

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

Силденафил, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: силденафил.

Каждая таблетка содержит 20 мг силденафила (в виде цитрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

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

Препарат Силденафил показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет для лечения легочной гипертензии (ЛГ).

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Силденафил – 20 мг 3 раза в сутки с интервалом 6-8 часов независимо от приема пищи.

Максимальная рекомендуемая доза составляет 60 мг.

Особые группы пациентов*Пациенты пожилого возраста*

Для пациентов пожилого возраста коррекции дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы не требуется, однако при плохой переносимости препарата дозу снижают до 20 мг 2 раза в сутки.

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекция дозы у пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени (5-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) не требуется, однако при плохой переносимости препарата дозу снижают до 20 мг 2 раза в сутки. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) применение препарата не исследовалось (см. раздел 4.3).

Пациенты, принимающие другие лекарственные препараты

Сочетанное применение силденафила и эпопростенола рассматривается в разделах 5.1 и 4.8. Контролируемые исследования по оценке эффективности и безопасности применения силденафила в сочетании с другими препаратами (бозентан, илопрост), для лечения легочной гипертензии не проводились. Комбинированную терапию препаратом Силденафил с указанными препаратами следует проводить с осторожностью, возможно, может потребоваться коррекция дозы силденафила. Тем не менее, нет данных о необходимости повышения дозы силденафила при одновременном применении с бозентаном (см. раздел 4.4).

Эффективность и безопасность применения силденафила в сочетании с другими ингибиторами ФДЭ5 у пациентов с легочной артериальной гипертензией не изучена. Одновременное применение силденафила с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол, ритонавир) не рекомендуется. Однако в случае необходимости такого сочетания, дозу препарата Силденафил следует уменьшить до 20 мг 2 раза в сутки у пациентов, которые уже получают такие ингибиторы изофермента CYP3A4, как эритромицин и саквинавир. При необходимости одновременного применения с более мощными умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4, такими как кларитромицин, телитромицин и нефазодон, дозу препарата Силденафил следует уменьшить до 20 мг 1 раз в сутки.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Силденафил у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены.

Силденафил противопоказан у детей в возрасте от 0 до 18 лет (см. раздел 4.3).

Способ применения

Внутрь.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к силденафилу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- веноокклюзионная болезнь легких;
- одновременное применение с донаторами оксида азота или нитратами в любой форме;
- одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, в том числе кетоконазолом, итраконазолом и ритонавиром (см. раздел 4.5);
- одновременное применение с ингибиторами ФДЭ5, включая силденафил, гипотензивными средствами – стимуляторами гуанилатциклазы, такими как риоцигуат, так как это может приводить к симптоматической артериальной гипотензии;
- потеря зрения в одном глазу вследствие передней неартериитной ишемической невропатии зрительного нерва, наследственные дегенеративные заболевания сетчатой оболочки глаза (пигментный ретинит);
- тяжелое нарушение функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью);
- инсульт или инфаркт миокарда в анамнезе;
- тяжелая артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление (АД) менее 90 мм рт. ст., диастолическое АД менее 50 мм рт. ст.);
- возраст до 18 лет (исследования эффективности и безопасности не проводились).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью:

- I или IV функциональные классы легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) (эффективность и безопасность не установлены);
- анатомическая деформация полового члена (ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони) и заболевания, предрасполагающие к развитию приапизма (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкоз);
- заболевания, сопровождающиеся кровотечением, или обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки;
- сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, жизнеугрожающие аритмии, артериальная гипертензия (АД >170/100 мм рт. ст.), обструкция выходного тракта левого желудочка (стеноз аорты, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), редко встречающийся синдром множественной системной

атрофии, проявляющийся тяжелым нарушением регуляции АД со стороны вегетативной нервной системы, гиповолемия;

- передняя неартериитная ишемическая невропатия зрительного нерва в анамнезе;
- одновременное применение с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (в том числе эритромицином, саквинавиром, кларитромицином, телитромицином и нефазодоном) и α -адреноблокаторами;
- одновременное применение с индукторами изофермента CYP3A4.

Особые указания

Эффективность и безопасность применения препарата Силденафил у пациентов с тяжелой легочной гипертензией (функциональный класс IV) не доказана. В случае ухудшения состояния пациента на фоне терапии препаратом Силденафил следует рассмотреть возможность перехода на терапию, применяемую для лечения данной стадии легочной гипертензии (например, эпопростенолом). При совместном применении препарата Силденафил с бозентаном или другими индукторами изофермента CYP3A4 может потребоваться коррекция дозы (см. раздел 4.2).

Соотношение польза/риск силденафила у пациентов с легочной гипертензией I функционального класса не установлено. Исследования по применению силденафила в лечении вторичной легочной гипертензии, за исключением легочной гипертензии, связанной с заболеваниями соединительной ткани, и резидуальной легочной гипертензии, не проводились.

