

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Силденафил-Ксантис

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Силденафил-Ксантис

Международное непатентованное наименование: силденафил

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Действующее вещество: силденафила цитрат 70,24 мг/140,48 мг (в пересчете на силденафил 50,00 мг/100,00 мг);

Вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат безводный – 118,76 мг/237,52 мг, целлюлоза микрокристаллическая – 90,00 мг/180,00 мг, кроскармеллоза натрия – 9,00 мг/18,00 мг, повидон-К25 – 6,00 мг/12,00 мг, магния стеарат – 6,00 мг/12,00 мг;

Оболочка таблетки: готовая смесь для приготовления пленочной оболочки – 8,80 мг/17,60 мг [гипромеллоза – 43,50 %, целлюлоза микрокристаллическая – 30,20 %, титана диоксид – 18,76 %, макрогола стеарат – 7,20 %, красителя бриллиантового голубого алюминиевый лак – 0,34 %], макрогол 6000 – 0,20 мг/0,40 мг.

Описание

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета, с риской с обеих сторон.

Фармакотерапевтическая группа: средства, применяемые в урологии; средства для лечения эректильной дисфункции.

Код АТХ: G04BE03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Силденафил восстанавливает нарушенную эректильную функцию в условиях сексуальной стимуляции за счет увеличения притока крови к кавернозным (пещеристым) телам полового члена.

Физиологический механизм эрекции включает высвобождение оксида азота (NO) в пещеристом теле вследствие полового возбуждения. NO активирует фермент гуанилатциклазу, что приводит к повышению концентрации циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). В свою очередь, цГМФ вызывает расслабление гладких мышц кровеносных сосудов и, соответственно, приток крови в пещеристое тело полового члена.

Силденафил представляет собой селективный ингибитор цГМФ-специфической фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ5), которая вызывает распад цГМФ в пещеристом теле полового члена. Он не оказывает прямое расслабляющее действие на гладкие мышцы пещеристого тела, но усиливает расслабляющий эффект оксида азота на эту ткань и увеличивает кровоток в половом члене. При активации цепи NO - цГМФ, наблюдающейся при сексуальной стимуляции, угнетение ФДЭ5 приводит к увеличению цГМФ в пещеристом теле.

Обязательным условием эффективности силденафила является сексуальная стимуляция.

Активность силденафила в отношении ФДЭ5 превосходит активность в отношении других известных изоферментов фосфодиэстеразы: ФДЭ6 – в 10 раз; ФДЭ1 – более чем в 80 раз; ФДЭ2-ФДЭ4, ФДЭ7-ФДЭ11 – более чем в 700 раз. Силденафил в 4000 раз более селективен в отношении ФДЭ5 по сравнению с ФДЭ3, что имеет большое значение, поскольку ФДЭ3 является одним из ключевых ферментов регуляции сократимости миокарда.

Клинические данные

Кардиологические исследования

Применение силденафила в дозах до 100 мг не приводило к клинически значимым изменениям ЭКГ у здоровых добровольцев. Максимальное снижение систолического давления в положении лежа после приема силденафила в дозе 100 мг составило 8,3 мм рт. ст., а диастолического давления – 5,3 мм рт. ст. Более выраженный, но также преходящий эффект на артериальное давление (АД), отмечалось у пациентов, принимавших нитраты (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

В исследовании гемодинамического эффекта силденафила в однократной дозе 100 мг у 14 пациентов с тяжелой ишемической болезнью сердца (ИБС) (более чем у 70% пациентов был стеноз, по крайней мере, одной коронарной артерии), систолическое и диастолическое давление в состоянии покоя уменьшалось на 7% и 6% соответственно, а легочное систолическое давление снижалось на 9%. Силденафил не влиял на сердечный выброс и не нарушал кровоток в стенозированных коронарных артериях, а также приводил к увеличению (примерно на 13%) аденозин-индуцированного коронарного потока как в стенозированных, так и в интактных коронарных артериях.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 144 пациента с эректильной дисфункцией и стабильной стенокардией, принимающих антиангинальные препараты (кроме нитратов), выполняли физические упражнения до того момента, когда выраженность симптомов стенокардии уменьшилась. Продолжительность выполнения упражнения была достоверно больше (19,9 сек: 0,9–38,9 сек) у пациентов, принимавших силденафил в однократной дозе 100 мг по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучали эффект переменной дозы силденафила (до 100 мг) у мужчин ($n = 568$) с эректильной дисфункцией и артериальной гипертензией, принимающих более 2 гипотензивных препаратов. Силденафил улучшил эрекцию у 71% мужчин по сравнению с 18% в группе плацебо. Частота нежелательных реакций была сравнима с таковой в других группах пациентов, так же как у пациентов, принимающих более 3 гипотензивных препаратов.

