

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Визарсин Ку-таб, 50 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Визарсин Ку-таб, 100 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: силденафил.

Визарсин Ку-таб, 50 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Каждая таблетка содержит 50 мг силденафила.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: аспартам (0,75 мг), сахароза (0,0145 мг) (см. раздел 4.4.).

Визарсин Ку-таб, 100 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Каждая таблетка содержит 100 мг силденафила.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: аспартам (1,5 мг), сахароза (0,029 мг) (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, диспергируемые в полости рта.

Визарсин Ку-таб, 50 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета с мятным запахом. Допускается наличие темных вкраплений.

Визарсин Ку-таб, 100 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета с мятным запахом. Допускается наличие темных вкраплений.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лекарственный препарат Визарсин Ку-таб 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

Взрослые пациенты (в том числе лица пожилого возраста)

Препарат Визарсин Ку-таб, таблетки, диспергируемые в полости рта, может применяться пациентами, которые испытывают трудности при проглатывании таблетки, в качестве альтернативы препаратам силденафила в лекарственных формах: таблетки и таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Рекомендуемая доза, принимаемая при необходимости примерно за 1 час до начала сексуальной активности, составляет 50 мг. С учетом эффективности и переносимости препарата доза силденафила может быть увеличена до 100 мг или уменьшена до 25 мг. Максимальная рекомендуемая доза составляет 100 мг. Максимальная рекомендуемая кратность применения – один раз в день. Время начала проявления активности лекарственного препарата Визарсин Ку-таб может увеличиваться при приеме с пищей по сравнению с приемом натощак (см. раздел 5.2.).

При необходимости приема силденафила в дозе 25 мг рекомендовано применение силденафила в форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг или таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг с риской (для деления таблетки на равные дозы).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

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

Поскольку у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК < 30 мл/мин) клиренс силденафила снижен, следует рассмотреть возможность применения силденафила в дозе 25 мг. При необходимости, учитывая эффективность и переносимость силденафила, доза может быть поэтапно увеличена до 50 мг и до 100 мг.

Пациенты с нарушением функции печени

Поскольку у пациентов с нарушением функции печени (например, при циррозе печени) клиренс силденафила снижен, следует рассмотреть возможность применения силденафила в дозе 25 мг. При необходимости, учитывая эффективность и переносимость препарата, доза может быть поэтапно увеличена до 50 мг и до 100 мг.

Применение у пациентов, принимающих другие лекарственные препараты

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

изофермента СУР3А4, следует рассмотреть возможность применения силденафила в начальной дозе 25 мг (см. раздел 4.5.).

С целью минимизации риска развития ортостатической гипотензии состояние пациентов, применяющих альфа-адреноблокаторы, должно быть стабилизировано до начала применения силденафила. Кроме того, в таких случаях рекомендуется начинать применение силденафила с дозы 25 мг (см. разделы 4.4. и 4.5.).

Дети

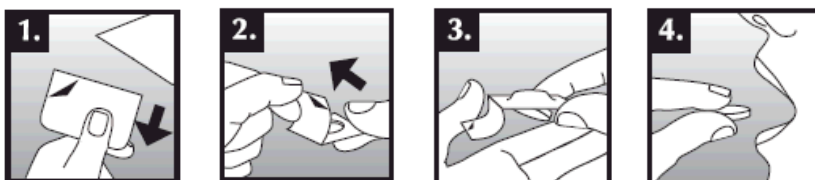
Препарат Визарсин Ку-таб не показан для применения у детей в возрасте до 18 лет.

Способ применения

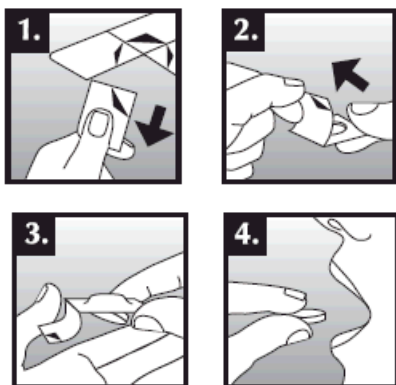
Таблетки, диспергируемые в полости рта, хрупкие, поэтому не выдавливайте их через фольгу упаковки, так как они могут сломаться. Не берите таблетку мокрыми руками, так как таблетка может начать растворяться.

