

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Визарсин, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Визарсин, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Визарсин, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: силденафил.

Визарсин, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 25 мг силденафила.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. разделы 4.3., 4.4.).

Визарсин, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 50 мг силденафила.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. разделы 4.3., 4.4.).

Визарсин, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 100 мг силденафила.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. разделы 4.3., 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Визарсин, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с выгравированным на одной стороне числом 25.

Визарсин, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с выгравированным на одной стороне числом 50.

Визарсин, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с выгравированным на одной стороне числом 100.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Визарсин показан к применению у взрослых мужчин от 18 лет и старше для лечения нарушений эрекции, характеризующихся неспособностью к достижению или сохранению эрекции полового члена, достаточной для удовлетворительного полового акта.

Силденафил эффективен только при сексуальной стимуляции.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая доза для большинства взрослых пациентов составляет 50 мг примерно за 1 час до сексуальной активности. С учетом эффективности и переносимости доза может быть увеличена до 100 мг или снижена до 25 мг.

Максимальная рекомендуемая доза составляет 100 мг. Максимальная рекомендуемая кратность применения – 1 раз в сутки. Время начала действия лекарственного препарата Визарсин может увеличиваться при приеме с пищей по сравнению с приемом натощак (см. раздел 5.2.).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

При легкой и средней степени тяжести почечной недостаточности (клиренс креатинина (КК) 30–80 мл/мин) коррекции дозы силденафила не требуется, при почечной недостаточности тяжелой степени (КК < 30 мл/мин) дозу силденафила следует снизить до 25 мг. Исходя из эффективности и переносимости препарата, при необходимости, доза может быть поэтапно увеличена до 50 мг и 100 мг.

Пациенты с нарушением функции печени

Поскольку выведение силденафила нарушается у пациентов с повреждением печени (в частности, при циррозе), дозу препарата Визарсин следует снизить до 25 мг. Исходя из эффективности и переносимости препарата, при необходимости, доза может быть поэтапно увеличена до 50 мг и до 100 мг.

Совместное применение с другими лекарственными средствами

Одновременное применение с ритонавиром противопоказано. В любом случае максимальная доза препарата Визарсин ни при каких обстоятельствах не должна превышать 25 мг, а кратность применения – 1 раз в 48 часов (см. раздел 4.5.).

При одновременном применении с ингибиторами изофермента CYP3A4 (эритромицин, саквинавир, кетоконазол, итраконазол) начальная доза препарата Визарсин должна составлять 25 мг (см. раздел 4.5.).

Чтобы свести к минимуму риск развития ортостатической гипотензии у пациентов, принимающих альфа-адреноблокаторы, прием препарата Визарсин следует начинать только после достижения стабилизации гемодинамики у этих пациентов. Следует также рассмотреть целесообразность снижения начальной дозы силденафила (см. разделы 4.4. и 4.5.).

Дети

Применение препарата Визарсин не показано у детей и подростков до 18 лет.

Способ применения

Внутрь целиком, запивая стаканом воды.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к силденафилу и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Применение у пациентов, получающих постоянно или с перерывами донаторы оксида азота (NO), органические нитраты или нитриты в любых формах, поскольку силденафил усиливает антигипертензивное действие нитратов (см. раздел 4.5.).
- Одновременное применение ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ-5), включая силденафил, со стимуляторами гуанилатциклазы, такими как риоцигуат, противопоказано, т. к. это может приводить к симптоматической гипотензии (см. раздел 4.5.).
- Безопасность и эффективность препарата Визарсин при одновременном применении с другими лекарственными средствами для лечения нарушений эрекции не изучались, поэтому одновременное применение подобных комбинаций не рекомендуется (см. раздел 4.4.).
- Печеночная недостаточность тяжелой степени (класс C 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.).
- У пациентов с эпизодами развития неартериитной передней ишемической нейропатии зрительного нерва (НПИНЗН) с потерей зрения на один глаз, независимо от того, были ли эти эпизоды связаны с предыдущим применением ингибитора ФДЭ-5 (см. раздел 4.4.).
- Диагностированные наследственные дегенеративные заболевания сетчатки глаза, в том числе наследственный пигментный ретинит (см. раздел 4.4.).
- Редко встречающаяся наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.
- По зарегистрированному показанию препарат Визарсин не предназначен для применения у детей и подростков до 18 лет.
- По зарегистрированному показанию препарат Визарсин не предназначен для применения у женщин.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Анатомическая деформация полового члена (ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони);
- заболевания, предрасполагающие к развитию приапизма (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкоз, тромбоцитемия);
- заболевания, сопровождающиеся кровотечением;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
- печеночная недостаточность легкой и средней степени тяжести;
- почечная недостаточность тяжелой степени (КК < 30 мл/мин);
- у пациентов с эпизодом развития НПИНЗН в анамнезе;
- одновременный прием альфа-адреноблокаторов.

