

Аи

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11003/22.06.05	
676/14.06.05	<i>[Signature]</i>

### Кратка характеристика на продукта

#### 1. Търговско име на лекарствения продукт

Urgina 3 mg сублингвални таблетки.  
Юприма 3 mg сублингвални таблетки.

#### 2. Количествен и качествен състав

Всяка таблетка съдържа 3 mg apomorphine hydrochloride, еквивалентно на 2,56 mg apomorphine.  
За помощните вещества виж раздел 6.1.

#### 3. Лекарствена форма

Сублингвални таблетки.  
Таблетки от 3 mg в керемиденочервен цвят с триъгълна форма и релефен печат "3" от едната страна и логото на Abbott от другата страна.

#### 4. Клинични данни

##### 4.1 Показания

Лечение на еректилна дисфункция, която представлява неспособност да се постигне и поддържа ерекция на пениса в достатъчна степен за постигане на задоволително сексуално изпълнение.

За да бъде ефективна Urgina е необходима сексуална стимулация.

##### 4.2 Дозировка и начин на употреба

За сублингвално приложение. Таблетката трябва да се постави под езика докато се разтвори.

##### Употреба при възрастни

Следва да се приложи една таблетка приблизително 20 минути преди сексуална активност. Препоръчва се да се започне с доза от 2 mg. При необходимост дозата може да бъде увеличена при последващи приложения на 3 mg до постигането на желания клиничен ефект.

Минималният интервал от време, до прилагане на следваща доза е 8 часа.

Всеки пациент трябва да бъде инструктиран от медицински специалист за точната техника на приложение на Urgina. Пациента трябва да бъде посъветван да изпива малко количество вода преди да вземе Urgina, за да се оптимизира разтварянето на таблетката. Една таблетка Urgina трябва да се постави под езика. При по-голямата част от пациентите таблетката ще бъде напълно разтворена в рамките на 10 минути. Ако някакво остатъчно количество остане в устата след 20 минути, то



може да бъде преглътнато. За да бъде ефективна Uprima, е необходима сексуална стимулация. Необходимо е пациентът да започне сексуална активност и да премине към полово сношение, когато се почувства готов за това. Средното време до началото на ефекта е приблизително 18-19 минути, след като таблетката се постави под езика, времето до началото на ефекта варира при различните пациенти.

#### **Използване при стари хора**

Не се изисква корекция на дозата при стари хора.

#### **Употреба при пациенти с нарушена бъбречна функция**

При пациенти с бъбречна недостатъчност е отбелязано увеличаване на стойностите на AUC на apomorphine и удължаване на времето на полуелиминиране, обаче Стах не е съществено променена. Следователно, максималната дозировка трябва да бъде ограничена до 2 mg при пациенти със тежко увредена бъбречна функция.

#### **Употреба при пациенти с нарушена чернодробна функция**

При пациенти с чернодробна недостатъчност е отбелязано значително увеличаване на стойностите на AUC, Стах и полуживота на елиминиране на apomorphine. В следствие на потенциала за по-висок риск от нежелани реакции в тази популация, на пациентите със значимо увредена чернодробна функция следва да се дава Uprima, ако ползите са повече от рисковете. При такива пациенти може да се започне с доза от 2 mg и те трябва да се следят с внимание при всяко увеличение на дозата.

#### **Употреба при деца**

Uprima, не е показана за употреба при деца.

### **4.3 Противопоказания**

Uprima, е противопоказана в следните случаи:

При пациенти с доказана свръхчувствителност към активната субстанция или някое от помощните вещества в таблетната форма.

При пациенти с тежка, нестабилна ангина пекторис, пресен миокарден инфаркт, тежка сърдечна недостатъчност или хипотония и други състояния, при които сексуалната активност е не препоръчителна.

### **4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба**

При диагностицирането на еректилната дисфункция и определянето на подлежащите причини, са необходими анамнестични данни и пълен физикален преглед, преди да се пристъпи към фармакологично третиране. Преди започване на каквото и да е лечение на еректилната дисфункция, е необходимо да се оценят индивидуално за всеки пациент потенциални сърдечни рискове, съпровождащи възстановяването на сексуалната активност.



Не е известно дали Uprima е ефективна при пациенти с увреждания на гръбначния стълб, мултиплена склероза и при пациенти, претърпяли простатектомия или тазови операции. Ефикасността при диабетици не е установена.

