

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

Риджамп, 50 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта.

Риджамп, 100 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: силденафил.

Риджамп, 50 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Каждая таблетка, диспергируемая в полости рта, содержит 50 мг силденафила, эквивалентного 70,2 мг силденафила цитрата.

Риджамп, 100 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Каждая таблетка, диспергируемая в полости рта, содержит 100 мг силденафила, эквивалентного 140,5 мг силденафила цитрата.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведён в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, диспергируемые в полости рта.

Белые или почти белые, круглые, плоские таблетки со скошенными краями, с углублением по центру с обеих сторон, с запахом мяты. Допускается небольшая шероховатость поверхности таблетки.

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

Лекарственный препарат Риджамп показан к применению у взрослых мужчин 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 примененияРежим дозирования

Взрослые пациенты (в том числе лица пожилого возраста)

Рекомендуемая доза, принимаемая при необходимости примерно за 1 час до начала сексуальной активности, составляет 50 мг. С учётом эффективности и переносимости препарата доза может быть увеличена до 100 мг или уменьшена до 25 мг. Максимальная рекомендуемая доза составляет 100 мг. Максимальная рекомендуемая кратность применения – 1 раз в день. У препарата Риджамп отсутствует дозировка 25 мг, при необходимости приёма силденафила в дозе 25 мг следует применять препарат силденафила другого производителя в соответствующей дозировке. Время начала проявления активности лекарственного препарата Риджамп может увеличиваться при приёме с пищей по сравнению с приёмом натощак (см. раздел 5.2).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

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

Поскольку у пациентов с тяжёлой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) клиренс силденафила снижен, следует рассмотреть возможность применения в дозе 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 у пациентов с нарушением функции печени (например, при циррозе) клиренс силденафила снижен, следует рассмотреть возможность применения препарата в дозе 25 мг. Исходя из эффективности и переносимости препарата, при необходимости доза может быть поэтапно увеличена до 50 мг и до 100 мг.

Дети

Лекарственный препарат Риджамп не показан для применения у детей до 18 лет.

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 CYP3A4, следует рассмотреть возможность применения препарата 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. раздел 4.4, а также раздел 4.5).

Способ применения

Для приёма 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 приём ингибиторов 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 тяжёлой сердечно-сосудистой патологией, такой как нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность тяжёлой степени).

Лекарственный препарат Риджамп 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: печёночной недостаточности тяжёлой степени, артериальной гипотензии (артериальное давление менее 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.

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

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.

С осторожностью

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

Сексуальная активность представляет определённый 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 артериального давления (см. раздел 5.1). До назначения силденафила врач должен тщательно оценить риск возможных нежелательных проявлений вазодилатирующего действия у пациентов с соответствующими заболеваниями, особенно на фоне сексуальной активности. Повышенная восприимчивость к вазодилататорам наблюдается у пациентов с затруднением оттока из левого желудочка (например, при стенозе аорты, гипертрофической обструктивной кардиомиопатии), а также с редко встречающимся синдромом множественной системной атрофии, проявляющимся тяжёлым нарушением регуляции артериального давления со стороны вегетативной нервной системы.

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

В период пострегистрационного наблюдения были зарегистрированы случаи серьёзных сердечно-сосудистых осложнений (в том числе инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, внезапной коронарной смерти, желудочковой аритмии, геморрагического инсульта, транзиторной ишемической атаки, артериальной гипертензии и гипотензии), которые имели временную связь с применением силденафила. Большинство этих пациентов, но не все из них, имели факторы риска сердечно-сосудистых осложнений. Многие из указанных нежелательных явлений наблюдались вскоре после сексуальной активности, и некоторые из них отмечались после приёма 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 том числе силденафил, должны применяться с осторожностью у пациентов с анатомической деформацией полового члена (например, ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони) или у пациентов с заболеваниями, предрасполагающими к развитию приапизма (такими как серповидно-клеточная анемия, множественная миелома или лейкомия).

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

Особые указания

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 лёгочной 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 приёме силденафила и других ингибиторов ФДЭ-5 (см. раздел 4.8). В спонтанных сообщениях и наблюдательном исследовании были отмечены случаи редкого заболевания – неартериитной передней ишемической нейропатии зрительного нерва (НПИНЗН), которые имели связь с приёмом силденафила и других ингибиторов ФДЭ-5 (см. раздел 4.8). Пациентов необходимо предупредить о том, что в случае внезапного нарушения зрения следует прекратить приём лекарственного препарата Риджамп и немедленно обратиться к врачу (см. раздел 4.3).

