

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

СИЛДЕНАФИЛ, 25 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой;
СИЛДЕНАФИЛ, 50 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой;
СИЛДЕНАФИЛ, 100 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: силденафил

СИЛДЕНАФИЛ, 25 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая плёночной оболочкой, содержит 25 мг силденафила (в виде цитрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 42,0 мг (см. разделы 4.3, 4.4).

СИЛДЕНАФИЛ, 50 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая плёночной оболочкой, содержит 50 мг силденафила (в виде цитрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 84,0 мг (см. разделы 4.3, 4.4).

СИЛДЕНАФИЛ, 100 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая плёночной оболочкой, содержит 100 мг силденафила (в виде цитрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 168,0 мг (см. разделы 4.3, 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

СИЛДЕНАФИЛ, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые, без риски, покрытые пленочной оболочкой от голубого до темно-голубого цвета. На поперечном разрезе видны два слоя, внутренний слой белого или почти белого цвета.

СИЛДЕНАФИЛ, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые, с риской, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. На поперечном разрезе видны два слоя, внутренний слой белого или почти белого цвета.

СИЛДЕНАФИЛ, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые, двояковыпуклые, с риской, покрытые пленочной оболочкой от голубого до темно-голубого цвета. На поперечном разрезе видны два слоя, внутренний слой белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Прием СИЛДЕНАФИЛА показан взрослым мужчинам с эректильной дисфункцией, характеризующейся неспособностью к достижению или сохранению уровня эрекции, необходимого для проведения удовлетворительного полового акта.

Препарат СИЛДЕНАФИЛ эффективен только при сексуальной стимуляции.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая доза составляет 50 мг, которая принимается, при необходимости, примерно за 1 час до предполагаемой сексуальной активности. С учетом эффективности и переносимости доза может быть увеличена до 100 мг или снижена до 25 мг. Максимальная рекомендуемая доза составляет 100 мг. Максимальная рекомендуемая кратность применения – 1 раз в сутки. Время начала проявления активности препарата СИЛДЕНАФИЛ может увеличиваться при приеме с пищей по сравнению с приемом натощак (см. раздел 5.2).

Особые категории пациентов

Применение у пациентов пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет) коррективка дозы препарата СИЛДЕНАФИЛ не требуется.

Применение у пациентов с нарушением функции почек

При легкой и среднетяжелой степени почечной недостаточности (клиренс креатинина (КК) 30–80 мл/мин) коррективка дозы не требуется, при тяжелой почечной недостаточности (КК < 30 мл/мин) – дозу силденафила следует снизить до 25 мг.

Применение у пациентов с нарушением функции печени

Поскольку клиренс силденафила снижен у пациентов с нарушениями функции печени (в частности, при циррозе), дозу препарата СИЛДЕНАФИЛ следует снизить до 25 мг.

Применение у пациентов, принимающих другие лекарственные средства

За исключением ритонавира, который не рекомендуется принимать одновременно с силденафилом (см. раздел 4.4), у пациентов, принимающих одновременно ингибиторы

СУРЗА4, следует рассмотреть возможность применения препарата в начальной дозе 25 мг (см. раздел 4.5).

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

Способ применения

Препарат СИЛДЕНАФИЛ принимается внутрь.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к силденафилу и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- в соответствии с его известным воздействием на путь оксида азота/ циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) силденафил усиливает гипотензивное действие нитратов, и поэтому его совместное применение с донаторами оксида азота (такими как амилнитрит) или нитратами в любой форме противопоказано (см. раздел 4.5);
- совместное применение ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5), включая силденафил, со стимуляторами гуанилатциклазы, такими как риоцигуат, так как это может приводить к симптоматической артериальной гипотензии (см. раздел 4.5);
- совместное применение с другими лекарственными препаратами для лечения нарушений эрекции (см. раздел 4.5.);
- печеночная недостаточность тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью);
- одновременный прием ритонавира;
- препараты для лечения эректильной дисфункции, включая силденафил, не следует применять мужчинам, для которых сексуальная активность не рекомендуется (например, пациентам с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как тяжелая сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, перенесенные в течение последних шести месяцев инсульт или инфаркт миокарда, жизнеугрожающие аритмии, артериальная гипертензия (АД > 170/110 мм рт.ст.) или артериальная гипотензия (АД менее 90/50 мм рт.ст.));
- пациенты с потерей зрения в одном глазу вследствие неартериитной передней ишемической нейропатии зрительного нерва (НПИНЗН), независимо от того, связана ли эта патология с предыдущим применением ингибиторов ФДЭ-5 или нет (см. раздел 4.4);
- наследственный пигментный ретинит;

- детский возраст до 18 лет;
- силденафил не предназначен для применения у женщин;
- пациенты с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

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, тромбоцитопения);
- заболевания, сопровождающиеся кровотечением;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
- печеночная недостаточность легкой и средней степени тяжести;
- почечная недостаточность тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин);
- пациенты с эпизодом развития передней неартериитной 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.