Артериальная гипотензия

Препарат Силденафил оказывает системное вазодилатирующее действие, приводящее к небольшому транзиторному снижению АД. До назначения препарата необходимо внимательно оценить риск возможных нежелательных проявлений вазодилатирующего эффекта у пациентов с артериальной гипотензией (АД <90/50 мм рт.ст. в состоянии покоя), гиповолемией, тяжелой 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 препарата Силденафил и α -адреноблокаторов может привести к развитию симптоматической артериальной гипотензии у чувствительных пациентов, препарат Силденафил следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим α -адреноблокаторы. Чтобы свести к минимуму риск развития постуральной гипотензии у пациентов, принимающих α -адреноблокаторы, начинать принимать препарат

Силденафил следует только после того, как будет достигнута стабилизация показателей гемодинамики у этих пациентов. Врач должен проинформировать пациентов о том, какие действия следует предпринять в случае появления симптомов постуральной гипотензии.

Сердечно-сосудистые осложнения

В ходе постмаркетингового применения силденафила для лечения эректильной дисфункции сообщалось о таких нежелательных явлениях, как серьезные 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 факторами или иными причинами.

Зрительные нарушения

Были отмечены редкие случаи развития передней неартериитной ишемической невропатии зрительного нерва как причины ухудшения или потери зрения на фоне применения всех ингибиторов ФДЭ5, включая силденафил. Большинство этих пациентов имели факторы риска, такие как экскавация (углубление) диска зрительного нерва, возраст старше 50 лет, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, гиперлипидемия и курение. В случае внезапной потери зрения пациентам следует немедленно прекратить прием препарата Силденафил и обратиться за медицинской помощью.

У пациентов, у которых ранее отмечались случаи передней неартериитной ишемической невропатии зрительного нерва, отмечается повышенный риск развития данного заболевания. В связи с этим врач должен обсудить с пациентом возможные риски при применении ингибиторов ФДЭ5. У таких пациентов препарат Силденафил следует применять с осторожностью и после тщательной оценки соотношения польза-риск.

У небольшого числа пациентов с наследственным пигментным ретиinitом имеются генетически детерминированные нарушения функций фосфодиэстераз сетчатки глаза. Сведения о безопасности применения силденафила у пациентов с пигментным ретиinitом отсутствуют, поэтому применение силденафила у таких пациентов противопоказано.

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 препарата Силденафил 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 двенадцатиперстной кишки отсутствуют, поэтому препарат Силденафил у этих пациентов следует применять с осторожностью. Частота носовых кровотечений у пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), связанной с диффузными заболеваниями соединительной ткани, была выше, чем у пациентов с первичной ЛАГ. У пациентов, получавших силденафил в сочетании с антагонистом витамина К, частота носовых кровотечений была выше, чем у пациентов, не принимавших антагонист витамина К.

Анатомическая деформация полового члена и приапизм

Силденафил необходимо применять 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, лейкемия).

При длительности эрекции более 4 часов следует немедленно обратиться за медицинской помощью. В случае если не было проведено немедленное медицинское вмешательство, возможно повреждение тканей полового члена и полная потеря потенции.

Одновременное применение с бозентаном

При применении силденафила на фоне начальной терапии бозентаном не отмечалось улучшения состояния пациентов (оценка с помощью теста 6-минутной ходьбы) по сравнению с применением монотерапии бозентаном. Результаты теста 6-минутной ходьбы отличались у пациентов с первичной ЛАГ и ЛАГ, связанной с системными заболеваниями соединительной ткани. У пациентов с ЛАГ, связанной с системными заболеваниями соединительной ткани, результат одновременного применения силденафила и бозентана был хуже, чем при монотерапии бозентаном, но лучше, чем у пациентов с первичной ЛАГ, получавших монотерапию бозентаном. Таким образом, врачу следует оценивать результат терапии при одновременном применении силденафила и бозентана у пациентов с первичной ЛАГ, опираясь на свой опыт терапии ЛАГ. Одновременное применение

препарата Силденафил и бозентана у пациентов с ЛАГ, связанной с системными заболеваниями соединительной ткани, не рекомендуется.

Одновременное применение с другими ингибиторами ФДЭ5

Эффективность и безопасность одновременного применения силденафила с другими ингибиторами ФДЭ5 у пациентов с ЛАГ не изучались, поэтому применение такой комбинации не рекомендуется.

Вспомогательные вещества

Лекарственный препарат Силденафил содержит натрий. В таблетках содержится менее 1 ммоль (23 мг) натрия, то есть препарат по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействия силденафила с другими лекарственными средствами проводились на здоровых добровольцах, за исключением случаев, указанных отдельно. Данные результаты справедливы для других групп пациентов и методов введения.