Совместный приём с ритонавиром

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

Совместный приём с альфа-адреноблокаторами

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

Влияние на свёртываемость 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 свёртываемости крови или острой пептической язвой отсутствуют, поэтому применение силденафила пациентами этой группы возможно лишь после тщательной оценки соотношения «польза – риск».

Женщины

Лекарственный препарат Риджамп не предназначен для применения у женщин.

Вспомогательные вещества

Препарат Риджамп содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику силденафила

Исследования in vitro

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

Исследования in vivo

Популяционный фармакокинетический анализ данных клинических исследований продемонстрировал снижение клиренса силденафила при одновременном применении ингибиторов CYP3A4 (таких как кетоконазол, эритромицин, циметидин). Несмотря на то, что при одновременном применении силденафила и ингибиторов CYP3A4 не наблюдалось роста частоты нежелательных явлений, следует рассмотреть вопрос о применении препарата в начальной дозе 25 мг.

Одновременное применение силденафила (в дозе 100 мг однократно) и ритонавира (по 500 мг два раза в сутки), ингибитора протеазы ВИЧ и сильного ингибитора цитохрома P450, на фоне достижения постоянной концентрации ритонавира в крови, приводило к увеличению C_{max} силденафила на 300 % (в 4 раза) и AUC на 1000 % (в 11 раз). Через 24 часа концентрация силденафила в плазме крови сохранялась на уровне 200 нг/мл по сравнению с 5 нг/мл после однократного применения одного силденафила. Это согласуется с выраженным влиянием ритонавира на целый ряд препаратов, являющихся субстратами цитохрома P450. Силденафил не оказывал влияния на фармакокинетику ритонавира. На основании результатов фармакокинетических исследований совместное применение силденафила и ритонавира не рекомендуется (см. раздел 4.4), и ни при каких обстоятельствах максимальная доза силденафила не должна превышать 25 мг в течение 48 часов.

При одновременном применении силденафила (в дозе 100 мг однократно) и саквинавира (в дозе 1200 мг три 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 (см. раздел 4.2). Более сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как кетоконазол и итраконазол, могут вызывать более выраженные изменения.

Однократный приём силденафила в дозе 100 мг совместно с эритромицином (по 500 мг два 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 %. Приём азитромицина (по 500 мг в сутки в течение 3 дней) здоровыми мужчинами-добровольцами не оказывал влияния на AUC, $C_{\max}$, $T_{\max}$, константу скорости элиминации и период полувыведения силденафила или его основного циркулирующего метаболита. Циметидин (в дозе 800 мг), ингибитор цитохрома P450 и неспецифический ингибитор CYP3A4, при совместном приёме с силденафилом (в дозе 50 мг) приводил к повышению концентрации силденафила в плазме крови у здоровых добровольцев на 56 %.

Грейпфрутовый сок является слабым ингибитором метаболизма CYP3A4 в стенке кишечника и может вызывать умеренное повышение уровня силденафила в плазме крови. Однократный приём антацида (магния гидроксида/алюминия гидроксида) не влиял на биодоступность силденафила.

Несмотря на то, что специфические исследования взаимодействия силденафила со всеми лекарственными средствами не проводились, по данным популяционного фармакокинетического анализа фармакокинетика силденафила не менялась при его одновременном применении с лекарственными средствами, относящимися к группе ингибиторов CYP2C9 (такими как толбутамид, варфарин, фенитоин), группе ингибиторов CYP2D6 (такими как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты), группе тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, петлевых и калийсберегающих диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов кальциевых каналов, антагонистов β -адренорецепторов или индукторов метаболизма CYP450 (такими как рифампицин, барбитураты). В исследовании с участием здоровых мужчин-добровольцев совместное применение антагониста эндотелина бозентана (который является индуктором изоферментов CYP3A4 [умеренным], CYP2C9 и, возможно, CYP2C19) в равновесном состоянии (125 мг два раза в сутки) и силденафила в равновесном состоянии (80 мг три раза в сутки) приводило к снижению AUC и $C_{\max}$ силденафила на 62,6 % и 55,4 % соответственно. Можно ожидать, что одновременное применение сильных индукторов CYP3A4, таких как рифампицин, вызовет более выраженное снижение концентрации силденафила в плазме крови.

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 приёме силденафила в рекомендуемых дозах его $C_{\max}$ составляет около 1 мкмоль, поэтому маловероятно, что силденафил может повлиять на клиренс субстратов данных изоферментов.