Исследования зрительных нарушений

У некоторых пациентов через 1 час после приема силденафила в дозе 100 мг с помощью теста Фарнворта-Мунселя 100 выявлено легкое и преходящее нарушение способности различать оттенки цвета (синего/зеленого). Через 2 ч после приема препарата эти изменения отсутствовали. Считается, что нарушение цветового зрения вызывается ингибированием ФДЭ6, которая участвует в процессе передачи света в сетчатке глаза. Силденафил не оказывал влияния на остроту зрения, восприятие контрастности, электроретинограмму, внутриглазное давление или диаметр зрачка.

В плацебо-контролируемом перекрестном исследовании пациентов с доказанной ранневозрастной макулярной дегенерацией ($n = 9$) силденафил в однократной дозе 100 мг переносился хорошо. Не было выявлено никаких клинически значимых изменений зрения, оцениваемых по специальным визуальным тестам (острота зрения, решетка Амслера, цветовое восприятие, моделирование прохождения цвета, периметр Хэмфри и фотостресс).

Эффективность

Эффективность и безопасность силденафила оценивали в 21 рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью до 6 месяцев у 3000 пациентов в возрасте от 19 до 87 лет с эректильной дисфункцией различной этиологии (органической, психогенной или смешанной). Эффективность препарата оценивали глобально с использованием дневника эрекции, международного индекса эректильной функции (валидированный опросник о состоянии сексуальной функции) и опроса партнера. Эффективность силденафила, определенная как способность достигать и поддерживать эрекцию, достаточную для удовлетворительного полового акта, была продемонстрирована во всех проведенных исследованиях и была подтверждена в долгосрочных исследованиях

продолжительностью 1 год. В исследованиях с применением фиксированной дозы соотношение пациентов, сообщивших, что терапия улучшила их эрекцию, составляло: 62% (доза силденафила 25 мг), 74% (доза силденафила 50 мг) и 82% (доза силденафила 100 мг) по сравнению с 25% в группе плацебо. Анализ международного индекса эректильной функции показал, что дополнительно к улучшению эрекции лечение силденафилом также повышало качество оргазма, позволяло достичь удовлетворения от полового акта и общего удовлетворения.

Согласно обобщенным данным, среди пациентов, сообщивших об улучшении эрекции на фоне применения силденафила 59% – пациенты с сахарным диабетом, 43% пациентов, перенесших радикальную простатэктомию, и 83% пациентов с повреждениями спинного мозга (против 16%, 15% и 12% в группе плацебо соответственно).

Фармакокинетика

Фармакокинетика силденафила в рекомендуемом диапазоне доз носит линейный характер.

Всасывание

Силденафил быстро всасывается. Максимальные наблюдаемые концентрации в плазме крови при приеме силденафила внутрь натощак достигаются в течение 30–120 минут (медиана 60 минут). Абсолютная биодоступность в среднем составляет около 41% (25–63%). После приема препарата внутрь в рекомендованном диапазоне доз (25–100 мг) AUC и C_{max} силденафила повышаются пропорционально дозе. При приеме силденафила с пищей скорость его всасывания снижается, при этом время достижения максимальной концентрации (T_{max}) увеличивается в среднем на 60 минут, а C_{max} снижается в среднем на 29%.

Распределение

Объем распределения силденафила в равновесном состоянии (V_d) составляет в среднем 105 л, что указывает на его распределение в тканях. Максимальная общая концентрация силденафила в плазме крови после однократного приема препарата внутрь в дозе 100 мг в среднем составляет около 440 нг/мл (коэффициент вариации – 40%). Поскольку связывание силденафила (и его основного циркулирующего N-десметил-метаболита) с белками плазмы достигает 96%, средняя максимальная концентрация свободной фракции силденафила в плазме крови составляет 18 нг/мл (38 нМ). Связывание с белками плазмы не зависит от общей концентрации препарата.

У здоровых добровольцев через 90 минут после однократного приема силденафила в дозе 100 мг в эякуляте определялось менее чем 0,0002% принятой дозы препарата (в среднем – 188 нг).

Метаболизм

Силденафил метаболизируется главным образом под действием CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (дополнительный путь) микросомальных изоферментов печени. Основной

циркулирующий метаболит образуется в результате N-деметилирования силденафила. Этот метаболит обладает профилем селективности к фосфодиэстеразам, аналогичным профилю силденафила, а его активность в отношении ФДЭ-5 *in vitro* составляет примерно 50% от активности основного вещества. Концентрации данного метаболита в плазме составляют примерно 40% концентрации силденафила. N-деметилированный метаболит подвергается дальнейшему метаболизму; его конечный период полувыведения составляет около 4 часов.

