

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

Джент, 12.5 мг/доза, спрей для приема внутрь дозированный

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: силденафил.

Каждая доза содержит 12,5 мг силденафила (в виде цитрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых следует учитывать в составе лекарственного препарата: пропиленгликоль, этанол (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Спрей для приема внутрь дозированный.

Прозрачная жидкость желтоватого или зеленовато-желтого цвета с характерным запахом.

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

Препарат Джент показан к применению у взрослых мужчин старше 18 лет с эректильной дисфункцией, характеризующей неспособностью к достижению или сохранению эрекции полового члена, достаточной для удовлетворительного полового акта.

Силденафил эффективен только при сексуальной стимуляции.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Взрослые пациенты (в том числе лица пожилого возраста)

Рекомендуемая доза, принимаемая при необходимости примерно за 1 час до начала сексуальной активности, составляет 50 мг, то есть 4 впрыска (4 нажатия на дозатор). С учетом эффективности и переносимости препарата доза может быть увеличена до 100 мг (8 впрысков) или уменьшена до 25 мг (2 впрыска).

Максимальная рекомендуемая доза составляет 100 мг (8 впрысков). Максимальная рекомендуемая кратность применения – 1 раз в сутки.

Особые группы пациентовПациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) коррекции дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Рекомендации по дозе, приведенные в разделе 4.2., распространяются и на пациентов с почечной недостаточностью легкой и среднетяжелой степени тяжести (клиренс креатинина 30 – 80 мл/мин).

Поскольку у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) клиренс силденафила снижен, следует рассмотреть возможность применения

препарата в дозе 25 мг (2 впрыска). Исходя из эффективности и переносимости препарата, при необходимости, доза может быть поэтапно увеличена до 50 мг (4 впрыска) и до 100 мг (8 впрысков).

Пациенты с нарушением функции печени

Поскольку у пациентов с нарушением функции печени (например циррозе) клиренс силденафила снижен, следует рассмотреть возможность применения препарата в дозе 25 мг (2 впрыска). Исходя из эффективности и переносимости препарата, при необходимости, доза может быть поэтапно увеличена до 50 мг (4 впрыска) и до 100 мг (8 впрысков).

Применение у пациентов, применяющих другие лекарственные средства

При совместном применении с ингибиторами изофермента цитохрома CYP3A4 (за исключением ритонавира, который не рекомендуется принимать одновременно с силденафилом) начальная доза препарата Джент должна составлять 25 мг (2 впрыска) (см. раздел 4.5.).

Чтобы свести к минимуму риск развития ортостатической гипотензии у пациентов, принимающих альфа-адреноблокаторы, прием силденафила следует начинать только после достижения стабильной гемодинамики у этих пациентов. Кроме того, в таких случаях рекомендуется применение силденафила с дозы 25 мг (2 впрыска) (см. раздел 4.4., а также раздел 4.5.).

Дети

Применение препарата Джент не показано у детей до 18 лет.

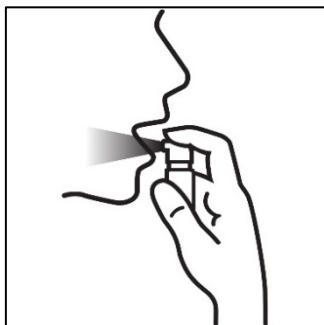
Способ применения

Препарат Джент применяют внутрь, запивая водой.

Перед первым применением или при перерыве в применении препарата Джент следует несколько раз резко нажать на дозатор-распылитель, направляя брызги в воздух, пока не сформируется равномерное облако спрея.

При применении флакон следует держать вертикально, распылителем вверх. Флакон поднести вплотную ко рту и, нажав коротким резким движением на распылитель, впрыснуть раствор. Повторить процедуру впрыскивания до достижения рекомендованной дозы и запить водой (240 мл (1 стакан)).

Не следует вдыхать раствор!



4.3. Противопоказания

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

Применение у пациентов, получающих донаторы оксида азота (такие как амилнитрит), или нитраты в любых формах, поскольку силденафил усиливает гипотензивное действие нитратов, благодаря известному влиянию на обмен оксида азота/циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) (см. раздел 4.5.).

