

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

СИЛДЕНАФИЛ-СЗ

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Силденафил-СЗ

Международное непатентованное наименование: силденафил

Лекарственная форма: гранулы для приема внутрь

Состав:

В 1 пакете содержится:

действующее вещество: силденафила цитрат в пересчете на силденафил – 25/50/100 мг;

вспомогательные вещества: сукралоза – 12,0/24,0/48,0 мг; фармасперс® 416 – 560,0/520,0/1040,0 мг; мятный ароматизатор – 3,0/6,0/12,0 мг

Описание

Смесь гранул белого или почти белого цвета с мятным запахом.

Фармакотерапевтическая группа: эректильной дисфункции средство лечения – ФДЭ5-ингибитор

Код АТХ: G04BE03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Силденафил – мощный селективный ингибитор циклогуанозинмонофосфата (цГМФ) – специфической фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5). Восстанавливает нарушенную эректильную функцию в условиях сексуальной стимуляции увеличения кровотока в сосудах полового члена.

Механизм действия

Физиологический процесс, лежащий в основе эрекции полового члена, включает в себя высвобождение оксида азота (NO) в кавернозном теле на фоне сексуальной стимуляции. Оксид азота активирует фермент гуанилатциклазу, что приводит к повышению концентрации цГМФ и последующему расслаблению гладкомышечных клеток кавернозного тела и

способствует его наполнению кровью.

Не обладает прямым расслабляющим действием на изолированное кавернозное тело человека, но усиливает эффект NO посредством ингибирования ФДЭ-5, которая ответственна за распад цГМФ. При активации системы NO/цГМФ на фоне сексуальной стимуляции ингибирование ФДЭ-5 под действием силденафила приводит к повышению уровня цГМФ в кавернозном теле.

Для развития желаемого фармакологического действия силденафила обязательно необходима сексуальная стимуляция.

Исследования *in vitro* показали, 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. Силденафил в 10 раз менее селективен в отношении ФДЭ-6, которая принимает участие в фотопередаче в сетчатке. В максимальных рекомендуемых дозах силденафил в 80 раз менее селективен в отношении ФДЭ-1 и в 700 раз и более – в отношении ФДЭ-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 и 11. Активность силденафила в отношении ФДЭ-5 примерно в 4000 раз превосходит его активность в отношении ФДЭ-3 (циклоаденозинмонофосфат (цАМФ) - специфической фосфодиэстеразы), участвующей в регуляции сократимости миокарда.

Силденафил вызывает незначительное и транзитное снижение артериального давления (АД), которое в большинстве случаев не имеет клинических проявлений. Максимальное снижение систолического АД в горизонтальном положении после приема силденафила в дозе 100 мг, в среднем, составляет 8,3 мм рт. ст., а диастолического АД - 5,3 мм рт. ст. Это снижение АД обусловлено вазодилатирующим эффектом силденафила, возможно, связанным с повышением концентрации цГМФ в гладкомышечных клетках сосудов. Однократный прием силденафила в дозе до 100 мг не сопровождается клинически значимыми изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ) у здоровых добровольцев. Силденафил не оказывает влияния на сердечный выброс и не изменяет кровотоки через стенозированные артерии.

У пациентов с эректильной дисфункцией и стабильной стенокардией, регулярно принимавших антиангинальные препараты (кроме нитратов), время до возникновения приступа стенокардии во время пробы с физической нагрузкой существенно не отличалось после приема силденафила в сравнении с плацебо.

У некоторых пациентов через 1 час после приема 100 мг силденафила с помощью теста Фарнворта-Мунсея 100 выявили преходящие изменения способности различать оттенки цвета (синего/зеленого), через 2 часа после приема силденафила эти изменения отсутствовали. Предполагаемым механизмом нарушения цветовосприятия считают ингибирование ФДЭ-6. Силденафил не оказывает действия на остроту зрения или восприятие контрастности, электроретинограмму, внутриглазное давление или диаметр зрачка. Отмечено, что у пациентов с ранней возрастной дегенерацией макулы

силденафил в дозе 100 мг однократно не вызывал клинически значимых изменений зрения, оцениваемых по специальным тестам (острота зрения, решетка Амслера, различие цвета светофора, периметрия Хэмфри и фотостресс).

Однократный прием силденафила в дозе 100 мг не оказывал действие на подвижность или морфологию сперматозоидов у здоровых добровольцев.