Выведение

Общий клиренс силденафила из организма составляет 41 л/час, период полувыведения в терминальной фазе – 3–5 часов. После приема внутрь или внутривенного введения силденафил выводится в виде метаболитов, в основном, с калом (около 80% принятой внутрь дозы) и в меньшей степени – с мочой (около 13% принятой внутрь дозы).

Почечная недостаточность

У добровольцев с почечной недостаточностью легкой и средней степени (клиренс креатинина 30–80 мл/мин) фармакокинетические параметры силденафила при его однократном приеме внутрь (в дозе 50 мг) не изменялись. Средние значения AUC и C_{max} N-десметил-метаболита повышались до 126% и 73% соответственно по сравнению с добровольцами того же возраста без нарушения функции почек. Однако вследствие значительной межиндивидуальной вариабельности эти различия не являлись статистически значимыми. У добровольцев с почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина <30 мл/мин) клиренс силденафила снижался, что приводило к увеличению AUC и C_{max} в среднем на 100% и 88%, соответственно, по сравнению с этими показателями у пациентов той же возрастной группы с нормальной функцией почек. Кроме того, значения AUC и C_{max} N-десметил-метаболита повышались на 200% и 79%, соответственно.

Печеночная недостаточность

У добровольцев с циррозом печени легкой и средней степени тяжести (класс А и В по Чайлд-Пью) клиренс силденафила снижался, что приводило к повышению AUC (84%) и C_{max} (47%) по сравнению с этими показателями у пациентов той же возрастной группы при нормальной функции печени. Фармакокинетика силденафила у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не изучалась.

Пациенты пожилого возраста

У здоровых добровольцев пожилого возраста (65 лет и старше) клиренс силденафила снижен, а концентрация силденафила и активного N-десметил-метаболита в плазме приблизительно на 90% выше ее уровня у здоровых добровольцев молодого возраста (18–45 лет). Вследствие возрастных различий в связывании препарата с белками плазмы, соответствующее повышение концентрации свободного силденафила в плазме крови приблизительно составляло 40%.

Показания к применению

Лечение эректильной дисфункции, характеризующейся неспособностью к достижению или сохранению эрекции полового члена, достаточной для удовлетворительного полового акта.

Силденафил эффективен только при сексуальной стимуляции.

Противопоказания

- гиперчувствительность к силденафилу и/или к любому из вспомогательных веществ в составе препарата;
- применение у пациентов, получающих постоянно или с перерывами донаторы оксида азота, органические нитраты или нитриты в любых формах, поскольку силденафил усиливает гипотензивное действие нитратов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- совместное применение ингибиторов ФДЭ5, включая силденафил, со стимуляторами гуанилатциклазы, такими как риоцигуат, т.к. это может приводить к симптоматической гипотензии;
- безопасность и эффективность силденафила при совместном применении с другими средствами лечения нарушений эрекции не изучались, поэтому одновременное применение подобных комбинаций не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»);
- печеночная недостаточность тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью);
- одновременный прием ритонавира;
- препарат не следует применять у мужчин, которым не рекомендуется сексуальная активность (например, у пациентов с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как нестабильная стенокардия или хроническая сердечная недостаточность тяжелой степени);
- перенесенные в течение последних 6 месяцев инфаркт миокарда или инсульт, жизнеугрожающие аритмии, артериальная гипотензия (артериальное давление (АД) менее 90/50 мм рт. ст.) или артериальная гипертензия (АД более 170/100 мм рт. ст.) (см. раздел «Особые указания»);
- у пациентов с эпизодами развития передней неартериитной ишемической нейропатии зрительного нерва с потерей зрения на один глаз, независимо от того, были ли эти эпизоды связаны с предыдущим применением ингибитора ФДЭ-5;
- диагностированные наследственные заболевания сетчатки, в том числе наследственный пигментный ретинит (см. раздел «Особые указания»);
- по зарегистрированному показанию препарат не предназначен для применения у женщин;

- по зарегистрированному показанию препарат не предназначен для применения у детей и подростков до 18 лет.

С осторожностью

- анатомическая деформация полового члена (ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони);
- заболевания, предрасполагающие к развитию приапизма (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкоз, тромбоцитемия);
- заболевания, сопровождающиеся кровотечением;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
- печеночная недостаточность легкой и средней степени тяжести;
- почечная недостаточность тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин);
- у пациентов с эпизодом развития неартериитной передней ишемической нейропатии зрительного нерва в анамнезе;
- одновременный прием блокаторов альфа-адренорецепторов.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Лекарственный препарат Силденафил-Ксантис не предназначен для применения у женщин.

Адекватных и хорошо контролируемых исследований у женщин во время беременности и в период грудного вскармливания не проводилось.

Фертильность

В исследованиях влияния силденафила, принимаемого внутрь, на репродуктивную функцию у крыс и кроликов значимых нежелательных реакций обнаружено не было.

