ЛП-N=(000647)-(РГ-RU) от 24.03.2022

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.03.2022 № 6207
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

РАБЕСТРОМ, 25 мг, пленки, диспергируемые в полости рта

РАБЕСТРОМ, 50 мг, пленки, диспергируемые в полости рта

РАБЕСТРОМ, 75 мг, пленки, диспергируемые в полости рта

РАБЕСТРОМ, 100 мг, пленки, диспергируемые в полости рта

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: силденафил.

РАБЕСТРОМ, 25 мг, пленки, диспергируемые в полости рта

Каждая пленка содержит 25 мг силденафила (в виде цитрата).

РАБЕСТРОМ, 50 мг, пленки, диспергируемые в полости рта

Каждая пленка содержит 50 мг силденафила (в виде цитрата).

РАБЕСТРОМ, 75 мг, пленки, диспергируемые в полости рта

Каждая пленка содержит 75 мг силденафила (в виде цитрата).

РАБЕСТРОМ, 100 мг, пленки, диспергируемые в полости рта

Каждая пленка содержит 100 мг силденафила (в виде цитрата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Пленки, диспергируемые в полости рта.

РАБЕСТРОМ, 25 мг, пленки, диспергируемые в полости рта

Тонкая гибкая непрозрачная прямоугольная пленка голубого цвета, с характерным запахом лимона/грейпфрута.

РАБЕСТРОМ, 50 мг, пленки, диспергируемые в полости рта

Тонкая гибкая непрозрачная квадратная пленка голубого цвета, с характерным запахом лимона/грейпфрута.

РАБЕСТРОМ, 75 мг, пленки, диспергируемые в полости рта

Тонкая гибкая непрозрачная прямоугольная пленка голубого цвета, с характерным запахом лимона/грейпфрута.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.03.2022 № 6207
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

РАБЕСТРОМ, 100 мг, пленки, диспергируемые в полости рта

Тонкая гибкая непрозрачная прямоугольная пленка голубого цвета, с характерным запахом лимона/грейпфрута.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат РАБЕСТРОМ показан к применению у взрослых мужчин старше 18 лет для лечения нарушений эрекции, характеризующихся неспособностью к достижению или сохранению эрекции полового члена, достаточной для удовлетворительного полового акта.

Силденафил эффективен только при сексуальной стимуляции.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата для большинства взрослых пациентов составляет 50 мг примерно за 1 час до сексуальной активности.

С учетом эффективности и переносимости доза может быть увеличена до 75 или 100 мг или снижена до 25 мг (следует принимать препараты силденафила только в соответствующей дозировке).

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

Если силденафил принимается во время еды, то наступление эффекта может быть отсроченным по сравнению с приемом натощак (см. раздел 5.2).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (>65 лет)

Коррекция дозы препарата у пожилых пациентов не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести (клиренс креатинина (КК) 30-80 мл/мин) коррекции дозы не требуется.

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК <30 мл/мин), рекомендуемая доза составляет 25 мг.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.03.2022 № 6207
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью (например, при циррозе печени) рекомендуемая доза составляет 25 мг, поскольку выведение силденафила у них снижается.

Совместное применение с другими лекарственными препаратами

Совместное применение силденафила с ритонавиром не рекомендуется (см. раздел 4.4). В любом случае максимальная доза препарата силденафила ни при каких обстоятельствах не должна превышать 25 мг, а кратность применения - 1 раз в 48 часа (см. раздел 4.5.). При совместном применении с ингибиторами изофермента цитохрома CYP3A4 (эритромицин, саквинавир, кетоконазол, итраконазол) начальная доза силденафила должна составлять 25 мг (см. раздел 4.5).

Чтобы свести к минимуму риск развития постуральной гипотензии у пациентов, принимающих альфа-адреноблокаторы, прием силденафила следует начинать только после достижения стабилизации гемодинамики у этих пациентов. Следует также рассмотреть целесообразность снижения начальной дозы силденафила до 25 мг (см. разделы 4.4 и 4.5).

Дети

Препарат РАБЕСТРОМ не предназначен для применения у детей до 18 лет.