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику силденафила

Исследования in vitro

Метаболизм силденафила происходит в основном под действием изоферментов цитохрома P450: изофермент CYP3A4 (основной путь) и изофермент CYP2C9 (дополнительный путь), поэтому ингибиторы этих изоферментов могут уменьшить клиренс силденафила, а индукторы – повышать его клиренс.

Исследования in vivo

В исследовании на здоровых мужчинах-добровольцах применение антагониста эндотелина бозентана, который является умеренным индуктором изоферментов CYP3A4, CYP2C9 и, возможно, CYP2C19, в равновесном состоянии (125 мг 2 раза в сутки) приводило к снижению AUC и $C_{\max}$ силденафила в равновесном состоянии (80 мг 3 раза в сутки) на 62,6 % и 55,4 % соответственно. Хотя совместный прием двух препаратов не сопровождался клинически значимыми изменениями АД в положении «лежа» и «стоя» и хорошо переносился здоровыми добровольцами, силденафил совместно с бозентаном следует применять с осторожностью.

Применение ритонавира (500 мг 2 раза в сутки), ингибитора протеазы ВИЧ и мощного ингибитора изофермента CYP3A4, в комбинации с силденафилом (100 мг однократно) приводило к увеличению $C_{\max}$ силденафила на 300 % (в 4 раза) и AUC на 1000 % (в 11 раз). Через 24 часа концентрация силденафила в плазме крови составила около 200 нг/мл против

5 нг/мл при применении только силденафила, что согласуется с информацией о выраженном эффекте ритонавира на фармакокинетику различных субстратов цитохрома P450. Одновременное применение силденафила с ритонавиром противопоказано.

Наиболее мощные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как кетоконазол и итраконазол, могут оказывать действие, сходное с действием ритонавира. Одновременное применение силденафила с кетоконазолом и итраконазолом противопоказано.

Одновременное применение саквинавира (1200 мг 3 раза в сутки), ингибитора протеазы ВИЧ и изофермента CYP3A4, с силденафилом (100 мг однократно) приводит к увеличению C_{max} силденафила на 140 % и AUC на 210 % соответственно. Силденафил не оказывал влияния на фармакокинетику саквинавира (см. раздел 4.2).

При однократном приеме силденафила в дозе 100 мг на фоне терапии эритромицином, являющимся умеренным ингибитором изофермента CYP3A4, в равновесном состоянии (500 мг 2 раза в сутки в течение 5 суток) выявлено увеличение AUC силденафила на 182 % (см. раздел 4.2).

Такие ингибиторы изофермента CYP3A4, как кларитромицин, телитромицин и нефазодон предположительно могут оказывать эффект, сходный с эффектом ритонавира. Такие ингибиторы изофермента CYP3A4, как саквинавир или эритромицин могут увеличивать AUC в 7 раз. В связи с этим при одновременном применении этих ингибиторов изофермента CYP3A4 с силденафилом следует соблюдать осторожность и корректировать дозу ингибиторов изофермента CYP3A4 (см. раздел 4.2).

У здоровых мужчин-добровольцев азитромицин (500 мг в сутки в течение 3 суток) не оказывал влияния на AUC, C_{max} , TC_{max} , константу скорости элиминации или $T_{1/2}$ силденафила и его основного циркулирующего метаболита.

Циметидин (800 мг), ингибитор цитохрома P450 и неспецифический ингибитор изофермента CYP3A4, при совместном приеме с силденафилом (50 мг) вызывал увеличение концентраций силденафила в плазме крови здоровых добровольцев на 56 %.

Однократный прием антацидов (магния гидроксида и алюминия гидроксида) не оказывал влияния на биодоступность силденафила.

Совместное применение пероральных контрацептивов (этинилэстрадиола 30 мкг и левоноргестрела 150 мкг) не оказывало влияния на фармакокинетику силденафила.

Ингибиторы изофермента CYP3A4 и β -адреноблокаторы

Установлено, что у пациентов с ЛАГ снижается клиренс силденафила приблизительно на 30 % при одновременном применении со слабыми или средними ингибиторами изофермента CYP3A4 и на 34 % при одновременном применении с β -адреноблокаторами. AUC силденафила при его применении в дозе 80 мг 3 раза в сутки была в 5 раз выше, чем

при применении силденафила в дозе 20 мг 3 раза в сутки. В исследованиях взаимодействия с ингибиторами изофермента CYP3A4, такими как саквинавир и эритромицин (исключая самые мощные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как кетоконазол, итраконазол, ритонавир) AUC силденафила в этом диапазоне концентраций увеличивалась.

