МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП001856 – 050816
СОГЛАСОВАНО

Инструкция

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Торнетис®

таблетки,

25 мг, 50 мг, 100 мг

Сандоз д.д., Словения

Изменение № 4

Срок введения изменений с «__»050816 20___г.

Старая редакция	Новая редакция
Противопоказания • Повышенная чувствительность к силденафилу или к любому другому компоненту препарата; • одновременный прием донаторов оксида азота (например, амилнитрит), органических нитратов или нитритов в любых формах; • применение у пациентов, для которых сексуальная активность нежелательна (например, с тяжелыми сердечно-сосудистыми	**Противопоказания** • Повышенная чувствительность к силденафилу или к любому другому компоненту препарата; • одновременный прием донаторов оксида азота (например, амилнитрита), органических нитратов или нитритов в любых формах; • применение у пациентов, для которых сексуальная активность нежелательна (например, с тяжелыми сердечно-сосудистыми

заболеваниями, такими как нестабильная стенокардия, тяжелая сердечная недостаточность, артериальная гипотензия (артериальное давление менее 90/50 мм рт.ст.)); • недавно перенесенное нарушение мозгового кровообращения или инфаркт миокарда; • наследственные дегенеративные заболевания сетчатки, в том числе пигментный ретинит (меньшая часть таких пациентов имеет генетическое нарушение фосфодиэстеразы сетчатки); • тяжелая печеночная недостаточность; • одновременный прием ритонавира; • одновременный прием других лекарственных средств для лечения эректильной дисфункции; • применение препарата у женщин; • возраст до 18 лет.	заболеваниями, такими как нестабильная стенокардия, тяжелая сердечная недостаточность, артериальная гипотензия (артериальное давление менее 90/50 мм рт.ст.)); • недавно перенесенное нарушение мозгового кровообращения или инфаркт миокарда; • применение у пациентов с потерей зрения на один глаз вследствие передней ишемической оптической нейропатии неартериального генеза, независимо от того, связано ли это с приемом ингибитора ФДЭ5; • наследственные дегенеративные заболевания сетчатки, в том числе пигментный ретинит (меньшая часть таких пациентов имеет генетическое нарушение фосфодиэстеразы сетчатки); • тяжелая печеночная недостаточность; • одновременный прием ритонавира; • одновременный прием стимуляторов гуанилатциклазы (напр., риоцигуата);

	• одновременный прием других лекарственных средств для лечения эректильной дисфункции; • применение препарата у женщин; • возраст до 18 лет.
Побочное действие По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с частотой их развития следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (частота не может быть определена на основании имеющихся данных). *Нарушения со стороны нервной системы* *очень часто*: головная боль; *часто*: головокружение; *нечасто:* сонливость, гипестезия; *редко*: острое нарушение мозгового кровообращения, обморок, транзиторная ишемическая атака, эпилептические припадки, в т.ч. рецидивирующие; *Нарушения со стороны органа зрения*	**Побочное действие** Наиболее частыми побочными реакциями при приеме препарата Торнетис® были головная боль, «приливы», диспепсия, заложенность носа, головокружение, тошнота, нарушения зрения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с частотой их развития следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (частота не может быть определена на основании имеющихся данных). Нежелательные явления, которые наблюдались только в ходе постмаркетинговых исследований, отмечены звездочкой (*).

часто: зрительные нарушения, нечеткость зрения, нарушение цветовосприятия; *нечасто*: боль в области глазниц, фотофобия, фотопсия (ощущение «вспышек» в глазах»), гиперемия глаз, конъюнктивит, нарушение работы слезного аппарата (сухость в глазах, слезотечение), изменение яркости цветовосприятия; *редко*: неартериальная передняя ишемическая оптическая нейропатия, окклюзия сосудов сетчатки, кровоизлияние в сетчатку, ангиосклеротическая ретинопатия, другие нарушения со стороны сетчатки, дефекты полей зрения, диплопия («двоение в глазах»), глаукома, снижение остроты зрения (в т.ч. вследствие близорукости, повышенной зрительной утомляемости, помутнения стекловидного тела, поражения хрусталика), мидриаз, появление «радужных кругов» вокруг источников света, отек глазного яблока, припухлость в области глаз, отек век, гиперемия конъюнктивы, раздражение глаз, чувство инородного тела в глазу, изменение	*Инфекционные и паразитарные заболевания* *нечасто*: ринит. *Нарушения со стороны иммунной системы* *нечасто:* гиперчувствительность. *Нарушения со стороны нервной системы* *очень часто*: головная боль; *часто*: головокружение; *нечасто:* сонливость, гипестезия; *редко*: острое нарушение мозгового кровообращения, обморок, транзиторная ишемическая атака, эпилептические припадки*, в т.ч. рецидивирующие*. *Нарушения со стороны органа зрения* *часто*: зрительные нарушения, нечеткость зрения, нарушение цветовосприятия (хлоропсия, хроматопсия, цианопсия, эритропсия, ксантопсия); *нечасто*: боль в области глазниц, фотофобия, фотопсия (ощущение «вспышек» в глазах»), гиперемия глаз, конъюнктивит, нарушение работы слезного аппарата (сухость в глазах, слезотечение), изменение яркости цветовосприятия;