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

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

Сексуальная активность представляет определенный риск при наличии заболеваний сердца, поэтому перед началом любой терапии по поводу нарушений эрекции врачу следует направить пациента на обследование состояния сердечно-сосудистой системы.

Сексуальная активность нежелательна у пациентов с сердечной недостаточностью, нестабильной стенокардией, перенесенным в последние 6 месяцев инфарктом миокарда или инсультом, жизнеугрожающими аритмиями, артериальной гипертензией (АД

>170/100 мм рт. ст.) или гипотонией (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 пострегистрационного применения силденафила для лечения эректильной дисфункции сообщалось о таких нежелательных реакциях, как тяжелые сердечно-сосудистые осложнения (в том числе 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 явлениями 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 препарата СИЛДЕНАФИЛ врач должен тщательно оценить риск возможных нежелательных проявлений вазодилатирующего действия у пациентов с соответствующими заболеваниями, особенно на фоне сексуальной активности. Повышенная восприимчивость к вазодилататорам наблюдается у пациентов с обструкцией выходного тракта левого желудочка (стеноз аорты, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), а также с редко встречающимся синдромом множественной системной атрофии, проявляющимся тяжелым нарушением регуляции АД со стороны вегетативной нервной системы.

Поскольку совместное применение силденафила и α -адреноблокаторов может привести к симптоматической гипотензии у отдельных чувствительных пациентов, препарат СИЛДЕНАФИЛ следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим α -адреноблокаторы (см. раздел 4.5). Чтобы свести к минимуму риск развития ортостатической гипотензии у пациентов, принимающих α -адреноблокаторы, прием

препарата СИЛДЕНАФИЛ следует начинать ~~только после достижения стабилизации~~ показателей гемодинамики у этих пациентов. Следует также рассмотреть целесообразность снижения начальной дозы силденафила. Врач должен проинформировать пациентов о том, какие действия следует предпринять в случае появления симптомов ортостатической гипотензии.

Зрительные нарушения

В редких случаях во время пострегистрационного применения всех ингибиторов ФДЭ-5, 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 ФДЭ-5 с острым началом НПИНЗН. Результаты указывают на приблизительно 2-кратное повышение риска НПИНЗН в пределах 5 периодов полувыведения после применения ингибитора ФДЭ-5. 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 ФДЭ-5. Ингибиторы ФДЭ-5, в том числе силденафил, у таких пациентов следует применять с осторожностью и только в ситуациях, когда ожидаемая польза перевешивает риск. У пациентов с эпизодами развития НПИНЗН с потерей зрения в одном глазу прием силденафила противопоказан.

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

Нарушения слуха

В некоторых пострегистрационных исследованиях сообщалось о случаях внезапного ухудшения или потери слуха, связанных с применением всех ингибиторов ФДЭ-5, включая силденафил. Большинство этих пациентов имели факторы риска внезапного

ухудшения или потери слуха. Причинно-следственной связи между применением ингибиторов ФДЭ-5 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, в связи с чем прием силденафила таким пациентам противопоказан. 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 силденафила совместно с другими ингибиторами ФДЭ-5 или другими препаратами для лечения легочной артериальной гипертензии, содержащими силденафил или другими средствами лечения нарушений эрекции не изучались, поэтому применение подобных комбинаций не рекомендуется.

Совместный прием с ритонавиром

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

Вспомогательные вещества

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику силденафила

Силденафил метаболизируется преимущественно под действием изоферментов цитохрома P450 (CYP) – 3A4 (основной путь) и 2C9 (дополнительный путь), поэтому ингибиторы данных изоферментов могут снижать клиренс силденафила, а индукторы данных изоферментов могут увеличивать 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 (500 мг 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 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 увеличивалась на 210 %. Силденафил не оказывает влияния на фармакокинетику саквинавира. Более сильные ингибиторы изофермента цитохрома CYP3A4, такие как кетоконазол и итраконазол, могут вызывать и более сильные изменения фармакокинетики силденафила.

