

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

СИЛДЕМАКС, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
СИЛДЕМАКС, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
СИЛДЕМАКС, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: силденафил

СИЛДЕМАКС, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 25 мг силденафила (в виде силденафила цитрата – 35,1 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (сахар молочный) – 51,4 мг (см. разделы 4.3. и 4.4.).

СИЛДЕМАКС, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 50 мг силденафила (в виде силденафила цитрата – 70,2 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (сахар молочный) – 53,8 мг (см. разделы 4.3. и 4.4.).

СИЛДЕМАКС, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 100 мг силденафила (в виде силденафила цитрата – 140,5 мг).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (сахар молочный) – 43 мг (см. разделы 4.3. и 4.4.)

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета, круглые, двояковыпуклые.

Таблетки на изломе белого или почти белого цвета.

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

Препарат СИЛДЕМАКС показан к применению у взрослых мужчин с эректильной дисфункцией, характеризующейся неспособностью к достижению или сохранению эрекции полового члена, достаточной для удовлетворительного полового акта.

Препарат СИЛДЕМАКС эффективен только при сексуальной стимуляции.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Рекомендуемая доза для большинства взрослых пациентов – 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 – 100 мг. Максимальная рекомендуемая кратность применения – 1 раз в сутки. Время начала проявления активности препарата СИЛДЕМАКС может увеличиваться при приеме с пищей по сравнению с приемом натощак (см. раздел 5.2.).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина (КК) 30–80 мл/мин) коррекции дозы не требуется. У пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности (КК < 30 мл/мин) дозу силденафила следует снизить до 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 нарушениями функции печени (в частности, при циррозе), дозу силденафила следует снизить до 25 мг. Исходя из эффективности и переносимости препарата, при необходимости, доза может быть поэтапно увеличена до 50 мг и до 100 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 СYP3A4, 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 α -адреноблокаторы, прием силденафила следует начинать только после достижения стабилизации гемодинамики у этих пациентов. Кроме того, в таких случаях рекомендуется начинать применение силденафила с дозы 25 мг (см. разделы 4.4. и 4.5.).

Дети

Препарат СИЛДЕМАКС противопоказан к применению у детей и подростков в возрасте от 0 до 18 лет.

Способ применения

Для приема внутрь.

4.3. Противопоказания

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

Благодаря известному влиянию на обмен оксида азота/циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) (см. раздел 5.1.) силденафил усиливает гипотензивное действие нитратов, поэтому его применение противопоказано у пациентов, получающих донаторы оксида азота (такие как амилнитрит) или нитраты в любых формах.

Одновременный прием ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5), включая силденафил, со стимуляторами гуанилатциклазы, такими как риоцигуат, противопоказан, так как потенциально может привести к симптоматической артериальной гипотензии (см. раздел 4.5.).

Препараты для лечения эректильной дисфункции, включая силденафил, противопоказаны пациентам, которым не рекомендована сексуальная активность (например, пациентам с тяжелой сердечно-сосудистой патологией, такой как нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность тяжелой степени).

Лекарственный препарат СИЛДЕМАКС противопоказан пациентам 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.).

Применение силденафила противопоказано при наличии у пациента: печеночной недостаточности тяжелой степени, артериальной гипотензии (артериальное давление (АД) < 90/50 мм рт. ст.), недавно перенесенного инсульта или инфаркта миокарда (ИМ) и известных наследственных дегенеративных заболеваний сетчатки, таких как пигментный ретинит (небольшое количество таких пациентов имеют генетические расстройства фосфодиэстеразы сетчатки), поскольку безопасность силденафила не исследовалась у пациентов этих подгрупп.

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией применение препарата СИЛДЕМАКС противопоказано.

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 ($КК < 30$ мл/мин);
- пациенты с эпизодом развития НПИНЗН в анамнезе;
- одновременный прием блокаторов α -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.

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 реакций 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. Препарат СИЛДЕМАКС усиливает гипотензивный эффект нитратов (см. раздел 4.3.).

В период пострегистрационного наблюдения были зарегистрированы случаи серьезных сердечно-сосудистых осложнений (в т.ч. ИМ, нестабильной стенокардии, внезапной коронарной смерти, желудочковой аритмии, геморрагического инсульта, транзиторной ишемической атаки (ТИА), 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 реакций наблюдались вскоре после сексуальной активности, и некоторые из них отмечались после приема силденафила без последующей сексуальной активности. Установить наличие прямой связи между данными реакциями 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 серповидноклеточная анемия, множественная миелома или лейкемия).