цвета склеры, другие нарушения со стороны органа зрения. *Нарушения со стороны органа слуха* *нечасто*: вертиго, шум в ушах; *редко:* потеря слуха. *Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы* *часто*: «приливы»; *нечасто*: ощущение сердцебиения, тахикардия, повышение или снижение артериального давления; *редко*: нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, желудочковая аритмия, внезапная сердечная смерть; *Нарушения со стороны органов дыхания* *часто*: заложенность носа; *нечасто*: носовое кровотечение; *редко*: чувство стеснения в горле, отек или сухость слизистой оболочки полости носа. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* *часто*: тошнота, диспепсические явления; *нечасто*: гастроэзофагеальный рефлюкс, рвота, боль в верхних отделах живота, ощущение сухости во рту;	*редко*: неартериальная передняя ишемическая оптическая нейропатия*, окклюзия сосудов сетчатки*, кровоизлияние в сетчатку, ангиосклеротическая ретинопатия, другие нарушения со стороны сетчатки, дефекты полей зрения, диплопия («двоение в глазах»), глаукома, снижение остроты зрения (в т.ч. вследствие близорукости, повышенной зрительной утомляемости, помутнения стекловидного тела, поражения хрусталика), поражения радужной оболочки глаза, мидриаз, появление «радужных кругов» вокруг источников света, отек глазного яблока, припухлость в области глаз, отек век, гиперемия конъюнктивы, раздражение глаз, чувство инородного тела в глазу, изменение цвета склеры, другие нарушения со стороны органа зрения. *Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения* *нечасто*: вертиго, шум в ушах; *редко:* потеря слуха. *Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы* *часто*: «приливы»;

редко: снижение чувствительности полости рта. *Аллергические реакции* *нечасто*: кожная сыпь; *частота неизвестна*: злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла); *Нарушения со стороны почек, мочевыводящих путей, репродуктивной системы* *нечасто*: гематурия; *частота неизвестна*: приапизм, пролонгированная эрекция, кровоизлияние в половой член, гематоспермия. *Прочие* *нечасто*: миалгия, боль в конечностях, боль в груди, слабость, ощущение повышения температуры; *редко*: повышенная раздражимость.	*нечасто*: ощущение сердцебиения, тахикардия, повышение или снижение артериального давления; *редко*: нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, желудочковая аритмия*, внезапная сердечная смерть*. *Нарушения со стороны органов дыхания* *часто*: заложенность носа; *нечасто*: носовое кровотечение; *редко*: чувство стеснения в горле, отек или сухость слизистой оболочки полости носа. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* *часто*: тошнота, диспепсические явления; *нечасто*: гастроэзофагеальный рефлюкс, рвота, боль в верхних отделах живота, ощущение сухости во рту; *редко*: снижение чувствительности полости рта. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей* *нечасто*: кожная сыпь; *частота неизвестна*: злокачественная экссудативная эритема* (синдром Стивенса-

	Джонсона), токсический эпидермальный некролиз* (синдром Лайелла). *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани* *нечасто*: миалгия, боль в конечностях. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей* *нечасто*: гематурия. *Нарушения со стороны половых органов и молочной железы*: *редко*: приапизм*, пролонгированная эрекция, кровоизлияние в половой член, гематоспермия. *Прочие* *нечасто*: боль в груди, слабость, ощущение повышения температуры; *редко*: повышенная раздражимость.
Передозировка Симптомы: головная боль, «приливы» крови к коже лица, головокружение, диспепсия, заложенность носа, нарушение зрения. В исследованиях у здоровых добровольцев при однократном приеме препарата в дозах до 800 мг нежелательные явления были сопоставимы с таковыми при приеме	**Передозировка** Симптомы: головная боль, «приливы» крови к коже лица, головокружение, диспепсия, заложенность носа, нарушение зрения. В исследованиях у здоровых добровольцев при однократном приеме препарата в дозах до 800 мг нежелательные явления были сопоставимы с таковыми при приеме силденафила в более низких дозах,

