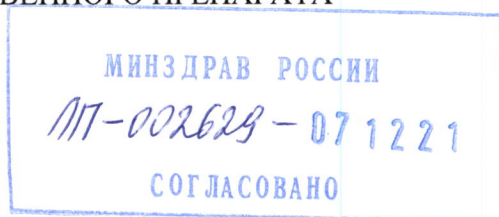


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**Силденафил-Тева**



**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование препарата:** Силденафил-Тева

**Международное непатентованное наименование:** силденафил

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Состав**

Дозировка 25 мг. 1 таблетка содержит:

**действующее вещество:** силденафила цитрат 35,12 мг в пересчете на силденафил 25,00 мг;

**вспомогательные вещества:** лактозы моногидрат 62,38 мг, целлюлоза микрокристаллическая (РН-102) 19,50 мг, повидон-К29-32 6,50 мг, кроскармеллоза натрия 5,20 мг, магния стеарат 1,30 мг;

**пленочная оболочка:** Опадрай 03F20404 Синий (гипромеллоза-6сР 1,65 мг, титана диоксид (E171) 0,53 мг, макрогол-6000 0,30 мг, индигокармин (E132) (краситель индигокармин алюминиевый лак) 0,12 мг) 2,6 мг.

Дозировка 50 мг. 1 таблетка содержит:

**действующее вещество:** силденафила цитрат 70,24 мг в пересчете на силденафил 50,00 мг;

**вспомогательные вещества:** лактозы моногидрат 124,76 мг, целлюлоза микрокристаллическая (РН-102) 39,00 мг, повидон-К29-32 13,00 мг, кроскармеллоза натрия 10,40 мг, магния стеарат 2,60 мг;

**пленочная оболочка:** Опадрай 03F20404 Синий (гипромеллоза-6сР 3,30 мг, титана диоксид (E171) 1,06 мг, макрогол-6000 0,59 мг, индигокармин (E132) (краситель индигокармин алюминиевый лак) 0,25 мг) 5,2 мг.

Дозировка 100 мг. 1 таблетка содержит:

**действующее вещество:** силденафила цитрат 140,48 мг в пересчете на силденафил 100,00 мг;

**вспомогательные вещества:** лактозы моногидрат 249,52 мг, целлюлоза микрокристаллическая (РН-102) 78,00 мг, повидон-К29-32 26,00 мг, кроскармеллоза натрия 20,80 мг, магния стеарат 5,20 мг;

**пленочная оболочка:** Опадрай 03F20404 Синий (гипромеллоза-6сР 6,60 мг, титана диоксид (E171) 2,11 мг, макрогол-6000 1,19 мг, индигокармин (E132) (краситель индигокармин алюминиевый лак) 0,50 мг) 10,4 мг.

## **Описание**

### Таблетки 25 мг

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, голубого цвета с гравировкой «SL25» на одной стороне таблетки.

### Таблетки 50 мг

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, голубого цвета с гравировкой «SL50» на одной стороне таблетки.

### Таблетки 100 мг

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, голубого цвета с гравировкой «SL100» на одной стороне таблетки.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Эректильной дисфункции средство лечения – ФДЭ5-ингибитор

**Код АТХ:** G04BE03

## **Фармакологические свойства**

### **Фармакодинамика**

Силденафил – мощный селективный ингибитор циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ)-специфической фосфодиэстеразы типа 5-го типа (ФДЭ5).

### *Механизм действия*

Реализация физиологического механизма эрекции связана с высвобождением оксида азота (NO) в кавернозном теле во время сексуальной стимуляции. Это, в свою очередь, приводит к увеличению уровня цГМФ, последующему расслаблению гладкомышечной ткани кавернозного тела и увеличению притока крови.

Силденафил не оказывает прямого расслабляющего действия на изолированное кавернозное тело у человека, но усиливает эффект оксида азота (NO) посредством ингибирования ФДЭ5, которая отвечает за деградацию цГМФ.

Силденафил селективен в отношении ФДЭ5 *in vitro*, его активность 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 важнейшее значение, поскольку ФДЭ3 является одним из ключевых ферментов регуляции сократимости миокарда.

