

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Силденафил-Ксантис, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Силденафил-Ксантис, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: силденафил.

Силденафил-Ксантис, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 50 мг силденафила (в виде цитрата).

Силденафил-Ксантис, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 100 мг силденафила (в виде цитрата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Силденафил-Ксантис, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета, с риской с обеих сторон.

Силденафил-Ксантис, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета, с риской с обеих сторон.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Силденафил-Ксантис показан к применению у взрослых мужчин старше 18 лет для лечения эректильной дисфункции, характеризующейся неспособностью к достижению или сохранению эрекции полового члена, достаточной для удовлетворительного полового акта.

Силденафил эффективен только при сексуальной стимуляции.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая доза, принимаемая при необходимости примерно за 1 час до начала сексуальной активности, составляет 50 мг. С учетом эффективности и переносимости препарата доза может быть увеличена до 100 мг или уменьшена до 25 мг. Так как таблетка

препарата Силденафил-Ксантис в дозировке 50 мг не предназначена для разламывания с целью деления на две равные дозы, необходимо использовать препараты силденафила в дозировке 25 мг. Максимальная рекомендуемая доза составляет 100 мг. Максимальная рекомендуемая кратность применения – 1 раз в день. Время начала проявления активности лекарственного препарата Силденафил-Ксантис может увеличиваться при приеме с пищей по сравнению с приемом натощак (см. раздел 5.2.).

Применение с другими лекарственными средствами

За исключением ритонавира, который не рекомендуется принимать одновременно с силденафилом (см. раздел 4.4), у пациентов, принимающих одновременно ингибиторы СYP3A4, следует рассмотреть возможность применения препарата в начальной дозе 25 мг (см. раздел 4.5.).

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.).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

У пациентов пожилого возраста коррекции дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

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

Поскольку у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) 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.

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 Силденафил-Ксантис не показан для применения у детей до 18 лет.

Способ применения

Для приема внутрь.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к силденафилу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Применение у пациентов, получающих постоянно или с перерывами донаторы оксида азота, органические нитраты или нитриты в любых формах, поскольку силденафил усиливает гипотензивное действие нитратов (см. раздел 4.5).
- Совместное применение ингибиторов специфической фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5), включая силденафил, со стимуляторами гуанилатциклазы, такими как риоцигуат, так как это может приводить к симптоматической гипотензии.
- Безопасность и эффективность силденафила при совместном применении с другими средствами лечения нарушений эрекции не изучались, поэтому одновременное применение подобных комбинаций не рекомендуется (см. раздел 4.4).
- Печеночная недостаточность тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью).
- Одновременный прием ритонавира.
- Препарат не следует применять у мужчин, которым не рекомендуется сексуальная активность (например, у пациентов с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как нестабильная стенокардия или хроническая сердечная недостаточность тяжелой степени).
- Перенесенные в течение последних 6 месяцев инфаркт миокарда или инсульт, жизнеугрожающие аритмии, артериальная гипотензия (артериальное давление (АД) менее 90/50 мм рт. ст.) или артериальная гипертензия (АД более 170/100 мм рт. ст.) (см. раздел 4.4).
- У пациентов с эпизодами развития передней неартериитной ишемической нейропатии зрительного нерва с потерей зрения в один глаз, независимо от того были ли эти эпизоды связаны с предыдущим применением ингибитора ФДЭ-5.
- Диагностированные наследственные заболевания сетчатки, в том числе пигментный ретинит (см. раздел 4.4).
- По зарегистрированному показанию силденафил не предназначен для применения у женщин.
- По зарегистрированному показанию силденафил не предназначен для применения у детей и подростков до 18 лет.

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 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 тяжелым нарушением регуляции артериального давления со стороны вегетативной нервной системы. Силденафил усиливает гипотензивный эффект нитратов (см. раздел 4.3.).

В период пострегистрационного наблюдения были зарегистрированы случаи серьезных сердечно-сосудистых осложнений (в т.ч. инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, внезапной коронарной смерти, желудочковой аритмии, геморрагического инсульта, транзиторной ишемической атаки, артериальной гипертензии и гипотензии), которые имели временную связь с применением силденафила. Большинство этих пациентов, но не все из них, имели факторы риска сердечно-сосудистых осложнений. Многие из указанных нежелательных явлений наблюдались вскоре после сексуальной активности, и некоторые из них отмечались после приема силденафила без последующей сексуальной активности. Установить наличие прямой связи между данными явлениями и указанными или иными факторами не представляется возможным.

Приапизм

Препараты для лечения эректильной дисфункции, в т.ч. силденафил, должны применяться с осторожностью у пациентов с анатомической деформацией полового члена (например, ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони) или у пациентов с заболеваниями, предрасполагающими к развитию приапизма (такими как серповидно-клеточная анемия, множественная миелома или лейкомия).