Однократное пероральное применение силденафила в дозе 100 мг здоровыми добровольцами не влияло на подвижность или морфологию сперматозоидов (см. раздел «Фармакодинамика»).

Способ применения и дозы

Внутрь.

Рекомендуемая доза, принимаемая при необходимости примерно за 1 час до начала сексуальной активности, составляет 50 мг. С учетом эффективности и переносимости препарата доза может быть увеличена до 100 мг или уменьшена до 25 мг. Так как таблетка препарата Силденафил-Ксантис в дозировке 50 мг не предназначена для разламывания с целью деления на две равные дозы, необходимо использовать препараты силденафила в дозировке 25 мг.

Максимальная рекомендуемая доза составляет 100 мг. Максимальная рекомендуемая кратность применения – 1 раз в день. Время начала проявления активности лекарственного препарата Силденафил-Ксантис может увеличиваться при приеме с пищей по сравнению с приемом натощак (см. раздел «Фармакокинетика»).

Применение с другими лекарственными средствами

За исключением ритонавира, который не рекомендуется принимать одновременно с силденафилом (см. раздел «Особые указания»), у пациентов, принимающих одновременно ингибиторы СYP3A4, следует рассмотреть возможность применения препарата в начальной дозе 25 мг (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

С целью минимизации риска развития ортостатической гипотензии состояние пациентов, применяющих альфа-адреноблокаторы, должно быть стабилизировано до начала применения силденафила. Кроме того, в таких случаях рекомендуется начинать применение силденафила с дозы 25 мг.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

У пациентов пожилого возраста коррекции дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Рекомендации по дозе, приведенные в разделе «Способ применения и дозы», распространяются и на пациентов с почечной недостаточностью легкой и среднетяжелой степени тяжести (клиренс креатинина 30–80 мл/мин).

Поскольку у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) клиренс силденафила снижен, следует рассмотреть возможность применения препарата в дозе 25 мг. Исходя из эффективности и переносимости препарата, при необходимости, доза может быть поэтапно увеличена до 50 мг и до 100 мг.

Пациенты с нарушением функции печени

Поскольку у пациентов с нарушением функции печени (например, при циррозе) клиренс силденафила снижен, следует рассмотреть возможность применения препарата в дозе 25 мг. Исходя из эффективности и переносимости препарата, при необходимости, доза может быть поэтапно увеличена до 50 мг и до 100 мг.

Дети

Лекарственный препарат Силденафил-Ксантис не показан для применения у детей до 18 лет.

Побочное действие

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности силденафила базируется на данных, полученных от 9570 пациентов, которые получали данный препарат в ходе 74-х двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований. Чаще всего у пациентов, принимавших силденафил в ходе клинических исследований, регистрировались такие нежелательные реакции как головная боль, гиперемия кожи, диспепсия, заложенность носа, головокружение, тошнота, приливы, зрительные нарушения, цианопсия и нарушение восприятия цвета.

Информация о нежелательных реакциях, зарегистрированных в рамках пострегистрационного наблюдения, собиралась на протяжении >10 лет. Поскольку держателю регистрационного удостоверения сообщалось не обо всех нежелательных реакциях, и, соответственно, не все нежелательные реакции были включены в базу данных по безопасности, то нельзя достоверно определить частоту данных реакций.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице 1 представлены нежелательные реакции по системно-органным классам с указанием частоты согласно следующей классификации: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным.

Таблица 1. Клинически значимые нежелательные реакции, сообщавшиеся с частотой, превышающей частоту для плацебо в контролируемых клинических исследованиях, и клинически значимые нежелательные реакции, сообщавшиеся в ходе пострегистрационного наблюдения

Системно-органый класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто (от $\geq 1/100$, но $< 1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$)	Редко (от $\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$)
Инфекции и инвазии			Ринит	
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность	
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Головокружение	Сонливость, гипестезия	Острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторная

Системно- органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто (от $\geq 1/100$, но < $1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1\ 000$, но < $1/100$)	Редко (от $\geq 1/10\ 000$, но < $1/1\ 000$)
				ишемическая атака, судороги*, рецидив судорог*, обморок
Нарушения со стороны органа зрения		Нарушение восприятия цвета**, нарушение зрения, нечеткость зрения	Нарушения слезоотделения***, боль в области глаза, фотофобия, фотопсия, гиперемия глаз, изменение яркости световосприятия, конъюнктивит	Неартериитная передняя ишемическая нейропатия зрительного нерва (НПИНЗН)*, окклюзия сосудов сетчатки*, кровоизлияние в сетчатку глаза, артериосклеротическая ретинопатия, поражение сетчатки, глаукома, дефект поля зрения, диплопия, снижение остроты зрения, миопия, астенопия, плавающие помутнения стекловид- ного тела, поражение радужной оболочки, мидриаз, наличие в поле зрения радужных кругов вокруг источников света, отек глаза, припухлость глаза, гиперемия конъюнктивы, раздражение глаза, необычное ощущение в глазу, отек век, изменение цвета склеры