Одновременное применение ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ5), включая силденафил, со стимуляторами гуанилатциклазы, такими как риоцигуат, противопоказано, так как это может приводить к симптоматической гипотензии (см. раздел 4.5.).

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).

Применение силденафила противопоказано при наличии у пациента: печеночной недостаточности тяжелой степени, недавно перенесенного инфаркта миокарда или инсульта, артериальной гипотензии (артериальное давление (АД) менее 90/50 мм рт. ст.), диагностированных наследственных дегенеративных заболеваний сетчатки глаза, в том числе наследственный пигментный ретинит, поскольку безопасность силденафила не исследовалась у пациентов этих подгрупп.

У пациентов с эпизодами развития передней неартериитной ишемической нейропатии зрительного нерва (НПИИЗН) с потерей зрения на один глаз, независимо от того, были ли эти эпизоды связаны с предыдущим применением ингибитора ФДЭ5 (см. раздел 4.4.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

Сексуальная активность представляет определенный риск при наличии заболеваний сердца, поэтому перед началом любой терапии по поводу нарушений эрекции врач может посчитать нужным провести обследование сердечно-сосудистой системы пациента.

Силденафил оказывает системное вазодилатирующее (сосудорасширяющее) действие, приводящее к преходящему снижению артериального давления (см. раздел 5.1.). 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 затруднением оттока из левого желудочка (например, при стенозе аорты, гипертрофической обструктивной кардиомиопатии), а также с редко встречающимся синдромом множественной системной атрофии, проявляющимся тяжелыми нарушениями регуляции артериального давления со стороны вегетативной нервной системы.

Лекарственный препарат Джент усиливает гипотензивный эффект нитратов (см. раздел 4.3.).

В период пострегистрационного наблюдения силденафила были зарегистрированы случаи серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (в том числе инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, внезапная коронарная 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 осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. 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.

Приапизм

Препараты для лечения эректильной дисфункции, в т.ч. силденафил, должны применяться с осторожностью у пациентов с анатомической деформацией полового члена (например, ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони) или у пациентов с заболеваниями, предрасполагающими к развитию приапизма (такими как серповидно-клеточная анемия, множественная миелома или лейкоemia).

В ходе пострегистрационного применения силденафила поступали сообщения о развитии пролонгированной эрекции и приапизма. Если эрекция длится свыше 4 часов, пациенту следует обратиться за неотложной медицинской помощью. Если при приапизме не принять неотложные меры, то может произойти повреждение тканей полового члена и необратимая потеря потенции.

Совместное применение с другими ингибиторами ФДЭ5 или другими методами лечения эректильной дисфункции

Безопасность и эффективность силденафила при применении в комбинации с другими ингибиторами ФДЭ5 или другими препаратами для лечения легочной артериальной гипертензии, содержащими силденафил (например, Ревацио), а также другими средствами для лечения эректильной дисфункции не изучались, поэтому использование таких комбинаций не рекомендуется.

Влияние на зрение

Были получены спонтанные сообщения о случаях нарушения зрения при приеме силденафила и других ингибиторов ФДЭ5 (см. раздел 4.8.). В спонтанных сообщениях и наблюдательном исследовании были отмечены случаи редкого заболевания – неартериитной передней ишемической нейропатии зрительного нерва (НПИИЗН), которые имели связь с приемом силденафила и других ингибиторов ФДЭ5 (см. раздел 4.8.). Пациентов необходимо предупредить о том, что в случае внезапного нарушения зрения следует прекратить применение лекарственного препарата Джент и немедленно обратиться к врачу (см. раздел 4.3.).