Индукторы изофермента CYP3A4

Клиренс силденафила увеличивается приблизительно в 3 раза при одновременном применении со слабыми индукторами изофермента CYP3A4, что соответствует эффекту бозентана на клиренс силденафила у здоровых добровольцев. Ожидается, что одновременное применение силденафила с мощными индукторами изофермента CYP3A4 приведет к значительному снижению концентрации силденафила в плазме крови. При одновременном применении силденафила (в дозе 20 мг 3 раза в сутки) у взрослых пациентов с ЛАГ и бозентана в стабильной дозе (62,5-125 мг 2 раза в сутки) отмечалось такое же снижение экспозиции силденафила, как и при применении у здоровых добровольцев.

Влияние силденафила на фармакокинетику других лекарственных средств

Исследования in vitro

Силденафил является слабым ингибитором изоферментов CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4 системы цитохрома P450 ($IC_{50} \geq 150$ мкМ). Не ожидается, что силденафил будет оказывать влияние на соединения, являющиеся субстратами этих изоферментов, в клинически значимых концентрациях.

Исследования in vivo

Силденафил оказывает действие на систему NO/цГМФ и усиливает антигипертензивное действие нитратов. Его одновременное применение с донаторами оксида азота или нитратами в любых формах противопоказано.

При одновременном применении α -адреноблокатора доксазозина (4 мг и 8 мг) и силденафила (25 мг, 50 мг и 100 мг) у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы дополнительное снижение систолического/диастолического АД в положении «лежа» составило 7/7, 9/5 и 8/4 мм рт. ст., а в положении «стоя» – 6/6, 11/4 и 4/5 мм рт. ст. соответственно. При применении силденафила пациентами, получающими доксазозин, отмечены редкие случаи развития ортостатической гипотензии, сопровождавшейся головокружением, но не обмороком.

Применение силденафила у пациентов, принимающих α -адреноблокаторы, может привести к клинически значимой артериальной гипотензии у пациентов с лабильностью АД.

При изучении взаимодействия силденафила (100 мг) с амлодипином у пациентов с артериальной гипертензией было отмечено дополнительное снижение систолического и

диастолического АД в положении «лежа» на 8 мм рт. ст. и 7 мм рт. ст. соответственно.

Сходное снижение АД отмечалось при применении одного силденафила у здоровых добровольцев.

Признаков взаимодействия силденафила (50 мг) с толбутамидом (250 мг) или варфарином (40 мг), которые метаболизируются под действием изофермента CYP2C9, не выявлено.

Силденафил (50 мг) не вызывал дополнительного увеличения времени кровотечения, вызванного ацетилсалициловой кислотой в качестве антиагрегантного средства (150 мг).

Силденафил (50 мг) не усиливал антигипертензивное действие этанола у здоровых добровольцев при C_{max} этанола в крови 80 мг/дл.

У здоровых добровольцев силденафил в равновесном состоянии (80 мг 3 раза в сутки) вызывал увеличение AUC и C_{max} бозентана (125 мг 2 раза в сутки) на 49,8 % и 42 % соответственно.

При одновременном применении бозентана у взрослых пациентов с ЛАГ в начальной дозе 62,5-125 мг 2 раза в сутки и силденафила в дозе 20 мг 3 раза в сутки отмечается меньшее увеличение AUC бозентана по сравнению со здоровыми добровольцами, получающими силденафил в дозе 80 мг 3 раза в сутки.

Силденафил в однократной дозе 100 мг не оказывал влияния на равновесную фармакокинетику ингибиторов протеазы ВИЧ саквинавира и ритонавира, которые являются субстратами изофермента CYP3A4.

Силденафил не оказывал клинически значимого влияния на концентрацию пероральных контрацептивов в плазме крови (этинилэстрадиола 30 мкг и левоноргестрела 150 мкг).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

В опытах на животных препарат не оказывал прямого или непрямого нежелательного действия на течение беременности и развитие эмбриона/плода. Исследования на животных показали токсическое воздействие по отношению к постнатальному развитию.

Поскольку адекватные контролируемые исследования применения силденафила у беременных не проводились, применять препарат Силденафил во время беременности можно только в том случае, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли силденафил в грудное молоко. При необходимости применения препарата Силденафил грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

Доклинические исследования не показали отрицательного влияния силденафила на фертильность.

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 других побочных явлений, 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

Общая частота прекращения лечения силденафилом в рекомендуемой дозе 20 мг 3 раза в сутки была низкой и не отличалась от таковой в группе плацебо (2,9 %).

В плацебо-контролируемом исследовании изучали эффект адъювантной терапии силденафилом как дополнения к внутривенному введению эпопростенола. 134 пациента с ЛАГ получали силденафил в суточных дозах от 20 мг до 80 мг 3 раза в сутки и эпопростенол, и 131 пациент получал плацебо и эпопростенол. Продолжительность лечения составила 16 недель. Общая частота прекращения терапии из-за неблагоприятных событий в группе силденафил/эпопростенол составляла 5,2 % по сравнению с 10,7 % в группе плацебо/эпопростенол.