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

Исследования in vivo

Согласуясь с известным эффектом на сигнальный каскад NO/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 артериального давления при одновременном использовании ингибиторов ФДЭ-5 и риоцигуата. В клинических исследованиях риоцигуат показал усиление гипотензивного эффекта ингибиторов ФДЭ-5. Отсутствуют данные благоприятного клинического эффекта данной комбинации в популяционных исследованиях. Одновременное применение риоцигуата и ингибиторов ФДЭ-5, включая силденафил, противопоказано (см. раздел 4.3). Совместное применение силденафила и альфа-адреноблокаторов может привести к развитию симптоматической гипотензии у отдельных предрасположенных пациентов. Развитие данного состояния вероятнее всего может наблюдаться в течение 4 часов после приёма дозы силденафила (см. разделы 4.2 и 4.4). В ходе трёх исследований специфического взаимодействия между лекарственными средствами пациентам с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) в стабильном состоянии на фоне приёма доксазозина одновременно назначался альфа-адреноблокатор доксазозин (в дозе 4 мг и 8 мг) и силденафил (в дозе 25, 50 и 100 мг). У пациентов, включённых в данные исследования, было отмечено среднее дополнительное снижение артериального давления в положении лежа на 7/7 мм рт. ст., 9/5 мм рт. ст. и 8/4 мм рт. ст. и среднее снижение артериального давления в положении стоя на 6/6 мм рт. ст., 11/4 мм рт. ст. и 4/5 мм рт. ст. соответственно. При одновременном применении силденафила и доксазозина у пациентов в стабильном состоянии на фоне применения доксазозина сообщения о развитии симптоматической ортостатической гипотензии были нечастыми. Эти сообщения включали случаи головокружения и предобморочного состояния без синкопе.

Признаков значимого взаимодействия силденафила (в дозе 50 мг) с толбутамидом (в дозе 250 мг) или варфарином (в дозе 40 мг) – препаратами, которые метаболизируются CYP2C9, выявлено не было.

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

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

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

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Лекарственный препарат Риджамп 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

Лекарственный препарат Риджамп 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 приём силденафила перед тем, как сесть за руль или приступить к управлению сложными механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с системно-органными классами согласно классификации MedDRA и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто – анемия, лейкопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – реакции повышенной чувствительности (в том числе кожная сыпь), аллергические реакции.

Нарушения метаболизма и питания: нечасто – ощущение жажды, отёки, подагра, некомпенсированный сахарный диабет, гипергликемия, периферические отёки,

гиперурикемия, гипогликемия, гипернатриемия.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; часто – головокружение; нечасто – сонливость, мигрень, атаксия, гипертонус, невралгия, нейропатия, парестезия, тремор, вертиго, симптомы депрессии, бессонница, необычные сновидения, повышение рефлексов, гипестезия; редко – судороги*, повторные судороги*, обморок, нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака.

Нарушения со стороны органа зрения: часто – затуманенное зрение, нарушение зрения, цианопсия; нечасто – боль в глазах, фотофобия, фотопсия, хроматопсия, покраснение слизистой оболочки глаз/инъецированность склер, изменение яркости световосприятия, мидриаз, конъюнктивит, кровоизлияние в ткани глаза, катаракта, нарушение работы слёзного аппарата; редко – отёк век и прилегающих тканей, ощущение сухости в глазах, наличие радужных кругов в поле зрения вокруг источника света, повышенная утомляемость глаз, видение предметов в жёлтом цвете (ксантопсия), видение предметов в красном цвете (эритропсия), гиперемия конъюнктивы, раздражение слизистой оболочки глаз, неприятные ощущения в глазах; частота неизвестна – неартериитная передняя ишемическая нейропатия зрительного нерва, окклюзия вен сетчатки, дефект полей зрения, диплопия*, временная потеря зрения или снижение остроты зрения, повышение внутриглазного давления, отёк сетчатки, заболевания сосудов сетчатки, отслойка стекловидного тела/витреоретинальная тракция.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: нечасто – боль в ушах, шум в ушах, звон в ушах, внезапное снижение или потеря слуха.

Нарушения со стороны сердца: нечасто – тахикардия, ощущение сердцебиения, нестабильная стенокардия, атриовентрикулярная блокада, инфаркт миокарда, тромбоз сосудов головного мозга, остановка сердца, острая сердечная недостаточность, отклонения в показателях электрокардиограммы, кардиомиопатия; редко – фибрилляция предсердий, внезапная сердечная смерть*, желудочковая аритмия*.

Нарушения со стороны сосудов: часто – вазодилатация («приливы» крови к коже лица); нечасто – снижение артериального давления, повышение артериального давления.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – заложенность носа; нечасто – носовое кровотечение, ринит, бронхиальная астма, диспноэ, ларингит, фарингит, синусит, бронхит, увеличение объёма отделяемой мокроты, усиление кашля; редко – чувство стеснения в горле, сухость слизистой оболочки полости носа, отёк слизистой оболочки полости носа.

