

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА****1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Силденафил, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Силденафил, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующее вещество: силденафил

Силденафил, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 70,250 мг в пересчете на силденафил – 50,000 мг.

Силденафил, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 140,500 мг в пересчете на силденафил – 100,000 мг.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Силденафил, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, голубого цвета. Допустима незначительная шероховатость поверхности. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

Силденафил, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, голубого цвета. Допустима незначительная шероховатость поверхности. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

**4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ****4.1. Показания к применению**

Препарат Силденафил показан для лечения эректильной дисфункции, характеризующейся неспособностью к достижению или сохранению эрекции полового члена, достаточной для удовлетворительного полового акта у взрослых мужчин.

*Силденафил эффективен только при сексуальной стимуляции.*

## 4.2. Режим дозирования и способ применения

### Режим дозирования

Рекомендуемая доза для большинства взрослых пациентов составляет 50 мг примерно за 1 ч до сексуальной активности. С учетом эффективности и переносимости доза может быть увеличена до 100 мг или снижена до 25 мг (в данном случае следует применять другие препараты силденафила в аналогичной лекарственной форме в дозировке 25 мг). Максимальная рекомендуемая доза составляет 100 мг. Максимальная рекомендуемая кратность применения – 1 раз в сутки.

### *Совместное применение с другими лекарственными средствами*

При совместном применении с ингибиторами изофермента CYP3A4 (эритромицин, саквинавир, кетоконазол, итраконазол) начальная доза силденафила должна составлять 25 мг.

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.

### *Особые группы пациентов*

#### *У детей и подростков до 18 лет*

Применение препарата Силденафил не показано у детей и подростков до 18 лет.

#### *У пожилых пациентов*

Рекомендуемая начальная доза силденафила для пациентов в возрасте от 65 лет и старше – 25 мг (в данном случае следует применять другие препараты силденафила в аналогичной лекарственной форме в дозировке 25 мг). Учитывая эффективность и переносимость начальной дозы, возможно пошаговое увеличение дозы до 50 мг или 100 мг при необходимости.

#### *У пациентов с нарушением функции почек*

При легкой и средней степени тяжести почечной недостаточности (клиренс креатинина [КК] 30–89 мл/мин) коррекции дозы не требуется, при почечной недостаточности тяжелой степени (КК < 30 мл/мин) начальная доза силденафила должна составлять 25 мг (в данном случае следует применять другие препараты силденафила в аналогичной лекарственной форме в дозировке 25 мг).

#### *У пациентов с нарушением функции печени*

Поскольку выведение силденафила нарушается у пациентов с повреждением печени (в частности, при циррозе), начальная доза силденафила должна составлять 25 мг (в данном

случае следует применять другие препараты силденафила в аналогичной лекарственной форме в дозировке 25 мг).

#### Способ применения

Внутрь.

### **4.3. Противопоказания**

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

Применение у пациентов, получающих постоянно или с перерывами донаторы оксида азота, органические нитраты или нитриты в любых формах, поскольку силденафил усиливает антигипертензивное действие нитратов (см. раздел 4.5.).

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

Безопасность и эффективность силденафила при совместном применении с другими средствами лечения нарушений эрекции не изучались, поэтому одновременное применение подобных комбинаций не рекомендуется (см. раздел 4.4.).

Печеночная недостаточность тяжелой степени (класс C по классификации Чайлд-Пью).

Одновременный прием ритонавира.

Препарат не следует применять у мужчин, которым не рекомендуется сексуальная активность (например у пациентов с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как нестабильная стенокардия или хроническая сердечная недостаточность тяжелой степени).

Перенесенные в течение последних 6 месяцев инфаркт миокарда или инсульт, жизнеугрожающие аритмии, артериальная гипотензия (АД менее 90/50 мм рт. ст.) или артериальная гипертензия (АД более 170/100 мм рт. ст.).