Резюме нежелательных реакций

Классификация частоты развития нежелательных реакций согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ):

очень часто $\geq 1/10$;

часто $\geq 1/100$, но $< 1/10$;

нечасто $\geq 1/1000$, но $< 1/100$;

редко $\geq 1/10000$, но $< 1/1000$;

очень редко $< 1/10000$;

частота неизвестна – на основании имеющихся данных оценить невозможно.

Инфекции и инвазии:

часто – воспаление подкожной клетчатки, грипп, неуточненный синусит.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

часто – неуточненная анемия.

Нарушения метаболизма и питания:

часто – задержка жидкости (отеки).

Психические нарушения:

часто – бессонница, тревога.

Нарушения со стороны нервной системы:

очень часто – головная боль;

часто – тремор, парестезия, неуточненное чувство жжения, гипестезия;

редко – нарушение мозгового кровообращения*, транзиторная ишемическая атака*;

частота неизвестна – мигрень.

Нарушения со стороны органа зрения:

часто – кровоизлияние в сетчатую оболочку глаза, неуточненные нарушения зрения, затуманенное зрение, фотофобия, хроматопсия, цианопсия, воспаление глаз, покраснение глаз;

редко – снижение остроты зрения, диплопия, нарушение чувствительности глаза.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:

часто – вертиго;

нечасто – звон в ушах*;

частота неизвестна – внезапная глухота.

Нарушения со стороны сосудов:

очень часто – гиперемия (покраснение кожи лица);

нечасто – повышение АД*;

частота неизвестна – снижение АД.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

часто – неуточненный бронхит, носовое кровотечение, неуточненный ринит, кашель, заложенность носа.

Желудочно-кишечные нарушения:

очень часто – диарея, диспепсия;

часто – неуточненный гастрит, неуточненный гастроэнтерит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, геморрой, вздутие живота, сухость слизистой оболочки полости рта.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

часто – алопеция, эритема, повышенное потоотделение в ночное время суток;

частота неизвестна – кожная сыпь.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

очень часто – боль в конечностях;

часто – миалгия, боль в спине.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

часто – гинекомастия, гемоспермия;

редко – кровотечение из полового члена;

частота неизвестна – приапизм, длительная эрекция.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

часто – лихорадка.

*- данные нежелательные явления были зарегистрированы при применении лекарственных препаратов силденафила в дозировках 25 мг, 50 мг и 100 мг для лечения эректильной дисфункции.

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: 8 (800) 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

4.9. Передозировка

Симптомы

Головная боль, «приливы» крови к коже лица, головокружение, диспепсия, заложенность носа, нарушение со стороны органа зрения.

Лечение

Симптоматическое. Гемодиализ неэффективен (силденафил активно связывается с белками плазмы крови).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: G04BE03

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Силденафил – мощный селективный ингибитор циклогуанозинмонофосфат (цГМФ) – специфической фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ5). Поскольку ФДЭ5, ответственная за распад цГМФ, содержится не только в кавернозном теле полового члена, но и в сосудах легких, силденафил, являясь ингибитором этого фермента, увеличивает содержание цГМФ в гладкомышечных клетках легочных сосудов и вызывает их расслабление. У пациентов с легочной гипертензией прием силденафила приводит к расширению сосудов легких и, в меньшей степени, других сосудов.

Силденафил селективен в отношении ФДЭ5 *in vitro*. Его активность в отношении ФДЭ5 превосходит активность в отношении других известных изоферментов фосфодиэстеразы: ФДЭ6, участвующей в передаче светового сигнала в сетчатой оболочке глаза – в 10 раз; ФДЭ1 – в 80 раз; ФДЭ2, ФДЭ4, ФДЭ7 – ФДЭ11 – более чем в 700 раз. Активность силденафила в отношении ФДЭ5 более чем в 4000 раз превосходит его активность в отношении ФДЭ3, цАМФ-специфической фосфодиэстеразы, участвующей в сокращении сердца.

Силденафил вызывает небольшое и преходящее снижение АД, которое в большинстве случаев не сопровождается клиническими симптомами. После приема силденафила внутрь в дозе 100 мг максимальное снижение систолического и диастолического АД в положении лежа составило в среднем 8,3 мм рт. ст. и 5,3 мм рт. ст. соответственно. После приема силденафила в дозе 80 мг 3 раза в сутки у здоровых мужчин-добровольцев отмечалось максимальное снижение систолического и диастолического АД в положении лежа в среднем на 9,0 мм рт. ст. и 8,4 мм рт. ст., соответственно.

После приема силденафила в дозе 80 мг 3 раза в сутки у пациентов с системной артериальной гипертензией систолическое и диастолическое АД снижалось в среднем на 9,4 мм рт.ст. и 9,1 мм рт.ст., соответственно.

У пациентов с ЛГ, получавших силденафил в дозе 80 мг 3 раза в сутки, снижение АД было менее выраженным: систолическое и диастолическое АД снижалось на 2 мм рт.ст.

