

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

Силдексим, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.  
Силдексим, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.  
Силдексим, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующее вещество: силденафил.

Силдексим, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

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

Силдексим, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

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

Силдексим, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 100 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.

Силдексим, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Силдексим, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Силдексим, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

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

Лекарственный препарат Силдексим показан к применению у взрослых мужчин для лечения эректильной дисфункции, характеризующейся неспособностью к достижению или сохранению эрекции полового члена, достаточной для удовлетворительного полового акта.

Силденафил эффективен только при сексуальной стимуляции.

**4.2. Режим дозирования и способ применения**

Режим дозирования

*Взрослые пациенты*

Рекомендуемая доза для большинства взрослых пациентов составляет 50 мг примерно за

1 час до 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 лекарственного препарата Силдексим может увеличиваться при приеме с пищей по сравнению с приемом натощак (см. раздел 5.2.).

#### Особые группы пациентов

##### *Пациенты пожилого возраста*

Рекомендуемая начальная доза препарата Силдексим для пациентов в возрасте от 65 лет и старше – 25 мг. Учитывая эффективность и переносимость начальной дозы, при необходимости возможно пошаговое увеличение дозы до 50 мг или 100 мг.

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

При почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина (КК) 30 – 89 мл/мин) коррективировка дозы не требуется, при почечной недостаточности тяжелой степени (КК < 30 мл/мин) – начальная доза препарата Силдексим должна составлять 25 мг. Исходя из эффективности и переносимости препарата, при необходимости, доза может быть поэтапно увеличена до 50 мг и до 100 мг.

##### *Пациенты с нарушением функции печени*

Поскольку выведение силденафила нарушается у пациентов с повреждением печени (в частности, при циррозе), начальная доза препарата Силдексим должна составлять 25 мг. Исходя из эффективности и переносимости препарата, при необходимости, доза может быть поэтапно увеличена до 50 мг и до 100 мг.

##### *Совместное применение с другими лекарственными средствами*

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  $\alpha$ -адреноблокаторы, прием препарата Силдексим следует начинать только после достижения стабилизации гемодинамики у этих пациентов. Следует также рассмотреть целесообразность снижения начальной дозы силденафила.

#### Дети

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

#### Способ применения

Внутрь.

### **4.3. Противопоказания**

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

Применение у пациентов, получающих постоянно или с перерывами донаторы оксида азота (NO), органические нитраты или нитриты в любых формах, поскольку силденафил усиливает гипотензивное действие нитратов (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 гипотензии.

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

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

Одновременный прием ритонавира.

Препарат не следует применять у мужчин, которым не рекомендуется сексуальная

активность (например, у пациентов с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как нестабильная стенокардия или хроническая сердечная недостаточность тяжелой степени).

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

У пациентов с эпизодами развития неартериитной передней ишемической нейропатии зрительного нерва (НПИИЗН) с потерей зрения в одном глазу, независимо от того были ли эти эпизоды связаны с предыдущим применением ингибитора ФДЭ-5.

Диагностированные наследственные заболевания сетчатки, в том числе [т.ч.] пигментный ретинит (см. раздел 4.4.).

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

По зарегистрированному показанию силденафил не предназначен для применения у женщин.

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

##### С осторожностью

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

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

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения.

Печеночная недостаточность легкой и средней степени тяжести.

Почечная недостаточность тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин).

У пациентов с эпизодом развития НПИИЗН в анамнезе. Одновременный прием блокаторов  $\alpha$ -адренорецепторов.

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 вазодилатирующее действие, приводящее к небольшому транзиторному снижению АД (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 тяжелым нарушением регуляции АД со стороны вегетативной нервной системы. Силденафил усиливает гипотензивный эффект нитратов (см. раздел 4.3.).

В период пострегистрационного наблюдения были зарегистрированы случаи серьезных сердечно-сосудистых осложнений (в т.ч. инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, внезапной коронарной смерти, желудочковой аритмии, геморрагического инсульта, транзиторной ишемической атаки, артериальной гипертензии и гипотензии), 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. Установить наличие прямой связи между данными явлениями и указанными или иными факторами не представляется возможным.