У пациентов с эпизодами развития передней неартериитной ишемической нейропатии зрительного нерва (НПИНЗН) с потерей зрения на один глаз, независимо от того были ли эти эпизоды связаны с предыдущим применением ингибитора ФДЭ5.

Диагностированные наследственные заболевания сетчатки, в том числе наследственный пигментный ретинит (см. раздел 4.4.).

По зарегистрированному показанию силденафил не предназначен для применения у детей до 18 лет.

По зарегистрированному показанию силденафил не предназначен для применения у женщин.

#### 4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

##### С осторожностью

Анатомическая деформация полового члена (ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони).

Заболевания, предрасполагающие к развитию приапизма (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкоз, тромбоцитемия).

Заболевания, сопровождающиеся кровотечением.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения.

Печеночная недостаточность легкой и средней степени тяжести.

Почечная недостаточность тяжелой степени ( $\text{КК} < 30$  мл/мин).

У пациентов с эпизодом развития неартериитной передней ишемической нейропатии зрительного нерва в анамнезе.

Одновременный прием блокаторов альфа-адренорецепторов.

##### 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).

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 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 сердечно-сосудистой системы. Сексуальная активность нежелательна у пациентов с сердечной недостаточностью, нестабильной стенокардией, перенесенным в последние 6 месяцев инфарктом миокарда или инсультом, жизнеугрожающими аритмиями, артериальной гипертензией ( $\text{АД} > 170/100$  мм рт.ст.) или гипотензией ( $\text{АД} < 90/50$  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) у пациентов, получавших силденафил, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

#### *Сердечно-сосудистые осложнения*

В ходе постмаркетингового применения силденафила для лечения эректильной дисфункции сообщалось о таких нежелательных реакциях, 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 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, и 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.

#### *Артериальная 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 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 отверстия 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 альфа-адреноблокаторов может привести к симптоматической артериальной гипотензии у отдельных чувствительных пациентов, силденафил следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим альфа-адреноблокаторы (см. раздел 4.5.).

Чтобы свести к минимуму риск развития постуральной гипотензии у пациентов, принимающих  $\alpha$ -адреноблокаторы, прием силденафила следует начинать только после достижения стабилизации показателей гемодинамики у пациентов. Следует также

рассмотреть целесообразность снижения начальной дозы силденафила (см. раздел 4.2.).

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, 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 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 > 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 функции фосфодиэстераз сетчатки глаза. Сведения о безопасности применения силденафила у пациентов с пигментным ретинитом отсутствуют, поэтому у таких пациентов не следует применять силденафил (см. раздел 4.3.).

#### *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 силденафил у этих пациентов следует применять 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 применения силденафила совместно с другими ингибиторами ФДЭ5 или другими препаратами для лечения легочной артериальной гипертензии, содержащими силденафил (например Ревацио), или другими средствами лечения нарушений эрекции не изучались, поэтому применение подобных комбинаций не рекомендуется (см. раздел 4.3.).

### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

#### *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 уменьшить клиренс силденафила, а индукторы, соответственно, увеличить клиренс силденафила. Отмечено снижение клиренса силденафила при одновременном применении ингибиторов изофермента цитохрома CYP3A4 (кетоконазол, эритромицин, циметидин).

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 100 мг силденафила совместно с эритромицином (по 500 мг/сутки 2 раза в день в течение 5 дней), умеренным ингибитором изофермента цитохрома CYP3A4, на фоне достижения постоянной концентрации эритромицина в крови приводит к увеличению AUC силденафила на 182 %. При совместном приеме силденафила (однократно 100 мг) и саквинавира (1200 мг/день 3 раза в день), ингибитора ВИЧ-протеазы и изофермента цитохрома CYP3A4, на фоне достижения



постоянной концентрации саквинавира в крови  $C_{\max}$  силденафила повышалась на 140 %, а AUC увеличилась на 210 %. Силденафил не оказывает влияния на фармакокинетику саквинавира. Более сильные ингибиторы изофермента цитохрома CYP3A4, такие как кетоконазол и итраконазол, могут вызвать и более сильные изменения фармакокинетики силденафила.