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

Приапизм

Средства лечения эректильной дисфункции должны применяться с осторожностью у пациентов с анатомической деформацией полового члена (ангуляция, кавернозный фиброз,

болезнь Пейрони) или у пациентов с факторами риска развития приапизма (серповидноклеточная анемия, множественная миелома, лейкомия).

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

Препараты, предназначенные для лечения нарушений эрекции, не следует применять мужчинам, для которых сексуальная активность нежелательна.

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

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

Сердечно-сосудистые осложнения

В ходе пострегистрационного применения силденафила для лечения эректильной дисфункции сообщалось о таких нежелательных реакциях, как тяжелые сердечно-сосудистые осложнения (в т. ч. инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, внезапная сердечная смерть, желудочковая аритмия, геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака, гипертензия и гипотензия), которые имели временную связь с применением силденафила. Большинство этих пациентов, но не все из них, имели факторы риска сердечно-сосудистых осложнений. Многие из указанных нежелательных реакций наблюдались вскоре после сексуальной активности, и некоторые из них отмечались после приема силденафила без последующей сексуальной активности. Не представляется возможным установить наличие прямой связи между отмечавшимися нежелательными реакциями и указанными или иными факторами.

Артериальная гипотензия

Силденафил оказывает системное вазодилатирующее действие, приводящее к преходящему снижению АД, что не является клинически значимым явлением и не приводит к каким-либо последствиям у большинства пациентов. Тем не менее, до назначения препарата Визарсин врач должен тщательно оценить риск возможных нежелательных реакций вазодилатирующего действия у пациентов с сопутствующими заболеваниями, особенно на фоне сексуальной активности.

Повышенная восприимчивость к вазодилататорам наблюдается у пациентов с обструкцией выносящего ~~выходного~~—тракта левого желудочка (стеноз аорты, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), а также с редко встречающимся синдромом множественной системной атрофии, проявляющимся тяжелым нарушением регуляции АД со стороны вегетативной нервной системы. Лекарственный препарат Визарсин усиливает антигипертензивный эффект нитратов (см. раздел 4.3.).

Совместный прием с ритонавиром

Совместное применение силденафила и ритонавира противопоказано (см. разделы 4.3., 4.5.).

Совместный прием с альфа-адреноблокаторами

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

Нарушения со стороны органа зрения

В редких случаях во время пострегистрационного применения всех ингибиторов ФДЭ-5, в том числе силденафила, сообщали о НПИНЗН – редком заболевании и причине снижения или потери зрения. У большинства из этих пациентов были факторы риска, в частности снижение отношения диаметров экскавации и диска зрительного нерва («застойный диск»), возраст старше 50 лет, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (ИБС), гиперлипидемия и курение. В обсервационном исследовании оценивали, связано ли недавнее применение препаратов класса ингибиторов ФДЭ-5 с острым началом НПИНЗН. Результаты указывают на приблизительно двукратное повышение риска

НПИНЗН в пределах 5 периодов полувыведения ($T_{1/2}$) после применения ингибитора ФДЭ-

5. Согласно опубликованным литературным данным годовая частота возникновения НПИНЗН составляет 2,5–11,8 случаев на 100 000 мужчин в возрасте ≥ 50 лет в общей популяции. Следует рекомендовать пациентам в случае внезапной потери зрения прекратить терапию силденафилом и немедленно проконсультироваться с врачом. Лица, у которых уже был случай НПИНЗН, имеют повышенный риск развития рецидива НПИНЗН. Поэтому врачу следует обсудить данный риск с такими пациентами, а также обсудить с ними потенциальный шанс неблагоприятного воздействия ингибиторов ФДЭ-5. Ингибиторы ФДЭ-5, в том числе силденафил, у таких пациентов следует применять с осторожностью и только в ситуациях, когда ожидаемая польза превышает риск. У пациентов с эпизодами развития НПИНЗН с потерей зрения на один глаз прием силденафила противопоказан (см. раздел 4.3.).