Системно- органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто (от $\geq 1/100$, но < $1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1\ 000$, но < $1/100$)	Редко (от $\geq 1/10\ 000$, но < $1/1\ 000$)
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта			Вертиго, шум в ушах	Глухота
Нарушения со стороны сердца			Тахикардия, ощущение сердцебиения	Внезапная коронарная смерть*, инфаркт миокарда, желудочковая аритмия*, фибрилляция предсердий, нестабильная стенокардия
Нарушения со стороны сосудов		Гиперемия кожи, приливы	Артериальная гипертензия, артериальная гипотензия	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Заложенность носа	Носовое кровотечение, заложенность придаточных пазух носа	Чувство стеснения в горле, отек слизистой оболочки полости носа, сухость слизистой оболочки полости носа
Желудочно-кишечные нарушения		Тошнота, диспепсия	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рвота, боль в верхней части живота, сухость во рту	Гипестезия слизистой оболочки полости рта

Системно- органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто (от $\geq 1/100$, но < $1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1\ 000$, но < $1/100$)	Редко (от $\geq 1/10\ 000$, но < $1/1\ 000$)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			Сыпь	Синдром Стивенса-Джонсона (ССД)*, токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)*
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани			Миалгия, боль в конечностях	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			Гематурия	
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез				Кровотечение из полового члена, приапизм*, гематоспермия, длительная эрекция
Общие нарушения и реакции в месте введения			Боль в грудной клетке, повышенная утомляемость, ощущение жара	Раздражительность
Лабораторные и инструментальные данные			Тахикардия	

*Зарегистрировано только в ходе пострегистрационного наблюдения

**Нарушение восприятия цвета: хлоропсия, хромотопсия, цианопсия, эритропсия и ксантопсия

***Нарушения слезоотделения: сухость глаз, нарушение слезоотделения и повышенное слезоотделение.

Передозировка

Симптомы

В исследованиях, с участием здоровых добровольцев, нежелательные явления, развивавшиеся при однократном приеме силденафила в дозах до 800 мг, были сопоставимы с таковыми при приеме препарата в более низких дозах, но частота их развития и степень тяжести повышались. Применение силденафила в дозе 200 мг не приводило к повышению эффективности, но вызывало рост количества случаев развития нежелательных реакций (головной боли, приливов крови, головокружения, диспепсии, заложенности носа, нарушения зрения).

Лечение

В случае передозировки, при необходимости, прибегают к стандартным поддерживающим мероприятиям. Ускорение клиренса силденафила при гемодиализе маловероятно вследствие высокой степени связывания силденафила с белками плазмы крови и отсутствия элиминации препарата с мочой.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику силденафила

Исследования in vitro

Метаболизм силденафила происходит в основном под действием изоферментов цитохрома CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9, поэтому ингибиторы этих изоферментов могут уменьшить клиренс силденафила, а индукторы, соответственно, увеличить клиренс силденафила.

Исследования in vivo

Популяционный фармакокинетический анализ данных клинических исследований продемонстрировал снижение клиренса силденафила при одновременном применении ингибиторов CYP3A4 (таких как кетоконазол, эритромицин, циметидин). Несмотря на то, что при одновременном применении силденафила и ингибиторов CYP3A4 не наблюдалось роста частоты нежелательных явлений, следует рассмотреть вопрос о применении препарата в начальной дозе 25 мг.

Одновременное применение силденафила (в дозе 100 мг однократно) и ритонавира (по 500 мг 2 раза/сутки), ингибитора протеазы ВИЧ и сильного ингибитора цитохрома P450, на фоне достижения постоянной концентрации ритонавира в крови, приводило к увеличению C_{max}

силденафила на 300% (в 4 раза) и AUC на 1000% (в 11 раз). Через 24 часа концентрация силденафила в плазме крови сохранялась на уровне 200 нг/мл по сравнению с 5 нг/мл после однократного применения одного силденафила. Это согласуется с выраженным влиянием ритонавира на целый ряд препаратов, являющихся субстратами цитохрома P450. Силденафил не оказывал влияния на фармакокинетику ритонавира. На основании результатов фармакокинетических исследований совместное применение силденафила и ритонавира не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»), и ни при каких обстоятельствах максимальная доза силденафила не должна превышать 25 мг в течение 48 часов.