Одновременное применение силденафила (однократно 100 мг) и ритонавира (по 500 мг 2 раза в сутки), ингибитора ВИЧ-протеазы и сильного ингибитора цитохрома P450, на фоне достижения постоянной концентрации ритонавира в крови приводит к увеличению  $C_{\max}$  силденафила на 300 % (в 4 раза), а AUC на 1000 % (в 11 раз). Через 24 часа концентрация силденафила в плазме крови составляет 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 влияет на фармакокинетику ритонавира. Учитывая эти данные, одновременный прием ритонавира и силденафила не рекомендуется. В любом случае максимальная доза силденафила ни при каких обстоятельствах не должна превышать 25 мг в течение 48 часов.

Если силденафил принимают в рекомендуемых дозах пациенты, получающие одновременно сильные ингибиторы изофермента цитохрома 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.

В исследованиях с участием здоровых добровольцев при одновременном применении антагониста эндотелиновых рецепторов, бозентана (индуктор изоферментов 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. Силденафил увеличивал AUC и  $C_{\max}$  бозентана на 49,8 % и 42 %, соответственно. Предполагается, что одновременное применение силденафила с мощными индукторами изофермента CYP3A4, такими как рифампицин, может приводить к большему снижению концентрации силденафила в плазме крови.

Ингибиторы изофермента цитохрома CYP2C9 (толбутамид, варфарин), изофермента цитохрома CYP2D6 (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты), тиазидные и тиазидоподобные диуретики, ингибиторы АПФ и антагонисты кальция не оказывают влияния на фармакокинетику силденафила – азитромицин (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.

#### *Влияние силденафила на другие лекарственные препараты*

Силденафил является слабым ингибитором изоферментов цитохрома  $P_{450}$  – 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 ( $IK_{50} > 150$  мкмоль). При приеме силденафила в рекомендуемых дозах его  $C_{max}$  составляет около 1 мкмоль, поэтому маловероятно, что силденафил может повлиять на клиренс субстратов этих изоферментов.

Силденафил усиливает антигипертензивное действие нитратов как при длительном применении последних, так и при их назначении по острым показаниям. В связи с этим, применение силденафила в сочетании с нитратами и донаторами NO противопоказано.

При одновременном приеме альфа-адреноблокатора доксазозина (4 мг и 8 мг) и силденафила (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  $\alpha$ -адреноблокаторы, одновременное применение силденафила может привести к симптоматической гипотензии.

**Признаков значительного взаимодействия с толбутамидом (250 мг) или варфарином (40 мг), которые метаболизируются изоферментом цитохрома CYP2D9, не выявлено.**

Силденафил (100 мг) не оказывает влияния на фармакокинетику ингибитора ВИЧ-протеазы саквинавира, являющегося субстратом изофермента цитохрома CYP3A4, при его постоянном уровне в крови.

Одновременное применение силденафила в равновесном состоянии (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 %, соответственно.

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

Силденафил (50 мг) не усиливает антигипертензивное действие алкоголя у здоровых добровольцев при максимальной концентрации алкоголя в крови в среднем 0,08 % (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 8 мм рт.ст. (систолического) и 7 мм рт.ст. (диастолического).

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

#### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

По зарегистрированному показанию препарат не предназначен для применения у женщин.

#### **4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

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

Наиболее частыми нежелательными реакциями при применении силденафила были головная боль и «приливы». Как правило, нежелательные реакции бывают легкой или средней степени тяжести и носят преходящий характер. Частота некоторых нежелательных реакций является дозозависимой.

Возможные нежелательные реакции на фоне приема силденафила распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ:

##### Резюме нежелательных реакций:

Частота нежелательных реакций представлена по следующей классификации: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10\,000$  и  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10\,000$ ), частота неизвестна (частота не может быть оценена по имеющимся данным).

