябва да бъдат съобразени с конкретните нужди. Хемодиализата не ускорява клирънса на sildenafil, тъй като той се свързва във висок процент с плазмените протеини и не се елиминира с урината.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

АТС код: G04B E03. Лекарствени продукти използвани при еректилна дисфункция.

5.1. Фармакодинамични свойства

Sildenafil 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.

Sildenafil е мощен и селективен инхибитор на цГМФ-специфичната фосфодиестераза тип 5 (ФДЕ5) в корпус кавернозум, където ФДЕ5 е отговорна за разграждането на цГМФ. Sildenafil има периферно място на действие върху ерекцията. Sildenafil 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 sildenafil води до повишени нива на цГМФ



в кавернозното тяло. Следователно, за да може sildenafil да осъществи своите желани благоприятни фармакологични ефекти, е необходима сексуална стимулация.

Проучванията *in vitro* са показали, че sildenafil е селективен за ФДЕ5, която участва в процеса на ерекция. Неговият ефект върху ФДЕ5 е по-мошен, 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, sildenafil има 4000 пъти по-голяма селективност за ФДЕ5, отколкото за ФДЕ3 - изоформата на цАМФ-специфичната фосфодиестераза, участваща в контрола на сърдечния контрактилитет.

Две клинични проучвания са били специално проведени, за да се оцени времето, което е необходимо, за да се получи ерекция в отговор на сексуална стимулация след прием на лекарството. В проучване с използване на плетизмография на пениса (RigiScan) при пациенти, които са приели sildenafil 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, sildenafil дори и 4-5 часа след приема е давал възможност за получаване на ерекция в отговор на сексуална стимулация.

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

В проучване върху хемодинамичните ефекти на еднократна перорална доза от 100 mg sildenafil 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 със 7% и 6% спрямо изходните. Средното систолно белодробно налягане се е понижало с 9%. Sildenafil не е предизвикал промяна в сърдечния дебит и не е нарушил кръвотока през стеснените коронарни артерии.

В двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, включващо тест с натоварване, при 144 пациенти 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 sildenafil.

Един час след прием на 100 mg sildenafil, 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 отзвучал напълно. Вероятният механизъм на тази промяна в цветовото разграничаване е свързан с инхибирането на ФДЕб, която участва в



фототрансдукционната каскада на ретината. Sildenafil 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), Sildenafil (100 mg еднократна доза) не е довел до сигнификантни промени в проведените зрителни тестове (зрителна острота, решетка на Amsler, цветово разграничаване 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 sildenafil при здрави доброволци.

Допълнителна информация за клинични проучвания

В клинични проучвания sildenafil е бил приложен при повече от 3000 пациенти на възраст 19-87 години. Били са представени следните групи пациенти: пациенти в напреднала възраст (21%), пациенти с хипертония (24%), захарен диабет (16%), ИБС и други сърдечно-съдови заболявания (14%), хиперлипидемия (14%), травми на гръбначния мозък (6%), депресия (5%), трансуретрална резекция на простатата /ТУРП/ (5%), радикална простатектомия (4%). 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 (виж т. 4.3.).

В проучвания 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 sildenafil е била ниска и подобна на тази при плацебо. За всички проучвания процентът на пациентите, съобщаващи за подобрение със sildenafil е била, както следва: психогенна еректилна дисфункция (84%), смесена еректилна дисфункция (77%), органична еректилна дисфункция (68%), пациенти в напреднала 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 sildenafil са се запазили.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция:

Sildenafil 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 sildenafil, AUC и C_{max} нарастват пропорционално на дозата в препоръчаните дозови граници (25-100 mg).

Когато sildenafil 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 sildenafil, което говори за разпределение в тъканите. След единична перорална доза от 100 mg средната максимална плазмена концентрация на sildenafil е приблизително 430



ng/ml (CV 40%). Тъй като sildenafil (и неговият основен циркулиращ метаболит 14-дезметил) е свързан с плазмените белтъци в 96%, това води до средна максимална концентрация на свободната форма на sildenafil в плазмата от 18 ng/ml (38 nM). Свързването с протеините е независимо от общата лекарствена концентрация. При здрави доброволци, получаващи sildenafil (100 mg в еднократна доза), под 0.0002% (средно 188 ng) от приложената доза е била установена в еякулата 90 минути след приема.

Метаболизъм:

Sildenafil 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 sildenafil. Този метаболит има профил на фосфодиестеразна селективност, подобен на този на sildenafil и *in vitro* активност спрямо ФДЕ5 приблизително 50% от тази на изходното лекарствено вещество. Плазмените концентрации на метаболита са приблизително 40% от тези на sildenafil. N-дезметил метаболитът се метаболизира допълнително и има краен полуживот около 4 часа.

Елиминиране:

Тоталният телесен клирънс на sildenafil е 41 l/h с полуживот в крайна фаза 3-5 часа. След перорално или венозно приложение, sildenafil 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

Пациенти в напреднала възраст:

Здрави доброволци в напреднала възраст (на 65 или повече години) са имали намален клирънс на sildenafil, което е довело до плазмени концентрации на sildenafil 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 sildenafil в плазмата е било около 40%.

Бъбречна недостатъчност:

При доброволци с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс = 30-80 ml/min) фармакокинетиката на sildenafil 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 sildenafil 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 със 79% и 200%.

Чернодробна недостатъчност:

При доброволци с лека до умерена степен на чернодробна цироза (A и B по Child-Pugh) клирънсът на sildenafil е бил намален, което е довело до нарастване на AUC и C_{max} .



(с 84%) и на C_{\max} (с 47%), в сравнение със съответни по възраст доброволци без чернодробно увреждане. Фармакокинетиката на sildenafil при пациенти с тежко нарушена чернодробна функция не е проучена.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни, базираци се на конвенционални проучвания върху фармакологична безопасност, токсичност при повтарящи се дози, генна токсичност, карциногенен потенциал и токсични ефекти върху репродукцията не показват специфични рискове при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Помощни вещества при таблетирание

Лактоза монохидрат

Целулоза, микрокристална

Повидон К-30

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат

Състав на филмовото покритие

Хипромелоза

Титанов диоксид (E171)

Макрогол 6000

Индиго кармин алуминиев лак (E132)

6.2. Несъвместимости

Не са известни

6.3. Срок на годност

36 (тридесет и шест) месеца от датата на производство.

6.4. Специални условия на съхранение

При температура под 30°C.

Да се съхранява на места, недостъпни за деца!

6.5. Данни за опаковката

Eroton 25 mg филмирани таблетки по 1 брой и по 4 броя в PVC/PVDC/Al фолио

Eroton 50 mg филмирани таблетки по 1 брой и по 4 броя в PVC/PVDC/Al фолио

Eroton 100 mg филмирани таблетки по 1 брой и по 4 броя в PVC/PVDC/Al фолио

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Nucleus ehf.

Box 55, Naustanesi

116 Reykjavik

Исландия



8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Април, 2009 г.