При однократном приеме внутрь в дозах до 100 мг здоровыми добровольцами силденафил не оказывал существенного влияния на показатели электрокардиограммы (ЭКГ). При

применении препарата в дозе 80 мг 3 раза в сутки у пациентов с ЛГ клинически значимые изменения ЭКГ не выявлялись.

При изучении гемодинамических эффектов силденафила при однократном приеме внутрь в дозе 100 мг у 14 пациентов с тяжелым коронарным атеросклерозом (стеноз, по крайней мере, одной коронарной артерии более 70 %) среднее систолическое и диастолическое АД в покое снизилось на 7 % и 6 %, соответственно, по сравнению с исходным уровнем. Систолическое давление в легочной артерии снижалось в среднем на 9 %. Силденафил не влиял на сердечный выброс и не ухудшал кровоток в стенозированных коронарных артериях.

У некоторых пациентов через 1 час после приема силденафила в дозе 100 мг с помощью теста Фансворса-Мунселя 100 выявлено легкое и преходящее нарушение способности цветовосприятия (синего/зеленого цветов); через 2 часа после приема препарата эти изменения исчезали. Считается, что нарушение цветового зрения вызывается ингибированием ФДЭ6, участвующей в процессе передачи света в сетчатой оболочке глаза. Силденафил не оказывает влияния на остроту зрения, восприятие контрастности, данные электроретинографии, внутриглазное давление или диаметр зрачка. У пациентов с подтвержденной начальной возрастной дегенерацией макулы силденафил при однократном приеме в дозе 100 мг не вызывал существенных изменений зрительных функций, в частности, остроты зрения, оцениваемой с помощью решетки Амслер, способности различать цвета светофора, оцениваемые методом периметрии Хамфри, и преходящих нарушений зрительных функций, оцениваемых с помощью метода фотостресса.

Эффективность у взрослых пациентов с ЛГ

Исследовали эффективность силденафила у 278 пациентов с первичной ЛГ (63 %), ЛГ, ассоциировавшейся с системными заболеваниями соединительной ткани (30 %), и ЛГ, развившейся после хирургического лечения врожденных пороков сердца (7 %). У большинства пациентов имелся II (107; 39 %) или III (160; 58 %) функциональный класс ЛГ по классификации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), реже определялись I (1; 0,4 %) или IV (9; 3 %) функциональные классы. Пациентов с фракцией выброса левого желудочка менее 45 % или фракцией укорочения размера левого желудочка менее 0,2 в исследование не включали, так же, как и пациентов, для которых оказалась неэффективной терапия бозентаном. Силденафил в дозах 20 мг, 40 мг или 80 мг применяли вместе со стандартной терапией (пациенты контрольной группы получали плацебо). Первичной конечной точкой было повышение толерантности к физической нагрузке по тесту 6-минутной ходьбы через 12 недель после начала лечения. Во всех трех группах пациентов, получавших силденафил в разных дозах, она достоверно увеличивалась по сравнению с

плацебо. Увеличение пройденной дистанции (с поправкой на плацебо) составило 45 м, 46 м и 50 м у пациентов, получавших силденафил в дозах 20 мг, 40 мг и 80 мг, соответственно. Достоверных различий между группами пациентов, принимавших силденафил, не выявлено.

Улучшение в результатах теста 6-минутной ходьбы отмечалось после 4 недель терапии. Данный эффект сохранялся на 8-й и 12-й неделях терапии. Средний терапевтический эффект последовательно наблюдался в результатах теста 6-минутной ходьбы во всех группах силденафила по сравнению с плацебо в популяциях пациентов, специально отобранных по следующим признакам: демографическим, географическим и по особенностям заболевания. Базовые параметры (тест ходьбы и гемодинамика) и эффекты, в основном, были схожими в группах пациентов с ЛГ различных функциональных классов по ВОЗ и различных этиологий.

Статистически значимое повышение результатов теста 6-минутной ходьбы наблюдалось в группе пациентов, получавших 20 мг силденафила. Для пациентов с ЛГ функциональных классов II и III улучшение результатов теста 6-минутной ходьбы, скорректированные по плацебо, составляет 49 м и 45 м соответственно.