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

Нарушения слуха

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

Кровотечения

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

Одновременное применение с другими средствами для лечения нарушений эрекции

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

Вспомогательные вещества

Лактоза

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

Натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на 1 таблетку, то есть по сути, не содержит натрия.

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 уменьшать клиренс силденафила, а индукторы, соответственно, увеличивать 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 реакций, следует рассмотреть вопрос о применении препарата в начальной дозе 25 мг.

Циметидин (800 мг), неспецифический ингибитор изофермента CYP3A4, при одновременном приеме с силденафилом (50 мг) вызывает повышение концентрации силденафила в плазме крови на 56 %.

Однократный прием 100 мг силденафила одновременно с эритромицином (500 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней), умеренным ингибитором изофермента CYP3A4, на фоне достижения постоянной концентрации эритромицина в плазме крови, приводит к увеличению площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) силденафила на 182 %.

При одновременном приеме силденафила (однократно 100 мг) и саквинавира (1200 мг 3 раза в сутки), ингибитора протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и изофермента CYP3A4, на фоне достижения постоянной концентрации саквинавира в плазме крови максимальная концентрация ($C_{\max}$) силденафила повышалась на 140 %, а AUC увеличивалась на 210 %. Силденафил не оказывает влияния на фармакокинетику саквинавира (см. раздел 4.2.).

Более мощные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как кетоконазол и итраконазол, могут вызывать и более выраженные изменения фармакокинетики силденафила.

Одновременное применение силденафила (однократно 100 мг) и ритонавира (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 приводит к увеличению $C_{\max}$ силденафила 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 (после однократного применения одного силденафила – 5 нг/мл). Это согласуется с эффектом ритонавира на широкий диапазон субстратов цитохрома P450. Силденафил не влияет на фармакокинетику ритонавира. Учитывая эти данные, одновременный прием ритонавира и силденафила не рекомендуется. В любом случае максимальная доза силденафила ни при каких обстоятельствах не должна превышать 25 мг в течение 48 часов.

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

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

Ингибиторы изофермента CYP2C9 (толбутамид, варфарин), изофермента CYP2D6 (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты), тиазидные и тиазидоподобные диуретики, «петлевые» и калийсберегающие диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ),

антагонисты кальция, антагонисты бета-адренорецепторов и индукторы изофермента CYP450 (такие как рифампицин, барбитураты), не оказывают влияния на фармакокинетику силденафила.

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

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

Влияние силденафила на другие лекарственные средства

Исследования in vitro

Силденафил является слабым ингибитором изоферментов CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4 (концентрация полумаксимального ингибирования (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 дипиридамол, отсутствуют.

Исследования in vivo

Силденафил усиливает антигипертензивное действие нитратов как при длительном применении последних, так и при их применении по острым показаниям. В связи с этим применение силденафила одновременно с нитратами или донаторами NO противопоказано. В доклинических исследованиях был отмечен аддитивный эффект в виде снижения системного АД при применении ингибиторов ФДЭ-5 в комбинации с риоцигуатом. В клинических исследованиях было показано, что риоцигуат усиливает антигипертензивные эффекты ингибиторов ФДЭ-5. Не было получено доказательств благоприятного клинического эффекта комбинации в исследованных популяциях. Одновременное применение риоцигуата и ингибиторов ФДЭ-5, включая силденафил, противопоказано (см. раздел 4.3.).

При одновременном приеме альфа-адреноблокатора доксazosина (4 мг и 8 мг) и силденафила (25 мг, 50 мг и 100 мг) у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы со стабильной гемодинамикой среднее дополнительное снижение систолического АД (САД)/диастолического АД (ДАД) в положении «лежа» составляло 7/7 мм рт. ст., 9/5 мм рт. ст. и 8/4 мм рт. ст. соответственно, а в положении «стоя» – 6/6 мм рт. ст., 11/4 мм рт. ст. и 4/5 мм рт. ст. соответственно. Сообщается о редких случаях

развития у таких пациентов симптоматической ортостатической гипотензии, проявлявшейся в виде головокружений (без обморока). У отдельных чувствительных пациентов, получающих альфа-адреноблокаторы, одновременное применение силденафила может привести к симптоматической артериальной гипотензии.

