

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

СИНЕГРА, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

СИНЕГРА, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: силденафил

СИНЕГРА, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

СИНЕГРА, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

СИНЕГРА, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Квадратные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета, с риской с двух сторон. На поперечном разрезе ядро белого цвета.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

СИНЕГРА, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Квадратные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета, с двойной риской с одной стороны. На поперечном разрезе ядро белого цвета.

Линия разлома (риска) не предназначена для разламывания таблетки.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат СИНЕГРА показан к применению у взрослых мужчин в возрасте от 18 лет с эректильной дисфункцией, 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

Рекомендуемая доза для большинства взрослых пациентов составляет 50 мг примерно за 1 ч 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.

Наличие риски на таблетке 50 мг предполагает ее деление на части. При необходимости применения силденафила в дозировке 25 мг, таблетку следует разделить на две равные части и использовать в качестве применения силденафила в дозировке 25 мг.

Одновременное применение с другими лекарственными средствами

За исключением ритонавира, который противопоказано принимать одновременно с силденафилом (см. раздел 4.3.), 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 α -адреноблокаторы, прием препарата СИНЕГРА следует начинать только после достижения стабилизации гемодинамики у этих пациентов. Следует также рассмотреть целесообразность снижения начальной дозы силденафила (см. разделы 4.4. и 4.5.).

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

При почечной недостаточности легкой или средней степени тяжести (клиренс креатинина [CL_{CR}] 30–80 мл/мин) коррекции дозы силденафила не требуется, при почечной недостаточности тяжелой степени ($CL_{CR} < 30$ мл/мин) начальная доза препарата СИНЕГРА должна составлять 25 мг.

Пациенты с нарушением функции печени

Поскольку выведение силденафила нарушается у пациентов с повреждением печени (в частности, при циррозе) начальная доза препарата СИНЕГРА должна составлять 25 мг.

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы силденафила не требуется.

Дети

По зарегистрированному показанию препарат СИНЕГРА у детей в возрасте до 18 лет не применяется.

Способ применения

Внутрь. Таблетку следует проглатывать целиком, запивая водой.

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.).
- Одновременное применение ингибиторов фосфодиэстеразы (ФДЭ) типа 5, включая силденафил, со стимуляторами гуанилатциклазы, такими как риоцигуат, противопоказано, так как это может приводить к симптоматической артериальной гипотензии (см. раздел 4.5.).
- Безопасность и эффективность препарата СИНЕГРА при одновременном применении с другими лекарственными средствами для лечения нарушений эрекции не изучались, поэтому применение подобных комбинаций не рекомендуется (см. раздел 4.4.).
- Печеночная недостаточность тяжелой степени (класс C по классификации Чайлд- Пью).
- Одновременный прием ритонавира.
- Тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, такие как нестабильная стенокардия, тяжелая сердечная недостаточность, перенесенные в течение последних 6 мес. инсульт или инфаркт миокарда, жизнеугрожающие аритмии, артериальная гипертензия (артериальное давление [АД] > 170/100 мм рт. ст.) или артериальная гипотензия (АД < 90/50 мм рт. ст.) (см. раздел 4.4.).
- Пациенты с эпизодами развития неартериитной передней ишемической нейропатии зрительного нерва (НПИЗН) с потерей зрения на один глаз, независимо от того, были ли эти эпизоды связаны с предыдущим применением ингибитора ФДЭ-5.
- Диагностированные наследственные дегенеративные заболевания сетчатки глаза, в том числе наследственный пигментный ретинит (см. раздел 4.4.).

По зарегистрированному показанию препарат СИНЕГРА не предназначен для применения у детей в возрасте до 18 лет.