**Обязательным условием эффективности силденафила является сексуальная стимуляция.** Силденафил восстанавливает нарушенную эректильную функцию в условиях сексуальной стимуляции за счет увеличения притока крови к кавернозным телам полового члена.

### **Фармакокинетика**

Фармакокинетика силденафила в рекомендуемом диапазоне доз носит линейный характер.

#### **Всасывание**

После приема препарата внутрь силденафил быстро всасывается. Абсолютная биодоступность в среднем составляет 40 % (25-63 %). *In vitro* силденафил в концентрации около 1,7 нг/мл (3,5 нМ) подавляет ФДЭ5 человека на 50 %. После однократного приема силденафила в дозе 100 мг внутрь средняя максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) свободного силденафила в плазме крови составляет 18 нг/мл (38 нМ) и достигается при приеме натощак в среднем в течение 60 мин (30-120 мин). При приеме в сочетании с жирной пищей скорость всасывания снижается:  $C_{max}$  снижается в среднем на 29 %, а время достижения максимальной концентрации ( $T_{max}$ ) увеличивается на 60 мин, однако степень абсорбции достоверно не изменяется (площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) снижается на 11 %).

#### **Распределение**

Объем распределения силденафила в равновесном состоянии составляет в среднем 105 л. Силденафил и его основной циркулирующий N-деметильный метаболит примерно на 96 % связываются с белками плазмы. Связывание с белками не зависит от общей концентрации силденафила. Менее 0,0002 % дозы (в среднем 188 нг) обнаруживается в сперме через 90 мин после приема силденафила.

#### **Метаболизм**

Силденафил метаболизируется, главным образом, в печени под действием изоферментов системы цитохрома P450: CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (дополнительный путь). Основным циркулирующим метаболитом, который образуется в результате N-деметилирования силденафила, подвергается дальнейшему метаболизму. По селективности действия на ФДЭ метаболит сопоставим с силденафилом, а его активность в отношении ФДЭ5 *in vitro* составляет примерно 50 % активности силденафила. Концентрация метаболита в плазме крови составляет примерно 40 % от концентрации силденафила. N-деметильный метаболит подвергается дальнейшему метаболизму. Период его полувыведения ( $T_{1/2}$ ) составляет около 4 ч.

#### **Выведение**

Общий клиренс силденафила составляет 41 л/час, а конечный  $T_{1/2}$  – 3-5 часов. После приема внутрь, так же как после внутривенного введения, силденафил выводится в виде метаболитов, в основном, кишечником (около 80 % пероральной дозы) и, в меньшей степени, почками (около 13 % пероральной дозы).

#### Фармакокинетика у особых групп пациентов

##### *Пожилые пациенты*

У здоровых пожилых пациентов (старше 65 лет) клиренс силденафила снижен, а концентрация свободного силденафила в плазме крови примерно на 40 % выше, чем у молодых (18-45 лет). Возраст не оказывает клинически значимого влияния на частоту развития побочных эффектов.

##### *Нарушения функции почек*

У пациентов с почечной недостаточностью легкой степени (клиренс креатинина [КК] 60-89 мл/мин) и средней степени тяжести (КК – 30-59 мл/мин) фармакокинетика силденафила после однократного приема внутрь в дозе 50 мг не изменяется. При тяжелой степени почечной недостаточности (КК  $\leq 30$  мл/мин) клиренс силденафила снижается, что приводит примерно к двукратному увеличению значения AUC (100 %) и  $C_{max}$  (88 %) по сравнению с таковыми показателями при нормальной функции почек у пациентов той же возрастной группы.

##### *Нарушения функции печени*

У пациентов с циррозом печени (стадии А и В по классификации Чайлд-Пью) клиренс силденафила снижается, что приводит к повышению значения AUC (84 %) и  $C_{max}$  (47 %) по сравнению с таковыми показателями при нормальной функции печени у пациентов той же возрастной группы. Фармакокинетика силденафила у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (стадия С по классификации Чайлд-Пью) не изучалась.

#### **Показания к применению**

Лечение нарушений эрекции, характеризующихся неспособностью к достижению или сохранению эрекции полового члена, достаточной для удовлетворительного полового акта.