Совместный прием с ритонавиром

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

Совместный прием с альфа-адреноблокаторами

Поскольку совместное применение силденафила и альфа-адреноблокаторов может привести к развитию симптоматической гипотензии у отдельных чувствительных пациентов, следует с осторожностью назначать силденафил пациентам, принимающим альфа-адреноблокаторы (см. раздел 4.5.). Развитие данного состояния вероятнее всего может наблюдаться в течение 4 часов после приема дозы силденафила. С целью минимизации риска развития ортостатической гипотензии терапию силденафилом можно начинать только у гемодинамически стабильных пациентов, применяющих блокаторы альфа-адренорецепторов. Следует также рассмотреть вопрос о применении силденафила в начальной дозе 25 мг (см. раздел 4.2.). Кроме того, врачам необходимо информировать пациентов о том, какие действия следует предпринять в случае появления симптомов ортостатической гипотензии.

Влияние на свертываемость крови

В исследованиях на тромбоцитах человека *in vitro* было показано, что силденафил потенцирует антиагрегантное действие нитропруссид натрия. Сведения о безопасности применения силденафила у пациентов с нарушениями свертываемости крови или острой пептической язвой отсутствуют, поэтому применение силденафила пациентами этой группы возможно лишь после тщательной оценки соотношения польза/риск.

Вспомогательные вещества

Лекарственный препарат Джент содержит пропиленгликоль, который может вызывать симптомы, схожие с приемом алкоголя; небольшое количество этанола (алкоголя), менее чем 100 мг на дозу.

Женщины

Лекарственный препарат Джент не предназначен для применения у женщин.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику силденафила

Исследования in vitro

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

Исследования in vivo

Отмечено снижение клиренса силденафила при одновременном применении ингибиторов изофермента цитохрома CYP3A4 (кетоконазол, эритромицин, циметидин). Несмотря на то, что при одновременном применении силденафила и ингибиторов CYP3A4 не наблюдалось

роста частоты нежелательных явлений, следует рассмотреть вопрос о применении препарата в начальной дозе 25 мг (2 впрыска).

Однократный прием 100 мг силденафила совместно с эритромицином (по 500 мг/сут 2 раза в день в течение 5 дней), умеренным ингибитором изофермента цитохрома CYP3A4, на фоне достижения равновесной концентрации эритромицина в крови, приводит к увеличению AUC силденафила на 182 %. Циметидин (в дозе 800 мг), ингибитор цитохрома P450 и неспецифический ингибитор изофермента цитохрома CYP3A4, при совместном приеме с силденафилом (в дозе 50 мг) вызывает повышение концентрации силденафила в плазме крови у здоровых добровольцев на 56 %.

При совместном применении силденафила (однократно в дозе 100 мг) и саквинавира (1200 мг 3 раза/сут), ингибитора ВИЧ-протеазы и изофермента цитохрома CYP3A4, на фоне достижения равновесной концентрации саквинавира в крови максимальная концентрация ($C_{\max}$) силденафила повышалась на 140 %, а площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) увеличивалась на 210 %. Силденафил не оказывает влияния на фармакокинетику саквинавира (см. раздел 4.2.). Более сильные ингибиторы изофермента цитохрома CYP3A4, такие как кетоконазол и итраконазол, могут вызывать и более выраженные изменения фармакокинетики силденафила.

Одновременное применение силденафила (однократно в дозе 100 мг) и ритонавира (по 500 мг 2 раза в сутки), ингибитора ВИЧ-протеазы и мощного ингибитора цитохрома P450, на фоне достижения равновесной 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 выраженным влиянием ритонавира на целый ряд препаратов, являющихся субстратами цитохрома P450. Силденафил не влияет на фармакокинетику ритонавира. Учитывая эти данные, одновременный прием ритонавира и силденафила не рекомендуется (см. раздел 4.4.). В любом случае максимальная доза силденафила при одновременном применении с ритонавиrom ни при каких обстоятельствах не должна превышать 25 мг в течение 48 часов.

Грейпфрутовый сок является слабым ингибитором CYP3A4 в стенке кишечника и может вызвать умеренное повышение уровня силденафила в плазме крови.