силденафила в более низких дозах, но встречались чаще. В случае передозировки необходимо принять стандартные симптоматические меры. Диализ не ускоряет выведение препарата, поскольку силденафил прочно связывается с белками плазмы крови и не выводится с мочой.	однако частота и степень их проявления были выше. Прием препарата в дозе 200 мг не приводил к повышению его эффективности, однако возрастала частота таких побочных явлений, как головная боль, «приливы», головокружение, диспепсия, заложенность носа, нарушение зрения. В случае передозировки необходимо принять стандартные симптоматические меры. Диализ не ускоряет выведение препарата, поскольку силденафил прочно связывается с белками плазмы крови и не выводится с мочой.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами *Влияние других лекарственных средств на метаболизм силденафила* Метаболизм силденафила происходит, в основном, в печени под действием изоферментов цитохрома P450 CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (второстепенный путь). При совместном применении силденафила и *ингибиторов CYP3A4* (таких как кетоконазол, эритромицин, циметидин) отмечено повышение	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** *Влияние других лекарственных средств на метаболизм силденафила* Метаболизм силденафила происходит в основном в печени под действием изоферментов цитохрома P450 CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (второстепенный путь). Таким образом, клиренс силденафила может снижаться или повышаться при одновременном применении препарата с ингибиторами или

концентрации силденафила в плазме крови. *Циметидин* (800 мг) при одновременном приеме с силденафилом (50 мг) вызывает повышение концентрации силденафила в плазме на 56 %. *Эритромицин* (по 500 мг два раза в сутки, в течение 5 дней) при однократном приеме силденафила в дозе 100 мг вызывает увеличение AUC силденафила на 182 %. Несмотря на отсутствие повышения частоты НЯ, лечение силденафилом в этой группе пациентов следует начинать с дозы 25 мг. При одновременном применении силденафила (однократно в дозе 100 мг) и ингибитора ВИЧ-протеазы *саквинавира* (ингибитор CYP3A4, при приеме саквинавира 3 раза/сут в дозе 1200 мг) C_{max} силденафила в крови повышалась на 140 %, а AUC увеличивалась на 210 %. Силденафил не оказывает влияния на фармакокинетические параметры саквинавира. Другие мощные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как *кетоконазол* или *итраконазол*, могут	индукторами этих изоферментов соответственно. При совместном применении силденафила и *ингибиторов CYP3A4* (таких как кетоконазол, эритромицин, циметидин) отмечено повышение концентрации силденафила в плазме крови. Несмотря на отсутствие повышения частоты нежелательных явлений, лечение силденафилом в этой группе пациентов следует начинать с дозы 25 мг. Одновременное применение силденафила (однократно в дозе 100 мг) и *ритонавира*, являющегося ингибитором ВИЧ-протеазы и мощным ингибитором изоферментов системы цитохрома Р450 (при приеме ритонавира по 500 мг 2 раза/сут), C_{max} силденафила увеличивалась на 300 % (в 4 раза), а AUC на 1000 % (в 11 раз). Через 24 ч концентрация силденафила в плазме крови составляла приблизительно 200 нг/мл (при однократном применении только силденафила – 5 нг/мл). По этой причине совместное применение силденафила и ритонавира противопоказано. Силденафил не

вызывать выраженные изменения фармакокинетики силденафила. Одновременное применение силденафила (однократно в дозе 100 мг) и *ритонавира*, являющегося ингибитором ВИЧ-протеазы и мощным ингибитором изоферментов системы цитохрома Р450 (при приеме ритонавира по 500 мг 2 раза/сут), C_{max} силденафила увеличивалась на 300 % (в 4 раза), а AUC на 1000% (в 11 раз). Через 24 ч концентрация силденафила в плазме крови составляла приблизительно 200 нг/мл (при однократном применении одного силденафила – 5 нг/мл). По этой причине совместное применение силденафила и ритонавира противопоказано. Силденафил не оказывал влияния на метаболизм ритонавира. *Грейпфрутовый сок* (слабый ингибитор CYP3A4), может умеренно повышать плазменные концентрации силденафила. Однократный прием *антацидов* (магния гидроксида/алюминия гидроксида) не влияет на биодоступность силденафила.	оказывал влияния на метаболизм ритонавира. При одновременном применении силденафила (однократно в дозе 100 мг) и ингибитора ВИЧ-протеазы *саквинавира* (ингибитор CYP3A4, при приеме саквинавира 3 раза/сут в дозе 1200 мг) C_{max} силденафила в крови повышалась на 140 %, а AUC увеличивалась на 210 %. Силденафил не оказывает влияния на фармакокинетические параметры саквинавира. Более мощные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как *кетоконазол* или *итраконазол*, могут вызывать более выраженные изменения фармакокинетики силденафила. *Эритромицин* (по 500 мг два раза в сутки, в течение 5 дней) при однократном приеме силденафила в дозе 100 мг вызывает увеличение AUC силденафила на 182 %. Одновременный прием *азитромицина* (500 мг/сут в течение 3 дней) не оказывает влияния на AUC, C_{max}, T_{max}, константу скорости выведения и $T_{1/2}$ силденафила или его основного циркулирующего метаболита.