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

Силденафил (100 мг) не оказывает влияния на фармакокинетику ингибиторов ВИЧ-протеазы, саквинавира и ритонавира, являющихся субстратами изофермента CYP3A4, при их постоянном уровне концентраций в плазме крови.

Одновременное применение силденафила в равновесном состоянии (80 мг 3 раза в сутки) приводит к повышению AUC и C_{max} бозентана (125 мг 2 раза в сутки) на 49,8 % и 42 % соответственно.

Силденафил (50 мг) не вызывает дополнительного увеличения времени кровотечения при приеме ацетилсалициловой кислоты (150 мг).

Силденафил (50 мг) не усиливает антигипертензивное действие алкоголя у здоровых добровольцев при максимальной концентрации алкоголя в плазме крови в среднем 0,08 % (80 мг/дл).

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

Применение силденафила одновременно с антигипертензивными средствами не приводит к возникновению дополнительных нежелательных реакций.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

По зарегистрированному показанию препарат Визарсин 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 перорального применения силденафила на репродуктивную функцию у крыс и кроликов значимых нежелательных реакций обнаружено не было.

Однократно 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

Прием силденафила оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности силденафила базируется на данных, полученных от 9570 пациентов, которые получали данный препарат в ходе 74-х двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований. Чаще всего у пациентов, принимавших силденафил в ходе клинических исследований, регистрировались такие нежелательные реакции, как головная боль, гиперемия кожи, диспепсия, заложенность носа, головокружение, тошнота, приливы, зрительные нарушения, цианопсия и другие нарушения восприятия цвета.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота встречаемости определена следующим образом: 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 (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органные классы	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
Инфекции и инвазии	-	-	Ринит	-
Нарушения со стороны иммунной системы	-	-	Реакции гиперчувствительности (в т. ч. кожная сыпь), аллергические реакции	-

Системно- органные классы	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Головокружение	Сонливость, гипестезия	Острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака, судороги*, повторные судороги*, обморок
Нарушения со стороны органа зрения	-	Нарушение восприятия цвета**, нарушение зрения, нечеткость зрения	Нарушение слезоотделения***, боль в области глаз, фотофобия, фотопсия, гиперемия глаз, изменение яркости световосприятия, конъюнктивит	НПИНЗН*, окклюзия сосудов сетчатки*, кровоизлияние в сетчатку глаза, артериосклеротическая ретинопатия, поражение сетчатки, глаукома, дефект поля зрения, диплопия, снижение остроты зрения, миопия, астигматизм, плавающие помутнения стекловидного тела, поражение радужной оболочки, мидриаз, наличие в поле зрения радужных кругов вокруг источников света, отек глаза, припухлость глаза,

Системно- органные классы	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
				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	Артериальная гипертензия, артериальная гипотензия	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	-	Заложенность носа	Носовое кровотечение, заложенность носа, синусит	Чувство стеснения в горле, отек слизистой оболочки полости носа, сухость слизистой оболочки полости носа

Системно-органные классы	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко
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*, 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 расстройства и реакции в месте введения	-	-	Боль в грудной клетке, повышенная утомляемость, ощущение жара	Раздражительность

*Зафиксировано только в ходе пострегистрационного наблюдения

** Нарушение восприятия цвета: хлоропсия, хроматопсия, цианопсия, эритропсия, ксантопсия

*** Нарушение слезоотделения: сухость глаз, нарушение слезоотделения и повышенное слезоотделение.

Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы

В ходе пострегистрационного применения силденафила для лечения эректильной дисфункции сообщалось о таких нежелательных явлениях, как тяжелые сердечно-сосудистые осложнения (в т. ч. инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, внезапная сердечная смерть, желудочковая аритмия, геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака, артериальная гипертензия и артериальная гипотензия), которые имели временную связь с применением силденафила. Большинство этих пациентов, но не все из них, имели факторы риска сердечно-сосудистых осложнений. Многие из указанных нежелательных явлений наблюдались вскоре после сексуальной активности, и некоторые из них отмечались после приема силденафила без последующей сексуальной активности. Не представляется возможным установить наличие прямой связи между отмечавшимися нежелательными реакциями и указанными или иными факторами.