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

Совместное применение с другими ингибиторами ФДЭ-5 или другими методами лечения эректильной дисфункции

Безопасность и эффективность силденафила при применении в комбинации с другими ингибиторами ФДЭ-5 или другими препаратами для лечения легочной артериальной гипертензии, содержащими силденафил (например, Ревацио), а также другими средствами для лечения эректильной дисфункции не изучались, поэтому использование таких комбинаций не рекомендуется.

Влияние на зрение

Были получены спонтанные сообщения о случаях нарушения зрения при приеме силденафила и других ингибиторов ФДЭ-5 (см. раздел 4.8.). В спонтанных сообщениях и наблюдательном исследовании были отмечены случаи редкого заболевания – неартериитной передней ишемической нейропатии зрительного нерва (НПИЗН), которые имели связь с приемом силденафила и других ингибиторов ФДЭ-5 (см. раздел 4.8.). Пациентов необходимо предупредить о том, что в случае внезапного нарушения зрения следует прекратить прием лекарственного препарата Силденафил-Ксантис и немедленно обратиться к врачу (см. раздел 4.3.).

Совместный прием с ритонавиром

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

Совместный прием с альфа-адреноблокаторами

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

Влияние на свертываемость крови

В исследованиях на тромбоцитах человека *in vitro* было показано, что силденафил потенцирует антиагрегантное действие нитропруссиды 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 Силденафил-Ксантис не предназначен для применения у женщин.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику силденафила

Исследования in vitro

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

Исследования in vivo

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

Одновременное применение силденафила (в дозе 100 мг однократно) и ритонавира (по 500 мг 2 раза/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 3 раза/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 прием силденафила в дозе 100 мг совместно с эритромицином (по 500 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней), умеренным ингибитором изофермента CYP3A4, на фоне достижения постоянной концентрации эритромицина в крови, приводил к увеличению AUC силденафила на 182%. Прием азитромицина (по 500 мг в сутки в течение 3 дней) здоровыми мужчинами-добровольцами не оказывал влияния на AUC, C_{max}, T_{max}, константу скорости элиминации и период полувыведения силденафила или его основного циркулирующего метаболита. Циметидин (в дозе 800 мг), ингибитор цитохрома P450 и неспецифический ингибитор CYP3A4, при совместном приеме с силденафилем (в дозе 50 мг) приводил к повышению концентрации силденафила в плазме крови у здоровых добровольцев на 56%.

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

Несмотря на то, что специфические исследования взаимодействия силденафила со всеми лекарственными средствами не проводились, по данным популяционного фармакокинетического анализа фармакокинетика силденафила не менялась при его одновременном применении с лекарственными средствами, относящимися к группе ингибиторов CYP2C9 (такими как толбутамид, варфарин, фенитоин), группе ингибиторов CYP2D6 (такими как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты), группе тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, петлевых и калийсберегающих диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов кальциевых каналов, антагонистов 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 Стах силденафила на 62,6% и 55,4% соответственно. Можно ожидать, что одновременное применение сильных индукторов CYP3A4, таких как рифампицин, вызовет более выраженное снижение концентрации силденафила в плазме крови.

Никорандил обладает свойствами активатора калиевых каналов и нитратоподобным действием. Благодаря нитратному компоненту данный препарат потенциально способен вступать в клинически значимое взаимодействие с силденафилом.

Влияние силденафила на другие лекарственные средства

Исследования in vitro

Силденафил является слабым ингибитором изоферментов 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 ($IC_{50} > 150$ мкМ) цитохрома P450. При приеме силденафила в рекомендуемых дозах его Стах составляет около 1 мкмоль, поэтому маловероятно, что лекарственный препарат Силденафил-Ксантис может повлиять на клиренс субстратов данных 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 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 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 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 Силденафил-Ксантис не предназначен для применения у женщин. 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 Силденафил-Ксантис 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 сесть за руль или приступить к управлению сложными механизмами.

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 с указанием частоты согласно следующей классификации: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным.

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-органый класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто (от $\geq 1/100$, но $< 1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$)	Редко (от $\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$)
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

Системно- органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто (от $\geq 1/100$, но < $1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1\ 000$, но < $1/100$)	Редко (от $\geq 1/10\ 000$, но < $1/1\ 000$)
Нарушения со стороны органа зрения		Нарушение восприятия цвета**, нарушение зрения, нечеткость зрения	Нарушения слезоотделения***, боль в области глаза, фотофобия, фотопсия, гиперемия глаз, изменение яркости световосприятия, конъюнктивит	Неартериитная передняя ишемическая нейропатия зрительного нерва (НПИНЗН)*, окклюзия сосудов сетчатки*, кровоизлияние в сетчатку глаза, артериосклеротическая ретинопатия, пораже- ние сетчатки, глаукома, дефект поля зрения, диплопия, снижение остроты зрения, миопия, астенопия, плавающие помутнения стекловид- ного тела, поражение радужной оболочки, мидриаз, наличие в поле зрения радужных кругов вокруг источ- ников света, отек глаза, припухлость глаза, гиперемия конъюнкти- вы, раздражение глаза, необычное ощущение в глазу, отек век, изменение цвета склеры