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

Несмотря на то, что специфические исследования взаимодействия силденафила со всеми лекарственными средствами не проводились, по данным популяционного фармакокинетического анализа фармакокинетика силденафила не менялась при его одновременном применении с лекарственными средствами, относящимися к группе ингибиторов CYP2C9 (такими как толбутамид, варфарин, фенитоин), группе ингибиторов CYP2D6 (такими как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты), группе тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, петлевых и калийсберегающих диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов кальциевых каналов, антагонистов β -адренорецепторов или индукторов метаболизма CYP450 (такими как рифампицин, барбитураты). В исследовании с участием здоровых мужчин-добровольцев совместное применение антагониста

эндотелина бозентана (который является индуктором изоферментов CYP3A4 [умеренным], CYP2C9 и, возможно, CYP2C19) в равновесном состоянии (125 мг два раза в сутки) и силденафила в равновесном состоянии (80 мг три раза в сутки) приводило к снижению AUC и C_{max} силденафила на 62,6% и 55,4%, соответственно. Можно ожидать, что одновременное применение сильных индукторов CYP3A4, таких как рифампицин, вызовет более выраженное снижение концентрации силденафила в плазме крови.

Прием азитромицина (500 мг в сутки в течение 3 дней) здоровыми мужчинами-добровольцами не оказывал влияния на AUC, C_{max}, время достижения C_{max} (T_{max}), константу скорости выведения и период полувыведения (T_{1/2}) силденафила или его основного циркулирующего метаболита.

Никорандил обладает свойствами активатора калиевых каналов и нитратоподобным действием. Благодаря нитратному компоненту данный препарат потенциально способен вступать в клинически значимое взаимодействие с силденафилом.

Влияние силденафила на другие лекарственные средства

Исследования in vitro

Силденафил является слабым ингибитором изоферментов цитохрома P450 – 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 (ингибирующая молярная концентрация ИК₅₀ > 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.

Сведения о взаимодействии силденафила и неспецифических ингибиторов фосфодиэстеразы, таких как теофиллин и дипиридамол, отсутствуют.

Исследования in vivo

Силденафил усиливает гипотензивное действие нитратов, т.к. наблюдается известный эффект на сигнальный каскад NO/цГМФ (см. раздел 5.1.). В связи с этим, применение силденафила совместно с нитратами или донаторами оксида азота противопоказано (см. раздел 4.3).

Совместное применение силденафила и альфа-адреноблокаторов может привести к развитию симптоматической гипотензии у отдельных предрасположенных пациентов. Развитие данного состояния вероятнее всего может наблюдаться в течение 4 часов после приема дозы силденафила (см. разделы 4.2. и 4.4.). В ходе трех исследований специфического взаимодействия между лекарственными средствами пациентам с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) в стабильном состоянии на фоне приема доксазозина одновременно назначался альфа-адреноблокатор доксазозин (в дозе 4 мг и 8 мг) и силденафил (в дозе 25, 50 и 100 мг). У пациентов, включенных в данные исследования, было отмечено среднее дополнительное снижение артериального давления в положении лежа на 7/7 мм рт. ст., 9/5 мм рт. ст. и 8/4 мм рт. ст., и среднее снижение артериального давления в положении стоя на 6/6 мм рт. ст., 11/4 мм рт. ст. и 4/5 мм рт. ст., соответственно. При одновременном применении силденафила и доксазозина у пациентов в стабильном состоянии на фоне применения доксазозина сообщения о развитии симптоматической ортостатической гипотензии были нечастыми. Эти сообщения включали случаи головокружения и предобморочного состояния без синкопе.

Признаков значительного взаимодействия с толбутамидом (в дозе 250 мг) или варфарином (в дозе 40 мг), которые метаболизируются изоферментом цитохрома CYP2C9, не выявлено.

Силденафил (в дозе 100 мг) не оказывает влияния на фармакокинетику ингибитора ВИЧ-протеазы, саквинавира и ритонавира, являющихся субстратами изофермента цитохрома CYP3A4, при его постоянном уровне в крови.

Одновременное применение силденафила в равновесном состоянии (80 мг 3 раза в сутки) приводит к повышению AUC и C_{max} бозентана (125 мг 2 раза в сутки) на 49,8 % и 42 % соответственно.

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

Силденафил (в дозе 50 мг) не усиливает гипотензивное действие алкоголя у здоровых добровольцев при максимальном уровне алкоголя в крови в среднем 80 мг/дл.