Извлеките таблетку следующим образом:

Блистер, содержащий 1 таблетку



Блистер, содержащий 4 таблетки



1. Согните блистер по линии разрыва и отделите одну ячейку.
2. Вскройте блистер, осторожно потянув за край фольги.
3. Осторожно извлеките таблетку.
4. Немедленно положите таблетку на язык и держите во рту в течение нескольких секунд до полного растворения, затем запейте жидкостью.

Не смешивайте таблетку во рту с пищей.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к силденафилу и/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 антигипертензивное действие нитратов, поэтому его применение противопоказано у пациентов, получающих донаторы оксида азота (такие, как амилнитрит) или нитраты в любых формах.
- Одновременное применение ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ5), включая силденафил, со стимуляторами гуанилатциклазы, такими как риоцигуат, противопоказано, 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).
- Силденафил противопоказан пациентам с потерей зрения на один глаз вследствие неартериитной передней ишемической нейропатии зрительного нерва (НПИИЗН), 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 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.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

Сексуальная активность представляет определенный риск при наличии заболеваний сердца, поэтому перед началом любой терапии по поводу нарушений эрекции врач может посчитать нужным провести обследование сердечно-сосудистой системы пациента. Силденафил оказывает 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 (ГОКМП)), а также с редко встречающимся синдромом множественной системной атрофии, проявляющимся тяжелым нарушением регуляции АД со стороны вегетативной нервной системы. Силденафил усиливает антигипертензивный 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 артериальной 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 длительной 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.

Одновременное 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, а также другими средствами для лечения эректильной дисфункции не изучались, поэтому применение 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 препарата Визарсин Ку-таб и немедленно обратиться к врачу (см. раздел 4.3.).

Одновременный прием с ритонавиром

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

Одновременный прием с альфа-адреноблокаторами

Поскольку одновременное 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 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».

Женщины

Лекарственный препарат Визарсин Ку-таб не предназначен для применения у женщин.

Вспомогательные вещества

Аспартам

Данный лекарственный препарат содержит 0,75 мг аспартама в таблетке 50 мг и 1,5 мг аспартама в таблетке 100 мг.

Аспартам является источником фенилаланина. Может быть вреден для пациентов с фенилкетонурией.

Сахароза

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или дефицитом сахаразы-изомальтазы не следует принимать данный лекарственный препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику силденафила

Исследования in vitro

Метаболизм силденафила происходит в основном под действием изоферментов 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 изофермента CYP3A4 (таких как кетоконазол, эритромицин, циметидин). Несмотря на то, что при одновременном применении силденафила и ингибиторов изофермента 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 в сутки), ингибитора ВИЧ-протеазы и мощного ингибитора системы цитохрома P450 на фоне достижения постоянной концентрации ритонавира в плазме крови приводило к увеличению максимальной концентрации (C_{max}) силденафила в плазме крови на 300 % (в 4 раза), а AUC на 1000 % (в 11 раз). Через 24 часа концентрация силденафила в плазме крови составляет около 200 нг/мл по сравнению с 5 нг/мл после однократного применения одного силденафила. Это согласуется с выраженным влиянием ритонавира на целый ряд препаратов, являющихся субстратами системы цитохрома P450. Силденафил не оказывал влияния на фармакокинетику ритонавира. На основании результатов фармакокинетических исследований одновременное 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 три раза в сутки), ингибитора ВИЧ-протеазы и ингибитора изофермента

CYP3A4, на фоне достижения постоянной концентрации саквинавира в плазме крови, $C_{\max}$ силденафила в плазме крови повышалась на 140 %, а AUC увеличивалась на 210 %. Силденафил не оказывал влияния на фармакокинетику саквинавира (см. раздел 4.2.). Более мощные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как кетоконазол и итраконазол, могут вызывать более выраженные изменения.

Однократный прием силденафила в дозе 100 мг одновременно с эритромицином (по 500 мг два раза в сутки в течение 5 дней), умеренным ингибитором изофермента CYP3A4, на фоне достижения постоянной концентрации эритромицина в плазме 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 ($TC_{\max}$), константу скорости элиминации и период полувыведения ($T_{1/2}$) силденафила или его основного циркулирующего метаболита. Циметидин (в дозе 800 мг), ингибитор системы цитохрома P450 и неспецифический ингибитор изофермента CYP3A4, при одновременном 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 изофермента CYP3A4 в стенке кишечника и может вызывать умеренное повышение концентрации 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 изофермента CYP2C9 (такими как толбутамид, варфарин, фенитоин), группе ингибиторов изофермента 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 бета-адренорецепторов или индукторов метаболизма изофермента CYP450 (такими как рифампицин, барбитураты). В исследовании с участием здоровых мужчин-добровольцев одновременное 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 АУС и $C_{\max}$ силденафила на 62,6 % и 55,4 % соответственно. Можно ожидать, что одновременное применение мощных индукторов изофермента 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 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4 ($IK_{50} > 150$ мкмоль). При приеме силденафила в рекомендуемых дозах его $C_{\max}$ составляет около 1 мкмоль, поэтому маловероятно, что силденафил может повлиять на клиренс субстратов этих изоферментов.