Одновременное применение силденафила (в дозе 100 мг однократно) и ритонавира (500 мг 2 раза/сутки), ингибитора протеазы ВИЧ и сильного ингибитора цитохрома P450, на фоне достижения постоянной концентрации ритонавира в крови, приводило к увеличению максимальной концентрации (C_{max}) силденафила на 300 % (в 4 раза) и площадь под фармакокинетической кривой концентрация-время (AUC) на 1000 % (в 11 раз). Через 24 часа концентрация силденафила в плазме крови сохранялась на уровне 200 нг/мл по сравнению с 5 нг/мл после однократного применения одного силденафила. Это согласуется с выраженным влиянием ритонавира на целый ряд препаратов, являющихся субстратами цитохрома P450. Силденафил не оказывал влияния на фармакокинетику ритонавира. На основании результатов фармакокинетических исследований совместное применение силденафила и ритонавира не рекомендуется (см. раздел 4.4) и ни при каких обстоятельствах максимальная доза силденафила 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 изофермента CYP3A4 (умеренный), CYP2C9 и, возможно, CYP2C19) в равновесной концентрации (125 мг два раза в сутки) и силденафила в равновесной концентрации (80 мг три раза в сутки) отмечалось снижение AUC и $C_{\max}$ силденафила на 62,6 % и 52,4 %, соответственно. 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/сутки в течение 3 дней) не оказывает влияния на AUC, $C_{\max}$, $T_{\max}$, константу скорости выведения и $T_{1/2}$ силденафила или его основного циркулирующего метаболита.

Влияние силденафила на другие лекарственные средства

Силденафил является слабым ингибитором изоферментов цитохрома P450 – 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 ($IC_{50} > 150$ мкМ) цитохрома P450. При приеме силденафила в рекомендуемых дозах его $C_{\max}$ составляет около 1 мкмоль, поэтому маловероятно, что силденафил может повлиять на клиренс субстратов данных изоферментов.

Силденафил усиливает гипотензивное 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 или донаторами оксида азота противопоказано.

При одновременном приеме α -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 ортостатической гипотензии, проявлявшейся в виде головокружений (без обморока). У отдельных чувствительных пациентов, получающих α -адреноблокаторы, одновременное применение силденафила может привести к симптоматической гипотензии.

Признаков значительного взаимодействия с толбутамидом (250 мг) или варфарином (40 мг), которые метаболизируются изоферментом цитохрома CYP2C9, 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 гипотензивное 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

СИЛДЕНАФИЛ не предназначен для применения у женщин.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмом

Препарат СИЛДЕНАФИЛ может оказывать незначительное влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами.

Поскольку в клинических исследованиях силденафила сообщалось о возможности развития головокружения и нарушений зрения, пациент должен знать о возможности появления данных реакций на прием силденафила перед тем, как сесть за руль или приступить к управлению сложными механизмами.

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 и средней степени тяжести и носят преходящий характер. Частота некоторых нежелательных реакций является дозозависимой.

Резюме нежелательных реакций

Частота развития побочных эффектов классифицирована согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения: *очень часто* ($\geq 1/10$); *часто* ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); *нечасто* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); *редко* ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); *очень редко* ($< 1/10000$, включая единичные случаи); частота неизвестна (недостаточно данных для оценки частоты развития).

Нарушения со стороны иммунной системы:

нечасто – реакции повышенной чувствительности (в том числе кожная сыпь), аллергические реакции.

Нарушения со стороны органа зрения:

часто – затуманенное зрение, нарушение зрения, цианопсия;

нечасто – боль в глазах, фотофобия, фотопсия, хроматопсия, покраснение глаз/инъекции склер, изменение яркости световосприятия, мидриаз, конъюнктивит, кровоизлияние в ткани глаза, катаракта, нарушение работы слезного аппарата;

редко – отек век и прилегающих тканей, ощущение сухости в глазах, наличие радужных кругов в поле зрения вокруг источника света, повышенная утомляемость глаз, видение предметов в желтом цвете (ксантопсия), видение предметов в красном цвете (эритропсия), гиперемия конъюнктивы, раздражение слизистой оболочки глаз, неприятные ощущения в глазах;

частота неизвестна – неартериитная передняя ишемическая невропатия зрительного нерва, окклюзия 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 лабиринта:

нечасто – внезапное снижение или потеря слуха, шум в ушах, боль в ушах.

Нарушения со стороны сердца:

нечасто – ощущение сердцебиения, увеличение частоты сердечных сокращений (тахикардия), нестабильная стенокардия, атриовентрикулярная блокада, инфаркт миокарда, остановка сердца, острая сердечная недостаточность, отклонения на ЭКГ, кардиомиопатия;

редко – фибрилляция предсердий, внезапная сердечная смерть*, желудочковая аритмия*.

Нарушения со стороны сосудов:

часто – вазодилатация («приливы» крови к коже лица);

нечасто – повышение артериального давления и снижение артериального давления, тромбоз сосудов головного мозга.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

нечасто – анемия, лейкопения.