При одновременном применении силденафила (в дозе 100 мг однократно) и саквинавира (в дозе 1200 мг 3 раза/сутки), ингибитора ВИЧ-протеазы и ингибитора изофермента CYP3A4, на фоне достижения постоянной концентрации саквинавира в крови, C_{max} силденафила в крови повышалась на 140%, а AUC увеличивалась на 210%. Силденафил не оказывал влияния на фармакокинетику саквинавира (см. раздел «Способ применения и дозы»). Более сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как кетоконазол и итраконазол, могут вызывать более выраженные изменения.

Однократный прием силденафила в дозе 100 мг совместно с эритромицином (по 500 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней), умеренным ингибитором изофермента CYP3A4, на фоне достижения постоянной концентрации эритромицина в крови, приводил к увеличению AUC силденафила на 182%. Прием азитромицина (по 500 мг в сутки в течение 3 дней) здоровыми мужчинами-добровольцами не оказывал влияния на AUC, C_{max}, T_{max}, константу скорости элиминации и период полувыведения силденафила или его основного циркулирующего метаболита. Циметидин (в дозе 800 мг), ингибитор цитохрома P450 и неспецифический ингибитор CYP3A4, при совместном приеме с силденафилом (в дозе 50 мг) приводил к повышению концентрации силденафила в плазме крови у здоровых добровольцев на 56%.

Грейпфрутовый сок является слабым ингибитором метаболизма CYP3A4 в стенке кишечника и может вызывать умеренное повышение уровня силденафила в плазме крови.

Однократный прием антацида (магния гидроксида/алюминия гидроксида) не влиял на биодоступность силденафила.

Несмотря на то, что специфические исследования взаимодействия силденафила со всеми лекарственными средствами не проводились, по данным популяционного фармакокинетического анализа фармакокинетика силденафила не менялась при его одновременном применении с лекарственными средствами, относящимися к группе ингибиторов CYP2C9 (такими как толбутамид, варфарин, фенитоин), группе ингибиторов CYP2D6 (такими как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты), группе тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, петлевых и

калийсберегающих диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов кальциевых каналов, антагонистов β -адренорецепторов или индукторов метаболизма CYP450 (такими как рифампицин, барбитураты). В исследовании с участием здоровых мужчин-добровольцев совместное применение антагониста эндотелина бозентана (который является индуктором изоферментов CYP3A4 [умеренным], CYP2C9 и, возможно, CYP2C19) в равновесном состоянии (125 мг два раза в сутки) и силденафила в равновесном состоянии (80 мг три раза в сутки) приводило к снижению AUC и C_{max} силденафила на 62,6% и 55,4% соответственно. Можно ожидать, что одновременное применение сильных индукторов CYP3A4, таких как рифампицин, вызовет более выраженное снижение концентрации силденафила в плазме крови.

Никорандил обладает свойствами активатора калиевых каналов и нитратоподобным действием. Благодаря нитратному компоненту данный препарат потенциально способен вступать в клинически значимое взаимодействие с силденафилом.

Влияние силденафила на другие лекарственные средства

Исследования in vitro

Силденафил является слабым ингибитором изоферментов 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 (IC₅₀ >150 мкМ) цитохрома P450. При приеме силденафила в рекомендуемых дозах его C_{max} составляет около 1 мкмоль, поэтому маловероятно, что лекарственный препарат Силденафил-Ксантис может повлиять на клиренс субстратов данных изоферментов.

Сведения о взаимодействии силденафила и неспецифических ингибиторов фосфодиэстеразы, таких как теофиллин и дипиридамол, отсутствуют.

Исследования in vivo

Согласуясь с известным эффектом на сигнальный каскад NO/цГМФ (см. раздел «Фармакодинамика»), было продемонстрировано, что силденафил потенцирует гипотензивное действие нитратов, в связи с чем, применение донаторов оксида азота или нитратов в любой форме совместно с силденафилом противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Риоцигуат: Доклинические исследования показали дополнительный эффект снижения системного артериального давления при одновременном использовании ингибиторов ФДЭ-5 и риоцигуата. В клинических исследованиях риоцигуат показал усиление гипотензивного эффекта ингибиторов ФДЭ-5. Отсутствуют данные благоприятного клинического эффекта данной комбинации в популяционных исследованиях. Одновременное применение риоцигуата и ингибиторов ФДЭ-5, включая силденафил, противопоказано (см. раздел «Противопоказания»). Совместное применение силденафила и альфа-адреноблокаторов может привести к развитию симптоматической гипотензии у отдельных предрасположенных