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. В спонтанных сообщениях и наблюдательном исследовании были отмечены случаи редкого заболевания – НПИЗН, 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 препарата СИЛДЕМАКС 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 α -адреноблокаторами

Поскольку совместное применение силденафила и α -адреноблокаторов может привести к развитию симптоматической гипотензии у отдельных чувствительных пациентов, следует с осторожностью назначать силденафил пациентам, принимающим α -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 α -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.

Женщины

Препарат СИЛДЕМАКС не предназначен для применения у женщин.

Вспомогательные вещества

Препарат СИЛДЕМАКС содержит лактозы моногидрат (сахар молочный), пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать данный препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику силденафила

*Исследования *in vitro**

Биотрансформация 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 реакций, 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 в сутки), ингибитора протеазы вируса иммунодефицита человека (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 площади под 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.

При одновременном применении силденафила (в дозе 100 мг однократно) и саквинавира (в дозе 1200 мг 3 раза в сутки), 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. 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, $C_{\max}$, время достижения максимальной концентрации ($T_{\max}$), константу скорости элиминации и период полувыведения ($T_{1/2}$) 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 биотрансформации 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 (СИОЗС), трициклические антидепрессанты), группе тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, петлевых и калийсберегающих диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторов кальциевых каналов, антагонистов β -адренорецепторов или индукторов биотрансформации 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 2 раза в сутки) и силденафила в равновесном состоянии (80 мг 3 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 препарат СИЛДЕМАКС 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/цГМФ (см. раздел 5.1.), было продемонстрировано, что силденафил потенцирует гипотензивное действие нитратов, в связи с чем применение донаторов оксида азота 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 α -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 α -адреноблокатор доксазозин (в дозе 4 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, 9/5 и 8/4 мм рт.ст., и среднее снижение АД в положении стоя на 6/6, 11/4 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 биотрансформируются 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 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 (в дозе 100 мг) и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией 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 3 раза в сутки) вызывал увеличение AUC бозентана (125 мг 2 раза в сутки) на 49,8 % и $C_{\max}$ – на 42 % у здоровых добровольцев мужского пола.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Препарат СИЛДЕМАКС не предназначен для применения у женщин.

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

Препарат СИЛДЕМАКС оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами или другими механизмами.

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями были головная боль и «приливы».

Обычно нежелательные реакции силденафила слабо или умеренно выражены и носят преходящий характер. В исследованиях с применением фиксированной дозы показано, что частота некоторых нежелательных реакций повышается с увеличением дозы.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции распределены по системно-органным классам в порядке убывания их серьезности с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)
Инфекции и инвазии			ринит	
Нарушения со стороны иммунной системы			гиперчувствительность	
Нарушения со стороны нервной	головная боль	головокружение	сонливость, гипестезия	острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА, судороги*

системы				рецидив обморок	судорог*.
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	
Нарушения со стороны сердца			тахикардия, ощущение сердцебиения	внезапная коронарная смерть*, ИМ, 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	
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

** нарушение 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 лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

4.9. Передозировка

Симптомы

Применение силденафила в дозе 200 мг не приводило к повышению эффективности препарата, однако частота нежелательных реакций (головная боль, приливы, головокружение, диспепсия, заложенность носа, нарушение зрения) увеличивалась. При однократном приеме силденафила в дозе до 800 мг нежелательные реакции были такими же, но встречались чаще.

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, принимаемые в урологии; средства для лечения эректильной дисфункции.

Код АТХ: G04BE03

Механизм действия

Силденафил предназначен для пероральной терапии эректильной дисфункции. В естественных условиях, т.е. при наличии сексуальной стимуляции, он восстанавливает нарушенную эректильную дисфункцию за счет усиления притока крови к половому члену. Физиологический механизм, лежащий в основе эрекции полового члена, включает в себя высвобождение оксида азота (NO) в кавернозном теле при сексуальной стимуляции. Образующийся оксид азота активирует фермент гуанилатциклазу, что приводит к повышению уровня цГМФ, вызывающего расслабление гладких мышц в кавернозном теле и увеличение притока крови.