#### 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 лейкомия).

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 ФДЭ-5 или другими методами лечения эректильной дисфункции

Безопасность и эффективность силденафила при применении в комбинации с другими ингибиторами ФДЭ-5 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 ФДЭ-5 (см. раздел 4.8.). В спонтанных сообщениях и наблюдательном исследовании были отмечены случаи редкого заболевания – НПИНЗН, которые имели связь с приемом силденафила и других ингибиторов ФДЭ-5 (см. раздел 4.8.). Пациентов необходимо предупредить о том, что в случае внезапного нарушения зрения следует прекратить прием лекарственного препарата Силдексим 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 Силдексим содержит натрий. В таблетках дозировкой 25 и 50 мг содержится менее 1 ммоль (23 мг) натрия, то есть препарат, по сути, не содержит натрия. В таблетках дозировкой 100 мг содержится более 1 ммоль (23 мг) натрия, поэтому данную информацию необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограниченным поступлением натрия.

#### Женщины

Лекарственный препарат Силдексим 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, поэтому ингибиторы этих изоферментов могут уменьшить клиренс силденафила, а индукторы, соответственно, увеличить клиренс силденафила.

##### *Исследования in vivo*

Популяционный фармакокинетический анализ данных клинических исследований продемонстрировал снижение клиренса силденафила при одновременном применении ингибиторов CYP3A4 (таких как 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.

Одновременное применение силденафила (в дозе 100 мг однократно) и ритонавира (по 500 мг 2 раза/сут), ингибитора протеазы ВИЧ и сильного ингибитора цитохрома P450, на фоне достижения постоянной концентрации ритонавира в крови, 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 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.

При одновременном применении силденафила (в дозе 100 мг однократно) и саквинавира (в дозе 1200 мг 3 раза/сут), ингибитора ВИЧ-протеазы и ингибитора изофермента CYP3A4, на фоне достижения постоянной концентрации саквинавира в крови,  $C_{\max}$  силденафила в крови повышалась на 140 %, а AUC увеличивалась на 210 %. Силденафил не оказывал влияния на фармакокинетику саквинавира (см. раздел 4.2.). Более сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как кетоконазол и итраконазол, могут вызывать более выраженные изменения.

Однократный прием силденафила в дозе 100 мг совместно с эритромицином (по 500 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней), умеренным ингибитором изофермента CYP3A4, на фоне достижения постоянной концентрации эритромицина в крови, приводил к увеличению AUC силденафила на 182 %. Прием азитромицина (по 500 мг в сутки в течение 3 дней) здоровыми мужчинами-добровольцами не оказывал влияния на AUC,  $C_{\max}$ ,  $T_{\max}$ , константу скорости элиминации и период полувыведения силденафила или его основного циркулирующего метаболита. Циметидин (в дозе 800 мг), ингибитор цитохрома P450 и неспецифический ингибитор CYP3A4, при совместном приеме с силденафилом (в дозе 50 мг) приводил к повышению концентрации силденафила в плазме крови у здоровых



добровольцев на 56 %.

Грейпфрутовый сок является слабым ингибитором метаболизма CYP3A4 в стенке кишечника и может вызывать умеренное повышение уровня силденафила в плазме крови. Однократный прием антацида (магния гидроксида/алюминия гидроксида) не влиял 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  $\beta$ -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. 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 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.

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

##### *Исследования in vivo*

Согласуясь с известным эффектом на сигнальный каскад NO/циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) (см. раздел 5.1.), было продемонстрировано, что силденафил потенцирует гипотензивное действие нитратов, в связи с чем, применение донаторов NO или нитратов в любой форме совместно с силденафилом противопоказано (см. раздел 4.3.).