Лекарства за лечение на еректилна дисфункция трябва да се използват с внимание при пациенти с анатомични деформации на пениса (такива като ангулация на пениса, кавернозна фиброза, болест на Peyronie), тъй като Uprima не е проучена достатъчно при тези популации.

Uprima може рядко да предизвика преходен вазовагален синдром, който може да се прояви като самоограничаващ се припадък/синкоп (честота <0,2 % при препоръчителния дозов режим). Почти всички (>90 %) синкопиални епизоди са предшествани от продроми, които включват средно или тежко по степен гадене, повръщане, преbledняване, изпотяване/горещи вълни и замаяване. Ако пациентите усетят продромални симптоми, препоръчително е да не се опитват да се изправят, а да легнат, като повдигнат краката си на високо до отминаването на симптомите.

Uprima трябва да се използва с внимание при пациенти с неконтролирана хипертония, с установена хипотония или такива с анамнеза за ортостатична хипотония. Остро понижаване на кръвното налягане е отбелязвано след използване на Uprima. Старите пациенти са по-податливи на такива случаи и са по-чувствителни към вредните последици.

Uprima да се използва с внимание при пациентите, приемащи антихипертензивни или нитратни лекарства, вследствие на хипотензивният им потенциал (виж раздел 4.5).

Uprima трябва да се използва с внимание при пациентите с увредена бъбречна или чернодробна функция (виж раздел 4.2).

Uprima не е показана за употреба при жени.

Безопасността и ефикасността на Uprima в комбинация с други видове лечения на еректилната дисфункция не са проучвани. Следователно, използването на такива комбинации е неепоръчително.

#### 4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Тъй като arotomorphine се метаболизира основно чрез сулфатиране и глюкоронидиране, не се очаква съединенията които инхибират или индуцират изоформите на цитохром P450 да повлияват фармакокинетиката на arotomorphine.

Има проучвания на комбинираното приложение на Uprima с нитрати и антихипертензивни лекарствени продукти (АСЕ-инхибитори, В-блокери, блокери на калциевите канали и алфа<sub>1</sub> блокери). Единствените значими заключения касаят групата на пациентите, приемащи нитрати. Част от тези пациенти (4/40) са



получили вазовагални симптоми и сигнификантно понижение на кръвното налягане при изправено положение, когато Uprima е била прилагана в по-високи от препоръчителните дози (5 mg). Препоръчително е следователно внимание, когато Uprima се предписва на пациенти, приемащи нитрати.

Проучванията на взаимодействията и/или клиничният опит с ondansetron hydrochloride, prochlorperazine maleate и domperidone сочат, че тези агенти могат да се прилагат безопасно заедно с Uprima. Не са извършени проучвания с Uprima в комбинация с други антиеметици, следователно не се препоръчват други комбинации.

Да не се прилага Uprima в комбинация с други централно действащи допаминови агонисти или антагонисти, поради възможност за фармакодинамични взаимодействия.

Няма официални проучвания на лекарствените взаимодействия с други агенти за еректилна дисфункция, антидепресанти, антиконвулсанти или други ЦНС-активни агенти, въпреки че клиничният опит не сочи да има лекарствени взаимодействия с тях.

Проучванията на взаимодействието с алкохол, показват че едновременния прием на алкохол и Uprima може да предизвика увеличение на честотата и тежестта на хипотонията.

В добавка, приемането на алкохол влошава сексуалното изпълнение.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

Употребата на Uprima не е показана при жени.

Не са провеждани проучвания за ефекта на Uprima върху репродуктивността при животни. Не е известно дали Uprima може да предизвика увреждане на плода при бременни жени или дали може да повлияе репродуктивната способност при жени. Също така е неизвестно дали ароморphine преминава в майчиното мляко.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и управление на машини**

Няма проучвания на ефектите върху способността за шофиране и управление на машини. Тъй като някои пациенти усещат замайване, световъртеж и рядко синкоп, те не трябва да се ангажират с активности като шофиране или управление на машини поне два часа след приемането на Uprima или докато тези симптоми не изчезнат напълно.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Има повече от 4000 пациенти, приели поне една доза Uprima при клиничните проучвания. Най-честите (> 1/100, <1/10) нежелани лекарствени



установени при пациенти, приемащи 2-3 mg Urgina са гадене и главоболие, при 7 % от пациентите и замайване – при приблизително 4 % от пациентите.

В таблица 1 се посочват нежеланите реакции от опита при клинични изпитвания и постмаркетингови наблюдения. Нежеланите реакции от опита при постмаркетингови наблюдения са отбелязани със звездичка.