У пациентов, применявших силденафил, не было отмечено отличий профиля безопасности по сравнению с плацебо при одновременном применении таких классов гипотензивных лекарственных средств, как диуретики, блокаторы β -адренорецепторов, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, гипотензивные препараты (вазодилататоры и препараты центрального действия), блокаторы адренергических рецепторов, блокаторы кальциевых каналов и блокаторы α -адренорецепторов. В специальном клиническом исследовании, направленном на изучение лекарственных взаимодействий, при совместном применении силденафила (100 мг) и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией было отмечено дополнительное снижение систолического артериального давления в положении пациента лежа на 8 мм рт. ст. Соответствующее снижение диастолического артериального давления составило 7 мм рт. ст. По величине эти дополнительные снижения артериального давления были сопоставимы с таковыми, наблюдаемыми в группе здоровых добровольцев при применении только силденафила (см. раздел 5.1.).

Риоцигуат: Доклинические исследования показали дополнительный эффект снижения системного АД и риоцигуата. В клинических исследованиях риоцигуат показал усиление гипотензивного эффекта ингибиторов ФДЭ5. Отсутствуют данные благоприятного клинического эффекта данной комбинации в популяционных исследованиях. Одновременное применение риоцигуата и ингибиторов ФДЭ5, включая силденафил, противопоказано (см. раздел 4.3.).

Добавление однократной дозы силденафила к сакубитрилу/валсартану в равновесном состоянии у пациентов с артериальной гипертензией было связано со значительно более выраженным снижением артериального давления по сравнению с применением только сакубитрила/валсартана. Поэтому следует соблюдать осторожность при назначении силденафила пациентам, получающим сакубитрил/валсартан.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Лекарственный препарат Джент не предназначен для применения у женщин.

Беременность и лактация

Адекватных и хорошо контролируемых исследований у женщин во время беременности и в период грудного вскармливания не проводилось.

Фертильность

В исследованиях влияния силденафила, принимаемого внутрь, на репродуктивную функцию крыс и кроликов значимых нежелательных реакций обнаружено не было.

Однократное пероральное применение силденафила в дозе 100 мг здоровыми добровольцами не влияло на подвижность или морфологию сперматозоидов (см. раздел 5.1.).

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

Прием силденафила оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и 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, гиперемия кожи, диспепсия, заложенность носа, головокружение, тошнота, «приливы», зрительные нарушения, цианопсия и нарушение восприятия цвета. Как правило, нежелательные реакции бывают легкой и средней степени тяжести и носят преходящий характер. Частота некоторых нежелательных реакций является дозозависимой.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, возможные на фоне применения силденафила, распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Системно-органый класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$)	Редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$)
Инфекции и инвазии			Ринит	
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность	

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$)	Редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$)
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Головокружение	Сонливость, гипестезия	Острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака, судороги,* рецидив судорог*, обморок
Нарушения со стороны органа зрения		Нарушение восприятия цвета**, нарушение зрения, нечеткость зрения	Нарушения слезоотделения***, боль в области глаза, фотофобия, фотопсия, гиперемия глаз, изменение яркости световосприятия, конъюнктивит	НПИНЗН*, Окклюзия сосудов сетчатки*, кровоизлияние в сетчатку глаза, артериосклеротическая ретинопатия, поражение сетчатки, глаукома, дефект поля зрения, диплопия, снижение остроты зрения, миопия, астигматизм, плавающие помутнения стекловидного тела, поражение радужной оболочки, мидриаз, наличие в поле зрения радужных кругов вокруг источников света, отек глаза, припухлость глаза, нарушение со стороны органа зрения, гиперемия конъюнктивы, раздражение глаза, необычное ощущение в глазу, отек век, изменение цвета склеры
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта			Вертиго, шум в ушах	Глухота