Дополнительная информация о клинических исследованиях

В исследованиях по изучению фиксированных доз силденафила, доля мужчин, отметивших улучшение эрекции, составила 62 % (25 мг), 74 % (50 мг) и 82 % (100 мг) по сравнению с 25 % в группе плацебо. При этом, частота отмены силденафила была низкой и сопоставимой с таковой в группе плацебо.

Во всех исследованиях доля пациентов, отметивших улучшение эрекции после применения силденафила, была следующей: психогенная эректильная дисфункция (84 %), смешанная эректильная дисфункция (77 %), органическая эректильная дисфункция (68 %), пациенты пожилого возраста (67 %), сахарный диабет (59 %), ишемическая болезнь сердца (ИБС) (69 %), артериальная гипертензия (68 %), трансуретральная резекция предстательной железы (61 %), радикальная простатэктомия (43%), повреждение спинного мозга (83 %), депрессия (75 %). Анализ международного индекса эректильной дисфункции показал, что дополнительно к улучшению эрекции лечение силденафилом также повышало качество оргазма, позволяло достичь удовлетворения от полового акта и общего удовлетворения. Безопасность и эффективность силденафила сохранялись при длительном применении.

Фармакокинетика

Всасывание

Силденафил быстро всасывается. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) при приеме натощак достигается в течение 30-120 мин (медиана 60 мин). Абсолютная биодоступность, в среднем, составляет около 41 % (25-63 %). Фармакокинетика (площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) и C_{max}) силденафила в диапазоне рекомендованных доз (25-100 мг) линейна. Прием пищи снижает скорость всасывания силденафила, а время достижения максимальной концентрации (TC_{max}) удлиняется, в среднем, на 60 мин, C_{max} снижается, в среднем, на 29 %.

Распределение

Объем распределения (V_d) силденафила в равновесном состоянии составляет, в среднем, 105 л. После однократного приема внутрь 100 мг силденафила C_{max} составляет примерно 440 нг/мл (коэффициент вариации (CV) 40 %). Поскольку силденафил (и его основной циркулирующий N-деметилированный метаболит) на 96 % связаны с белками плазмы крови, средняя концентрация в плазме крови свободной фракции силденафила составляет 18 нг/мл (38 нМ).

У здоровых добровольцев через 90 мин после однократного приема 100 мг силденафила в сперме определяется менее 0,0002 % дозы (в среднем, 188 нг).

Метаболизм

Силденафил метаболизируется, главным образом, в печени под действием микросомальных изоферментов цитохрома P450: CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (дополнительный путь). Основным циркулирующим активным метаболитом образуется в результате N-деметилирования силденафила. Селективность действия метаболита к фосфодиэстеразам сопоставима с таковой силденафила, а его активность в отношении ФДЭ-5 *in vitro* составляет примерно 50 % от активности неизмененного силденафила. Концентрация метаболита в плазме крови здоровых добровольцев составляет около 40 % от концентрации силденафила. N-деметилированный метаболит подвергается дальнейшему метаболизму, период его полувыведения ($T_{1/2}$) составляет около 4-х часов.

Выведение

Общий клиренс силденафила составляет 41 л/час, а конечный период полувыведения ($T_{1/2}$) – 3-5 часов. Силденафил выводится в виде метаболитов, в основном, кишечником (примерно 80 % дозы) и, в меньшей степени, почками (примерно 13 % дозы).

Фармакокинетика отдельных групп пациентов

Пациенты пожилого возраста

У здоровых пациентов пожилого возраста (65 лет и старше) клиренс силденафила снижен, а концентрация силденафила и его активного N-деметилированного метаболита в плазме крови примерно на 90 % выше, чем у молодых пациентов (18-45 лет). Учитывая возрастные особенности связывания с белками плазмы крови, концентрация свободного силденафила в плазме крови увеличивается примерно на 40 %.

Нарушение функции почек

У пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина (КК) 30-80 мл/мин) фармакокинетика силденафила после однократного приема 50 мг не изменялась. Средние показатели AUC и C_{max} N-деметилированного метаболита увеличивались на 126 % и 73 %, соответственно, по сравнению со здоровыми пациентами такого же возраста. Вследствие высокой межиндивидуальной вариабельности эти различия статистически незначимы. При тяжелой почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин) клиренс силденафила снижается, что приводит к, примерно, двукратному увеличению значения AUC (100 %) и C_{max} (88 %) по сравнению с таковыми показателями у пациентов той же возрастной группы без нарушений функции почек.