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

**Нарушения со стороны органа зрения:** часто – затуманенное зрение, нарушение зрения, цианопсия; нечасто – боль в глазах, фотофобия, фотопсия, хроматопсия, покраснение слизистой оболочки глаз/инъецированность склер, изменение яркости световосприятия,

мигриаз, 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 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, отслойка стекловидного тела/витреоретинальная тракция.

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

**Нарушения со стороны сердца:** *нечасто* – тахикардия, ощущение сердцебиения, снижение АД, увеличение частоты сердечных сокращений, нестабильная стенокардия, атриовентрикулярная блокада, инфаркт миокарда, тромбоз сосудов головного мозга, остановка сердца, сердечная недостаточность, отклонения на ЭКГ, кардиомиопатия; *редко* – фибрилляция предсердий, внезапная сердечная смерть\*, желудочковая аритмия\*.

**Нарушения со стороны сосудов:** *часто* – «приливы».

**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 дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:** *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 скелетно-мышечной и соединительной ткани:** *часто* – боль в спине; *нечасто* – миалгия, боль в конечностях, артрит, артроз, разрыв сухожилий, теносиновит, боль в костях, миастения, синовит.

**Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:** *нечасто* – цистит, никтурия, недержание мочи, гематурия.

**Нарушения со стороны половых органов и грудной железы:** *нечасто* – увеличение молочных желез, нарушение эякуляции, отек гениталий, аноргазмия, гематоспермия, повреждение тканей полового члена; *редко* – длительная эрекция и/или приапизм, кровотечение из полового члена.

**Нарушения со стороны 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\*, повторные судороги\*, обморок, нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака.

**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).

**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.

\* нежелательные реакции, выявленные вовремя пострегистрационных исследований.

#### *Сердечно-сосудистые осложнения*

В ходе постмаркетингового применения силденафила для лечения эректильной дисфункции сообщалось о таких нежелательных реакциях, 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 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, и 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 неартериитной передней ишемической нейропатии 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 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 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.

При использовании силденафила в дозах, превышающих рекомендуемые, нежелательные реакции были сходными с отмеченными выше, но обычно встречались чаще.

### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефоны: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Факс: +7 (495) 698-15-73

E-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

#### 4.9. Передозировка

*Симптомы:* при однократном приеме силденафила в дозе до 800 мг нежелательные реакции были такими же, как и при приеме препарата в более низких дозах, но встречались чаще. Применение дозы 200 мг не приводило к повышению эффективности препарата, однако частота нежелательных реакций (головная боль, «приливы», головокружение, диспепсия, заложенность носа, нарушение зрения) увеличивалась.

*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, фармакодинамические эффекты

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

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 человека, но усиливает эффект NO 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.



## Клинические данные

### *Эффективность*

Эффективность силденафила, определенная как способность достигать и поддерживать эрекцию, достаточную для удовлетворительного полового акта, была продемонстрирована во всех проведенных исследованиях и была подтверждена в долгосрочных исследованиях продолжительностью 1 год. В исследованиях с применением фиксированной дозы соотношение пациентов, сообщивших, что терапия улучшила их эрекцию, составляло: 62 % (доза силденафила 25 мг), 74 % (доза силденафила 50 мг) и 82 % (доза силденафила 100 мг), по сравнению с 25 % в группе плацебо. Анализ международного индекса эректильной функции показал, что дополнительно к улучшению эрекции лечение силденафилом также повышало качество оргазма, позволяло достичь удовлетворения от полового акта и общего удовлетворения.

Согласно обобщенным данным, среди пациентов, сообщивших об улучшении эрекции 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 выраженный, но также преходящий эффект на артериальное давление (АД) отмечался у пациентов, принимавших нитраты (см. разделы 4.3. и 4.5.). В исследовании гемодинамического эффекта силденафила в однократной дозе 100 мг у 14 пациентов с тяжелой ишемической болезнью сердца (ИБС) (более чем у 70 % пациентов был стеноз по крайней мере одной коронарной артерии), систолическое и диастолическое давление в состоянии покоя уменьшалось на 7 % и 6 %, соответственно, а легочное систолическое давление снижалось на 9 %. Силденафил не влиял на сердечный выброс и не нарушал кровоток в стенозированных коронарных артериях, а также приводил к увеличению (примерно на 13 %) аденозин-индуцированного коронарного потока как в стенозированных, так и в интактных коронарных артериях.