По зарегистрированному показанию препарат СИНЕГРА 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) (см. подраздел «Особые указания»);
- заболевания, предрасполагающие к развитию приапизма (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкоз, тромбоцитемия) (см. подраздел «Особые указания»);

- заболевания, сопровождающиеся кровотечением;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
- печеночная недостаточность легкой и средней степени тяжести (классы А и В по классификации Чайлд-Пью);
- почечная недостаточность тяжелой степени ($CL_{CR} < 30$ мл/мин);
- у пациентов с эпизодом развития НПИНЗН в анамнезе (см. подраздел «Особые указания»);
- одновременный прием α -адреноблокаторов.

Особые указания

Для диагностики нарушений эрекции, определения их возможных причин и выбора адекватного лечения необходимо собрать полный медицинский анамнез и провести тщательное физикальное обследование. Средства для лечения эректильной дисфункции должны применяться с осторожностью у пациентов с анатомической деформацией полового члена (ангуляция, кавернозный фиброз, болезнь Пейрони), или у пациентов с факторами риска развития приапизма (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкемия) (см. подраздел «С осторожностью»).

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

Препараты, предназначенные для лечения нарушений эрекции, не следует назначать мужчинам, для которых сексуальная активность нежелательна. Сексуальная активность представляет определенный риск при наличии заболеваний сердца, поэтому перед началом любой терапии по поводу нарушений эрекции врачу следует направить пациента на обследование состояния сердечно-сосудистой системы. Сексуальная активность нежелательна у пациентов с сердечной недостаточностью, нестабильной стенокардией, перенесенным в последние 6 мес. инфарктом миокарда или инсультом, жизнеугрожающими аритмиями, артериальной гипертензией (АД $> 170/100$ мм рт. ст.) или артериальной гипотензией (АД $< 90/50$ мм рт. ст.). Прием силденафила у таких пациентов противопоказан (см. раздел 4.3.). В клинических исследованиях показано отсутствие различий в частоте развития инфаркта миокарда (1,1 на 100 человек в год) или частоте смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (0,3 на 100 человек в год) у пациентов, получавших силденафил, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы

В ходе пострегистрационного применения силденафила для лечения эректильной дисфункции сообщали о таких нежелательных реакциях, как тяжелые сердечно-

сосудистые осложнения (в том числе инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, внезапная сердечная смерть, желудочковая аритмия, геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака, артериальная гипертензия и гипотензия), которые имели временную связь с применением силденафила. Большинство этих пациентов, но не все из них, имели факторы риска сердечно-сосудистых осложнений. Многие из указанных нежелательных реакций наблюдались вскоре после сексуальной активности, и некоторые из них отмечались после приема силденафила без последующей сексуальной активности. Не представляется возможным установить наличие прямой связи между отмечавшимися нежелательными реакциями и указанными или иными факторами.

Артериальная гипотензия

Силденафил оказывает системное вазодилатирующее действие, приводящее к преходящему снижению АД, что не является клинически значимым явлением и не приводит к каким-либо последствиям у большинства пациентов. Тем не менее, до назначения препарата СИНЕГРА 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 обструкцией выходного отверстия левого желудочка (стеноз аорты, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), а также с редко встречающимся синдромом множественной системной атрофии, проявляющимся тяжелым нарушением регуляции АД со стороны вегетативной нервной системы.

Поскольку одновременное применение силденафила и α -адреноблокаторов может привести к симптоматической артериальной гипотензии у отдельных чувствительных пациентов, препарат СИНЕГРА следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим α -адреноблокаторы (см. раздел 4.5.). Чтобы свести к минимуму риск развития ортостатической гипотензии у пациентов, принимающих α -адреноблокаторы, прием препарата СИНЕГРА следует начинать только после достижения стабилизации показателей гемодинамики у этих пациентов. Следует также рассмотреть целесообразность снижения начальной дозы препарата СИНЕГРА (см. раздел 4.2.). Врач должен проинформировать пациентов о том, какие действия следует предпринять в случае появления симптомов ортостатической гипотензии.