Нарушение функции печени

У пациентов с циррозом печени класса А и В по классификации Чайлд-Пью клиренс силденафила снижается, что приводит к повышению AUC (84 %) и C_{max} (47 %) по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени той же возрастной группы. Фармакокинетика силденафила у пациентов с тяжелым нарушением функции печени не изучалась.

Показания к применению

Лечение эректильной дисфункции, характеризующейся неспособностью к достижению или сохранению эрекции полового члена, достаточной для удовлетворения полового акта.

Эффективен только при сексуальной стимуляции.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к силденафилу или к любому другому компоненту препарата.

Одновременное применение с донаторами оксида азота (NO) (например, амилнитрит) или нитратами в любой форме, т. к. силденафил может усиливать антигипертензивное действие нитратов (опосредовано через NO/цГМФ).

Лекарственные препараты для лечения эректильной дисфункции, включая силденафил, не следует применять у мужчин, которым не рекомендуется сексуальная активность (например, пациентам с тяжёлыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как: нестабильная стенокардия или тяжёлая сердечная недостаточность).

Не изучалась безопасность и эффективность силденафила в комбинации с другими лекарственными средствами для лечения эректильной дисфункции. Поэтому одновременное применение противопоказано (см. раздел «Особые указания»).

Противопоказано одновременное применение с ритонавиром.

Потеря зрения на один глаз вследствие передней ишемической оптической нейропатии неартериального генеза, независимо от того, связана она или нет с применением ингибиторов фосфодиэстеразы 5 (ФДЭ-5) (см. раздел «Особые указания»).

Применение противопоказано при: тяжёлых нарушениях функции печени, артериальной гипотензии (АД менее 90/50 мм рт. ст.), недавно перенесённом нарушении мозгового кровообращения или инфаркте миокарда, фенилкетонурии, наследственных ретинальных дистрофиях (наследственные дегенеративные заболевания сетчатки), таких как пигментный ретинит (у некоторых пациентов имеются генетические дефекты фосфодиэстераз сетчатки), т. к. безопасность применения препарата Силденафил-СЗ у таких пациентов не изучалась.

По зарегистрированному показанию препарат Силденафил-СЗ не предназначен для применения у детей до 18 лет и женщин.

С осторожностью:

артериальная гипертензия (АД выше 170/100 мм рт. ст.), жизнеугрожающие аритмии, обструкция выносящего тракта левого желудочка сердца (стеноз аорты, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМП)) или синдром множественной системной атрофии, анатомическая деформация полового члена (ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони), состояния, предрасполагающие к приапизму (серповидно-клеточная анемия,

множественная миелома или лейкомия), одновременный прием альфа-адреноблокаторов, заболевания, сопровождающиеся кровотечением, или обострение язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, эпизоды развития передней неартериитной ишемической нейропатии зрительного нерва в анамнезе.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

По зарегистрированному показанию препарат силденафил не предназначен для применения у женщин.

Способ применения и дозы

Внутрь, при необходимости, запивая небольшим количеством воды.

Рекомендуемая доза составляет 50 мг, которая принимается при необходимости, примерно за 1 час до предполагаемой сексуальной активности. В зависимости от эффективности и переносимости дозу препарата Силденафил-СЗ можно увеличить до 100 мг. Максимальная рекомендуемая доза составляет 100 мг. Максимальная рекомендуемая частота применения препарата составляет 1 раз в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы препарата Силденафил-СЗ не требуется.

Нарушение функции почек

При легкой и средней степени тяжести почечной недостаточности (КК 30-80 мл/мин) коррекции дозы не требуется, при тяжелой почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин) – дозу препарата Силденафил-СЗ следует снизить до 25 мг.

С учетом эффективности и переносимости доза может быть повышена до 50 мг и 100 мг.

Нарушение функции печени

Поскольку выведение силденафила нарушается у пациентов с нарушением функции печени (например, при циррозе печени), дозу препарата следует снизить до 25 мг.

С учетом эффективности и переносимости доза может быть повышена до 50 мг и 100 мг.

Одновременное применение с другими лекарственными препаратами

Одновременное применение *ритонавира* противопоказано.

При одновременном применении с *ингибиторами изофермента CYP3A4* (таких как, *кетоконазол, эритромицин, циметидин, за исключением ритонавира*) начальная доза препарата Силденафил-СЗ не должна превышать 25 мг.