Способ применения

Препарат РАБЕСТРОМ предназначен для приема внутрь и не требует запивания водой. При необходимости, препарат РАБЕСТРОМ можно запивать водой.

Пленки, диспергируемые в полости рта, помещаются в полость рта, на язык, где они растворяются перед проглатыванием. Препарат следует принять немедленно после извлечения из пакетика.

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к силденафилу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Применение у пациентов, получающих донаторы оксида азота (например, амилнитрит) или нитраты в любой форме, поскольку силденафил усиливает гипотензивное действие нитратов (см. раздел 5.1).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.03.2022 № 6207
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Совместное применение ингибиторов ФДЭ5, включая силденафил, со стимуляторами гуанилатциклазы, такими как риоцигуат, так как это может приводить к симптоматической гипотензии.

Совместное применение с другими средствами лечения нарушений эрекции, поскольку безопасность и эффективность подобных комбинаций не изучалась.

Тяжелая печеночная недостаточность (класс С по классификации Чайлд-Пью).

Совместное применение с ритонавиром

Тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (тяжелая сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, перенесенные в течение последних 6 месяцев инсульт или инфаркт миокарда, жизнеугрожающие аритмии, неконтролируемая артериальная гипертензия (артериальное давление (АД) выше 170/100 мм рт. ст.) или артериальная гипотензия (АД ниже 90/50 мм рт. ст.) (см. раздел 4.4.)».

Эпизоды развития неартериитной передней ишемической нейропатии зрительного нерва (НПИНЗН) с утратой зрения в одном глазу (см. раздел 4.4).

Известные наследственные дегенеративные поражения сетчатки, такие как пигментный ретинит (у незначительного процента этих пациентов имеются генетические нарушения ФДЭ сетчатки).

4.4 Особые указания и меры предосторожности

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

Приапизм

Препараты для лечения эректильной дисфункции, включая силденафил, следует применять с осторожностью у пациентов с анатомической деформацией полового члена (например, с ангуляцией, кавернозным фиброзом или болезнью Пейрони) или у пациентов с заболеваниями, которые могут обуславливать предрасположенность к приапизму (например, серповидноклеточная анемия, множественная миелома или лейкоз).

Случаи пролонгированной эрекции и приапизма наблюдались при постмаркетинговом применении силденафила. В случае сохранения эрекции в течение более 4 часов

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.03.2022 № 6207
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

пациент должен немедленно обратиться за медицинской помощью. В случае отсутствия немедленного лечения приапизма может произойти повреждение тканей полового члена и необратимая утрата потенции.

Сердечно-сосудистые осложнения

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

Сексуальная активность представляет определенный риск при наличии сердечно-сосудистых заболеваний, поэтому перед началом 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, перенесенными в течение последних 6 месяцев инсультом или инфарктом миокарда, жизнеугрожающими аритмиями, неконтролируемой артериальной гипертензией (АД выше 170/100 мм рт.ст.), Прием силденафила у таких пациентов противопоказан (см. раздел 4.3.).

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) пациентов, получавших силденафил, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

В ходе постмаркетингового 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, артериальная гипертензия и артериальная 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 другими факторами.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.03.2022 № 6207
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Артериальная гипотензия

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

Совместное применение с другими ингибиторами ФДЭ5 или другими препаратами для лечения эректильной дисфункции

Безопасность и эффективность силденафила при совместном применении с другими ингибиторами ФДЭ5 или другими препаратами для лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), содержащими силденафил (например, препаратом Ревацио®) или другими препаратами для лечения эректильной дисфункции, не изучалась, поэтому применение подобных комбинаций не рекомендуется (см. раздел 4.3.).

Зрительные нарушения

В редких случаях во время пострегистрационного применения всех ингибиторов ФДЭ5, в том числе силденафила, сообщали 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, артериальная 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.03.2022 № 6207
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

опубликованным литературным данным, годичная частота возникновения НПИНЗН составляет 2,5-11,8 случаев на 100 000 мужчин в возрасте > 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 4.3.).

У небольшого числа пациентов с наследственным пигментным ретинитом имеются генетически детерминированные нарушения функций фосфодиэстераз сетчатки глаза. Сведения о безопасности применения препарата силденафила у пациентов с пигментным ретинитом отсутствуют, поэтому у таких пациентов не следует применять силденафил (см. раздел 4.3.)