Нарушения со стороны метаболизма 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, 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.

Желудочно-кишечные нарушения:

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 мышечной, скелетной 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 репродуктивной системы и молочных желез:

нечасто – увеличение грудных желез, нарушение эякуляции, отек гениталий, аноргазмия, гематоспермия, повреждение тканей полового члена;

редко – пролонгированная 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).

Общие нарушения и реакции в месте введения:

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 в пострегистрационном периоде применения силденафила.

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, дом 4, строение 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 800 550 99-03

Электронная почта: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Сайт: <http://www.roszdravnadzor.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: средства, применяемые в урологии; средства для лечения эректильной дисфункции.

КОД АТХ: G04BE03

Механизм действия

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

Реализация физиологического механизма эрекции связана с высвобождением оксида азота 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 посредством ингибирования ФДЭ-5, которая ответственна за распад цГМФ.

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.

Фармакодинамические эффекты

Силденафил селективен в отношении ФДЭ-5 *in vitro*, его активность в отношении ФДЭ-5 превосходит активность в отношении других известных изоферментов фосфодиэстеразы: ФДЭ-6 – в 10 раз; ФДЭ-1 – более чем в 80 раз; ФДЭ-2, ФДЭ-4, ФДЭ-7-ФДЭ-11 – более чем в 700 раз. Силденафил в 4000 раз более селективен в отношении ФДЭ-5 по сравнению с ФДЭ-3, что имеет важнейшее значение, поскольку ФДЭ-3 является одним из ключевых ферментов регуляции сократимости миокарда.

Клиническая эффективность и безопасность

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 на 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 плацебоконтролируемом исследовании 144 пациента с эректильной дисфункцией и стабильной стенокардией, принимающих 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 плацебоконтролируемом исследовании изучали эффект переменной 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 Фарнворта-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 ФДЭ-6, 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 плацебоконтролируемом перекрестном исследовании 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).

5.2 Фармакокинетические свойства

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 ФДЭ-5 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 изофермента цитохрома CYP3A4 (основной путь) и изофермента цитохрома 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 ФДЭ-5 *in vitro* составляет около 50 % активности силденафила. Концентрация метаболита в плазме крови здоровых добровольцев составляла около 40 % концентрации силденафила. N-деметильный метаболит подвергается дальнейшему метаболизму; период его полувыведения ($T_{1/2}$) составляет около 4 часов.

Элиминация

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

Лица пожилого возраста

У здоровых добровольцев пожилого возраста (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 побочных эффектов.

Почечная недостаточность

При легкой (клиренс креатинина (КК) 50-80 мл/мин) и средней (КК 30-49 мл/мин) степени почечной недостаточности фармакокинетика силденафила после однократного приема внутрь в дозе 50 мг не изменяется. При почечной недостаточности тяжелой степени ($КК \leq 30$ 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

У пациентов с циррозом печени легкой и средней степени тяжести (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

СИЛДЕНАФИЛ, 25 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая тип 102

Повидон К-25

Кроскармеллоза натрия

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Состав оболочки:

Гипромеллоза

Титана диоксид

Макрогол 400

Диметикон 100

Индигокармин

СИЛДЕНАФИЛ, 50 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая тип 102

Повидон К-25

Кроскармеллоза натрия

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Состав оболочки:

Гипромеллоза

Титана диоксид

Макрогол 400

Диметикон 100

СИЛДЕНАФИЛ, 100 мг, таблетки, покрытые плёночной оболочкой

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая тип 102

Повидон К-25

Кроскармеллоза натрия

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Состав оболочки:

Гипромеллоза

Титана диоксид

Макрогол 400

Диметикон 100

Индигокармин

6.2 Несовместимость

Не применимо

6.3 Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Для лекарственного препарата не требуются специальные условия хранения.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 1 таблетке в контурную ячейковую упаковку из плёнки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

По 4 таблетки в контурную ячейковую упаковку из плёнки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

2 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из плёнки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1, 2, 3 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают 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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация,

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ «ПРАНАФАРМ» (ООО «ПРАНАФАРМ»)

443068, г. Самара, ул. Ново-Садовая, дом 106, корпус 81

тел. (846) 334-52-32, 207-12-61

факс (846) 335-15-61, 207-41-62

e-mail: info@pranapharm.ru

www.pranapharm.ru

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направляют по адресу:

Российская Федерация,

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ «ПРАНАФАРМ» (ООО
«ПРАНАФАРМ»)

443068, г. Самара, ул. Ново-Садовая, дом 106, корпус 81

тел. (846) 334-52-32, 207-12-61

факс (846) 335-15-61, 207-41-62

e-mail: info@pranapharm.ru

www.pranapharm.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/>