***Препарат эффективен только при сексуальной стимуляции.***

#### **Противопоказания**

- гиперчувствительность к силденафилу и/или любому из вспомогательных веществ в составе препарата;
- применение в сочетании с донаторами оксида азота (например, амилнитрит), нитратами или нитритами в любой форме;

- совместное применение ингибиторов ФДЭ5, включая силденафил, со стимуляторами гуанилатциклазы, такими как риоцигуат, так как это может приводить к симптоматической гипотензии;
- совместное применение с другими лекарственными средствами для лечения нарушений эрекции (безопасность и эффективность комбинированной терапии не изучены);
- тяжёлые сердечно-сосудистые нарушения (угрожающие жизни аритмии, нестабильная стенокардия или тяжёлая сердечная недостаточность, инсульт или инфаркт миокарда), перенесённые в течение последних 6 месяцев;
- артериальная гипотензия (АД менее 90/50 мм рт.ст.) или гипертензия (АД более 170/100 мм рт.ст.);
- пациенты с эпизодами развития неартериитной передней ишемической нейропатии зрительного нерва с потерей зрения в одном глазу;
- при наследственных дегенеративных заболеваниях сетчатки, включая наследственный пигментный ретинит;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- печеночная недостаточность тяжелой степени (стадия С по классификации Чайлд-Пью);
- совместное применение с ингибитором ВИЧ-1 и ВИЧ-2 протеаз, ритонавиром;
- применение у женщин;
- пациенты с редкими наследственными заболеваниями непереносимости галактозы, недостаточность лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (содержит лактозы моногидрат).

#### **С осторожностью**

- при анатомической деформации полового члена (ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони);
- при заболеваниях, предрасполагающих к развитию приапизма (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкоз, тромбоцитопения);
- при заболеваниях, сопровождающихся кровотечением;
- при обострении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки;
- у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (стадии А и В по классификации Чайлд-Пью);
- тяжёлая степень почечной недостаточности (КК < 30 мл/мин);

- пациенты с эпизодами развития неартериитной передней ишемической нейропатии зрительного нерва в анамнезе;
- одновременный прием блокаторов альфа-адренорецепторов.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

По зарегистрированному показанию препарат не предназначен для применения у женщин.

### **Способ применения и дозы**

Препарат принимают внутрь.

Рекомендуемая доза для большинства пациентов – 50 мг внутрь примерно за 1 ч до сексуальной активности. С учетом эффективности и переносимости доза может быть увеличена до 100 мг или снижена до 25 мг.

Максимальная рекомендуемая доза составляет 100 мг. Максимальная рекомендуемая кратность применения – 1 раз в сутки.

### Пожилые пациенты

Рекомендуемая начальная доза препарата для пациентов в возрасте 65 лет и старше – 25 мг.

Учитывая эффективность и переносимость начальной дозы, при необходимости, возможно пошаговое увеличение дозы до 50 мг или 100 мг.

### Нарушение функции почек

При почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-80 мл/мин) коррекция дозы не требуется, при выраженной почечной недостаточности (клиренс креатинина <30 мл/мин) рекомендуемая доза составляет 25 мг.

### Нарушение функции печени

У пациентов с нарушением функции печени дозу препарата следует снизить до 25 мг.

### Применение с другими лекарственными средствами

При совместном применении с ингибиторами цитохрома P450 3A4 (такими как эритромицин, саквинавир, кетоконазол, итраконазол) начальная доза составляет 25 мг (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Чтобы свести к минимуму риск развития постуральной гипотензии у пациентов, принимающих альфа-адреноблокаторы, начинать принимать препарат Силденафил-Тева следует только после того, как будет достигнута стабилизация гемодинамики у этих пациентов. Кроме того, следует рассмотреть целесообразность снижения начальной дозы силденафила до 25 мг (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

### **Побочное действие**

Наиболее частыми побочными эффектами были головная боль и «приливы».

Обычно побочные эффекты препарата Силденафил-Тева слабо или умеренно выражены и носят преходящий характер.

В исследованиях с применением фиксированной дозы показано, что частота некоторых нежелательных явлений повышается с увеличением дозы.

Частота неблагоприятных побочных реакций (НПР): очень часто ( $\geq 10\%$ ); часто ( $\geq 1\%$  и  $< 10\%$ ); нечасто ( $\geq 0,1\%$  и  $< 1\%$ ); редко ( $\geq 0,01\%$  и  $< 0,1\%$ ); очень редко ( $< 0,01\%$ ).