Нарушения со стороны органа зрения

В редких случаях во время пострегистрационного применения всех ингибиторов ФДЭ-5, в том числе силденафила, сообщали о НПИНЗН – редком заболевании и причине снижения или потери зрения. У большинства из этих пациентов были факторы риска, в частности: снижение отношения диаметров экскавации и диска зрительного нерва («застойный диск»), возраст старше 50 лет, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ИБС, гиперлипидемия и курение. В обсервационном исследовании оценивали, связано ли недавнее применение препаратов класса ингибиторов ФДЭ-5 с острым началом НПИНЗН. Результаты указывают на приблизительно двукратное повышение риска НПИНЗН в пределах 5 T_{1/2} после применения ингибитора ФДЭ-5. Согласно опубликованным литературным данным, годовая частота возникновения НПИНЗН составляет 2,5–11,8 случаев на 100 000 мужчин в возрасте ≥ 50 лет в общей популяции. Следует рекомендовать пациентам в случае внезапной потери зрения прекратить терапию силденафилом и немедленно проконсультироваться с врачом. Лица, у которых уже был случай НПИНЗН, имеют повышенный риск рецидива НПИНЗН. Поэтому врачу следует обсудить данный риск с такими пациентами, а также обсудить с ними потенциальный риск неблагоприятного воздействия ингибиторов ФДЭ-5. Ингибиторы ФДЭ-5, в том числе силденафил, у таких пациентов следует применять с осторожностью и только в ситуациях, когда ожидаемая польза превышает риск.

При применении силденафила в дозах, превышавших рекомендуемые, нежелательные реакции были сходными с отмеченными выше, но обычно встречались чаще.

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

Республика Армения

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий имени академика Э. Габриеляна»

Тел.: + 374 60 83 00 73

Адрес эл. почты: admin@pharm.am, vigilance@pharm.am, letters@pharm.am

Веб-сайт: <http://www.pharm.am>

Кыргызская Республика

720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, д. 25

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий

Тел.: + 996 (312) 21 92 86

Адрес эл. почты: dlsmi@pharm.kg

Веб-сайт: www.pharm.kg

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: G04BE03

Силденафил является мощным селективным ингибитором циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ)-специфической фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ-5).

Механизм действия

Силденафил восстанавливает нарушенную эректильную функцию в условиях сексуальной стимуляции за счет увеличения притока крови к кавернозным (пещеристым) телам полового члена. Физиологический механизм эрекции включает высвобождение NO в кавернозном теле вследствие полового возбуждения. NO активирует фермент гуанилатциклазу, что приводит к повышению концентрации циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). В свою очередь, цГМФ вызывает расслабление гладких мышц кровеносных сосудов и, соответственно, приток крови в пещеристое тело полового члена.

Силденафил представляет собой селективный ингибитор цГМФ-ФДЭ-5, которая вызывает распад цГМФ в пещеристом теле полового члена. Он не оказывает прямого расслабляющего действия на гладкие мышцы пещеристого тела, но усиливает расслабляющий эффект NO на эту ткань и увеличивает кровоток в половом члене. При активации цепи NO-цГМФ в результате сексуальной стимуляции, угнетение ФДЭ-5 приводит к увеличению содержания цГМФ в пещеристом теле. Активность силденафила в отношении ФДЭ-5 превосходит активность в отношении других известных изоферментов фосфодиэстеразы: ФДЭ-6 – в 10 раз, ФДЭ-1 – более чем в 80 раз, ФДЭ-2, ФДЭ-4, ФДЭ-7,

ФДЭ-8, ФДЭ-9, ФДЭ-10, ФДЭ-11 – более чем в 700 раз. Силденафил в 4000 раз более селективен в отношении ФДЭ-5 по сравнению с ФДЭ3, что имеет важнейшее значение, поскольку ФДЭ-3 является одним из ключевых ферментов регуляции сократимости миокарда.