Совместное применение с ритонавиром

Совместное применение силденафила и ритонавира не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Совместное применение с альфа-адреноблокаторами

Требуется с осторожностью назначать силденафил пациентам, принимающим альфа-адреноблокаторы, поскольку совместное применение этих препаратов может привести к возникновению симптоматической артериальной гипотензии у отдельных чувствительных пациентов (см. раздел 4.5). С наибольшей вероятностью это может произойти в течение 4 часов после применения силденафила. Чтобы свести к минимуму риск развития постуральной гипотензии у пациентов, принимающих альфа-адреноблокаторы, прием силденафила следует начинать только после достижения стабилизации гемодинамики у этих пациентов. Следует также рассмотреть целесообразность снижения начальной дозы силденафила до 25 мг (см. раздел 4.2). Кроме того, лечащий врач должен проинформировать пациента о том, что делать в случае появления симптомов постуральной гипотензии.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.03.2022 № 6207
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Кровотечения

Силденафил усиливает антиагрегантный эффект нитропруссида 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 силденафил у этих пациентов следует применять с осторожностью. Частота носовых кровотечений у пациентов с ЛГ, 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%).

Нарушения слуха

В некоторых постмаркетинговых 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.

Женщины

Препарат РАБЕСТРОМ не предназначен для применения у женщин.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику силденафила

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.03.2022 № 6207
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Отмечено снижение клиренса силденафила при его совместном применении с ингибиторами изофермента цитохрома CYP3A4 (кетоконазолом, эритромицином, циметидином).

Циметидин (800 мг), неспецифический ингибитор изофермента цитохрома CYP3A4, при совместном приеме с силденафилом (50 мг) вызывает повышение концентрации силденафила в плазме на 56 %. Однократный прием силденафила в дозе 100 мг совместно с эритромицином (по 500 мг/сутки, 2 раза в день в течение 5 дней), специфическим ингибитором изофермента цитохрома CYP3A4, на фоне достижения постоянной концентрации эритромицина в крови, приводит к увеличению площади под кривой «концентрация-время» (AUC) силденафила на 182 %. При совместном приеме силденафила (однократно 100 мг) и саквинавира (1200 мг/сутки, 3 раза в день), ингибитора ВИЧ-протеазы и изофермента цитохрома CYP3A4, на фоне достижения постоянной концентрации саквинавира в крови максимальная концентрация (C_{max}) силденафила повышалась на 140 %, а AUC увеличивалась на 210 %. Силденафил не оказывает влияния на фармакокинетику саквинавира (см. раздел 4.2). Более сильные ингибиторы изофермента цитохрома CYP3A4, такие как кетоконазол и итраконазол, могут вызывать более сильные изменения фармакокинетики силденафила.

Совместное применение силденафила (100 мг однократно) с ингибитором ВИЧ-протеазы ритонавиром (500 мг 2 раза в сутки), который является сильным ингибитором цитохрома P450, на фоне достижения постоянной концентрации ритонавира в крови приводит к увеличению C_{max} силденафила на 300 % (в 4 раза), а AUC силденафила на 1000 % (в 11 раз). Через 24 часа концентрация силденафила в плазме крови составляла около 200 нг/мл (после однократного применения одного силденафила - 5 нг/мл). Это согласуется с эффектом ритонавира на широкий диапазон субстратов цитохрома P450. Силденафил не оказывал влияния на фармакокинетику ритонавира. Учитывая эти данные, совместное применение силденафила и ритонавира не рекомендуется (см. раздел 4.4). В любом случае максимальная доза силденафила ни при каких обстоятельствах не должна превышать 25 мг в течение 48 часов.

У здоровых добровольцев мужского пола не наблюдалось влияния азитромицина (500 мг в сутки в течение 3 дней) на AUC, C_{max}, время достижения максимальной

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.03.2022 № 6207
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

концентрации (t_{max}), константу скорости выведения и период полувыведения ($T_{1/2}$) силденафила или его основного метаболита.