Нежеланите реакции са подредени по системи орган клас. В рамките на всяка система, нежеланите реакции са изброени по честота като се използва следното групиране: често >1/100, <1/10, нечесто >1/1000, <1/100, много рядко < 1/10000.

Таблица 1. Нежелана реакция		
Системи по орган клас	Честота	Нежелана реакция
Инфекции	Често	Инфекция
Нарушения в имунната система	Много рядко	Реакции на свръхчувствителност (вкл. ангиоедем)*
Нарушения в нервната система	Често	Главоболие, световъртеж, сънливост
	Нечесто	Вазовагален автономен синдром, синкоп <sup>1</sup>
	Много рядко	Парестезия, предимно в устата, устните и езика*
Съдови нарушени	Често	Вазодилатация (зачервяване)
Респираторни, торакални и медиастинални нарушения	Често	Ринит, фарингит, прозяване, усилена кашлица
Гастро-интестинални нарушения	Често	Гадене, киселини
	Нечесто	Стоматит*, разязвяване на устата*, повръщане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Често	Потене
Общи нарушения и състояния на мястото на приложение	Често	Болка, вкусови нарушения
Нарушения на външното и вътрешното ухо	Много рядко	Вертиго*

<sup>1</sup> виж раздел 4.4

\* нежелани реакции от постмаркетингови наблюдения

Има редки съобщения за нежелани реакции у партньорите на пациентите, приемащи Urgina.

#### 4.9 Предозиране

Urgina във високи дози може да предизвика повръщане. Ако таблетките направо се глътнат, бионаличността на ароморфин ще се редуцира при метаболизма при първо преминаване през черния дроб. При предозиране на Urgina няма



специфичен антидот. Лечението трябва да е поддържащо и симптоматично. Препоръчва се проследяване на жизнените показатели като кръвно налягане и сърдечна честота. Необходимо е да се предприемат мерки за предотвратяване на ортостатична хипотония. Да се обмисли прилагането на domperidone maleate, периферно действащ допаминов антагонист, използван за противодействие на еметичните ефекти.

## **5. Фармакологични данни**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Лекарства, използвани при еректилна дисфункция (АТС код: G04B E).

Aromorphine представлява сублингвална терапия за лечение на еректилна дисфункция и има централен механизъм на действие. Той е предимно D2-подобен допаминергичен агонист, селективен за D2, D3 и D4 рецептори, със селективност 10-100 пъти по-висока от тази за D1 и D5 рецепторите в съответните клетки. Той действа в централната нервна система, по-конкретно в хипоталамусната област на мозъка, която участва в медирането на ерекцията. Еректогенния ефект на ароморфин се осъществява чрез допаминергична сигнализация посредством окситоцинергични пътища. Тези сигнали, последващо медираат локалното действие на азотния оксид, превръщането на ГТФ и цГМФ и релаксацията на гладката мускулатура на кавернозните тела, водеща до органното изпълване с кръв и ерекция.

Клиничния фармакодинамичен профил на ароморфин съответства на неговата допаминергична активност.

При проучванията във фаза III с Uprima, се установява, че групата пациенти приемаща Uprima в дози 2 и 3 mg статистически значимо превъзхожда групата на плацебо по отношение на процента достатъчно устойчива и трайна ерекция за реализация на полово сношение – отговор 45 % от групата приемаща 2 mg Uprima (спрямо 35% при плацебо) и около 50 % от групата приемаща 3 mg Uprima (спрямо 30% при плацебо).

Средното време до началото на ерекцията за Uprima е приблизително 18-19 минути (доверителни интервали приблизително 16-21 минути).

### **5.2 Фармакокинетични свойства**

След сублингвалното прилагане ароморфин достига пиковите си плазмени концентрации относително бързо (виж по-долу). Ароморфин има бърз плазмен клирънс, с явно време на полуелиминиране около 3 часа. Поради обширния метаболизъм при първо преминаване през черния дроб изглежда, че Uprima е почти неефективна, ако се глътне, като в такъв случай проявява само 1-2 % от активността си, установена след интравенозно или подкожно приложение.



**Абсорбция:** Urgina се абсорбира бързо от сублингвалната кухина и може да се установи в плазмата 10 минути след поставянето на таблетката под езика. Пиковите плазмени концентрации са постигат след 40 – 60 минути. Увеличаването на дозата на сублингвалните таблетки Urgina дава пропорционално на дозата повишаване на  $C_{max}$  и  $AUC_{\infty}$ . Бионаличността на ароморphine, приложен посредством сублингвалните таблетки е 17-18 % от бионаличността му след подкожно приложение.