Обязательным условием эффективности силденафила является сексуальная стимуляция.

Клиническая эффективность и безопасность

Кардиологические исследования

Применение силденафила в дозах до 100 мг не приводило к клинически значимым изменениям электрокардиограммы (ЭКГ) у здоровых добровольцев. Максимальное снижение САД в положении «лежа» после приема силденафила в дозе 100 мг составило 8,3 мм рт. ст., а ДАД – 5,3 мм рт. ст. Более выраженный, но также преходящий эффект на АД-отмечался у пациентов, принимавших нитраты (см. разделы 4.3. и 4.5.).

В исследовании гемодинамического эффекта силденафила в однократной дозе 100 мг у 14 пациентов с тяжелой ИБС (более чем у 70 % пациентов был стеноз, по крайней мере, одной коронарной артерии), САД и ДАД в состоянии покоя уменьшались на 7 % и 6 % соответственно, а легочное систолическое давление снижалось на 9 %. Силденафил не влиял на сердечный выброс и не нарушал кровоток в стенозированных коронарных артериях, а также приводил к увеличению (примерно на 13 %) аденозин-индуцированного коронарного потока как в стенозированных, так и в интактных коронарных артериях.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 144 пациента с эректильной дисфункцией и стабильной стенокардией, принимающих антиангинальные препараты (кроме нитратов), выполняли физические упражнения до того момента, когда выраженность симптомов стенокардии уменьшилась. Продолжительность выполнения упражнения была достоверно больше (19,9 секунд, 0,9–38,9 секунд) у пациентов, принимавших силденафил в однократной дозе 100 мг по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучали эффект переменной дозы силденафила (до 100 мг) у мужчин (n = 568) с эректильной дисфункцией и артериальной гипертензией, принимающих более 2-х гипотензивных препаратов. Эрекция улучшилась у 71 % мужчин в группе силденафила по сравнению с 18 % в группе плацебо. Частота нежелательных реакций была сравнима с таковой в других группах пациентов, также как у лиц, принимающих более 3-х гипотензивных препаратов.

Исследования зрительных нарушений

У некоторых пациентов через 1 час после приема силденафила в дозе 100 мг с помощью теста Фарнsworth-Манселла 100 выявлено легкое и преходящее нарушение способности различать оттенки цвета (синего/зеленого). Через 2 часа после приема силденафила эти изменения отсутствовали. Считается, что нарушение цветового восприятия вызвано ингибированием ФДЭ-6, которая участвует в процессе передачи света в сетчатке глаза. Силденафил не оказывал влияния на остроту зрения, восприятие контрастности, электроретинограмму, внутриглазное давление или диаметр зрачка.

В плацебо-контролируемом перекрестном исследовании пациентов с доказанной ранневозрастной макулярной дегенерацией ($n = 9$) силденафил в однократной дозе 100 мг переносился хорошо. Не было выявлено никаких клинически значимых изменений зрения, оцениваемых по специальным визуальным тестам (острота зрения, решетка Амслер, цветовое восприятие, моделирование прохождения цвета, периметр Хэмфри и фотостресс).

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность силденафила оценивали в 21 рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью до 6 месяцев у 8000 пациентов в возрасте от 19 до 87 лет с эректильной дисфункцией различной этиологии (органической, психогенной или смешанной). 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 соотношение пациентов, сообщивших, что терапия улучшила их эрекцию, составляло: 62 % (доза силденафила 25 мг), 74 % (доза силденафила 50 мг) и 82 % (доза силденафила 100 мг) по сравнению с 25 % в группе плацебо. В контролируемых клинических исследованиях частота отмены была небольшой и сопоставимой с таковой в группе 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

После приема внутрь силденафил быстро всасывается. Абсолютная биодоступность в среднем составляет около 40 % (от 25 % до 63 %). В условиях *in vitro* силденафил в концентрации около 1,7 нг/мл (3,5 нМ) подавляет активность ФДЭ-5 человека на 50 %. После однократного приема силденафила в дозе 100 мг средняя $C_{\max}$ свободного силденафила в плазме крови мужчин составляет около 18 нг/мл (38 нМ). $C_{\max}$ при приеме силденафила внутрь натощак достигается в среднем в течение 60 мин (от 30 мин до 120 мин). При приеме одновременно с жирной пищей скорость всасывания снижается: $C_{\max}$ уменьшается в среднем на 29 %, а $TC_{\max}$ увеличивается на 60 мин, однако степень абсорбции достоверно не изменяется (AUC снижается на 11 %).