Риоцигуат: Доклинические исследования показали дополнительный эффект снижения системного АД при одновременном использовании ингибиторов ФДЭ-5 и риоцигуата. В клинических исследованиях риоцигуат показал усиление гипотензивного эффекта ингибиторов ФДЭ-5. Отсутствуют данные благоприятного клинического эффекта данной комбинации в популяционных исследованиях. Одновременное применение риоцигуата и ингибиторов ФДЭ-5, включая силденафил, 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 АД в положении лежа на 7/7 мм рт. ст., 9/5 мм рт. ст. и 8/4 мм рт. ст., и среднее снижение АД 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 значимого взаимодействия силденафила (в дозе 50 мг) с толбутамидом (в дозе 250 мг) или варфарином (в дозе 40 мг) - препаратами, которые метаболизируются CYP2C9, выявлено не было.

Силденафил (в дозе 50 мг) не потенцировал увеличение времени кровотечения, вызываемого ацетилсалициловой кислотой (в дозе 150 мг).

Силденафил (в дозе 50 мг) не потенцировал гипотензивное действие алкоголя у здоровых добровольцев при максимальном уровне этанола 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  $\beta$ -адренорецепторов, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, гипотензивные препараты (вазодилататоры и препараты центрального действия), блокаторы адренергических рецепторов, блокаторы кальциевых каналов и блокаторы  $\alpha$ -адренорецепторов. В специальном клиническом исследовании, направленном на изучение лекарственных взаимодействий, при совместном применении силденафила (100 мг) и амлодипина у пациентов с АГ было отмечено дополнительное снижение систолического АД в положении пациента лежа на 8 мм рт. ст. Соответствующее снижение диастолического АД составило 7 мм рт. ст. По величине эти дополнительные снижения АД были сопоставимы с таковыми, наблюдаемыми в группе здоровых добровольцев при применении только силденафила (см. раздел 5.1.).

Силденафил (в дозе 100 мг) не оказывал влияния на фармакокинетику ингибиторов ВИЧ-протеазы, саквинавира и ритонавира, являющихся субстратами изофермента CYP3A4, в равновесном состоянии.

Силденафил в равновесном состоянии (80 мг три раза в сутки) вызывал увеличение AUC бозентана (125 мг два раза в сутки) на 49,8 % и  $C_{max}$  на 42 % у здоровых добровольцев мужского пола.

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

По зарегистрированному показанию препарат не предназначен для применения у женщин.

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

Прием силденафила оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами.

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

#### **4.8. Нежелательные реакции**

##### Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности силденафила базируется на данных, полученных от 9570 пациентов, которые получали данный препарат в ходе 74-х двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований. Чаще всего у пациентов, принимавших силденафил в ходе

клинических исследований, регистрировались такие нежелательные реакции как головная боль, гиперемия кожи, диспепсия, заложенность носа, головокружение, тошнота, приливы, зрительные нарушения, цианопсия и нарушение восприятия цвета.

Информация о нежелательных реакциях, зарегистрированных в рамках пострегистрационного наблюдения, собиралась на протяжении >10 лет. Поскольку держателю регистрационного удостоверения сообщалось не обо всех нежелательных реакциях, и, соответственно, не все нежелательные реакции были включены в базу данных по безопасности, то нельзя достоверно определить частоту данных реакций.

#### Резюме нежелательных реакций

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом:

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*

нечасто – ринит.

#### *Нарушения со стороны иммунной системы*

нечасто – гиперчувствительность.

#### *Нарушения со стороны нервной системы*

очень часто – головная боль; часто – головокружение; нечасто – сонливость, гипестезия; редко – острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака, судороги\*, рецидив судорог\*, обморок.

#### *Нарушения со стороны органа зрения*

часто – нарушение восприятия цвета\*\*, нарушение зрения, нечеткость зрения; нечасто – нарушения слезоотделения\*\*\*, боль в области глаза, фотофобия, фотопсия, гиперемия глаз, изменение яркости световосприятия, конъюнктивит; редко – 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*

нечасто – вертиго, шум в ушах; редко – глухота.