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$)	Редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$)
Нарушения со стороны сердца			Тахикардия, ощущение сердцебиения	Внезапная коронарная смерть*, инфаркт миокарда, желудочковая аритмия*, фибрилляция предсердий, нестабильная стенокардия
Нарушения со стороны сосудов		Гиперемия кожи, «приливы»	Артериальная гипертензия, артериальная гипотензия	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Заложенность носа	Носовое кровотечение, заложенность придаточных пазух носа	Чувство стеснения в горле, отек слизистой оболочки полости носа, сухость слизистой оболочки полости носа
Желудочно-кишечные нарушения		Тошнота, диспепсия	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рвота, боль в верхней части живота, сухость во рту	Гипестезия слизистой оболочки полости рта
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			Сыпь	Синдром Стивенса-Джонсона (ССД)*, токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)*
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани			Миалгия, боль в конечностях	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			Гематурия	

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$)	Редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$)
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез				Кровотечение из полового члена, приапизм*, гематоспермия, длительная эрекция
Общие нарушения и реакции в месте введения			Боль в грудной клетке, повышенная утомляемость, ощущение жара	Раздражительность
Лабораторные и инструментальные данные			Тахикардия	

* Зарегистрировано только в ходе пострегистрационного наблюдения

** Нарушения восприятия цвета: хлоропсия, хроматопсия, цианопсия, эритропсия и ксантопсия

*** Нарушения слезоотделения: сухость глаз, нарушение слезоотделения и повышенное слезоотделение

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:

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 (800) 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

Республика Казахстан:

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

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: pdcl@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz/>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 7200044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: +996 (312) 21 05 08

Электронная почта: vigilance@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.pharm.kg>

Республика Беларусь:

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://rceth.by/>

4.9. Передозировка

Симптомы

В исследованиях, с участием здоровых добровольцев, нежелательные явления, развивавшиеся при однократном приеме силденафила в дозах до 800 мг, были сопоставимы с таковыми при приеме препарата в более низких дозах, но частота их развития и степень тяжести повышались. Применение силденафила в дозе 200 мг не приводило к повышению эффективности, но вызывало рост количества случаев развития нежелательных реакций (головной боли, приливов крови, головокружения, диспепсии, заложенности носа, нарушения зрения).

Лечение

В случае передозировки, при необходимости, прибегают к стандартным поддерживающим мероприятиям. Ускорение клиренса силденафила при гемодиализе маловероятно вследствие высокой степени связывания силденафила с белками плазмы крови и отсутствия элиминации препарата с мочой.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: G04BE03

Механизм действия

Силденафил предназначен для пероральной терапии эректильной дисфункции.

Силденафил восстанавливает нарушенную эректильную функцию в условиях сексуальной стимуляции за счет увеличения притока крови к кавернозным (пещеристым) телам полового члена.

Физиологический механизм эрекции включает высвобождение оксида азота (NO) в кавернозном теле при сексуальной стимуляции.. Образующийся оксид азота активирует фермент гуанилатциклазу, что приводит к повышению концентрации циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). В свою очередь, цГМФ вызывает расслабление гладких мышц в кавернозном теле полового члена.

Силденафил представляет собой селективный ингибитор цГМФ – специфической ФДЭ5, вызывающей распад цГМФ в пещеристом теле полового члена. Силденафил оказывает периферическое действие на эрекцию. Он не оказывает прямого расслабляющего действия на изолированное пещеристое тело у человека, но активно усиливает расслабляющий эффект NO на эту ткань. и увеличивает кровоток в половом члене. При активации цепи NO – цГМФ в результате сексуальной стимуляции, угнетение ФДЭ5 силденафилом приводит к увеличению содержания цГМФ в пещеристом теле. Таким образом, для развития желаемого физиологического действия необходима сексуальная стимуляция.

Фармакодинамические эффекты

Исследования *in vitro* продемонстрировали, что силденафил селективен в отношении ФДЭ5, участвующей в процессе развития эрекции. Активность силденафила в отношении ФДЭ5 превосходит активность в отношении других известных фосфодиэстераз. Он в 10 раз менее активен в отношении ФДЭ6, которая принимает участие в процессе фотопреобразования в сетчатке. В максимальных рекомендованных дозах силденафил в 80 раз менее селективен в отношении ФДЭ-1 и в 700 раз – в отношении ФДЭ-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 и 11. Кроме того, селективность силденафила в отношении ФДЭ5 примерно в 4000 раз превосходит его селективность в отношении ФДЭ-3 – цАМФ-специфической фосфодиэстеразы, принимающей участие в регуляции сердечных сокращений.