Частота НПР, о которых сообщалось в пострегистрационный период, указана как «неизвестно».

*Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:* часто – «приливы»; нечасто – тахикардия, ощущение сердцебиения, снижение артериального давления, увеличение частоты сердечных сокращений, нестабильная стенокардия, атриовентрикулярная блокада, инфаркт миокарда, тромбоз сосудов головного мозга, остановка сердца, сердечная недостаточность, отклонения в показаниях электрокардиограммы, кардиомиопатия, повышение артериального давления; редко – фибрилляция предсердий, внезапная сердечная смерть\*, желудочковые аритмии\*.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* нечасто – анемия, лейкопения.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* нечасто – ощущение жажды, отеки, подагра, некомпенсированный сахарный диабет, гипергликемия, периферические отеки, гиперурикемия, гипогликемия, гипернатриемия.

*Нарушения со стороны центральной нервной системы и периферической нервной системы:* очень часто – головная боль; часто – головокружение; нечасто – сонливость, мигрень, атаксия, гипертонус, невралгия, нейропатия, парестезия, тремор, вертиго, симптомы депрессии, бессонница, необычные сновидения, повышение рефлексов, гипестезия; редко – судороги\*, в т.ч. рецидивирующие, обморок, нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака.

*Нарушения со стороны органа зрения:* часто – затуманенное зрение, нарушение зрения, цианопсия; нечасто – боль в глазах, фотофобия, фотопсия, хроматопсия, покраснение слизистой оболочки глаз/инъектированность склер, изменение яркости световосприятия, мидриаз, конъюнктивит, кровоизлияние в ткани глаза, катаракта, нарушение работы слезного аппарата; редко – отек век и прилегающих тканей, ощущение сухости в глазах, наличие радужных кругов в поле зрения вокруг источника света, повышенная утомляемость глаз, видение предметов в желтом цвете (ксантопсия), видение предметов в красном цвете (эритропсия), гиперемия конъюнктивы, раздражение слизистой оболочки глаз, неприятные ощущения в глазах; частота неизвестна – неартериитная передняя ишемическая невропатия зрительного нерва, окклюзия сосудов сетчатки, дефект полей

зрения, диплопия\*, временная потеря зрения или снижение остроты зрения, повышение внутриглазного давления, отек сетчатки, заболевания сосудов сетчатки, отслойка стекловидного тела/витреоретинальная тракция.

*Нарушения со стороны органа слуха:* нечасто – внезапное снижение или потеря слуха, шум в ушах, боль в ушах, звон в ушах.

*Нарушения со стороны дыхательной системы:* часто – заложенность носа; нечасто – носовое кровотечение, ринит, бронхиальная астма, диспноэ, ларингит, фарингит, синусит, бронхит, увеличение объема отделяемой мокроты, усиление кашля; редко – чувство стеснения в горле, сухость слизистой оболочки полости носа, отек слизистой оболочки полости носа.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* часто – тошнота, диспепсия; нечасто – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рвота, боль в области живота, сухость слизистой оболочки полости рта, глоссит, гингивит, колит, дисфагия, гастрит, гастроэнтерит, эзофагит, стоматит, отклонение «печеночных» функциональных тестов от нормы, ректальное кровотечение; редко – гипестезия слизистой оболочки полости рта.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* нечасто – кожная сыпь, крапивница, простой герпес, кожный зуд, повышенное потоотделение, изъязвление кожи, контактный дерматит, эксфолиативный дерматит, частота неизвестна – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

*Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата:* часто – боль в спине; нечасто – миалгия, боль в конечностях, артрит, артроз, разрыв сухожилий, теносиновит, боль в костях, миастения, синовит.

*Нарушения со стороны иммунной системы:* нечасто – реакции повышенной чувствительности (в т.ч. кожная сыпь), аллергические реакции.

*Нарушения со стороны мочеполовой системы:* нечасто – цистит, никтурия, увеличение молочных желез, недержание мочи, гематурия, нарушение эякуляции, отек гениталий, аноргазмия, гематоспермия, повреждение тканей полового члена; редко – длительная эрекция и/или приапизм, кровотечение из полового члена.