пациентов. Развитие данного состояния вероятнее всего может наблюдаться в течение 4 часов после приема дозы силденафила (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»). В ходе трех исследований специфического взаимодействия между лекарственными средствами пациентам с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) в стабильном состоянии на фоне приема доксазозина одновременно назначался альфа-адреноблокатор доксазозин (в дозе 4 мг и 8 мг) и силденафил (в дозе 25, 50 и 100 мг). У пациентов, включенных в данные исследования, было отмечено среднее дополнительное снижение артериального давления в положении лежа на 7/7 мм рт. ст., 9/5 мм рт. ст. и 8/4 мм рт. ст., и среднее снижение артериального давления в положении стоя на 6/6 мм рт. ст., 11/4 мм рт. ст. и 4/5 мм рт. ст., соответственно. При одновременном применении силденафила и доксазозина у пациентов в стабильном состоянии на фоне применения доксазозина сообщения о развитии симптоматической ортостатической гипотензии были нечастыми. Эти сообщения включали случаи головокружения и предобморочного состояния без синкопе.

Признаков значимого взаимодействия силденафила (в дозе 50 мг) с толбутамидом (в дозе 250 мг) или варфарином (в дозе 40 мг) – препаратами, которые метаболизируются CYP2C9, выявлено не было.

Силденафил (в дозе 50 мг) не потенцировал увеличение времени кровотечения, вызываемого ацетилсалициловой кислотой (в дозе 150 мг).

Силденафил (в дозе 50 мг) не потенцировал гипотензивное действие алкоголя у здоровых добровольцев при максимальном уровне этанола в крови в среднем 80 мг/дл.

У пациентов, применявших силденафил, не было отмечено отличий профиля безопасности по сравнению с плацебо при одновременном применении таких классов гипотензивных лекарственных средств, как диуретики, блокаторы β -адренорецепторов, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, гипотензивные препараты (вазодилататоры и препараты центрального действия), блокаторы адренергических рецепторов, блокаторы кальциевых каналов и блокаторы α -адренорецепторов. В специальном клиническом исследовании, направленном на изучение лекарственных взаимодействий, при совместном применении силденафила (100 мг) и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией было отмечено дополнительное снижение систолического артериального давления в положении пациента лежа на 8 мм рт. ст. Соответствующее снижение диастолического артериального давления составило 7 мм рт. ст. По величине эти дополнительные снижения артериального давления были сопоставимы с таковыми, наблюдаемыми в группе здоровых добровольцев при применении только силденафила (см. раздел «Фармакодинамика»).

Силденафил (в дозе 100 мг) не оказывал влияния на фармакокинетику ингибиторов ВИЧ-протеазы, саквинавира и ритонавира, являющихся субстратами изофермента CYP3A4, в равновесном состоянии.

Силденафил в равновесном состоянии (80 мг три раза в сутки) вызывал увеличение AUC бозентана (125 мг два раза в сутки) на 49,8% и C_{max} на 42% у здоровых добровольцев мужского пола.

Добавление однократной дозы силденафила к сакубитрилу/валсартану в равновесном состоянии у пациентов с артериальной гипертензией было связано со значительно более выраженным снижением артериального давления по сравнению с применением только сакубитрила/валсартана. Поэтому следует соблюдать осторожность при назначении силденафила пациентам, получающим сакубитрил/валсартан.

Особые указания

Для диагностики нарушений эрекции, определения их возможных причин и выбора адекватного лечения необходимо собрать полный медицинский анамнез и провести тщательное физикальное обследование.

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

Сексуальная активность представляет определенный риск при наличии заболеваний сердца, поэтому перед началом любой терапии по поводу нарушений эрекции врач может посчитать нужным провести обследование сердечно-сосудистой системы пациента. Силденафил оказывает вазодилатирующее действие, приводящее к небольшому транзиторному снижению артериального давления (см. раздел «Фармакодинамика»). До назначения силденафила врач должен тщательно оценить риск возможных нежелательных проявлений вазодилатирующего действия у пациентов с соответствующими заболеваниями, особенно на фоне сексуальной активности. Повышенная восприимчивость к вазодилататорам наблюдается у пациентов с затруднением оттока из левого желудочка (например, при стенозе аорты, гипертрофической обструктивной кардиомиопатии), а также с редко встречающимся синдромом множественной системной атрофии, проявляющимся тяжелым нарушением регуляции артериального давления со стороны вегетативной нервной системы.

Силденафил усиливает гипотензивный эффект нитратов (см. раздел «Противопоказания».).

В период пострегистрационного наблюдения были зарегистрированы случаи серьезных сердечно-сосудистых осложнений (в т.ч. инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, внезапной коронарной смерти, желудочковой аритмии, геморрагического инсульта, транзиторной ишемической атаки, артериальной гипертензии и гипотензии), которые имели временную связь с применением силденафила. Большинство этих пациентов, но не все из них,

имели факторы риска сердечно-сосудистых осложнений. Многие из указанных нежелательных явлений наблюдались вскоре после сексуальной активности, и некоторые из них отмечались после приема силденафила без последующей сексуальной активности. Установить наличие прямой связи между данными явлениями и указанными или иными факторами не представляется возможным.