Клиническая эффективность и безопасность

Для оценки времени после приема препарата, в течение которого силденафил приводит к возникновению эрекции в ответ на сексуальную стимуляцию, было разработано два клинических исследования. В клиническом исследовании с участием пациентов, применявших силденафил натошак, при проведении фаллоплетизмографии (с помощью прибора RigiScan) медиана времени до начала эрекции у пациентов, которые достигли эрекции с ригидностью полового члена 60 % (достаточной для осуществления полового контакта) составляла 25 мин (в диапазоне значений 12–37 мин). В отдельном исследовании с использованием прибора RigiScan силденафил все еще был способен вызвать эрекцию в ответ на сексуальную стимуляцию через 4–5 часов после применения.

Силденафил вызывает легкое и транзиторное снижение артериального давления, которое в большинстве случаев не имеет клинических проявлений. Среднее максимальное снижение систолического артериального давления, измеренного в положении лежа, после перорального применения силденафила в дозе 100 мг составляло 8,4 мм рт. ст. Соответствующее изменение диастолического артериального давления составляло 5,5 мм рт. ст. Эти снижения артериального давления согласуются с сосудорасширяющим действием силденафила, вероятно обусловленным повышением уровней цГМФ в гладких мышцах сосудов. Однократное пероральное применение силденафила в дозах до 100 мг не приводило к клинически значимым изменениям ЭКГ у здоровых добровольцев.

В исследовании гемодинамических эффектов однократного приема силденафила в дозе 100 мг внутрь у 14 пациентов с тяжелой ишемической болезнью сердца (ИБС) (со стенозом, по крайней мере, одной коронарной артерии более 70 %), среднее значение систолического и диастолического артериального давления в состоянии покоя снижалось на 7 и 6 % относительно исходного уровня, соответственно. Среднее систолическое давление в легочной артерии снижалось на 9 %. Силденафил не оказывал влияния на сердечный выброс и не нарушал кровоток в стенозированных коронарных артериях.

В двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании с использованием теста с физической нагрузкой при участии 144 пациентов с эректильной дисфункцией и хронической стабильной стенокардией, которые постоянно применяли антиангинальные лекарственные средства (кроме нитратов), никаких клинически значимых отличий во времени до возникновения лимитирующей стенокардии при применении силденафила по сравнению с плацебо продемонстрировано не было.

Легкие и транзиторные нарушения способности различать оттенки цвета (синего/зеленого) выявлялись у некоторых пациентов при проведении 100-оттеночного теста Фарнворта — Манселла через 1 час после применения силденафила в дозе 100 мг. Эти изменения полностью исчезали через 2 часа после применения препарата. Возможный механизм данного изменения в распознавании цветов связан с ингибированием ФДЭ-6, которая участвует в фотопреобразовательном каскаде реакций в сетчатке глаза. Силденафил не влияет на остроту зрения или контрастную чувствительность. В небольшом плацебо-контролируемом клиническом исследовании при участии пациентов с документально подтвержденной возрастной макулярной дистрофией (n=9) применение силденафила (однократно в дозе 100 мг) не вызывало достоверных изменений в результатах проведенных исследований зрения (острота зрения, сетка Амслера, моделирование распознавания цветов светофора, периметр Хамфри и фотостресс).

Однократный прием силденафила внутрь в дозе 100 мг у здоровых добровольцев не влиял на подвижность или морфологию сперматозоидов (см. раздел 4.6.).