Желудочно-кишечные нарушения: часто – тошнота, диспепсия; нечасто – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рвота, боль в области живота, сухость слизистой оболочки полости рта, глоссит, гингивит, колит, дисфагия, гастрит, гастроэнтерит, эзофагит, стоматит, отклонение «печёночных» функциональных тестов от нормы, ректальное кровотечение; редко – гипестезия слизистой оболочки полости рта.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – кожная сыпь, крапивница, простой герпес, кожный зуд, повышенное потоотделение, изъязвление кожи, контактный дерматит, эксфолиативный дерматит; частота неизвестна – синдром Стивенса – Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: часто – боль в спине; нечасто – миалгия, боль в конечностях, артрит, артроз, разрыв сухожилий, теносиновит, боль в костях, миастения, синовит.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – цистит, никтурия,

недержание мочи, гематурия.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: нечасто – гинекомастия (увеличение грудных желез), нарушение эякуляции, отёк гениталий, аноргазмия, гематоспермия, повреждение тканей полового члена; редко – приапизм и/или длительная эрекция, кровотечение из полового члена.

Общие нарушения и реакции в месте введения: нечасто – ощущение жара, отёк лица, реакция фоточувствительности, шок, астения, повышенная утомляемость, боль различной локализации, озноб, случайные падения, боль в области грудной клетки, случайные травмы; редко – раздражительность.

*Нежелательные реакции, выявленные во время пострегистрационного применения.

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 (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) -578-02-30

Факс: +7 (495) 698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

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

Республика Армения

«Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» ГНКО

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

Телефон: (+374 60) 83-00-73, (+374 10) 23-16-82, 23-08-96

Телефон горячей линии отдела мониторинга безопасности лекарственных средств:

(+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: admin@pharm.am, vigilance@pharm.am

Интернет-сайт: <http://www.pharm.am/>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон: +375 (17) 299-55-14

Факс: +375 (17) 299-53-58

Телефон: + 375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Интернет-сайт: <http://www.rceth.by/>

Республика Казахстан

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

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 78-99-11

Электронная почта: farm@dari.kz

Интернет-сайт: <http://www.ndda.kz/>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве

Здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: +996 (312) 21-92-78

Электронная почта: vigilance@dlsmi.kg

Интернет-сайт: www.dlsmi.kg

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

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

При однократном приёме препарата в дозе до 800 мг нежелательные реакции были сопоставимы с таковыми при приёме препарата в более низких дозах, но встречались чаще. Применение дозы 200 мг не приводило к повышению эффективности препарата, однако частота нежелательных реакций (головная боль, «приливы», головокружение, диспепсия, заложенность носа, нарушение зрения) увеличивалась.

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, то есть при наличии сексуальной стимуляции, он восстанавливает нарушенную эректильную функцию за счёт 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 циклического гуанозинмонофосфата (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 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 приёма 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 минут (в диапазоне значений 12–37 минут). В отдельном исследовании с использованием прибора RigiScan силденафил всё ещё был способен вызвать эрекцию в ответ на сексуальную стимуляцию через 4–5 часов после применения.

Силденафил вызывает лёгкое и транзиторное снижение артериального давления, которое в большинстве случаев не имеет клинических проявлений. Среднее максимальное снижение систолического артериального давления, измеренного в положении лежа, после перорального применения силденафила в дозе 100 мг составляло 8,4 мм рт. ст. Соответствующее изменение диастолического артериального давления составляло 5,5 мм рт. ст. Эти снижения артериального давления согласуются с сосудорасширяющим действием силденафила, вероятно обусловленным повышением уровней цГМФ в гладких

мышцах сосудов. Однократное пероральное применение силденафила в дозах до 100 мг не приводило к клинически значимым изменениям ЭКГ у здоровых добровольцев.

В исследовании гемодинамических эффектов однократного приёма силденафила в дозе 100 мг внутрь у 14 пациентов с тяжёлой ишемической болезнью сердца (ИБС) (со стенозом, по крайней мере, одной коронарной артерии более 70 %) среднее значение систолического и диастолического артериального давления в состоянии покоя снижалось на 7 и 6 % относительно исходного уровня соответственно. Среднее систолическое давление в лёгочной 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.