Чтобы уменьшить вероятность развития ортостатической гипотензии, необходимо добиться стабильного состояния гемодинамики на фоне терапии *альфа-адреноблокаторами* перед началом применения силденафила. Следует снизить начальную дозу препарата Силденафил-СЗ до 25 мг (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими

лекарственными препаратами»).

Побочное действие

При применении силденафила в клинических исследованиях наиболее распространенными нежелательными реакциями были: головная боль, ощущение «приливов», диспепсия, нарушения зрения, заложенность носа, головокружение и нарушение цветовосприятия (хроматопсия).

Классификация частоты развития побочных эффектов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ):

очень часто	$\geq 1/10$
часто	от $\geq 1/100$ до $< 1/10$
нечасто	от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$
редко	от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$
очень редко	от $< 1/10000$

частота неизвестна не может быть оценена на основе имеющихся данных.

В каждой группе нежелательные эффекты представлены в порядке уменьшения их серьезности.

Нарушения со стороны иммунной системы:

редко: реакции гиперчувствительности.

Нарушения со стороны нервной системы:

очень часто: головная боль;

часто: головокружение;

нечасто: сонливость, гипестезия;

редко: нарушение мозгового кровообращения, обморок;

частота неизвестна: транзиторная ишемическая атака, судороги, рецидив судорог.

Нарушения со стороны органа зрения:

часто: нарушения зрения, нарушение цветовосприятия (хроматопсия);

нечасто: поражение конъюнктивы, нарушение слезотечения, другие нарушения со стороны органа зрения;

частота неизвестна: передняя ишемическая оптическая нейропатия неартериального генеза, окклюзия сосудов сетчатки, дефект поля зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:

часто: вертиго, шум в ушах;

редко: глухота*.

Нарушения со стороны сосудов:

часто: ощущение «приливов»;

редко: повышение/снижение АД.

Нарушения со стороны сердца:

нечасто: сердцебиение, тахикардия;

редко: инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий;

частота неизвестна: желудочковая аритмия, нестабильная стенокардия, внезапная сердечная смерть.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

часто: заложенность носа;

редко: носовое кровотечение.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

часто: диспепсия;

нечасто: рвота, тошнота, сухость слизистой оболочки полости рта.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

нечасто: кожная сыпь;

частота неизвестна: синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

нечасто: миалгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

нечасто: гематурия.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:

нечасто: гематоспермия, кровотечение из полового члена;

частота неизвестна: приапизм, пролонгированная (длительная) эрекция.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

нечасто: боль в груди, повышенная утомляемость.

Лабораторные и инструментальные данные:

нечасто: увеличение частоты сердечных сокращений.

*Нарушение слуха: внезапная глухота. Внезапное снижение или потерю слуха наблюдали в небольшом числе случаев при изучении постмаркетингового применения или клинических исследований при применении всех ингибиторов ФДЭ-5, включая силденафил.

Передозировка

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

Лечение: симптоматическое. Гемодиализ неэффективен, т. к. силденафил прочно связывается белками плазмы крови и не выводится почками.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику силденафила

Исследования in vitro:

Метаболизм силденафила, в основном, происходит под действием изоферментов цитохрома P450: CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (не основной путь). Следовательно, *ингибиторы этих изоферментов* могут уменьшить клиренс силденафила.

Исследования in vivo:

При популяционном фармакокинетическом анализе результатов клинического исследования было выявлено снижение клиренса силденафила при одновременном применении *ингибиторов изофермента CYP3A4* (таких как, *кетоконазол, эритромицин, циметидин*). При этом увеличения частоты нежелательных явлений у этих пациентов отмечено не было. Пациентам, принимающим ингибиторы *изофермента CYP3A4*, лечение силденафилом рекомендуется начинать с дозы 25 мг.

Одновременное применение силденафила (100 мг однократно в сутки) с *ингибитором ВИЧ-протеазы - ритонавиром* (500 мг два раза в день) (мощным *ингибитором цитохрома P450*) увеличивает C_{max} и AUC силденафила в плазме крови на 300 % (т. е. в 4 раза) и 1000 % (т. е. в 11 раз), соответственно. Через 24 часа концентрация силденафила в плазме крови составляла примерно 200 нг/мл (при приеме только силденафила – 5 нг/мл). Учитывая результаты фармакокинетического исследования, одновременное применение силденафила с ритонавиром противопоказано.