Системно- органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто (от $\geq 1/100$, но < $1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1\ 000$, но < $1/100$)	Редко (от $\geq 1/10\ 000$, но < $1/1\ 000$)
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	Артериальная гипертензия, артериальная гипотензия	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Заложенность носа	Носовое кровотечение, заложенность придаточных пазух носа	Чувство стеснения в горле, отек слизистой оболочки полости носа, сухость слизистой оболочки полости носа
Желудочно-кишечные нарушения		Тошнота, диспепсия	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рвота, боль в верхней части живота, сухость во рту	Гипестезия слизистой оболочки полости рта

Системно- органный класс	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто (от $\geq 1/100$, но < $1/10$)	Нечасто (от $\geq 1/1\ 000$, но < $1/100$)	Редко (от $\geq 1/10\ 000$, но < $1/1\ 000$)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			Сыпь	Синдром Стивенса-Джонсона (ССД)*, токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)*
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани			Миалгия, боль в конечностях	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			Гематурия	
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез				Кровотечение из полового члена, приапизм*, гематоспермия, длительная эрекция
Общие нарушения и реакции в месте введения			Боль в грудной клетке, повышенная утомляемость, ощущение жара	Раздражительность
Лабораторные и инструментальные данные			Тахикардия	

*Зарегистрировано только в ходе пострегистрационного наблюдения

**Нарушение восприятия цвета: хлоропсия, 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 (Росздравнадзор)

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://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

В исследованиях, с участием здоровых добровольцев, нежелательные явления, 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 с мочой.

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 (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 приема препарата, в течение которого силденафил приводит к возникновению эрекции в ответ на сексуальную стимуляцию, было разработано два клинических исследования. В клиническом исследовании с участием пациентов, применявших силденафил натошак, при проведении фаллоплетизмографии (с помощью прибора RigiScan) медиана времени до начала эрекции у пациентов, которые достигли

эрекции с ригидностью полового члена 60% (достаточной для осуществления полового контакта) составляла 25 мин (в диапазоне значений 12–37 мин). В отдельном исследовании с использованием прибора RigiScan силденафил все еще был способен вызвать эрекцию в ответ на сексуальную стимуляцию через 4–5 часов после применения.

Силденафил вызывает легкое и транзиторное снижение 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 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 артериального давления 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 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%), 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 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%), 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 приеме силденафила внутрь натощак достигаются в течение 30–120 минут (медиана 60 минут). Абсолютная биодоступность в среднем составляет около 41% (25–63%). После приема препарата внутрь в рекомендованном диапазоне доз (25–100 мг) AUC

и C_{max} силденафила повышаются пропорционально дозе. При приеме силденафила с пищей скорость его всасывания снижается, при этом время достижения максимальной концентрации (T_{max}) увеличивается в среднем на 60 минут, а C_{max} снижается в среднем на 29%.

Распределение

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

У здоровых добровольцев через 90 минут после однократного приема силденафила в дозе 100 мг в эякуляте определялось менее чем 0,0002% принятой дозы препарата (в среднем – 188 нг).

Биотрансформация

Силденафил метаболизируется главным образом под действием CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (дополнительный путь) микросомальных изоферментов печени. Основной циркулирующий метаболит образуется в результате N-деметиличивания 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-деметиличиванный 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 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).

Почечная недостаточность

У добровольцев с почечной недостаточностью легкой и средней степени (клиренс креатинина 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 (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.

Печеночная недостаточность

У добровольцев с циррозом печени легкой и средней степени тяжести (класс A и B по Чайлд-Пью) клиренс силденафила снижался, что приводило к повышению AUC (84%) и C_{max} (47%) по сравнению с этими показателями у пациентов той же возрастной группы при нормальной функции печени. Фармакокинетика силденафила у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не изучалась.

Пациенты пожилого возраста

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

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

Кальция гидрофосфат безводный

Целлюлоза микрокристаллическая

Кроскармеллоза натрия

Повидон-K25

Магния стеарат

Пленочная оболочка:

Готовая смесь для приготовления пленочной оболочки (содержит: гипромеллозу, целлюлозу микрокристаллическую, титана диоксид, макрогола стеарат, красителя бриллиантового голубого алюминиевый лак)
Макрогол.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (блистер в картонной пачке).

6.5. Характер и содержание упаковки

По 4 или 10 таблеток в блистер из ПВХ/ПЭ/ПВДХ/Al. По 1, 2 или 3 блистера по 4 таблетки, по 1 или 2 блистера по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Кипр

«Ксантис Фарма Лимитед»

Лемесоу, 5, ЕВРОШУР ТАУЭР, 1ст флор, Флэт/Офис 101, 2112, Никосия.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «Ксантис Фарма», Россия.

Адрес: 125009, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Арбат, ул. Воздвиженка, д. 4/7, стр. 2, помещ. 1/1.

Телефон: +7 495 970 07 50

Адрес эл. почты: info.ru@xantispharma.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска «по рецепту».

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