Распределение

Объем распределения силденафила в равновесном состоянии 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 %). Связь силденафила и его основного циркулирующего N-деметильного метаболита с белками плазмы крови составляет около 96 % и не зависит от общей концентрации силденафила. Менее 0,0002 % дозы силденафила (в среднем 188 нг) обнаружено в сперме через 90 мин после приема препарата.

Биотрансформация

Силденафил метаболизируется главным образом в печени под действием изофермента CYP3A4 (основной путь) и изофермента CYP2C9 (дополнительный путь). Основным циркулирующий активный метаболит, образующийся в результате N-деметилирования силденафила, подвергается дальнейшему метаболизму. Селективность действия этого метаболита в отношении ФДЭ сопоставима с таковой силденафила, а его активность в отношении ФДЭ-5 в условиях *in vitro* составляет около 50 % активности силденафила. Концентрация метаболита в плазме крови здоровых добровольцев составляла около 40 % от концентрации силденафила. N-деметильный метаболит подвергается дальнейшему метаболизму, $T_{1/2}$ составляет около 4-х часов.

Элиминация

Общий клиренс силденафила составляет 41 л/час, а конечный $T_{1/2}$ – 3–5 часов. После приема внутрь, так же, как и после 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).

Линейность (нелинейность)

После приема препарата внутрь в рекомендованном диапазоне доз (25–100 мг) AUC и $C_{\max}$ силденафила повышаются пропорционально дозе, то есть фармакокинетика силденафила вносит линейный характер.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью легкой степени (КК 60–89 мл/мин) и средней степени тяжести (КК 30–59 мл/мин) фармакокинетика силденафила после однократного приема внутрь в дозе 50 мг не изменяется. 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. При почечной недостаточности тяжелой степени ($\text{КК} \leq 30$ мл/мин) клиренс силденафила снижается, что приводит примерно к двукратному увеличению значения AUC (100 %) и $C_{\max}$ (88 %) по сравнению с таковыми показателями у пациентов той же возрастной группы с нормальной функцией почек.

Печеночная недостаточность

У пациентов с циррозом печени (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) клиренс силденафила снижается, что приводит к повышению значения AUC (84 %) и $C_{\max}$ (47 %) по сравнению с таковыми показателями у пациентов той же возрастной группы с нормальной функцией печени. Фармакокинетика силденафила у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) не изучалась.

Лица пожилого возраста

У здоровых пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) клиренс силденафила снижен, а концентрация свободного силденафила в плазме крови примерно на 40 % выше, чем у молодых пациентов (18–45 лет). Возраст не оказывает клинически значимого влияния на частоту развития нежелательных реакций.

5.3. Данные доклинической безопасности

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая (авицел РН 101)

Кальция гидрофосфат

Кроскармеллоза натрия

Гипромеллоза

Целлюлоза микрокристаллическая (авицел РН 102)

Магния стеарат

Оболочка пленочная

Опадрай II 31K58875 белый состоит из:

Гипромеллозы

Лактозы моногидрата

Титана диоксида

Триацетина

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальном блистере.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1, 2, 4 таблетки в блистере из ПВХ – фольги алюминиевой.

По 1 блистеру (блистер по 1, 2, 4 таблетки), по 2 или 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

Республика Армения

Представительство «Крка, д.д., Ново место» в Республике Армения

0001, г. Ереван, ул. Налбандян, д. 106/1 («САЯТ-НОВА» БИЗНЕС-ЦЕНТР), офис 103

Тел.: + 374 11 560011

Адрес эл. почты: info.am@krka.biz

Кыргызская Республика

Представительство АО «КРКА, товарна здравил, д.д., Ново место» в Кыргызстане

720040, Чуйская область, г. Бишкек, бульвар Эркиндик, д. 71, блок А

Тел.: + 996 (312) 66 22 50

Адрес эл. почты: info.kg@krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000470)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 21 декабря 2021 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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