Одновременное применение *ингибитора ВИЧ-протеазы – саквинавира* (*ингибитор изофермента CYP3A4*) в равновесном состоянии (1200 мг три раза в сутки) с силденафилом (100 мг однократно в сутки) увеличивает C_{max} и AUC силденафила на 140 % и 210 %, соответственно. Силденафил не оказывает влияния на фармакокинетику саквинавира. Вероятно, более мощные *ингибиторы изофермента CYP3A4* (*кетоконазол и итраконазол*) оказывают более выраженное действие на фармакокинетику силденафила.

При одновременном применении силденафила (100 мг однократно) с *эритромицином* (*специфический ингибитор изофермента CYP3A4*) в равновесном состоянии (500 мг два раза в сутки в течение 5 дней) AUC силденафила увеличивается на 182 %. У здоровых добровольцев *азитромицин* (500 мг в сутки в течение 3 дней) не вызывает изменений фармакокинетических показателей (AUC, C_{max} , TC_{max} , скорость выведения или $T_{1/2}$ силденафила или его основного циркулирующего метаболита). *Циметидин* (*неспецифический ингибитор изофермента CYP3A4*) (800 мг) у здоровых добровольцев увеличивает концентрацию силденафила (50 мг) в плазме крови на 56 %.

Грейпфрутовый сок, слабый *ингибитор изофермента CYP3A4* в стенке кишки, может незначительно увеличить концентрацию силденафила в плазме крови.

Однократное применение *антацида* (*магния гидроксид и алюминия гидроксид*) не изменяет биодоступность силденафила.

Хотя взаимодействие с перечисленными ниже препаратами специально не изучалось, популяционный фармакокинетический анализ не выявил изменений фармакокинетики силденафила при одновременном применении с: *ингибиторами изофермента CYP2C9* (такими как: *толбутамид, варфарин, фенитоин*), *ингибиторами изофермента CYP2D6* (такими как: *селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и трициклические антидепрессанты*), *тиазидами и тиазидоподобными диуретиками*, «петлевыми» и калийсберегающими диуретиками,

ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонистами кальция, бета-адреноблокаторами или индукторами изофермента CYP450 (такими как: рифампицин и барбитураты).

Никорандил – представляет собой гибрид активатора калиевых каналов и нитрата. В связи с наличием нитрата в составе препарата возможно серьезное взаимодействие с силденафилом.

Влияние силденафила на фармакокинетику других препаратов

Исследования in vitro

Силденафил является слабым ингибитором изоферментов цитохрома P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 ($IC_{50} > 150$ мкмоль). C_{max} силденафила после приема рекомендуемых доз составляет примерно 1 мкмоль, поэтому маловероятно, что силденафил влияет на клиренс субстратов этих изоферментов. Отсутствуют данные о взаимодействии силденафила с неспецифическими ингибиторами фосфодиэстеразы, такими как: теofilлин или дипиридамол.

Исследования in vivo

Силденафил оказывает действие на систему NO/цГМФ, поэтому он усиливает гипотензивное действие нитратов. Одновременное применение с донаторами NO (такими как: амилнитрит) или нитратами в любых формах противопоказано.

У некоторых пациентов одновременное применение силденафила с альфа-адреноблокаторами может привести к развитию симптоматической артериальной гипотензии. Артериальная гипотензия чаще всего развивается в течение 4 часов после приема силденафила. В клинических исследованиях изучали применение силденафила (25 мг, 50 мг или 100 мг) на фоне приема альфа-адреноблокатора – доксазозина в дозах 4 мг или 8 мг у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и стабильной гемодинамикой. Выявлено дополнительное снижение АД в горизонтальном положении пациента, в среднем, на 7/7, 9/5 и 8/4 мм рт. ст., соответственно, и в вертикальном положении – в среднем, на 6/6, 11/4 и 4/5 мм рт. ст. У пациентов со стабильной гемодинамикой на фоне приема доксазозина при добавлении к терапии силденафила отмечены редкие случаи развития симптоматической ортостатической гипотензии, клинически проявляющейся головокружением, но без развития обморочных состояний.

Взаимодействия силденафила (50 мг) с голбутамидом (250 мг) или варфарином (40 мг), которые метаболизируются под действием изофермента CYP2C9, не выявлено. Силденафил (50 мг) не вызывает дополнительного удлинения времени кровотечения при одновременном применении с ацетилсалициловой кислотой (150 мг).