*Прочие:* нечасто – ощущение жара, отек лица, реакция фоточувствительности, шок, астения, повышенная утомляемость, боль различной локализации, озноб, случайные падения, боль в области грудной клетки, случайные травмы; редко – раздражительность.

\* Побочные эффекты, выявленные во время пострегистрационных исследований.

*Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы*

В ходе пострегистрационного применения силденафила для лечения эректильной дисфункции сообщалось о таких нежелательных явлениях, как тяжелые сердечно-

сосудистые осложнения (в т.ч. инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, внезапная сердечная смерть, желудочковая аритмия, геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака, гипертензия и гипотензия), 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. Не представляется возможным установить наличие прямой связи между отмечавшимися нежелательными явлениями и указанными или иными факторами.

#### *Нарушения со стороны органа зрения*

В редких случаях во время пострегистрационного применения всех ингибиторов ФДЭ5, в том числе силденафила, сообщалось о неартериитной передней ишемической невропатии зрительного нерва (НПИНЗН) – редком заболевании и причине снижения или потери зрения. У большинства из этих пациентов были факторы риска, в частности снижение отношения диаметров экскавации и диска зрительного нерва («застойный диск»), возраст старше 50 лет, сахарный диабет, гипертензия, ишемическая болезнь сердца, гиперлипидемия и курение. В обсервационном исследовании оценивали, связано ли недавнее применение препаратов класса ингибиторов ФДЭ5 с острым началом НПИНЗН. Результаты указывают на приблизительно 2-кратное повышение риска НПИНЗН в пределах 5 периодов полувыведения после применения ингибитора ФДЭ5. Согласно опубликованным литературным данным, годовая частота возникновения НПИНЗН составляет 2,5-11,8 случаев на 100 000 мужчин в возрасте  $\geq 50$  лет в общей популяции. Следует рекомендовать пациентам в случае внезапной потери зрения прекратить терапию силденафилом и немедленно проконсультироваться с врачом. Лица, у которых уже был случай НПИНЗН, имеют повышенный риск рецидива НПИНЗН. Поэтому врачу следует обсудить данный риск с такими пациентами, а также обсудить с ними потенциальный шанс неблагоприятного воздействия ингибиторов ФДЭ5. Ингибиторы ФДЭ5, в том числе силденафил, таким пациентам следует применять с осторожностью и только в ситуациях, когда ожидаемая польза превышает риск.

При использовании препарата Силденафил-Тева в дозах, превышавших рекомендуемые, нежелательные явления были сходными с отмеченными выше, но обычно встречались чаще.

#### **Передозировка**

При однократном приеме препарата в дозе до 800 мг нежелательные реакции были такими же, как и в случае более низких доз, но встречались чаще.

В случае передозировки, при необходимости, следует проводить стандартные поддерживающие мероприятия. Лечение симптоматическое. Диализ не ускоряет клиренс, поскольку силденафил в значительной степени связан с белками плазмы и не выводится почками.

Применение дозы 200 мг не приводило к повышению эффективности силденафила, однако, частота побочных реакций (головная боль, «приливы», головокружение, диспепсия, заложенность носа, нарушение зрения) увеличивалась.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

#### *Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику силденафила*

Метаболизм силденафила происходит в основном под действием изоферментов системы цитохрома P450: CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (дополнительный путь), поэтому ингибиторы этих изоферментов могут уменьшать клиренс силденафила, а индукторы, соответственно, увеличивать клиренс силденафила. При одновременном применении ингибиторов изофермента CYP3A4 (таких как кетоконазол, эритромицин, циметидин) отмечено снижение клиренса силденафила. Циметидин (800 мг), являющийся неспецифическим ингибитором изофермента CYP3A4, при одновременном приеме с силденафилом (50 мг) вызывает повышение концентрации силденафила в плазме на 56 %. Однократный прием силденафила в дозе 100 мг одновременно с эритромицином, специфическим ингибитором изофермента CYP3A4 (при приеме эритромицина 2 раза в сутки по 500 мг в течение 5 дней), на фоне достижения постоянной концентрации эритромицина в крови, приводит к увеличению AUC силденафила на 182 %.