Нарушения со стороны органа зрения

В редких случаях во время пострегистрационного применения всех ингибиторов ФДЭ-5, в том числе силденафила, сообщали о НПИНЗН – редком заболевании и причине снижения или потери зрения. У большинства из этих пациентов были факторы риска, в частности снижение отношения диаметров экскавации и диска зрительного нерва («застойный диск»), возраст старше 50 лет, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (ИБС), гиперлипидемия и курение.

В обсервационном исследовании оценивали, связано ли недавнее применение препаратов класса ингибиторов ФДЭ-5 с острым началом НПИИЗН. Результаты указывают на приблизительно двукратное повышение риска НПИИЗН в пределах пяти периодов полувыведения ($t_{1/2}$) после применения ингибитора ФДЭ-5. Согласно опубликованным литературным данным, годовая частота возникновения НПИИЗН составляет 2,5–11,8 случаев на 100 000 мужчин в возрасте ≥ 50 лет в общей популяции. Следует рекомендовать пациентам в случае внезапной потери зрения прекратить терапию силденафилом и немедленно проконсультироваться с врачом. Лица, у которых уже был случай НПИИЗН, имеют повышенный риск рецидива НПИИЗН. Поэтому врачу следует обсудить данный риск с такими пациентами, а также обсудить с ними потенциальный шанс неблагоприятного воздействия ингибиторов ФДЭ-5. Ингибиторы ФДЭ-5, в том числе силденафил, у таких пациентов следует применять с осторожностью и только в ситуациях, когда ожидаемая польза превышает риск. У пациентов с эпизодами развития НПИИЗН с потерей зрения на один глаз прием силденафила противопоказан (см. раздел 4.3.).

У небольшого числа пациентов с наследственным пигментным ретинитом имеются генетически детерминированные нарушения функций ФДЭ сетчатки глаза. Сведения о безопасности применения силденафила у пациентов с пигментным ретинитом отсутствуют, поэтому у таких пациентов не следует применять силденафил (см. раздел 4.3.).

Нарушения слуха

В некоторых пострегистрационных исследованиях сообщается о случаях внезапного ухудшения или потери слуха, связанных с применением всех ингибиторов ФДЭ-5, включая силденафил. Большинство этих пациентов имели факторы риска внезапного ухудшения или потери слуха. Причинно-следственной связи между применением ингибиторов ФДЭ-5 и внезапным ухудшением слуха или потерей слуха не установлено. В случае внезапного ухудшения слуха или потери слуха на фоне приема препарата СИНЕГРА пациенту следует немедленно проконсультироваться с врачом.

Кровотечения

Силденафил усиливает антиагрегантный эффект нитропруссид натрия (донатора NO) на тромбоциты человека в условиях *in vitro*. Данные о безопасности применения силденафила у пациентов со склонностью к кровотечениям или обострением язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки отсутствуют, поэтому препарат СИНЕГРА у таких пациентов следует применять с осторожностью (см. подраздел «С осторожностью»). Частота носовых кровотечений у пациентов с легочной гипертензией, связанной с диффузными заболеваниями соединительной ткани, была выше (силденафил 12,9 %, плацебо 0 %), чем у пациентов с первичной легочной артериальной гипертензией (силденафил 3,0 %, плацебо 2,4 %). У пациентов, получавших силденафил в сочетании с антагонистом витамина К, частота носовых кровотечений была выше (8,8 %), чем у пациентов, не принимавших антагонист витамина К (1,7 %).

Одновременное применение с другими средствами для лечения нарушений эрекции

Безопасность и эффективность силденафила совместно с другими ингибиторами ФДЭ-5 или другими препаратами для лечения легочной гипертензии, содержащими силденафил, или другими средствами для лечения нарушений эрекции не изучались, поэтому применение подобных комбинаций не рекомендуется (см. раздел 4.3.).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику силденафила