Грейпфрутовый сок является слабым ингибитором ферментативной системы CYP3A4 в стенке кишечника и может способствовать умеренному повышению концентрации силденафила в плазме крови.

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

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

В исследовании с участием здоровых добровольцев мужского пола совместное применение антагониста эндотелиновых рецепторов, бозентана (индуктора изофермента CYP3A4 (умеренного), CYP2C9 и, возможно, CYP2C19) в равновесной концентрации (125 мг 2 раза в сутки) и силденафила в равновесной концентрации (80 мг 3 раза в сутки) привело к снижению AUC и C_{max} силденафила на 62,6 % и 55,4 %, соответственно. Предполагается, что совместное применение с мощными ингибиторами CYP3A4, такими как рифампицин, приводит к более выраженному снижению концентрации силденафила в плазме крови.

Ингибиторы изофермента цитохрома CYP2C9 (толбутамид, варфарин, фенитоин), изофермента CYP2D6 (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты), тиазидные и тиазидоподобные диуретики, «петлевые» и калийсберегающие диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, антагонисты бета-адренорецепторов, не оказывают влияние на фармакокинетику силденафила.

Никорандил является комбинацией активатора калиевых каналов и нитрата. В связи с наличием нитратного компонента он обладает потенциалом серьезных взаимодействий с силденафилом.

Влияние силденафила на другие лекарственные препараты

Силденафил является слабым ингибитором изоформ цитохрома P450 - 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 ($ИК_{50}$ [50% ингибирующая концентрация] > 150 мкмоль). При приеме силденафила в рекомендуемых дозах его C_{max} составляет приблизительно 1 мкмоль,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.03.2022 № 6207
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

поэтому маловероятно, что он может повлиять на клиренс субстратов этих изоферментов.

Данные по взаимодействию между силденафилом и неспецифическими ингибиторами ФДЭ, например, теофиллином или дипиридамолом, отсутствуют.

Силденафил усиливает антигипертензивное действие нитратов как при длительном применении последних, так и при их применении по острым показаниям. В связи с этим, применение силденафила в сочетании с нитратами или донаторами оксида азота противопоказано (см. раздел 4.3).

При одновременном приеме альфа-адреноблокатора доксазозина (4 мг и 8 мг) и силденафила (25 мг, 50 мг и 100 мг) у пациентов с доброкачественной гиперплазией простаты 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 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 значительного взаимодействия силденафила с толбутамидом (250 мг) или варфарином (40 мг), которые метаболизируются изоферментом цитохрома CYP2C9, не выявлено.

Силденафил (100 мг) в равновесном состоянии не оказывал влияния на фармакокинетику ингибиторов ВИЧ-протеаз, саквинавира и ритонавира (которые являются субстратами изофермента цитохрома CYP3A4).

Силденафил (80 мг 3 раза в сутки) в равновесном состоянии привел к увеличению AUC и C_{max} бозентана (125 мг 2 раза в сутки) на 49,8 % и 42 %, соответственно.

Силденафил (50 мг) не вызывает дополнительного увеличения времени кровотечения при приеме ацетилсалициловой кислоты (150 мг).

Силденафил (50 мг) не усиливает антигипертензивное действие этилового спирта у здоровых добровольцев при максимальной концентрации этилового спирта в крови в среднем 80 мг/дл.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.03.2022 № 6207
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

У пациентов с артериальной гипертензией признаков взаимодействия силденафила (100 мг) с амлодипином не выявлено. Среднее дополнительное снижение АД в положении лежа составляет 8 мм рт. ст. (систолического) и 7 мм рт. ст. (диастолического).

Применение силденафила в сочетании с гипотензивными средствами не приводит к возникновению дополнительных нежелательный реакций.

В доклинических исследованиях продемонстрирован антигипертензивный эффект при применении ингибиторов ФДЭ5 в комбинации с риоцигуатом. В клинических исследованиях риоцигуат усиливает антигипертензивные эффекты ингибиторов ФДЭ5. Совместное применение риоцигуата с ингибиторами ФДЭ5, включая силденафил, противопоказано (см. раздел 4.3).