Силденафил является мощным селективным ингибитором цГМФ-специфической ФДЭ-5, которая ответственна за распад цГМФ в кавернозном теле. Силденафил оказывает периферическое действие на эрекцию. Силденафил не оказывает прямого расслабляющего влияния на изолированное кавернозное тело у человека, но активно усиливает расслабляющий эффект NO на эту ткань. При активации каскада NO/цГМФ, наблюдающейся при сексуальной стимуляции, ингибирование ФДЭ-5 силденафилом приводит к повышению уровня цГМФ в кавернозном теле. Таким образом, для развития желаемого фармакологического действия силденафила необходима сексуальная стимуляция.

Фармакодинамические эффекты

Исследования *in vitro* продемонстрировали, что силденафил селективен в отношении ФДЭ-5, участвующей в процессе развития эрекции. Его активность в отношении ФДЭ-5 превосходит активность в отношении других известных фосфодиэстераз. Он в 10 раз менее активен в отношении ФДЭ-6, которая принимает участие в процессе фотопреобразования в сетчатке. В максимальных рекомендуемых 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 ФДЭ-5 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 АД, которое в большинстве случаев не имеет клинических проявлений. Среднее максимальное снижение систолического АД, измеренного в положении лежа, после перорального применения силденафила в дозе 100 мг составляло 8,4 мм рт. ст. Соответствующее изменение диастолического АД составляло 5,5 мм рт. ст. Эти снижения АД 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 АД в состоянии покоя снижалось на 7 и 6 % относительно исходного уровня, соответственно. Среднее систолическое АД 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 Фарнsworth–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 светового спектра, 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 %), ИБС (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 %), ИБС (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

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) АУС и $C_{\max}$ силденафила повышаются пропорционально дозе.

При приеме силденафила с пищей скорость его всасывания снижается, при этом $T_{\max}$ 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 $C_{\max}$ 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 биотрансформируется, главным образом, под действием CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (дополнительный путь) микросомальных изоферментов печени. Основной циркулирующий метаболит образуется в результате N-деметилования силденафила. Этот метаболит обладает профилем селективности к фосфодиэстеразам, аналогичным профилю силденафила, а его активность в отношении ФДЭ-5 *in vitro* составляет примерно 50 % от активности основного вещества. Концентрации данного метаболита в плазме составляют примерно 40 % концентрации силденафила. N-деметилованный метаболит подвергается дальнейшей биотрансформации; его конечный $T_{1/2}$ составляет около 4 часов.

Элиминация

Общий клиренс силденафила – 41 л/час, а конечный $T_{1/2}$ составляет 3–5 ч. 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

Фармакокинетика силденафила в рекомендуемом диапазоне доз носит линейный характер.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

У добровольцев с почечной недостаточностью легкой и средней степени

(КК 30–80 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 добровольцев с циррозом печени легкой и средней степени тяжести (класс А и В по Чайлд-Пью) клиренс силденафила снижался, что приводило к повышению AUC (84 %) и $C_{\max}$ (47 %) по сравнению с этими показателями у пациентов той же возрастной группы при нормальной функции печени. Фармакокинетика силденафила у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени 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

Ядро таблетки

целлюлоза микрокристаллическая 102
кроскармеллоза натрия (примеллоза)
лактозы моногидрат (сахар молочный)
повидон К 30 (поливинилпирролидон среднемолекулярный)
магния стеарат

Оболочка таблетки

гипромеллоза
полисорбат 80 (твин-80)
тальк
титана диоксид Е 171
алюминиевый лак на основе красителя бриллиантовый голубой Е 133

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 4, 7 или 10 таблеток в контурные ячейковые упаковки из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 20 таблеток в банки полимерные из полиэтилена низкого давления с крышками из полиэтилена высокого давления или во флаконы полимерные из полиэтилена низкого

давления с крышками из полиэтилена высокого давления.

Каждую банку, флакон, 1 контурную ячейковую упаковку по 4, 7 или 10 таблеток или 2 контурные ячейковые упаковки по 10 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

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 «Звезда Медиа»

Юридический адрес: 141280, Московская область, г.о. Пушкинский, г. Ивантеевка, проезд Фабричный, дом 1/2, помещ. 1, ком. 9

тел/факс: +7 (495) 137-80-22

электронная почта: electro@ns03.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

НАО «Северная звезда»

Ленинградская обл., муниципальный район Всеволожский, г.п. Кузьмолдовское, гп. Кузьмолдовский, ул. Заводская, д. 4, к. 1

тел/факс: +7 (812) 309-21-77

электронная почта: safety@ns03.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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