Метаболизм силденафила происходит в основном под действием изоферментов CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9, поэтому ингибиторы этих изоферментов могут уменьшить общий клиренс (CL) силденафила, а индукторы, соответственно, увеличивать CL силденафила. Отмечено снижение CL силденафила при одновременном применении ингибиторов изофермента CYP3A4 (кетоконазол, эритромицин, циметидин). Циметидин (800 мг), неспецифический ингибитор CYP3A4, при одновременном применении с силденафилом (50 мг) вызывает повышение концентрации силденафила в плазме крови на 56 %. 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 плазме крови, приводит к увеличению площади под кривой «плазменная концентрация – время» (AUC) силденафила на 182 %. При одновременном применении силденафила (однократно 100 мг) и саквинавира (1200 мг 3 раза в сутки), ингибитора протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) изофермента CYP3A4, на фоне достижения постоянной концентрации саквинавира в плазме крови максимальная концентрация (C_{max}) силденафила возрастала на 140 %, а AUC – на 210 %. Силденафил не оказывает влияния на фармакокинетику саквинавира. Более мощные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как кетоконазол и итраконазол, могут вызывать и более выраженные изменения фармакокинетики силденафила.

Одновременное применение силденафила (однократно 100 мг) и ритонавира (500 мг 2 раза в сутки), ингибитора ВИЧ-протеазы и мощного ингибитора изоферментов CYP, на фоне достижения постоянной концентрации ритонавира в плазме крови приводит к увеличению C_{max} силденафила на 300 % (в 4 раза), а AUC – на 1000 % (в 11 раз). Через 24 ч концентрация силденафила в плазме крови составляет около 200 нг/мл (после однократного приема только силденафила – 5 нг/мл). Это согласуется с действием ритонавира на широкий диапазон субстратов изоферментов CYP. Силденафил не влияет на фармакокинетику ритонавира. Учитывая эти данные, одновременное применение ритонавира и силденафила не рекомендуется. В любом случае максимальная доза силденафила ни при каких обстоятельствах не должна превышать 25 мг в течение 48 ч.

Если силденафил принимают в рекомендуемых дозах пациенты, получающие одновременно мощные ингибиторы изофермента CYP3A4, то $C_{\max}$ свободного силденафила не превышает 200 нмоль/л, и препарат хорошо переносится.

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

В исследованиях с участием здоровых добровольцев при одновременном применении антагониста эндотелиновых рецепторов, бозентана (умеренный индуктор изофермента CYP3A4, CYP2C9 и, возможно, CYP2C19) в равновесной концентрации (125 мг 2 раза в сутки) и силденафила в равновесной концентрации (80 мг 3 раза в сутки) отмечали снижение AUC и $C_{\max}$ силденафила на 62,6 и 52,4 % соответственно. Силденафил увеличивал AUC и $C_{\max}$ бозентана на 49,8 и 42 % соответственно. Предполагается, что одновременное применение силденафила с мощными индукторами изофермента CYP3A4, такими как рифампицин, может приводить к большему снижению концентрации силденафила в плазме крови.

Ингибиторы изофермента CYP2C9 (толбутамид, варфарин), изофермента CYP2D6 (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты), тиазидные и тиазидоподобные диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антагонисты кальция, не оказывают влияния на фармакокинетику силденафила.

Азитромицин (500 мг в сутки в течение 3 дней) не оказывает влияния на AUC, $C_{\max}$, время достижения максимальной концентрации ($t_{\max}$), константу скорости элиминации и $t_{1/2}$ силденафила или его основного циркулирующего метаболита.

Влияние силденафила на другие лекарственные средства

Силденафил является слабым ингибитором изоферментов CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4 (медианная ингибирующая концентрация $[IC_{50}] > 150$ мкмоль/л). При приеме силденафила в рекомендуемых дозах его $C_{\max}$ составляет около 1 мкмоль/л, поэтому маловероятно, что силденафил может повлиять на CL субстратов этих изоферментов.

Силденафил усиливает гипотензивное действие нитратов как при длительном применении последних, так и при их назначении по острым показаниям. В связи с этим применение силденафила в сочетании с нитратами или донаторами NO противопоказано.