4.6 Фертильность, беременность и лактация

По зарегистрированному показанию препарат РАБЕСТРОМ не предназначен для применения у женщин.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования влияния силденафила на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились.

Поскольку при приеме силденафила возможно развитие головокружения, снижение АД, развитие хроматопсии, затуманенного зрения и т.п. нежелательных реакций, следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Также следует внимательно относиться к индивидуальному действию препарата в указанных ситуациях, особенно в начале лечения и при изменении режима дозирования.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.03.2022 № 6207
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Наиболее частыми нежелательными реакциями в клинических исследованиях у пациентов, получающих силденафил, были головная боль и «приливы».

Обычно нежелательные реакции силденафила слабо или умеренно выражены и носят преходящий характер.

Табличное резюме нежелательных реакций

В приведенной ниже таблице все нежелательные реакции, имеющие клиническое значение, наблюдавшиеся в клинических исследованиях с частотой выше чем в группах плацебо, представлены по классам систем органов и частоте (очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 и <1/10), нечасто (≥1/1,000 и <1/100), редко (≥1/10,000 и <1/1,000).

Системно-органный класс	Очень часто (≥1/10)	Часто (≥1/100 и <1/10)	Нечасто (≥1/1,000 и <1/100)	Редко (1/10,000 и <1/1,000)	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			Анемия, лейкопения		
Нарушения со стороны иммунной системы			Реакции гиперчувствительности (в т.ч. кожная сыпь), аллергические реакции		
Нарушения метаболизма и питания			Ощущение жажды, отеки, подагра, некомпенсированный сахарный диабет, гипергликемия, периферические отеки, гиперурикемия, гипогликемия, гипернатриемия		
Нарушения со стороны	Головна	Головокружение	Сонливость, мигрень, атаксия,	Раздражительность, судороги*,	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.03.2022 № 6207
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

нервной системы	я боль		гипертонус, невралгия, нейропатия, парестезия, тремор, вертиго, симптомы депрессии, бессонница, необычные сновидения, повышение рефлексов, гипестезия, астения, повышенная утомляемость	повторные судороги*, обморок	
Нарушения со стороны органа зрения		Затуманенное зрение, нарушение зрения, цианопсия	Боль в глазах, фотофобия, фотопсия, хроматопсия, покраснение глаз/инъекции склер, изменение яркости световосприятия, мидриаз, конъюнктивит, кровоизлияние в ткани глаза, катаракта, нарушение работы слезного аппарата	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	Неартериитная передняя ишемическая нейропатия зрительного нерва, окклюзия вен сетчатки, дефект полей зрения, диплопия*, временная потеря зрения или снижение остроты зрения, повышение внутриглазного давления, отек сетчатки, заболевания сосудов сетчатки,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.03.2022 № 6207
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

				слизистой оболочки глаз, неприятные ощущения в глазах	отслойка стекловидного тела/витреальная тракция
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта			Внезапное снижение или потеря слуха, шум в ушах, боль в ушах, звон в ушах		
Нарушения со стороны сердца			Тахикардия, ощущение сердцебиения, Увеличение частоты сердечных сокращений, нестабильная стенокардия, атриовентрикулярная блокада, инфаркт миокарда, остановка сердца, сердечная недостаточность, отклонения в показаниях элекгрокардиограм-мы, кардиомиопатия	Фибрилляция предсердий, внезапная сердечная смерть*, желудочковая аритмия*	
Нарушения со стороны сосудов		«Приливы»	Снижение артериального тромбоз сосудов головного мозга, повышение артериального давления	Нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака	
Нарушения со стороны дыхательной системы,		Заложенность носа	Носовое кровотечение, ринит, астма, диспноэ, ларингит,	Чувство стеснения в горле, сухость слизистой	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.03.2022 № 6207
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