Приапизм

Препараты для лечения эректильной дисфункции, в т.ч. силденафил, должны применяться с осторожностью у пациентов с анатомической деформацией полового члена (например, ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони) или у пациентов с заболеваниями, предрасполагающими к развитию приапизма (такими как серповидно-клеточная анемия, множественная миелома или лейкоemia).

В ходе пострегистрационного применения силденафила поступали сообщения о развитии пролонгированной эрекции и приапизма. Если эрекция длится свыше 4 часов, пациенту следует обратиться за неотложной медицинской помощью. Если при приапизме не принять неотложные меры, то может произойти повреждение тканей полового члена и необратимая потеря потенции.

Совместное применение с другими ингибиторами ФДЭ-5 или другими методами лечения эректильной дисфункции

Безопасность и эффективность силденафила при применении в комбинации с другими ингибиторами ФДЭ-5 или другими препаратами для лечения легочной артериальной гипертензии, содержащими силденафил (например, Ревацио), а также другими средствами для лечения эректильной дисфункции не изучались, поэтому использование таких комбинаций не рекомендуется.

Влияние на зрение

Были получены спонтанные сообщения о случаях нарушения зрения при приеме силденафила и других ингибиторов ФДЭ-5 (см. раздел «Побочное действие»). В спонтанных сообщениях и наблюдательном исследовании были отмечены случаи редкого заболевания – неартериитной передней ишемической нейропатии зрительного нерва (НПИЗН), которые имели связь с приемом силденафила и других ингибиторов ФДЭ-5 (см. раздел «Побочное действие»). Пациентов необходимо предупредить о том, что в случае внезапного нарушения зрения следует прекратить прием лекарственного препарата Силденафил-Ксантис и немедленно обратиться к врачу (см. раздел «Противопоказания»).

Совместный прием с ритонавиром

Совместное применение силденафила и ритонавира не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Совместный прием с альфа-адреноблокаторами

Поскольку совместное применение силденафила и альфа-адреноблокаторов может привести к развитию симптоматической гипотензии у отдельных чувствительных пациентов, следует с осторожностью назначать силденафил пациентам, принимающим альфа-адреноблокаторы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Развитие данного состояния вероятнее всего может наблюдаться в течение 4 часов после приема дозы силденафила. С целью минимизации риска развития ортостатической гипотензии терапию силденафилом можно начинать только у гемодинамически стабильных пациентов, применяющих блокаторы альфа-адренорецепторов. Следует также рассмотреть вопрос о применении силденафила в начальной дозе 25 мг (см. раздел «Способ применения и дозы»). Кроме того, врачам необходимо информировать пациентов о том, какие действия следует предпринять в случае появления симптомов ортостатической гипотензии.

Влияние на свертываемость крови

В исследованиях на тромбоцитах человека *in vitro* было показано, что силденафил потенцирует антиагрегантное действие нитропрусида натрия. Сведения о безопасности применения силденафила у пациентов с нарушениями свертываемости крови или острой пептической язвой отсутствуют, поэтому применение силденафила пациентами этой группы возможно лишь после тщательной оценки соотношения польза/риск.

Женщины

Лекарственный препарат Силденафил-Ксантис не предназначен для применения у женщин.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Лекарственный препарат Силденафил-Ксантис оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Поскольку в клинических исследованиях силденафила сообщалось о возможности развития головокружения и нарушений зрения, пациент должен знать о возможности появления данных реакций на прием силденафила перед тем, как сесть за руль или приступить к управлению сложными механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг.

По 4 или 10 таблеток в блистер из ПВХ/ПЭ/ПВДХ/Al. По 1, 2 или 3 блистера по 4 таблетки, по 1 или 2 блистера по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (блистер в картонной пачке).

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

5 лет.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

«Ксантис Фарма Лимитед», Кипр.

Производитель*

1. «Санека Фармасьютикалс а.с.»,

Нитрианска 100, 920 27 Глоговец, Словацкая Республика.

2. АО «АЛСИ Фарма», Россия

Кировская обл., г. Киров, ул. Луганская, д. 53в.

Упаковщик**

АО «АЛСИ Фарма», Россия

Кировская обл., г. Киров, ул. Луганская, д. 53в.

* указывают в зависимости от места производства.

** указывают в случае фасовки/упаковки продукта «ин-балк» производства компании «Санека Фармасьютикалс а.с.» (Словацкая Республика) на российском предприятии АО «АЛСИ Фарма».

Организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Ксантис Фарма»,

Россия, 125009, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Арбат, ул. Воздвиженка, д. 4/7,
стр. 2, помещ. 1/1.

Тел.: +7 (495) 970-07-50