В доклинических исследованиях был отмечен аддитивный эффект в виде снижения системного АД при применении ингибиторов ФДЭ-5 в комбинации с риоцигуатом. В клинических исследованиях было показано, что риоцигуат усиливает гипотензивные эффекты ингибиторов ФДЭ-5. Не было получено доказательств благоприятного клинического эффекта комбинации в исследованных популяциях. Одновременное применение риоцигуата и ингибиторов ФДЭ-5, включая силденафил, противопоказано (см. раздел 4.3.).

При одновременном приеме α -адреноблокатора доксазозина (4 и 8 мг) и силденафила (25, 50 и 100 мг) у пациентов с доброкачественной гиперплазией простаты со стабильной гемодинамикой среднее дополнительное снижение систолического артериального давления (САД)/диастолического артериального давления (ДАД) в положении «лежа» составляло 7/7, 9/5 и 8/4 мм рт. ст. соответственно, а в положении «стоя» – 6/6, 11/4 и 4/5 мм рт. ст. соответственно. Сообщается о редких случаях развития у таких пациентов симптоматической ортостатической гипотензии, проявлявшейся в виде головокружений (без обморока). У отдельных чувствительных пациентов, получающих α -адреноблокаторы, одновременное применение силденафила может привести к симптоматической артериальной гипотензии.

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

Силденафил (100 мг) не оказывает влияния на фармакокинетику ингибиторов ВИЧ-протеазы, саквинавира и ритонавира, являющихся субстратами изофермента CYP3A4, при их постоянной концентрации в плазме 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 (50 мг) не вызывает дополнительного увеличения времени кровотечения при приеме ацетилсалициловой кислоты (150 мг).

Силденафил (50 мг) не усиливает гипотензивное действие алкоголя у здоровых добровольцев при $C_{\max}$ алкоголя в плазме крови, равной в среднем 0,08 % (80 мг/дл).

У пациентов с артериальной гипертензией признаков взаимодействия силденафила (100 мг) с амлодипином не выявлено. Среднее дополнительное снижение АД в положении «лежа» составляет 8 мм рт. ст. (САД) и 7 мм рт. ст. (ДАД).

Одновременное применение силденафила с гипотензивными средствами не приводит к возникновению дополнительных нежелательных реакций.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

По зарегистрированному показанию препарат СИНЕГРА у женщин не применяется.

Фертильность

В исследованиях влияния силденафила, принимаемого внутрь, на репродуктивную функцию у 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

Препарат СИНЕГРА оказывает несущественное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Однако, поскольку при приеме силденафила возможно развитие головокружения, снижение АД, развитие хроматопсии, затуманенного зрения и других нежелательных реакций, следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами, работе с механизмами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Также следует внимательно относиться к индивидуальному действию препарата СИНЕГРА в указанных ситуациях, особенно в начале применения 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.

Табличное резюме нежелательных реакций

В Таблице 1 представлены нежелательные реакции по системно-органным классам (СОК) с указанием частоты их возникновения согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Нежелательные реакции внутри каждого СОК расположены в порядке убывания их серьезности.

Таблица 1. Клинически значимые нежелательные реакции, сообщавшиеся с частотой, превышающей частоту для плацебо в контролируемых клинических исследованиях, и клинически значимые нежелательные реакции, сообщавшиеся в ходе пострегистрационного наблюдения

Системно-органный класс	Частота возникновения	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Нечасто	Ринит

Системно-органный класс	Частота возникновения	Нежелательные реакции
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

Системно-органный класс	Частота возникновения	Нежелательные реакции
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 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*, токсический эпидермальный некролиз*
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, хромотопсия, 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

При однократном приеме силденафила в дозах до 800 мг нежелательные реакции были аналогичны таковым при приеме препарата в более низких дозах, но при этом их тяжесть и частота увеличивались. Прием силденафила в дозе 200 мг не приводил к увеличению эффективности, однако, частота нежелательных реакций (головная боль, «приливы», головокружение, диспепсия, заложенность носа, нарушение зрения) увеличивалась.