Дополнительные данные клинических исследований

В ходе клинических исследований силденафил применялся более чем у 8000 пациентов в возрасте от 19 до 87 лет. В исследованиях были представлены следующие группы пациентов: лица пожилого возраста (19,9 %), пациенты с артериальной гипертензией (30,9 %), пациенты с сахарным диабетом (20,3 %), ишемической болезнью сердца (5,8 %), гиперлипидемией (19,8 %), травмами спинного мозга (0,6 %), депрессией (5,2 %), трансуретральной резекцией предстательной железы (3,7 %) и радикальной простатэктомией (3,3 %). Следующие группы пациентов не были представлены в достаточной мере или исключались из клинических исследований: пациенты после хирургического вмешательства на органах таза, пациенты после лучевой терапии, пациенты с почечной или печеночной недостаточностью тяжелой степени и пациенты с некоторыми сердечно-сосудистыми заболеваниями (см. раздел 4.3).

В исследованиях с применением фиксированной дозы доля пациентов, отметивших улучшение эректильной функции при применении препарата, составляла 62 % (25 мг), 74 % (50 мг) и 82 % (100 мг) по сравнению с 25 % в группе плацебо. В контролируемых клинических исследованиях количество случаев отмены силденафила было небольшим и

сопоставимым с группой плацебо. Количество пациентов, сообщивших об улучшении при применении силденафила во всех этих исследованиях, было следующим: психогенная эректильная дисфункция (84 %), смешанная эректильная дисфункция (77 %), органическая эректильная дисфункция (68 %), пациенты пожилого возраста (67 %), сахарный диабет (59 %), ишемическая болезнь сердца (69 %), артериальная гипертензия (68 %), трансуретральная резекция предстательной железы (61 %), радикальная простатэктомия (43 %), травмы спинного мозга (83 %), депрессия (75 %). Безопасность и эффективность силденафила подтверждены данными долгосрочных исследований.

5.2. Фармакокинетические свойства

5.2.1. Всасывание

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 минут (от 30 до 120 минут). При приеме в сочетании с жирной пищей скорость всасывания снижается: $C_{\max}$ уменьшается в среднем на 29 %, а $T_{\max}$ увеличивается на 60 минут, однако степень абсорбции достоверно не изменяется (AUC снижается на 11 %).

5.2.2. 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 минут после приема препарата.

5.2.3. Метаболизм

Силденафил метаболизируется, главным образом, в печени под действием изофермента цитохрома CYP3A4 (основной путь) и изофермента цитохрома CYP2C9 (минорный путь). Основной циркулирующий активный метаболит, образующийся в результате N-деметилирования силденафила, подвергается дальнейшему метаболизму. Селективность действия этого метаболита в отношении ФДЭ *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 часов.

5.2.4. Выведение

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

5.2.5. Линейность/нелинейность

Фармакокинетика силденафила в рекомендуемом диапазоне доз носит линейный характер.

5.2.6. Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью легкой степени (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 примерно к двукратному увеличению значения AUC (100 %) и $C_{\max}$ (88 %) по сравнению с таковыми показателями у пациентов той же возрастной группы с нормальной функцией почек.

Пациенты с нарушением функции печени

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

5.3. Данные доклинической безопасности

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

пропиленгликоль;
этанол;
макрогол 400 (полиэтиленгликоль 400);
вода очищенная;
хлороводородная кислота;
лимонное масло;
сукралоза;
ментол рацемический.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Флакон темного стекла с дозатором-распылителем оральным и предохранительным колпачком.

32 или 64 дозы по 12,5 мг во флаконе.

Один флакон вместе с листком-вкладышем в пачке из картона, состоящей из внутренней и наружной частей.

Допускается вкладывать эмблему-наклейку в пачку из картона.

На пачку из картона наносят наклейку самоклеящуюся для контроля вскрытия.

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.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Фармамед»

194292, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. муниципальный округ Сергиевское,
ул. Домостроительная, д. 16, лит. Е, пом. 2

Тел.: +7 (812) 647 02 46

Электронная почта: info@farmamedspb.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Республика Казахстан, Кыргызская Республика, Республика Беларусь

ООО «Фармамед»

194292, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. муниципальный округ Сергиевское,
ул. Домостроительная, д. 16, лит. Е, пом. 2

Тел.: +7 (812) 647 02 46

Электронная почта: info@farmamedspb.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001358)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 28.10.2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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