Ингибиторы CYP2C9 (такие как толбутамид, варфарин, фенитоин), *CYP2D6* (такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты, тиазиды и тиазидоподобные диуретики, петлевые и калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, блокаторы «медленных» кальциевых каналов и бета-блокаторы), *индукторы CYP450* (рифампицин, барбитураты) не оказывают влияния на фармакокинетические параметры силденафила. Одновременный прием *азитромицина* (500 мг/сут. в течение 3 дней) не оказывает влияния на AUC, C_{max}, T_{max}, константу скорости выведения и $T_{1/2}$ силденафила или его основного циркулирующего метаболита. *Никорандил* обладает свойствами нитратов и активатора калиевых каналов. В связи с наличием нитратного компонента этот препарат характеризуется высокой вероятностью значимого взаимодействия с силденафилом. *Босентан* (антагонист эндотелина, умеренный индуктор CYP3A4,	*Циметидин* (800 мг) при одновременном приеме с силденафилом (50 мг) вызывает повышение концентрации силденафила в плазме на 56 %. *Грейпфрутовый сок* (слабый ингибитор CYP3A4), может умеренно повышать плазменные концентрации силденафила. Однократный прием *антацидов* (магния гидроксида/алюминия гидроксида) не влияет на биодоступность силденафила. *Ингибиторы CYP2C9* (такие как толбутамид, варфарин, фенитоин), *CYP2D6* (такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты, тиазиды и тиазидоподобные диуретики, петлевые и калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, блокаторы «медленных» кальциевых каналов и бета-блокаторы), *индукторы CYP450* (рифампицин, барбитураты) не оказывают влияния на фармакокинетические параметры силденафила. *Никорандил* обладает свойствами нитратов и активатора калиевых

CYP2C9 и, возможно, CYP2C19) при назначении его в дозах 125 мг дважды в день (достижение равновесной концентрации) при сопутствующем назначении силденафила (80 мг три раза в день, достижение равновесной концентрации) приводит к снижению AUC силденафила на 62,6 % и C_{max} силденафила на 55,4 %. *Влияние силденафила на другие лекарственные средства* Силденафил является слабым ингибитором изоферментов системы цитохрома Р450 - 1А2, 2С9, 2С19, 2D6, 2Е1 и 3А4 ($ИК_{50}$ >150 мкМ). Учитывая, что максимальная концентрация силденафила в плазме крови после приема рекомендуемых доз равна 1 мкмоль/л, маловероятно, что силденафил может повлиять на клиренс субстратов этих изоферментов. Данные о взаимодействии силденафила с *неспецифическими ингибиторами ФДЭ*, такими как теофиллин или дипиридамол, отсутствуют. В соответствии с известным действием на сигнальный путь оксида азота/цГМФ, силденафил усиливает	каналов. В связи с наличием нитратного компонента этот препарат характеризуется высокой вероятностью значимого взаимодействия с силденафилом. *Босентан* (антагонист эндотелина, умеренный индуктор CYP3A4, CYP2C9 и, возможно, CYP2C19) при назначении его в дозах 125 мг дважды в день (достижение равновесной концентрации) при сопутствующем назначении силденафила (80 мг три раза в день, достижение равновесной концентрации) приводит к снижению AUC силденафила на 62,6 % и C_{max} силденафила на 55,4 %. *Влияние силденафила на другие лекарственные средства* Силденафил является слабым ингибитором изоферментов системы цитохрома Р450 - 1А2, 2С9, 2С19, 2D6, 2Е1 и 3А4 ($ИК_{50}$ >150 мкМ). Учитывая, что максимальная концентрация силденафила в плазме крови после приема рекомендуемых доз равна 1 мкмоль/л, маловероятно, что силденафил может повлиять на клиренс субстратов этих изоферментов.