Лечение

Симптоматическое. Гемодиализ неэффективен, так как силденафил прочно связывается с белками плазмы крови и не выводится почками.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: G04BE03

Механизм действия

Силденафил предназначен для пероральной терапии эректильной дисфункции. В естественных условиях, т. е. при наличии сексуальной стимуляции, он восстанавливает нарушенную эректильную функцию за счет усиления притока крови к половому члену. Физиологический механизм, лежащий в основе эрекции полового члена, включает в себя высвобождение NO в кавернозном теле при сексуальной стимуляции. Образующийся оксид азота активирует фермент гуанилатциклазу, что приводит к повышению уровня циклического гуанозинмонофосфата (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 ч после применения.

Силденафил вызывает легкое и транзиторное снижение АД, которое в большинстве случаев не имеет клинических проявлений. Среднее максимальное снижение САД, измеренного в положении лежа, после перорального применения силденафила в дозе 100 мг составляло 8,4 мм рт. ст. Соответствующее изменение ДАД 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 ИБС (со стенозом, по крайней мере, одной коронарной артерии более 70 %), среднее значение САД и ДАД 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 Фарнsworth–Манселла через 1 ч после применения силденафила в дозе 100 мг. Эти изменения полностью исчезали через 2 ч 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%), 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 мин (медиана 60 мин). 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 $t_{\max}$ увеличивается в среднем на 60 мин, 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 нмоль/л). Связывание с белками плазмы не зависит от общей концентрации препарата.

У здоровых добровольцев через 90 мин 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 под действием CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (дополнительный путь) микросомальных изоферментов печени. Основной циркулирующий метаболит образуется в результате N-деметилирования силденафила. Этот метаболит обладает профилем селективности к ФДЭ, 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-деметилированный метаболит подвергается дальнейшему метаболизму; его конечный $t_{1/2}$ составляет около 4 ч.

Элиминация

CL силденафила из организма составляет 41 л/ч, $t_{1/2}$ в терминальной фазе – 3–5 ч. После приема внутрь или внутривенного введения силденафил выводится в виде метаболитов, в основном, с калом (около 80% принятой внутрь дозы) и в меньшей степени – с мочой (около 13% принятой внутрь дозы).

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

У добровольцев с почечной недостаточностью легкой и средней степени ($CL_{CR} = 30–80$ 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 ($CL_{CR} < 30$ мл/мин) CL 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) CL 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) CL 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 РН 102

Кальция гидрофосфат безводный

Кремния диоксид коллоидный (аэросил 200)

Магния стеарат

Кроскармеллоза натрия

Пленочная оболочка (Опадрай II голубой 85F20578)

Поливиниловый спирт

Полиэтиленгликоль

Титана диоксид (E171)

Тальк

Индигокармин (E132)

Краситель железа оксид желтый (E172)

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

По 1 или 4 таблетки в блистер из ПВХ/ПЭ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной. По 1 или 4 блистера с 1 таблеткой или по 1 или 3 блистера с 4 таблетками вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку с голограммой фирмы–производителя.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Турция

Нобел Илач Санайи Ве Тиджарет А.Ш.

Квартал Инкылап, ул. Доктора Аднана Бюйюкдениза, 14, 34768 р-н Юмрание,
г. Стамбул, Турция

Телефон: +90 216 633-60-00

Факс: +90 216 633-60-01

Электронная почта: bizeulasin@nobel.com.tr

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Представительство АО «Нобел Илач Санайи Ве Тиджарет А.Ш.» в Российской Федерации

119421, г. Москва, ул. Новаторов, д. 7А, корп. 2, Бизнес-центр «Навигатор»

Телефон: +7 495 982-36-84

Факс: +7 495 982-36-85

Электронная почта: adversereaction@drugsafety.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(003679)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 14.11.2023

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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