У пациентов, получавших силденафил во всех дозах, среднее давление в легочной артерии достоверно снижалось по сравнению с плацебо. У пациентов, получавших силденафил в дозах 20 мг, 40 мг и 80 мг, снижение давления в легочной артерии с поправкой на эффект плацебо составило: 2,7 мм рт. ст., 3,0 мм рт. ст. и 5,1 мм рт. ст. соответственно. Кроме того, выявлялось улучшение следующих показателей: сопротивление легочных сосудов, давление в правом предсердии и сердечный выброс. Изменения частоты сердечных сокращений и системного АД были незначительными. Степень снижения сопротивления легочных сосудов превосходила степень снижения периферического сосудистого сопротивления. У пациентов, получавших силденафил, выявили тенденцию к улучшению клинического течения заболевания, в частности снижение частоты госпитализаций по поводу ЛГ. Доля пациентов, состояние которых улучшилось, по крайней мере, на один функциональный класс по классификации ВОЗ в течение 12 недель в группах силденафила была выше (28 %, 36 % и 42 % пациентов, получавших силденафил в дозах 20 мг, 40 мг и 80 мг соответственно), чем в группе плацебо (7 %). Кроме того, лечение силденафилом по сравнению с плацебо приводило к улучшению качества жизни, особенно по показателям физической активности, и тенденции к улучшению индекса одышки Борга. Процент пациентов, которым к стандартной терапии пришлось добавить препарат еще одного класса, в группе плацебо был выше (20 %), чем в группах пациентов, получавших силденафил в дозах 20 мг (13 %), 40 мг (16 %) и 80 мг (10 %).

Информация по долгосрочной выживаемости

В продленном исследовании было установлено, что силденафил повышает выживаемость пациентов с ЛГ.

Эффективность у взрослых пациентов с ЛГ при совместном применении с эпопростенолом

Эффективность силденафила изучали у 267 пациентов со стабильным течением ЛГ на фоне внутривенного введения эпопростенола. В исследование включали пациентов с первичной ЛГ и ЛГ, ассоциировавшейся с системными заболеваниями соединительной ткани.

Пациенты были рандомизированы на группы плацебо и силденафила (с фиксированным подбором доз, начиная с дозы 20 мг, до 40 мг и затем 80 мг, 3 раза в сутки) при комбинированной терапии с внутривенным введением эпопростенола. Первичной конечной точкой было повышение толерантности к физической нагрузке по тесту 6 - минутной ходьбы через 16 недель после начала лечения. Увеличение пройденной дистанции в группе силденафила составило 30,1 м против 4,1 м в группе плацебо. У пациентов, принимавших силденафил, среднее давление в легочной артерии достоверно снижалось на 3,9 мм рт. ст. по сравнению с группой плацебо.

Клинические исходы

Терапия силденафилом значительно увеличивала время до клинического ухудшения ЛГ по сравнению с плацебо. По оценке Каплана-Майера, у пациентов, получающих плацебо, риск развития ухудшения был в три раза выше (пропорция пациентов с ухудшением в группе плацебо составила 0,187 (0,12-0,26), а в группе лечения силденафилом – 0,062 (0,02 – 0,10), доверительный интервал 95 %). Период времени до клинического ухудшения определялся как время от рандомизации пациентов до первых признаков ухудшения (летальный исход, трансплантация легкого, инициирование терапии бозентаном или изменение дозы эпопростенола из-за клинического ухудшения). У 23 пациентов из группы плацебо отмечали признаки клинического ухудшения (17,6 %), в то время как в группе силденафила ухудшение отмечалось у 8 пациентов (6 %).

У пациентов с первичной ЛГ отмечали среднее отклонение в тесте 6-минутной ходьбы: при одновременном применении с силденафилом – 26,39 м, при применении с плацебо – 11,84 м. У пациентов с ЛГ, связанной с системными заболеваниями соединительной ткани – 18,32 м и 17,5 м соответственно.

Эффективность и безопасность применения силденафила у взрослых пациентов с ЛГ (при одновременном применении с бозентаном)

В целом, профиль побочных эффектов в двух группах (одновременное применение силденафила и бозентана и монотерапия бозентаном) был одинаковый и соответствовал

профилю побочных эффектов при применении силденафила.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Силденафил быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте после приема внутрь. Абсолютная биодоступность в среднем составляет около 41 % (от 25 % до 63 %). Максимальная концентрация силденафила в плазме крови ($C_{\max}$) достигается через 30 – 120 мин (в среднем – через 60 мин) после приема внутрь натощак. После приема силденафила 3 раза в сутки в диапазоне доз от 20 мг до 40 мг площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) и $C_{\max}$ увеличиваются пропорционально дозе. При приеме силденафила в дозе 80 мг 3 раза в сутки его концентрация в плазме крови увеличивается нелинейно. При одновременном приеме с пищей скорость всасывания силденафила снижается. При одновременном приеме с жирной пищей время достижения максимальной концентрации ($TC_{\max}$) увеличивается на 60 мин, а $C_{\max}$ уменьшается в среднем на 29 %, однако степень всасывания существенно не изменяется (AUC снижается на 11 %).