При одновременном применении силденафила (однократно в дозе 100 мг) и саквинавира, являющегося как ингибитором ВИЧ-протеазы, так и ингибитором изофермента CYP3A4 (при приеме саквинавира 3 раза в сутки в дозе 1200 мг), на фоне достижения постоянного уровня саквинавира в крови,  $C_{max}$  силденафила в крови повышалась на 140 %, а AUC увеличивалась на 210 %. Силденафил не оказывал влияния на фармакокинетические параметры саквинавира. Более сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как кетоконазол или итраконазол, могут вызывать более выраженные изменения фармакокинетики силденафила.

При одновременном применении силденафила (однократно в дозе 100 мг) и ритонавира, являющегося ингибитором ВИЧ-протеазы и сильным ингибитором изоферментов системы цитохрома P450 (при приеме ритонавира по 500 мг 2 раза в сутки), на фоне достижения постоянного уровня ритонавира в крови,  $C_{max}$  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). Учитывая эти данные, одновременный прием ритонавира и силденафила противопоказан.

Если силденафил принимают в рекомендуемых дозах пациенты, получающие одновременно сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, то  $C_{\max}$  свободного силденафила не превышает 200 нМ, и препарат хорошо переносится.

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

Ингибиторы изофермента CYP2C9 (такие как толбутамид, варфарин), изофермента CYP2D6 (такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты), тиазиды и тиазидоподобные диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антагонисты кальция не оказывают влияния на фармакокинетические параметры силденафила.

Одновременный прием азитромицина (500 мг в сутки 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.

В исследованиях с участием здоровых добровольцев при одновременном применении антагониста эндотелиновых рецепторов, бозентана (индуктор изофермента CYP3A4 (умеренный), CYP2C9 и, возможно, CYP2C19) в равновесной концентрации (125 мг два раза в сутки) и силденафила в равновесной концентрации (80 мг три раза в сутки) отмечалось снижение AUC и  $C_{\max}$  силденафила на 62,6 % и 52,4 %, соответственно. Предполагается, что одновременное применение силденафила с мощными индукторами изофермента CYP3A4, такими как рифампицин, может приводить к большему снижению концентрации силденафила в плазме крови.

#### *Влияние силденафила на другие лекарственные средства*

Силденафил является слабым ингибитором изоферментов системы цитохрома P450 – 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 ( $IK_{50} > 150$  мкмоль). Маловероятно, что силденафил может повлиять на клиренс субстратов этих изоферментов.

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 донаторами оксида азота противопоказано.

При одновременном приеме альфа-адреноблокатора доксазозина (4 мг и 8 мг) и силденафила (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 9/5 мм рт.ст. и 8/4 мм рт.ст., соответственно, а в положении стоя – 11/4 мм рт.ст. и 4/5 мм рт.ст.,

соответственно. Сообщается о редких случаях развития у таких пациентов симптоматической постуральной гипотензии, проявлявшейся в виде головокружений (без обморока). У отдельных чувствительных пациентов, получающих альфа-адреноблокаторы, одновременное применение силденафила может привести к симптоматической гипотензии. Признаков значимого взаимодействия силденафила с толбутамидом (250 мг) или варфарином (40 мг), которые метаболизируются изоферментом CYP2C9, не выявлено.

Силденафил в дозе 100 мг не оказывает влияния на фармакокинетические параметры ингибиторов ВИЧ-протеазы при их постоянной концентрации в крови, таких как саквинавир и ритонавир, одновременно являющихся субстратами изофермента CYP3A4.

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 в среднем 80 мг/дл.

У пациентов с артериальной гипертензией признаков взаимодействия силденафила (100 мг) с амлодипином не выявлено. Применение силденафила в сочетании с антигипертензивными средствами не приводит к возникновению дополнительных побочных эффектов.

Одновременное применение силденафила в равновесной концентрации (80 мг три раза в сутки) приводит к повышению AUC и  $C_{max}$  бозентана (125 мг два раза в сутки) на 49,8 % и 42,0 %, соответственно.