гипотензивное действие *нитратов*, как при длительном применении, так и при применении по острым показаниям. В связи с этим применение силденафила в сочетании с нитратами или другими донаторами оксида азота противопоказано. При совместном приеме *альфа-адреноблокатора доксазозина* (4 мг и 8 мг) и силденафила (25 мг, 50 мг и 100 мг) у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы со стабильной гемодинамикой среднее дополнительное снижение систолического/диастолического АД в положении лежа на спине составляло 7/7 мм рт. ст., 9/5 мм рт. ст. и 8/4 мм рт. ст., соответственно, а в положении стоя - 6/6 мм рт. ст., 11/4 мм рт. ст. и 4/5 мм рт. ст., соответственно. Сообщается о редких случаях развития у таких пациентов постуральной гипотензии, проявлявшейся в виде головокружений (без обморока). У отдельных чувствительных пациентов, получающих альфа-адреноблокаторы, одновременное применение силденафила может	Данные о взаимодействии силденафила с *неспецифическими ингибиторами ФДЭ*, такими как теофиллин или дипиридамол, отсутствуют. В соответствии с известным действием на сигнальный путь оксида азота/цГМФ силденафил усиливает гипотензивное действие *нитратов* как при длительном применении, так и при применении по острым показаниям. В связи с этим применение силденафила в сочетании с нитратами или другими донаторами оксида азота противопоказано. Исследования показали, что риоцигуат усиливает гипотензивный эффект ингибиторов ФДЭ5 при совместном применении. Одновременное применение силденафила с *альфа-адреноблокаторами* может приводить к развитию симптоматической гипотензии. При совместном приеме *альфа-адреноблокатора доксазозина* (4 мг и 8 мг) и силденафила (25 мг, 50 мг и 100 мг) у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы со стабильной гемодинамикой среднее

привести к клинически выраженной гипотензии. Признаков значимого взаимодействия силденафила (50 мг) с *толбутамидом* (250 мг) или *варфарином* (40 мг), которые метаболизируются CYP2C9, не выявлено. Силденафил (50 мг) не вызывает дополнительного увеличения времени кровотечения при приеме *ацетилсалициловой кислоты* (150 мг). Силденафил (50 мг) не усиливает гипотензивное действие *этанола* у здоровых добровольцев при максимальном уровне этанола в крови 80 мг/дл. У пациентов с артериальной гипертензией признаков взаимодействия силденафила (100 мг) с *амлодипином* не выявлено. Среднее дополнительное снижение АД в положении лежа составляет: систолического – на 8 мм рт. ст., диастолического – на 7 мм рт.ст. Применение силденафила в сочетании с *антигипертензивными средствами* не приводит к возникновению дополнительных побочных эффектов.	дополнительное снижение систолического/диастолического АД в положении лежа на спине составляло 7/7 мм рт. ст., 9/5 мм рт. ст. и 8/4 мм рт. ст. соответственно, а в положении стоя - 6/6 мм рт. ст., 11/4 мм рт. ст. и 4/5 мм рт. ст. соответственно. Сообщается о редких случаях развития у таких пациентов постуральной гипотензии, проявлявшейся в виде головокружений (без обморока). У отдельных чувствительных пациентов, получающих альфа-адреноблокаторы, одновременное применение силденафила может привести к клинически выраженной гипотензии. Признаков значимого взаимодействия силденафила (50 мг) с *толбутамидом* (250 мг) или *варфарином* (40 мг), которые метаболизируются CYP2C9, не выявлено. Силденафил (50 мг) не вызывает дополнительного увеличения времени кровотечения при приеме *ацетилсалициловой кислоты* (150 мг). Силденафил (50 мг) не усиливает гипотензивное действие *этанола* у здоровых добровольцев при

	максимальном уровне этанола в крови 80 мг/дл. Применение силденафила в сочетании с *антигипертензивными средствами* не приводит к возникновению дополнительных побочных эффектов. У пациентов с артериальной гипертензией признаков взаимодействия силденафила (100 мг) с *амлодипином* не выявлено. Среднее дополнительное снижение АД в положении лежа составляет: систолического – на 8 мм рт. ст., диастолического – на 7 мм рт.ст. Прием 80 мг силденафила 3 раза в день приводит к увеличению AUC и C_{max} босентана на 49,8 % и на 42 % соответственно.

Руководитель группы поддержания зарегистрированных продуктов отдела регистрации ЗАО «Сандоз»

Никинен С.В.