Распределение

Объем распределения силденафила в равновесном состоянии составляет в среднем 105 л. После приема внутрь силденафила в дозе 20 мг 3 раза в сутки максимальная концентрация силденафила в плазме крови в равновесном состоянии составляет около 113 нг/мл. Связь силденафила и его основного циркулирующего N-деметильного метаболита с белками плазмы крови составляет около 96 % и не зависит от общей концентрации силденафила. Через 90 мин после приема силденафила в сперме здоровых добровольцев обнаружено менее 0,0002 % дозы силденафила (в среднем 188 нг).

Биотрансформация

Силденафил метаболизируется, главным образом, в печени под действием микросомальных изоферментов цитохрома P450: изофермент CYP3A4 (основной путь) и изофермент CYP2C9 (дополнительный путь). Основной циркулирующий активный метаболит образуется в результате N-деметилирования силденафила. Селективность действия этого метаболита на ФДЭ сопоставима с таковой силденафила, а его активность в отношении ФДЭ5 *in vitro* составляет около 50 % активности силденафила. Концентрация метаболита в плазме крови составляет около 40 % от концентрации силденафила. N-деметильный метаболит подвергается дальнейшему метаболизму; конечный период его полувыведения ($T_{1/2}$) составляет около 4 часов. У пациентов с ЛАГ соотношение концентраций N-деметильного метаболита и силденафила выше. Концентрация N-деметильного метаболита в плазме крови составляет около 72 % от таковой силденафила (20 мг 3 раза в

сутки). Вклад метаболита в фармакологическую активность силденафила составляет 36 %, его вклад в клинический эффект препарата неизвестен.

Элиминация

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

Почечная недостаточность

При легкой и умеренной степени почечной недостаточности (клиренс креатинина (КК) 30–80 мл/мин) фармакокинетика силденафила после однократного приема внутрь в дозе 50 мг не изменяется. При тяжелой почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин) клиренс силденафила снижается, что приводит к увеличению AUC на 100 % и C_{max} на 88 % по сравнению с показателями при нормальной функции почек у пациентов той же возрастной группы. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью AUC и C_{max} N-деметильного метаболита выше на 200 % и 79 % соответственно, чем у пациентов с нормальной функцией почек.

Печеночная недостаточность

У добровольцев с нарушениями функции печени легкой или средней степени (5–9 баллов по шкале Чайлд-Пью), клиренс силденафила снижается, что приводит к повышению AUC (85 %) и C_{max} (47 %) по сравнению с показателями при нормальной функции печени у пациентов той же возрастной группы. Фармакокинетика силденафила у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) не изучалась.

Лица пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста (65 лет и старше) клиренс силденафила снижен, а концентрация свободного силденафила и его активного N-деметильного метаболита в плазме крови примерно на 90 % выше, чем у пациентов более молодого возраста (18–45 лет). Поскольку связывание силденафила с белками плазмы крови зависит от возраста пациента, концентрация свободного силденафила в плазме крови у пациентов пожилого возраста выше примерно на 40 %.

Популяционная фармакокинетика

При изучении фармакокинетики силденафила у пациентов с ЛАГ в популяционную фармакокинетическую модель включили возраст, пол, расовую принадлежность, показатели функции почек и печени. Данные, которые использовали для популяционного анализа, включали в себя широкий спектр демографических и лабораторных параметров, связанных с состоянием функции печени и почек. Демографические показатели, а также

параметры функции печени или почек не оказывали статистически значимого влияния на фармакокинетику силденафила у пациентов с ЛАГ.

У пациентов с ЛАГ после приема силденафила в дозах от 20 мг до 80 мг 3 раза в сутки его средние равновесные концентрации были на 20–50 % выше, чем у здоровых добровольцев. Минимальная концентрация силденафила в плазме крови ($C_{\min}$) была в 2 раза выше, чем у здоровых добровольцев. Полученные данные указывают на снижение клиренса и/или увеличение биодоступности силденафила после приема внутрь у пациентов с ЛАГ по сравнению со здоровыми добровольцами.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Силденафил, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Целлюлоза микрокристаллическая

Кальция гидрофосфат безводный

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Пленочная оболочка:

[гипромеллоза; тальк; титана диоксид; макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000)] или [сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая гипромеллозу, тальк, титана диоксид, макрогол 4000 (полиэтиленгликоль 4000)].

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг.

15 или 30 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной или поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой.

90 таблеток в банке из полиэтилена высокой плотности, укупоренной крышкой полимерной натягиваемой с контролем первого вскрытия

6 контурных ячейковых упаковок по 15 таблеток или 3 контурные ячейковые упаковки по 30 таблеток или одна банка вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

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 «ВЕРТЕКС»

Адрес: 197350, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 62, лит. А.

Тел.: 8 (800) 2000 305

Адрес электронной почты: vertex@vertex.spb.ru

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

АО «ВЕРТЕКС»

Адрес: 197350, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 62, лит. А.

Тел.: 8 (800) 2000 305

Адрес электронной почты: pharmacovigilance@vertex.spb.ru.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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