#### *Нарушения со стороны сердца*

нечасто – тахикардия, ощущение сердцебиения; редко – внезапная коронарная смерть\*, инфаркт миокарда, желудочковая аритмия\*, фибрилляция предсердий, нестабильная стенокардия.

#### *Нарушения со стороны сосудов*

часто – гиперемия кожи, приливы; нечасто – артериальная гипертензия, артериальная гипотензия.

#### *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*

часто – заложенность носа; нечасто – носовое кровотечение, заложенность придаточных пазух носа; редко – чувство стеснения в горле, отек слизистой оболочки полости носа, сухость слизистой оболочки полости носа.

#### *Желудочно-кишечные нарушения*

часто – тошнота, диспепсия; нечасто – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рвота, боль в верхней части живота, сухость во рту; редко – гипестезия слизистой оболочки



полости рта.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*

нечасто – сыпь; редко – Синдром Стивенса-Джонсона (ССД)\*, токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)\*.

*Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани*

нечасто – миалгия, боль в конечностях.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*

нечасто – гематурия.

*Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез*

редко – кровотечение из полового члена, приапизм\*, гематоспермия, длительная эрекция.

*Общие нарушения и реакции в месте введения*

нечасто – боль в грудной клетке, повышенная утомляемость, ощущение жара; редко – раздражительность.

*Лабораторные и инструментальные данные*

нечасто – тахикардия.

\* Зарегистрировано только в ходе пострегистрационного наблюдения

\*\* Нарушение восприятия цвета: хлоропсия, хроматопсия, цианопсия, эритропсия и ксантопсия

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

#### Сообщения 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.

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru)

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:  
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

## **4.9. Передозировка**

### Симптомы

При однократном приеме силденафила в дозе до 800 мг нежелательные реакции были такими же, как и при приеме силденафила в более низких дозах, но встречались чаще. Применение дозы 200 мг не приводило к повышению эффективности, 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 и фармакодинамические эффекты

Силденафил - селективный ингибитор цГМФ-специфической ФДЭ-5.

Реализация физиологического механизма эрекции связана с высвобождением NO в кавернозном теле во время сексуальной стимуляции. Это, в свою очередь, приводит к увеличению уровня цГМФ, последующему расслаблению гладкомышечной ткани кавернозного тела и увеличению притока крови.

Силденафил не оказывает прямого расслабляющего действия на изолированное кавернозное тело человека, но усиливает эффект NO посредством ингибирования ФДЭ-5, которая ответственна за распад цГМФ.

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.

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.

## **5.2. Фармакокинетические свойства**

### Абсорбция

Силденафил быстро всасывается. Максимальные наблюдаемые концентрации в плазме крови при приеме силденафила внутрь натощак достигаются в течение 30 – 120 минут (медиана 60 минут). Абсолютная биодоступность в среднем составляет около 41 % (25 – 63 %). После приема препарата внутрь в рекомендованном диапазоне доз (25 – 100 мг) AUC и  $C_{max}$  силденафила повышаются пропорционально дозе. При приеме силденафила с пищей скорость его всасывания снижается, при этом время достижения максимальной концентрации ( $t_{max}$ ) увеличивается в среднем на 60 минут, а  $C_{max}$  снижается в среднем на 29 %.

### Распределение

Объем распределения силденафила в равновесном состоянии ( $V_d$ ) составляет в среднем 105 л, что указывает на его распределение в тканях. Максимальная общая концентрация силденафила в плазме крови после однократного приема препарата внутрь в дозе 100 мг в среднем составляет около 440 нг/мл (коэффициент вариации – 40 %). Поскольку связывание силденафила (и его основного циркулирующего N-десметил-метаболита) с белками плазмы достигает 96 %, средняя максимальная концентрация свободной фракции силденафила в плазме крови составляет 18 нг/мл (38 нМ). Связывание с белками плазмы не зависит от общей концентрации препарата. У здоровых добровольцев через 90 минут после однократного приема силденафила в дозе 100 мг в эякуляте определялось менее чем 0,0002 % принятой дозы препарата (в среднем – 188 нг).