органов грудной клетки и средостения			фарингит, синусит, бронхит, увеличения объема отделяемой мокроты, усиление кашля, боль в области грудной клетки	оболочки полости носа, отек слизистой оболочки полости носа	
Желудочно-кишечные нарушения		Тошнота, диспепсия	Гастроэзофагеаль-ная рефлюксная болезнь, рвота, боль в области живота, сухость слизистой оболочки полости рта, глоссит, гингивит, колит, дисфагия, гастрит, гастроэнтерит, эзофагит, стоматит, ректальное кровотечение	Гипестезия слизистой оболочки полости рта	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Отклонение «печеночных» функциональных тестов от нормы		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			Кожная сыпь, крапивница, простой герпес, кожный зуд, повышенное потоотделение, изъязвление кожи, контактный дерматит, эксфолиативный дерматит		Синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз
Нарушения со		Боль в спине	Миалгия, боль в		

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.03.2022 № 6207
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани			конечностях, артрит, артроз, разрыв сухожилия, теносиновит, боль в костях, миастения, синовит		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			Цистит, никтурия, недержание мочи, гематурия		
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез			Увеличение грудных желез, нарушение эякуляции, отек гениталий, аноргазмия, гематоспермия, повреждение тканей полового члена	Длительная эрекция и/или приапизм, кровотечение из полового члена	
Общие нарушения и реакции в месте введения			Ощущение жара, отек лица, реакция фоточувствительности, шок, боль различной локализации, озноб, случайные падения, случайные травмы		

***** Нежелательные реакции, выявленные во время постмаркетинговых исследований

Описание отдельных нежелательных реакций

Сердечно-сосудистые осложнения

В ходе постмаркетингового 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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.03.2022 № 6207
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

транзиторная ишемическая атака, артериальная 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 реакций наблюдались вскоре после сексуальной активности, некоторые из них отмечались после приема силденафила без последующей сексуальной активности. Не представляется возможным установить наличие прямой связи между отмечавшимися нежелательными реакциями и указанными или иными факторами.

Зрительные нарушения

В редких случаях во время пострегистрационного применения всех ингибиторов ФДЭ5, в том числе силденафила, сообщали о 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, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, гиперлипидемия и курение. В наблюдательном исследовании оценивали, связано ли недавнее применение 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> 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 эпизод НПИНЗН, имеют повышенный риск рецидива НПИНЗН. Поэтому врачу следует обсудить данный риск с такими пациентами, а также обсудить с ними потенциальный риск 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.

При применении препарата РАБЕСТРОМ в дозах, превышающих рекомендованные, нежелательные реакции были сходными с отмеченными выше, но обычно встречались чаще.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.03.2022 № 6207
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр.1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Телефон: +7 (495) 698-45-38

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: https://www.roszdravnadzor.ru

Республика Казахстан

010000, г. Нур-Султан, район Алматы, пр. Бауыржан Момышулы 2/3

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Телефон: 8(7172) 78-99-11, 78-98-82,

Электронная почта: farm@dari.kz

Веб-сайт: http://www.ndda.kz

Республика Армения

0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/4

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. Академика Э.Габриеляна» АОЗТ

Телефон: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: admin@pharm.am

Веб-сайт: http://www.pharm.am

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.03.2022 № 6207
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Телефон: +375-17-299-55-14, +375-17-231-85-14

Электронная почта: info@rceth.by или rcpl@rceth.by

Веб-сайт: http://www.rceth.by

Кыргызская Республика

720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Телефон: 08800 800 2626, + 996 312 21 92 88

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Веб-сайт: http://www.pharm.kg

4.9 Передозировка

Симптомы

В исследованиях с участием здоровых добровольцах при однократном приеме силденафила в дозе до 800 мг нежелательные реакции были сопоставимы с таковыми при приеме препарата в более низких дозах, но встречались чаще. Применение силденафила в дозах до 200 мг не приводило к повышению эффективности, однако было отмечено увеличение частоты возникновения нежелательных реакций (головная боль, «приливы», диспепсия, заложенность носа, нарушение зрения).

Лечение

Лечение симптоматическое. Гемодиализ не ускоряет клиренс силденафила, так как последний активно связывается с белками плазмы и не выводится почками.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средство лечения эректильной дисфункции – ФДЭ5-ингибитор.

Код АТХ: G04BE03.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.03.2022 № 6207
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Силденафил - мощный селективный ингибитор циклогуанозинмонофосфат (цГМФ) - специфической фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ5).