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

Исследования in vivo

Согласуясь с известным эффектом на сигнальный каскад оксид азота/цГМФ (см. раздел 5.1.), было продемонстрировано, что силденафил потенцирует антигипертензивное действие нитратов, в связи с чем, применение донаторов оксида азота или нитратов в любой форме одновременно с силденафилом противопоказано (см. раздел 4.3.).

Доклинические исследования показали дополнительный эффект снижения системного АД при одновременном применении ингибиторов ФДЭ5 в комбинации с риоцигуатом. 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 ФДЭ5, включая силденафил, противопоказано (см. раздел 4.3.).

Одновременное 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 посредством изофермента CYP2C9, выявлено не было.

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

Силденафил (в дозе 50 мг) не потенцировал антигипертензивное действие *алкоголя* у здоровых добровольцев при максимальной концентрации этанола в плазме 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 бета-адренорецепторов, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II), гипотензивные препараты (вазодилататоры и препараты центрального действия), блокаторы адренергических рецепторов, блокаторы кальциевых каналов и блокаторы альфа-адренорецепторов. В специальном клиническом исследовании, направленном на изучение лекарственных взаимодействий, при одновременном 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 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.

Добавление однократной дозы силденафила к комбинации валсартан + сакубитрил в равновесном состоянии у пациентов с артериальной гипертензией было связано со значительно более выраженным снижением АД по сравнению с применением только комбинации валсартан + сакубитрил. Поэтому следует соблюдать осторожность при назначении силденафила пациентам, получающим комбинацию валсартан + сакубитрил.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Лекарственный препарат Визарсин Ку-таб не предназначен для применения у женщин.

Беременность и лактация

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

Фертильность

В исследованиях влияния силденафила, принимаемого внутрь, на репродуктивную функцию 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

Силденафил оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Поскольку в клинических исследованиях силденафила сообщалось о возможности развития головокружения и нарушений зрения, пациент должен знать о возможности появления данных реакций на прием силденафила перед тем, как управлять транспортными средствами или приступить к работе с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности силденафила базируется на данных, полученных от 9 570 пациентов, которые получали данный препарат в ходе 74 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» крови, зрительные нарушения, цианопсия и другие нарушения восприятия цвета.

Информация о нежелательных реакциях, зарегистрированных в рамках пострегистрационного наблюдения, собиралась на протяжении > 10 лет. Поскольку

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

В таблице представлены нежелательные реакции по системно-органным классам (СОК) и частоте. Внутри каждой группы нежелательные реакции располагаются в порядке убывания выраженности. Частота развития определяется как: 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).

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

СОК	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)
Инфекции и инвазии	-	-	Ринит	-
Нарушения со стороны иммунной системы	-	-	Гиперчувствительность	-
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Головокружение	Сонливость, гипестезия	Острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака, судороги*, рецидив судорог*, обморок
Нарушения со стороны органа зрения	-	Нарушение восприятия цвета**, нарушение зрения, нечеткость	Нарушения слезоотделения***, боль в глазу, фотофобия, фотопсия, гиперемия глаз,	НПИНЗН*, окклюзия сосудов сетчатки*, кровоизлияние в сетчатку глаза, артериосклеротическая ретинопатия, поражение

		зрения	изменение яркости сетчатки, глаукома, световосприятия, конъюнктивит	дефект полей 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*, инфаркт миокарда, желудочковая аритмия*, фибрилляция предсердий, нестабильная стенокардия
Нарушения со стороны сосудов	-	Гиперемия кожи, «приливы» крови	Артериальная гипертензия, артериальная гипотензия	-
Нарушения со стороны	-	Заложенность носа	Носовое кровотечение,	Чувство стеснения в горле, отек слизистой

дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			заложенность придаточных пазух носа	оболочки полости носа, сухость слизистой оболочки полости носа
Желудочно-кишечные нарушения	-	Тошнота, диспепсия	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рвота, боль в верхней части живота, сухость слизистой оболочки полости рта	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	-	-	Частота сердечных	-