### Биотрансформация

Силденафил метаболизируется, главным образом, в печени под действием изофермента CYP3A4 (основной путь) и изофермента CYP2C9 (дополнительный путь). Основным циркулирующим активным 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 % от 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/час, а конечный  $T_{1/2}$  – 3–5 часов. После приема внутрь также 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).

#### Линейность (нелинейность)

Фармакокинетика силденафила в рекомендуемом диапазоне доз носит линейный характер.

#### Особые группы пациентов

##### *Почечная недостаточность*

У добровольцев с почечной недостаточностью легкой и средней степени ( $КК = 30 - 89$  мл/мин) фармакокинетические параметры силденафила при его однократном приеме внутрь (в дозе 50 мг) не изменялись. Средние значения AUC и  $C_{max}$  N-десметил-метаболита повышались до 126 % и 73 % соответственно по сравнению с добровольцами того же возраста без нарушения функции почек. Однако вследствие значительной межиндивидуальной вариабельности эти различия не являлись статистически значимыми. У добровольцев с почечной недостаточностью тяжелой степени ( $КК < 30$  мл/мин) клиренс силденафила снижался, что приводило к увеличению AUC и  $C_{max}$  в среднем на 100 % и 88 %, соответственно, по сравнению с этими показателями у пациентов той же возрастной группы с нормальной функцией почек. Кроме того, значения AUC и  $C_{max}$  N-десметил-метаболита повышались на 200 % и 79 %, соответственно.

##### *Печеночная недостаточность*

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 пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (стадия С по классификации Чайлд-Пью) не изучалась.

##### *Лица пожилого возраста*

У здоровых добровольцев пожилого возраста (65 лет и старше) клиренс силденафила снижен, а концентрация силденафила и активного N-десметил-метаболита в плазме приблизительно на 90 % выше ее уровня у здоровых добровольцев молодого возраста (18 – 45 лет). Вследствие возрастных различий в связывании препарата с белками плазмы, соответствующее повышение концентрации свободного силденафила в плазме крови приблизительно составляло 40 %.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

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

#### *Состав ядра:*

Целлюлоза микрокристаллическая (тип РН 102)

Кальция гидрофосфат дигидрат

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

#### *Состав оболочки:*

Готовое пленочное покрытие голубого цвета «WINCOAT WT-1447 Blue», в состав которого входят:

Гипромеллоза

Макрогол 3350

Титана диоксид

Тальк  
Краситель Бриллиантовый синий

#### **6.2. Несовместимость**

Не применимо.

#### **6.3. Срок годности (срок хранения)**

2 года.

#### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре не выше 25 °С.

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

По 1, 4 или 10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в блистер из пленки ПВХ и фольги алюминиевой.

По 10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в пластиковые банки из полиэтилентерефталата, укупоренные пластиковыми крышками из полиэтилена высокой плотности и низкого давления, с контролем первого вскрытия. На банку наклеивают этикетку из бумаги писчей или этикеточной.

1 банку или 1 или 2 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачку из картона для потребительской тары типа хромовый или хром-эрзац.

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

Особые требования отсутствуют.

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

Российская Федерация

ООО «Эдвансд Фарма»

308010, Белгородская обл., муниципальный район Белгородский, г.п. поселок Северный, пгт. Северный, ул. Березовая, зд. 5.

Тел.: +7 (4722) 20 23 19

Адрес электронной почты: factory@atcl.ru

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

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Эдвансд Фарма»

308010, Белгородская обл., муниципальный район Белгородский, г.п. поселок Северный, пгт. Северный, ул. Березовая, зд. 5.

Тел.: +7 (4722) 20 23 19

Адрес электронной почты: factory@atcl.ru

### **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

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

Дата первой регистрации:

### **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

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