**Разпределение:** ароморphine е приблизително 90 % свързан с плазмените протеини, главно с албумина. Свързването не зависи от концентрацията за интервала между 1.0 и 1000 ng/ml, който превъзхожда концентрационния диапазон при препоръчителните дозировки.

**Метаболизъм:** ароморphine се метаболизира предимно чрез конюгация с глюкоронова киселина или сулфат. Ароморphine се метаболизира също и чрез N-деметиране, водещо до формирането на погароморphine, който се преобразува до глюкоронид и сулфатни конюгати. Главния метаболит, който се установява в плазмата при приемане на еднократна сублингвална доза ароморphine е ароморphine sulphate. Установени са ниски плазмени концентрации на глюкоронидите на ароморphine и погароморphine. Не се очаква тези конюгати да са фармакологично активни. Данните от проучванията *in vitro* показват, че прилагана в препоръчителните дози Urgina вероятно не инхибира метаболизма на други лекарства чрез CYP1A2, 3A4, 2C9, 2C19 или 2D6 изоформите на цитохром P450 системата.

**Елиминиране:** след сублингвална доза от 2 mg [ $^{14}C$ ] ароморphine, елиминирането на радиоактивността е чрез урината (93 %) и чрез изпражненията (16%). По-малко от 2 % от дозата на ароморphine се екскретира в урината като свободен ароморphine.

#### **Специални популации:**

##### **Стари хора**

Фармакокинетиката на ароморphine (5 mg) е проучена при здрави мъже на възраст над 65 години. При тези пациенти  $t_{max}$  е с 36 % по-удължено и стойността на  $C_{max}$  е с 21 % по-ниска в сравнение с млади пациенти. Стойността на  $AUC$  е с 11 % по-голяма при стари хора. Виж раздел 4.2 за препоръки за дозата.

##### **Бъбречна недостатъчност**

Стойността  $AUC$  на ароморphine е повишена с 4 % при пациенти с лека бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 40–80 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), 52 % при умерените случаи (креатининов клирънс 10–40 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) и 67 % при тежките случаи (креатининов клирънс < 10 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Времето на полуелиминиране на ароморphine се очаква да се увеличи с 0,24 часа за всеки 10 ml/min/1,73m<sup>2</sup> намаляване на креатининовия клирънс.  $C_{max}$  е несъществено повлияна. Виж раздел 4.2 за препоръки за дозата.



### **Чернодробна недостатъчност**

Средните стойности на  $C_{\max}$  и AUC са 16-62 % и 35-67 % по-високи, респективно, при пациенти с варираща степен на чернодробна недостатъчност в сравнение със здрави индивиди. Привидното време на полуелиминирание на aromorphine 2 mg е 1,8-3,5 часа при пациенти с чернодробна недостатъчност, сравнено с 1,9 часа при здрави. Виж раздел 4.2 за препоръки за дозата.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Предклиничните данни, базирани на конвенционалните проучвания за безопасността, токсичността при многократно приложение, проучването на генотоксичността и канцерогенността не показват увреждащо действие при хора. Aromorphine не оказва влияние върху фертилитета при мъжки плъхове. Находките, наблюдавани при животни включват поведенчески отклонения, атрофия на ретината, тумури на клетките на Leydig, хематологични промени. Всички тези събития възникват при нива на експозиция много по-високи от използваните при клиничните проучвания, освен това са видово специфични и не се считат за свързани с клиничната употреба на Uprima.

## **6. Фармацевтични данни**

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

Microcrystalline cellulose  
Hypromellose  
Citric acid  
Magnesium stearate  
Ascorbic acid  
Disodium edetate  
Silicon dioxide  
Red iron oxide ( E172 )  
Acessulfame potassium  
Orange mint flavour (WONF WL-28499)  
Mannitol

### **6.2 Физико-химични несъвместимости**

Няма установени.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка.





#### **6.5 Данни за опаковката**

Блистерни опаковки от студено формирано двойно алуминиево фолио, съдържащи 1, 2 или 4 сублингвални таблетки.

#### **6.6 Препоръки при употреба**

Няма.

#### **7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба**

Abbott Laboratories Ltd.  
Queenborough  
Kent ME11 5EL  
United Kingdom

#### **8. Регистрационен номер**

20020435

#### **9. Дата на първото разрешение за употреба/ подновяване на разрешението за употреба**

03.06.2002

#### **10. Дата на ревизиране на текста**

Март, 2005 г.