инструменталь- ные данные			сокращений	выше
			нормы	

* 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

109012, г. Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (800) 550 99 03

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»

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

Тел.: + 7 7172 235 135

Адрес эл. почты: farm@dari.kz

Веб-сайт: www.ndda.kz

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

В случае передозировки, при необходимости, прибегают к стандартным поддерживающим мероприятиям. Ускорение клиренса силденафила при гемодиализе маловероятно вследствие высокой степени связывания силденафила с белками плазмы крови и отсутствия элиминации препарата 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 оксида азота 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 фосфодиэстеразы 5-го типа (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 оксида азота на эту ткань. При активации каскада оксид азота/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 в среднем 25 мин (в диапазоне значений 12–37 мин). В отдельном исследовании с использованием прибора RigiScan силденафил все еще был способен вызывать 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 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 Фарнsworthа-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 светфора, 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 8 000 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) AUC и $C_{\max}$ силденафила повышаются пропорционально дозе.

При приеме силденафила с пищей скорость его всасывания снижается, при этом $T_{C_{\max}}$ 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. Общая $C_{\max}$ 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-деسمетил-метаболита) с белками плазмы крови достигает 96 %, средняя $C_{\max}$ свободной фракции силденафила в плазме крови составляет 18 нг/мл (38 нМ). Связывание с белками плазмы крови 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 под действием изофермента CYP3A4 (основной путь) и изоферментом CYP2C9 (дополнительный путь) микросомальных изоферментов печени. Основной циркулирующий метаболит образуется в результате N-деметилирования 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-деметилированный метаболит подвергается дальнейшему метаболизму; его конечный $T_{1/2}$ составляет около 4 часов.

Элиминация

Общий клиренс силденафила из организма составляет 41 л/час, $T_{1/2}$ в терминальной фазе – 3–5 часов. После приема внутрь или внутривенного введения силденафил выводится в виде метаболитов, в основном, через кишечник (около 80 % принятой внутрь дозы) и в меньшей степени – почками (около 13 % принятой внутрь дозы).

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 (нарушение функции печени класса А и В по классификации 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 крови приблизительно на 90 % выше ее уровня у здоровых добровольцев молодого возраста (18–45 лет). Вследствие возрастных различий в связывании препарата с белками плазмы крови, соответствующее повышение концентрации свободного силденафила в плазме крови приблизительно составляло 40 %.

5.3. Данные доклинической безопасности.

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении,

генотоксичности, канцерогенного потенциала и репродуктивной и онтогенетической токсичности, особый вред для человека не выявлен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Визарсин Ку-таб, 50 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Гипролоза

Маннитол

Аспартам

Неогесперицина дигидрохалкон

*Ароматизатор мятный

**Ароматизатор мяты перечной

Кросповидон тип А

Кальция силикат

Магния стеарат

**Ароматизатор мятный:*

Мальтодекстрин

Ароматизирующие компоненты (масло мяты)

Вода

***Ароматизатор мяты перечной:*

Мальтодекстрин

Акации камедь порошок (E414)

Сахароза

Мяты полевой масло

Левоментол

Визарсин Ку-таб, 100 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Гипролоза

Маннитол

Аспартам

Неогесперицина дигидрохалкон

*Ароматизатор мятный

**Ароматизатор мяты перечной

Кросповидон тип А

Кальция силикат

Магния стеарат

**Ароматизатор мятный:*

Мальтодекстрин

Ароматизирующие компоненты (масло мяты)

Вода

***Ароматизатор мяты перечной:*

Мальтодекстрин

Акации камедь порошок (E414)

Сахароза

Мяты полевой масло

Левоментол

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальном блистере для защиты от влаги.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1 или 4 таблетки в блистер из комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ, ПЭТ/Ал фольги (OPA/Al/PVC, PET/Al peel off foil).

По 1, 2 блистера (блистер по 1 таблетке) или по 1, 2, 3 блистера (блистер по 4 таблетки) помещают в пачку картонную вместе с листком-вкладышем.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

Тел.: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Адрес эл. почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»

143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994 70 78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

Республика Казахстан

ТОО «КРКА Казахстан»

050040, г. Алматы, Микрорайон КОКТЕМ-1, дом 15А, офис 601

Тел.: + 7 (727) 311 08 09

Адрес эл. почты: info.kz@krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000414)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 08 ноября 2021 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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