### *Исследования зрительных нарушений*

У некоторых пациентов через 1 час после приема силденафила в дозе 100 мг с помощью теста Фарнsworth-Манселла 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.

## 5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика силденафила в рекомендуемом диапазоне доз носит линейный характер.

### Абсорбция

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

### Распределение

Объем распределения силденафила в равновесном состоянии составляет в среднем 105 л.

Связь силденафила и его основного циркулирующего N-деметильного метаболита с белками плазмы крови составляет около 96 % и не зависит от общей концентрации препарата.

Менее 0,0002 % дозы силденафила (в среднем 188 нг) обнаружено в сперме через 90 мин после приема препарата.

### Биотрансформация

Силденафил метаболизируется главным образом в печени под действием изоферментов системы цитохрома P450: CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (дополнительный путь).

Основной циркулирующий активный метаболит, образующийся в результате N-деметилирования силденафила, подвергается дальнейшему метаболизму. Селективность действия этого метаболита в отношении ФДЭ 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; период его полувыведения ( $T_{1/2}$ ) составляет около 4 ч.

### Элиминация

Общий клиренс силденафила составляет 41 л/час, а конечный  $T_{1/2}$  – 3–5 ч. После приема внутрь, так же как после внутривенного введения, силденафил выводится в виде метаболитов в основном через кишечник (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 примерно на 40 % выше, чем у молодых (18–45 лет). Возраст не оказывает клинически значимого влияния на частоту развития нежелательных реакций.

##### *Нарушения функции почек*

У пациентов с печеночной 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 почечной недостаточности тяжелой степени (КК < 30 мл/мин) клиренс силденафила снижается, что приводит к примерно двукратному увеличению значения AUC (100 %) и  $C_{max}$  (88 %), по сравнению с таковыми показателями при нормальной функции почек у пациентов той же возрастной группы.

##### *Печеночная недостаточность легкой и средней степени тяжести*

У пациентов с циррозом печени (классы 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 (класс С по классификации Чайлд-Пью) не изучалась.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

Целлюлоза микрокристаллическая 101,

целлюлоза микрокристаллическая 200,

повидон К30,

кальция гидрофосфат дигидрат,

кроскармеллоза натрия,

магния стеарат;

#### Состав оболочки

Опадрай OY-LS-20921 голубой  
гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза),  
лактозы моногидрат,  
титана диоксид (E171),  
триацетин,  
алюминиевый лак на основе красителя индигокармин;  
Опадрай YS-2-19114-A прозрачный  
гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза),  
триацетин.

#### **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 в оригинальной упаковке (в пачке).

#### **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 1, 2, 4, 7, или 10 таблеток в блистер из комбинированного материала ПВХ/ПЭП/ПХТФЭ или ПВХ/ПХТФЭ/ПВХ, или ПВХ/ПВДХ, или ПВХ/ПВДХ/ПВХ и фольги алюминиевой.  
По 1, 2, 3, 4 блистера по 1, 2, 4 таблетки или 1, 2 блистера по 7, 10 таблеток вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

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

Нет особых требований к утилизации.

### **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Россия

АО «Биоком»

355016, Ставропольский край, г. Ставрополь, Чапаевский проезд, д. 54.

Телефон: +7 (495) 646-28-68.

e-mail: info@binnopharmgroup.ru

#### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения:**

*Претензии потребителей направлять по адресу:*

Россия

АО «Биоком»

355016, Ставропольский край, г. Ставрополь, Чапаевский проезд, д. 54.

Телефон: +7 (495) 646-28-68.

e-mail: info@binnopharmgroup.ru

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

## **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

## **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата Силденафил доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org>.