Силденафил (50 мг) не потенцирует гипотензивное действие этанола у здоровых добровольцев (C_{max} этанола в сыворотке крови составила, в среднем, 80 мг/дл). Нежелательные эффекты гипотензивных препаратов, в том числе диуретиков, бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II, вазодилататоров, препаратов центрального действия, блокаторов адренергических нейронов, блокаторов

«медленных» кальциевых каналов и альфа-адреноблокаторов, не отличались у пациентов, применявших силденафил или плацебо. В исследовании по изучению лекарственного взаимодействия одновременного применения силденафила (100 мг) с амлодипином у пациентов с артериальной гипертензией отмечено дополнительное снижение в горизонтальном положении систолического АД на 8 мм рт. ст. и диастолического АД – на 7 мм рт. ст. Дополнительное снижение АД сопоставимо с таковым при приеме только силденафила у здоровых добровольцев.

Силденафил (100 мг) в равновесном состоянии не влиял на фармакокинетические показатели ингибиторов ВИЧ – протеазы: саквинавира и ритонавира, которые являются субстратами изофермента CYP3A4.

Особые указания

Перед применением лекарственной терапии необходимо оценить анамнез и провести клиническое обследование с целью диагностики эректильной дисфункции и выявления ее возможных причин.

Препараты для лечения сексуальной дисфункции, включая силденафил, необходимо с осторожностью применять у пациентов с анатомическими деформациями полового члена (такими как ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони), а также у пациентов с состояниями, предрасполагающими к приапизму (такими как серповидно-клеточная анемия, множественная миелома или лейкомия).

Лекарственные препараты для лечения эректильной дисфункции, включая силденафил, не следует применять у мужчин, которым не рекомендуется сексуальная активность. Сексуальная активность представляет определенный риск при наличии заболеваний сердечно-сосудистой системы. Поэтому перед началом любой терапии эректильной дисфункции необходимо оценить состояние пациента.

Применение силденафила противопоказано у пациентов с сердечной недостаточностью, нестабильной стенокардией, перенесенным в последние 6 месяцев инфарктом миокарда или инсультом, артериальной гипотензией (АД < 90/50 мм рт. ст.). Сексуальная активность нежелательна для пациентов с угрожающими жизни аритмиями, артериальной гипертензией (АД > 170/100 мм рт. ст.). Отсутствует разница в частоте развития инфаркта миокарда (1,1 на 100 человеко-лет) и показателе смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (0,3 на 100 человеко-лет) при применении силденафила по сравнению с пациентами из группы плацебо.

Сердечно-сосудистые осложнения

При постмаркетинговом применении силденафила зарегистрированы серьезные сердечно-сосудистые события (связанные по времени с приемом силденафила) в т. ч. инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, внезапная сердечная смерть, желудочковая аритмия, цереброваскулярные кровоизлияния, транзиторная ишемическая атака, артериальная гипертензия и артериальная гипотензия. Большинство из пациентов имели сердечно-сосудистые факторы риска. Многие из осложнений развивались во время или

сразу после полового акта и некоторые – вскоре после применения силденафила без сексуальной активности. Невозможно определить причинно-следственную связь с какими-либо факторами.

Снижение АД

Силденафил оказывает системное сосудорасширяющее действие, приводящее к незначительному и преходящему снижению АД. Перед применением силденафила врач должен тщательно оценить риск возможных нежелательных сосудорасширяющих эффектов у пациентов с соответствующими заболеваниями, особенно на фоне сексуальной активности. Повышенная восприимчивость к вазодилаторам наблюдается у пациентов с обструкцией выносящего тракта левого желудочка (например, аортальным стенозом, ГОКМП) или редко встречающимся синдромом множественной системной атрофии, проявляющимся тяжелым нарушением автономной регуляции АД.