### **Особые указания**

Для диагностики нарушений эрекции, определения их возможных причин и выбора адекватного лечения необходимо собрать полный медицинский анамнез и провести тщательное физикальное обследование. Средства лечения эректильной дисфункции должны использоваться с осторожностью у пациентов с анатомической деформацией полового члена (ангуляция, кавернозный фиброз, болезнь Пейрони), или у пациентов с факторами риска развития приапизма (серповидноклеточная анемия, множественная миелома, лейкомия) (см. раздел «С осторожностью»).

Во время пострегистрационных исследований сообщалось о случаях развития длительной эрекции и приапизма. В случае сохранения эрекции в течение более 4 часов следует немедленно обратиться за медицинской помощью. Если терапия приапизма не была проведена немедленно, это может привести к повреждению тканей полового члена и необратимой утрате потенции.

Препараты, предназначенные для лечения нарушений эрекции, не следует назначать мужчинам, для которых сексуальная активность нежелательна.

Сексуальная активность представляет определенный риск при наличии заболеваний сердца, поэтому перед началом любой терапии по поводу нарушений эрекции врачу следует направить пациента на обследование состояния сердечно-сосудистой системы. Сексуальная активность нежелательна у пациентов с сердечной недостаточностью, нестабильной стенокардией, перенесенным за последние 6 месяцев инфарктом миокарда или инсультом, жизнеугрожающими аритмиями, гипертензией (АД > 170/100 мм рт. ст.) или гипотонией (АД < 90/50 мм рт. ст.). Прием силденафила у таких пациентов противопоказан (см. раздел «Противопоказания»). В клинических исследованиях показано отсутствие различий в частоте развития инфаркта миокарда (1,1 на 100 человек в год) или частоте смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (0,3 на 100 человек в год) у пациентов, получавших силденафил, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

#### *Сердечно-сосудистые осложнения*

В ходе пострегистрационного применения силденафила для лечения эректильной дисфункции сообщалось о таких нежелательных явлениях, как тяжелые сердечно-сосудистые осложнения (в т.ч. инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, внезапная сердечная смерть, желудочковая аритмия, геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака, гипертензия и гипотензия), 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. Не представляется возможным установить наличие прямой связи между отмечавшимися нежелательными явлениями и указанными или иными факторами.

#### *Гипотензия*

Силденафил оказывает системное вазодилатирующее действие, приводящее к преходящему снижению АД, что не является клинически значимым явлением и не приводит к каким-либо последствиям у большинства пациентов. Тем не менее, до назначения препарата Силденафил-Тева 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 обструкцией выходного тракта левого желудочка (стеноз аорты, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), а также с редко встречающимся синдромом множественной системной атрофии, проявляющимся тяжелым нарушением регуляции АД со стороны вегетативной нервной системы.

Поскольку совместное применение силденафила и  $\alpha$ -адреноблокаторов может привести к симптоматической гипотензии у отдельных чувствительных пациентов, препарат Силденафил-Тева следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим  $\alpha$ -адреноблокаторы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Чтобы свести к минимуму риск развития постуральной гипотензии у пациентов, принимающих  $\alpha$ -адреноблокаторы, прием препарата Силденафил-Тева следует начинать только после достижения стабилизации показателей гемодинамики у этих пациентов. Следует также рассмотреть целесообразность снижения начальной дозы препарата Силденафил-Тева (см. раздел «Способ применения и дозы»). Врач должен проинформировать пациентов о том, какие действия следует предпринять в случае появления симптомов постуральной гипотензии.

### *Зрительные нарушения*

В редких случаях во время пострегистрационного применения всех ингибиторов ФДЭ5, в том числе силденафила, сообщалось о неартериитной передней ишемической невропатии зрительного нерва (НПИНЗН) – редком заболевании и причине снижения или потери зрения. У большинства из этих пациентов были факторы риска, в частности снижение отношения диаметров экскавации и диска зрительного нерва («застойный диск»), возраст старше 50 лет, сахарный диабет, гипертензия, ишемическая болезнь сердца, гиперлипидемия и курение. В обсервационном исследовании оценивали, связано ли недавнее применение препаратов класса ингибиторов ФДЭ5 с острым началом НПИНЗН. Результаты указывают на приблизительно 2-кратное повышение риска НПИНЗН в пределах 5 периодов полувыведения после применения ингибитора ФДЭ5. Согласно опубликованным литературным данным, годовая частота возникновения НПИНЗН составляет 2,5-11,8 случаев на 100 000 мужчин в возрасте  $\geq 50$  лет в общей популяции. Следует рекомендовать пациентам в случае внезапной потери зрения прекратить терапию силденафилом и немедленно проконсультироваться с врачом. Лица, у которых уже был случай НПИНЗН, имеют повышенный риск рецидива НПИНЗН. Поэтому врачу следует обсудить данный риск с такими пациентами, а также обсудить с ними потенциальный шанс неблагоприятного воздействия ингибиторов ФДЭ5. Ингибиторы ФДЭ5, в том числе силденафил, у таких пациентов следует применять с осторожностью и только в ситуациях, когда ожидаемая польза превышает риск. У пациентов с эпизодами развития НПИНЗН с потерей зрения в одном глазу прием силденафила противопоказан (см. раздел «Противопоказания»).