Реализация физиологического механизма эрекции связана с высвобождением оксида азота (N0) 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 человека, но усиливает эффект оксида азота (N0) посредством ингибирования ФДЭ5, которая ответственна за распад 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.

Клиническая эффективность и безопасность

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 силденафила оценивали глобально с использованием дневника эрекций, международного индекса эректильной функции (валидированный опросник о состоянии сексуальный 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.03.2022 № 6207
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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 при лечении силденафилом были 59 % пациентов с сахарным диабетом; 43 % пациентов, перенесших радикальную простатэктомию и 83 % пациентов с повреждениями спинного мозга (против 16 %, 15 % и 12 % в группе плацебо, соответственно).

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 выраженное, но также преходящее действие на АД отмечалось у пациентов, принимавших нитраты (см. разделы 4.3. и 4.5).

В исследовании гемодинамического действия 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.03.2022 № 6207
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

антиангинальные препараты (кроме нитратов), выполняли физические упражнения до того момента, когда выраженность симптомов стенокардии уменьшилась. Продолжительность выполнения упражнения была достоверно больше (19,9 секунд; 0,9 - 38,9 секунд) у пациентов, принимавших силденафил в однократной дозе 100 мг, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучали эффект переменой дозы силденафила (до 100 мг) у мужчин (n = 568) с эректильной дисфункцией и артериальной гипертензией, принимающих более двух 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 лиц, принимающих более трех гипотензивных препаратов.

Исследования зрительных нарушений

У некоторых пациентов через 1 час после приема силденафила в дозе 100 мг с помощью теста Фарнсворта-Мунселя 100 выявлено легкое и преходящее нарушение способности различать оттенки цвета (синего/зеленого). Через 2 часа 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 у 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 Амслер, цветовое восприятие, моделирование прохождения цвета, периметр Хэмфри и фотостресс).

Дети

Препарат РАБЕСТРОМ не предназначен для применения у детей до 18 лет.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.03.2022 № 6207
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

После приема внутрь силденафил быстро всасывается. После однократного приема силденафила в дозе 100 мг средняя C_{max} свободного силденафила в плазме крови мужчин составляет около 18 нг/мл (38 нМ). C_{max} при приеме силденафила внутрь натощак достигается в среднем в течение 60 мин (от 30 мин до 120 мин). При приеме во время еды скорость всасывания снижается: C_{max} уменьшается в среднем на 29 %, а t_{max} увеличивается на 60 мин, однако степень абсорбции достоверно не изменяется (AUC снижается на 11 %). Абсолютная биодоступность в среднем составляет около 40 % (от 25 % до 63 %).

Распределение

Средний объем распределения (Vd) силденафила в равновесном состоянии составляет 105 л, свидетельствуя о распределении его в тканях. Связь силденафила и его основного циркулирующего N-десметильного метаболита с белками плазмы крови составляет около 96 % и не зависит от общей концентрации силденафила в организме.

У здоровых добровольцев, получающих силденафил (100 мг однократно) менее 0,0002 % введенной дозы (в среднем 188 нг) обнаружено в эякуляте через 90 мин после приема силденафила.

Биотрансформация

Силденафил метаболизируется, главным образом, в печени под воздействием фермента цитохрома CYP3A4 (основной путь) и изофермента цитохрома CYP2C9 (минорный путь). Основной циркулирующий активный метаболит, образующийся в результате N-деметилирования силденафила. подвергается дальнейшему метаболизму. Селективность действия этого метаболита в отношении ФДЭ5 сопоставима с таковой силденафила, а его активность в отношении ФДЭ5 *in vitro* составляет около 50 % активности силденафила. Концентрация метаболита в плазме крови здоровых добровольцев составляла около 40 % от концентрации силденафила. N-деметильный метаболит подвергается дальнейшему метаболизму; $T_{1/2}$ составляет около 4 ч.

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.03.2022 № 6207
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Линейность (не линейность)

Фармакокинетика силденафила в рекомендуемом диапазоне доз носит линейный характер.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

У добровольцев с почечной недостаточностью легкой (КК 50-80 мл/мин) или средней (КК 30-49 мл/мин) степени тяжести фармакокинетика силденафила после однократного приема внутрь в дозе 50 мг не отличалась. У добровольцев с тяжелой почечной недостаточностью (КК <30 мл/мин) клиренс силденафила снизился, в результате чего среднее увеличение AUC и C_{max} составило 100 % и 88 %, соответственно, по сравнению с показателями у добровольцев того же возраста с отсутствием почечной недостаточности.