Одновременное применение с альфа-адреноблокаторами

Силденафил следует применять с осторожностью пациентам, принимающим альфа-адреноблокаторы, поскольку одновременное применение силденафила и альфа-адреноблокаторов может привести к симптоматической артериальной гипотензии у отдельных восприимчивых пациентов. Артериальная гипотензия чаще всего развивается в течение 4-х часов после приема силденафила. Ингибиторы ФДЭ-5, включая силденафил, и альфа-адреноблокаторы являются вазодилаторами, обладающими гипотензивным эффектом. При одновременном применении вазодилаторов возможно развитие чрезмерного снижения АД. Пациенты с нестабильной гемодинамикой на фоне применения альфа-адреноблокаторов подвергаются повышенному риску развития симптоматической артериальной гипотензии при одновременном применении с ингибиторами ФДЭ-5. Чтобы свести к минимуму риск развития ортостатической гипотензии у таких пациентов, следует начинать терапию силденафилом только после достижения стабилизации показателей гемодинамики на фоне приёма альфа-адреноблокаторов. Следует рассмотреть возможность снижения начальной дозы силденафила до 25 мг. Если пациент уже получает силденафил, применение альфа-адреноблокаторов следует начинать с низкой дозы. При одновременном применении с ингибиторами ФДЭ-5 дальнейшее снижение АД возможно связано с постепенным увеличением дозы альфа-адреноблокаторов. Кроме этого, врач должен разъяснить пациенту какие действия следует предпринять в случае развития ортостатической гипотензии (например, головокружения, предобморочного состояния, потери сознания). При появлении этих симптомов пациент должен присесть или принять горизонтальное положение.

Нарушения зрения

При применении всех ингибиторов ФДЭ-5, включая силденафил, в редких случаях наблюдали развитие передней ишемической оптической нейропатии неартериального генеза, которая сопровождалась ухудшением или потерей зрения. У большинства таких пациентов имелись факторы риска, такие как

экскавация (углубление) головки зрительного нерва, возраст старше 50 лет, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ИБС, гиперлипидемия и курение. Причинно-следственная связь между применением ингибиторов ФДЭ-5 и развитием передней ишемической оптической нейропатии неартериального генеза не установлена. При внезапной потере зрения пациенту следует оказать немедленную медицинскую помощь и прекратить применение препарата Силденафил-СЗ.

У небольшого числа пациентов с наследственным пигментным ретинитом имеются генетически обусловленные дефекты фосфодиэстераз сетчатки. Безопасность силденафила у пациентов с пигментным ретинитом не изучалась, поэтому применение у этих пациентов противопоказано.

Нарушение слуха

У пациентов при применении всех ингибиторов ФДЭ-5, включая силденафил, отмечали случаи внезапного снижения или потери слуха. У большинства таких пациентов имелись факторы риска снижения или потери слуха. Корреляции между применением ингибиторов ФДЭ-5 и нарушением слуха не выявлено. В случае внезапного снижения или потери слуха необходимо прекратить применение препарата Силденафил-СЗ и немедленно обратиться к врачу. Причинно-следственная связь между применением ингибиторов ФДЭ-5 и внезапным снижением или потерей слуха не установлена.

Кровотечения

Силденафил потенцирует антиагрегантный эффект нитропруссид натрия (донатора NO) *in vitro*. Отсутствует информация о безопасности применения силденафила у пациентов с кровотечениями или пептическими язвами в стадии обострения. Поэтому силденафил следует применять у таких пациентов с осторожностью только после тщательной оценки соотношения польза/риск.

Одновременное применение с другими лекарственными препаратами, предназначенными для лечения эректильной дисфункции

Безопасность и эффективность силденафила в комбинации с другими лекарственными средствами, предназначенными для лечения эректильной дисфункции, не изучались. Поэтому применение подобных комбинаций противопоказано.

Препарат Силденафил-СЗ не предназначен для применения у женщин.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Данных об отрицательном влиянии препарата Силденафил-СЗ в рекомендованных дозах на способности к управлению автомобилем или работе с механизмами нет. Пациенты должны оценить индивидуальную восприимчивость на приём препарата Силденафил-СЗ, т. к. возможно снижение АД, развитие нарушения зрения (хроматопсия, нечеткость зрительного восприятия) и головокружение, особенно в начале лечения и при изменении режима дозирования.

Форма выпуска

Порошок для приема внутрь, 25 мг, 50 мг и 100 мг.

По 0,6 г смеси гранул (дозировки 25 мг и 50 мг) или по 1,2 г смеси гранул (дозировка 100 мг) в трехслойном пакете (ПЭТ/Ал/ПВД).

По 4, 8, 10 или 20 пакетов с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель:

ЗАО «Северная звезда», Россия

Юридический адрес предприятия-производителя:

111141, г. Москва, Зеленый проспект, д. 5/12, стр. 1

Адрес производства и принятия претензий:

188663, Россия, Ленинградская обл., Всеволожский р-н, г.п. Кузьмоловский, здание цеха № 188

тел/факс: (812) 309-21-77.

Генеральный директор
ЗАО «Северная звезда»



Е.В. Чуглина