У небольшого числа пациентов с наследственным пигментным ретинитом имеются генетически детерминированные нарушения функций фосфодиэстераз сетчатки глаза.

Сведения о безопасности применения препарата Силденафил-Тева у пациентов с пигментным ретинитом отсутствуют, поэтому у таких пациентов не следует применять силденафил (см. раздел «Противопоказания»).

#### *Нарушения слуха*

В некоторых пострегистрационных и клинических исследованиях сообщается о случаях внезапного ухудшения или потери слуха, связанных с применением всех ингибиторов ФДЭ5, включая силденафил. Большинство этих пациентов имели факторы риска внезапного ухудшения или потери слуха. Причинно-следственной связи между применением ингибиторов ФДЭ5 и внезапным ухудшением слуха или потерей слуха не установлено. В случае внезапного ухудшения слуха или потери слуха на фоне приема силденафила следует немедленно проконсультироваться с врачом.

#### *Кровотечения*

Силденафил усиливает антиагрегантный эффект нитропруссид натрия, донатора оксида азота, на тромбоциты человека *in vitro*. Данные о безопасности применения силденафила у пациентов со склонностью к кровоточивости или обострением язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки отсутствуют, поэтому препарат Силденафил-Тева у этих пациентов следует применять с осторожностью (см. раздел «С осторожностью»). Частота носовых кровотечений у пациентов с легочной гипертензией, связанной с диффузными заболеваниями соединительной ткани, была выше (силденафил 12,9 %, плацебо 0 %), чем у пациентов с первичной легочной артериальной гипертензией (силденафил 3,0 %, плацебо 2,4 %). У пациентов, получавших силденафил в сочетании с антагонистом витамина К, частота носовых кровотечений была выше (8,8 %), чем у пациентов, не принимавших антагонист витамина К (1,7 %).

#### *Применение совместно с другими средствами лечения нарушений эрекции*

Безопасность и эффективность препарата Силденафил-Тева совместно с другими ингибиторами ФДЭ5 или другими препаратами для лечения легочной артериальной гипертензии, содержащими силденафил, или другими средствами лечения нарушений эрекции не изучались, поэтому применение подобных комбинаций не рекомендуется (см. раздел «Противопоказания»).

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами**

Поскольку возможно снижение АД, развитие хроматопсии, затуманенного зрения, следует внимательно относиться к индивидуальному действию препарата, особенно в начале лечения и при изменении режима дозирования, и соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

**Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг, 50 мг и 100 мг.

По 1 или 4 таблетки в блистер ПВХ/ПВДХ/Алюминиевая фольга. По 1 или 2 блистера по 1 таблетке, по 1, 2, 3 или 6 блистеров по 4 таблетки с инструкцией по применению в картонную пачку.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

**Срок годности**

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Наименование держателя (владельца) регистрационного удостоверения  
лекарственного препарата**

Актавис Групп ПТС ехф., Исландия

**Производитель**

Актавис Лтд., БЛБ015-016, Булебель Индастриал Эстейт, Зейтун ЗТН3000, Мальта

**Организация, принимающая претензии потребителей:**

ООО «Тева», 115054, Москва, ул. Валовая, 35,

тел.: +7 (495) 644 22 34, факс: +7 (495) 644 22 35

**Адрес в интернете:** [www.teva.ru](http://www.teva.ru)

Менеджер по регистрации



А.Р. Бахтиярова