Печеночная недостаточность

У добровольцев с легкой или умеренной печеночной недостаточностью (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) клиренс силденафила снизился, в результате чего произошло увеличение AUC (84 %) и C_{max} (47 %) по сравнению с соответствующими показателями у добровольцев того же возраста с отсутствием печеночной недостаточности. Фармакокинетика силденафила у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) не изучалась.

Лица пожилого возраста

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

5.3 Данные доклинической безопасности

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении, генотоксичности, канцерогенного потенциала и репродуктивной и онтогенетической токсичности, особый вред для человека не выявлен.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.03.2022 № 6207
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

мальтодекстрин

сукралоза

ароматизатор лимонный

ароматизатор грейпфрутовый

дисперсия поливинилацетата 30 %

титана диоксид (Е-171)

индигокармин (Е-132)

полисорбат 20

пропиленгликоль монокаприлат (тип II)

глицерол

вода очищенная.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

Каждая пленка, диспергируемая в полости рта, упакована в саше из многослойного полиэтилентерефталата/полиэтилена низкой плотности/алюминиевой фольги или полиэтилентерефталата/полиэтилена/алюминиевой фольги/полиэтилена.

По 2, 4, 8 или 12 саше вместе с листком-вкладышем в картонной пачке.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.03.2022 № 6207
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожать в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария

АО «ИБСА Биохимический Институт»

Юридический адрес: Виа аль Понте 13, 6900, Массаньо, Швейцария

Фактический адрес: Виа аль Понте 13, 6903, Лугано, Швейцария

Телефон: +41 58 3601000

Веб-сайт: https://www.ibsagroup.com/ibsa-group/ibsa-russia.html

http://www.ibsagroup.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу

Российская Федерация

Представительство АО «ИБСА Биохимический Институт» (Швейцария) в г. Москве

г. Москва, 121099, Смоленская площадь, дом 3

Телефон: +7 (499) 955 24 53

Электронная почта: lilia.nikova@ibsa.ch

Веб-сайт: https://www.ibsagroup.com/ibsa-group/ibsa-russia.html

http://www.ibsagroup.com

Республика Казахстан

АО «ИБСА Биохимический Институт»

Юридический адрес: Виа аль Понте 13, 6900 Массаньо, Швейцария

Фактический адрес: Виа аль Понте 13, 6903 Лугано, Швейцария

Телефон: +41 583601000

Веб-сайт: https://www.ibsagroup.com/ibsa-group/ibsa-russia.html

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.03.2022 № 6207
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

http://www.ibsagroup.com

Республика Армения

АО «ИБСА Биохимический Институт»

Юридический адрес: Виа аль Понте 13, 6900 Массаньо, Швейцария

Фактический адрес: Виа аль Понте 13, 6903 Лугано, Швейцария

Телефон: +41583601000

Веб-сайт: https://www.ibsagroup.com/ibsa-group/ibsa-russia.html

http://www.ibsagroup.com

Республика Беларусь

АО «ИБСА Биохимический Институт»

Юридический адрес: Виа аль Понте 13, 6900 Массаньо, Швейцария

Фактический адрес: Виа аль Понте 13, 6903 Лугано, Швейцария

Телефон: +41583601000

Веб-сайт: https://www.ibsagroup.com/ibsa-group/ibsa-russia.html

http://www.ibsagroup.com

Кыргызская Республика

АО «ИБСА Биохимический Институт»

Юридический адрес: Виа аль Понте 13, 6900 Массаньо, Швейцария

Фактический адрес: Виа аль Понте 13, 6903 Лугано, Швейцари

Телефон: +41583601000

Веб-сайт: https://www.ibsagroup.com/ibsa-group/ibsa-russia.html

http://www.ibsagroup.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 22.03.2022 № 6207
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата РАБЕСТРОМ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://www.eurasiancommission.org.