Лёгкие и транзиторные нарушения способности различать оттенки цвета (синего/зелёного) 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 подтверждённой возрастной макулярной дистрофией (n = 9) применение силденафила (однократно в дозе 100 мг) не вызывало достоверных изменений в результатах проведённых исследований зрения (острота зрения, сетка Амслера, моделирование распознавания цветов светофора, периметр Хамфри и фотостресс).

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

Дополнительные данные клинических исследований

В ходе клинических исследований силденафил применялся более чем у 8000 пациентов в возрасте от 19 до 87 лет. В исследованиях были представлены следующие группы пациентов: лица пожилого возраста (19,9 %), пациенты с артериальной гипертензией (30,9 %), пациенты с сахарным диабетом (20,3 %), ишемической болезнью сердца (5,8 %), гиперлипидемией (19,8 %), травмами спинного мозга (0,6 %), депрессией (5,2 %), трансуретральной резекцией предстательной железы (3,7 %) и радикальной простатэктомией (3,3 %). Следующие группы пациентов не были представлены в достаточной мере или исключались из клинических исследований: пациенты после хирургического вмешательства на органах таза, пациенты после лучевой терапии, пациенты с почечной или печёночной недостаточностью тяжёлой степени и пациенты с некоторыми сердечно-сосудистыми заболеваниями (см. раздел 4.3). В исследованиях с применением фиксированной дозы доля пациентов, отметивших улучшение эректильной функции при применении препарата, составляла 62 % (25 мг), 74 % (50 мг) и 82 % (100 мг) по сравнению с 25 % в группе плацебо. В контролируемых клинических исследованиях количество случаев отмены силденафила было небольшим и сопоставимым с группой

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Силденафил быстро всасывается. Максимальные наблюдаемые концентрации в плазме крови при приёме силденафила внутрь натощак достигаются в течение 30–120 минут (медиана 60 минут). Абсолютная биодоступность в среднем составляет около 41 % (25–63 %). После приёма препарата внутрь в рекомендованном диапазоне доз (25–100 мг) АУС и $C_{\max}$ силденафила повышаются пропорционально дозе.

При приёме силденафила с пищей скорость его всасывания снижается, при этом время достижения максимальной концентрации ($t_{\max}$) увеличивается в среднем на 60 минут, а $C_{\max}$ снижается в среднем на 29 %.

Распределение

Объём 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 приёма препарата внутрь в дозе 100 мг в среднем составляет около 440 нг/мл (коэффициент вариации – 40 %). Поскольку связывание силденафила (и его основного циркулирующего N-десметил-метаболита) с белками плазмы достигает 96 %, средняя максимальная концентрация свободной фракции силденафила в плазме крови составляет 18 нг/мл (38 нМ). Связывание с белками плазмы не зависит от общей концентрации препарата.

У здоровых добровольцев через 90 минут после однократного приёма 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 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 период полувыведения составляет около 4 часов.

Элиминация

Общий клиренс силденафила из организма составляет 41 л/час, период полувыведения в терминальной фазе – 3–5 часов. После приёма внутрь или внутривенного введения силденафил выводится в виде метаболитов, в основном с калом (около 80 % принятой

внутри дозы) и в меньшей степени – с мочой (около 13 % принятой внутрь дозы).

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

У добровольцев с почечной недостаточностью лёгкой и средней степени (клиренс креатинина = 30–80 мл/мин) фармакокинетические параметры силденафила при его однократном приёме 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 тяжёлой степени (клиренс креатинина < 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.

Печёночная недостаточность

У добровольцев с циррозом печени лёгкой 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 тяжёлыми 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 её 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 %.

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

Лактозы моногидрат.

Маннитол 25 С.

Маннитол 200 SD.

Целлюлоза микрокристаллическая.

Магния стеарат.

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 6 таблеток в блистер из алюминиевой фольги с полимерным покрытием марки VMCH/алюминиевой фольги. По 1 блистеру с инструкцией по применению в пачку картонную.

По 1 или 4 таблетки в блистер из (ПА/АI/ПВХ) фольги/алюминиевой фольги, ламинированной ПЭТ/бумагой. По 1 блистеру вместе с листком-вкладышем в пачку картонную.

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

Особые требования отсутствуют.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Аристо Фарма» (ООО «Аристо Фарма»)

Адрес: 125171, г.Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Войковский, ш Ленинградское, д. 16А, стр. 3

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

в Российской Федерации, Республике Армения, Республике Беларусь, Республике Казахстан, Кыргызской Республике.

Общество с ограниченной ответственностью «Аристо Фарма» (ООО «Аристо Фарма»)

Адрес: 125171, г.Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Войковский, ш Ленинградское, д. 16А, стр. 3

Телефон: +7 (495) 909-00-55

Электронная почта: info@aristo-pharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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