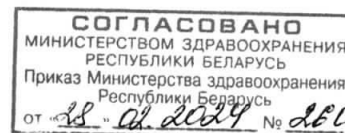


НД РБ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ВИАГРА (VIAGRA)

9447 - 2020

(информация для специалистов)



1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Название лекарственного средства: ВИАГРА / VIAGRA
Международное непатентованное название: СИЛДЕНАФИЛ / SILDENAFIL

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Одна таблетка, покрытая оболочкой, содержит:

Активное вещество: 35,112 мг силденафила цитрата, эквивалентного 25 мг силденафила, или 70,225 мг силденафила цитрата, эквивалентного 50 мг силденафила, или 140,450 мг силденафила цитрата, эквивалентного 100 мг силденафила.

Вспомогательные вещества с известным эффектом:

Виагра 25 мг

Каждая таблетка, покрытая оболочкой, содержит 0,9 мг лактозы (в виде моногидрата)

Виагра 50 мг

Каждая таблетка, покрытая оболочкой, содержит 1,7 мг лактозы (в виде моногидрата)

Виагра 100 мг

Каждая таблетка, покрытая оболочкой, содержит 3,5 мг лактозы (в виде моногидрата)

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1 «Перечень вспомогательных веществ».

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые оболочкой

Голубые таблетки ромбовидной формы с закругленными краями с выдавленной надписью «VGR 25» или «VGR 50» или «VGR 100» на одной стороне и «Pfizer» на другой.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Прием Виагры показан взрослым мужчинам с эректильной дисфункцией, характеризующейся неспособностью к достижению или сохранению уровня эрекции полового члена, необходимого для проведения успешного полового акта.

Для эффективного действия Виагры необходима сексуальная стимуляция.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

9447 - 2020

Применение у взрослых пациентов

Рекомендуемая доза, принимаемая при необходимости примерно за 1 час до начала сексуальной активности, составляет 50 мг. В зависимости от эффективности и переносимости препарата доза может быть увеличена до 100 мг или уменьшена до 25 мг. Максимальная рекомендуемая доза равна 100 мг. Максимальная рекомендуемая кратность применения - 1 раз в день. Время начала проявления активности Виагры может увеличиваться при приеме с пищей по сравнению с приемом натощак (см. раздел 5.2 *Фармакокинетические свойства*).

Особые категории пациентовЛица пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

Рекомендации по дозировке, приведенные в разделе «Применение у взрослых пациентов», распространяются и на пациентов с почечной недостаточностью легкой и умеренной степени (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 доза препарата, при необходимости, может поэтапно увеличиваться 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 доза препарата, при необходимости, может поэтапно увеличиваться до 50 мг и до 100 мг.

Применение у детей

Виагра не показана для применения у лиц моложе 18 лет.

Применение у пациентов, принимающих другие лекарственные средства

За исключением ритонавира, который не рекомендуется принимать одновременно с силденафилом (см. раздел 4.4 *Особые указания и меры предосторожности при применении*), у пациентов, принимающих одновременно ингибиторы СYP3A4, следует рассмотреть возможность применения препарата в начальной дозе 25 мг (см. раздел 4.5 *Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия*).

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 *Особые указания и меры предосторожности при применении*, а также раздел 4.5 *Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия*).

Способ применения

Для перорального приема.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата.

Благодаря известному влиянию на обмен оксида азота/ циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) (см. *раздел 5.1 Фармакодинамические свойства*), силденафил усиливает гипотензивное действие нитратов, поэтому его применение противопоказано у пациентов, получающих донаторы оксида азота (такие, как амилнитрит) или нитраты в любых формах.

Одновременный прием ингибиторов ФДЭ-5, включая силденафил, со стимуляторами гуанилат циклазы, такими как риоцигуат, противопоказан, так как потенциально может привести к симптоматической артериальной гипотензии (см. *раздел 4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия*).

Препараты для лечения эректильной дисфункции, включая силденафил, противопоказаны пациентам, которым не рекомендована сексуальная активность (например, пациентам с тяжелой сердечно-сосудистой патологией, такой как нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность тяжелой степени).

Виагра противопоказана пациентам с потерей зрения на один глаз вследствие передней ишемической нейропатии зрительного нерва, не обусловленной артериитом (NAION), независимо от того, связана ли эта патология с предыдущим применением ингибиторов ФДЭ-5 или нет (см. *раздел 4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении*).

Применение силденафила противопоказано при наличии у пациента: печёночной недостаточности тяжелой степени, артериальной гипотензии (артериальное давление менее 90/50 мм рт. ст.), недавно перенесенного инсульта или инфаркта миокарда и известных наследственных дегенеративных заболеваний сетчатки, таких, как пигментный ретинит (небольшое количество таких пациентов имеют генетические расстройства фосфодиэстеразы сетчатки), поскольку безопасность силденафила не исследовалась у пациентов этих подгрупп.

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 Фармакодинамические свойства*). 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.

Виагра усиливает гипотензивный эффект нитратов (см. *раздел 4.3 Противопоказания*).

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 Виагры. 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 лейкоemia).

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 (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 Нежелательные реакции*). В спонтанных отчетах и наблюдательном исследовании были отмечены случаи редкого заболевания - передней ишемической нейропатии зрительного нерва, не связанной с артериитом (NAION, non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy), которые имели связь с приемом силденафила и других ингибиторов ФДЭ-5 (см. *раздел 4.8 Нежелательные реакции*). Пациентов необходимо предупредить о том, что в случае любого внезапного

нарушения зрения следует прекратить прием Виагры и немедленно обратиться к врачу (см. раздел 4.3 Противопоказания).

Совместный прием с ритонавиром

9447 - 2020

Совместное применение силденафила и ритонавира не рекомендуется (см. раздел 4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия).

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 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия). 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 Режим дозирования и способ применения). Кроме того, врачам необходимо информировать пациентов о том, какие действия следует предпринять в случае появления симптомов ортостатической гипотензии.

Влияние на свертываемость крови

В исследованиях на тромбоцитах человека *in vitro* было показано, что силденафил потенцирует антиагрегантное действие нитропруссид натрия. Сведения о безопасности применения силденафила у пациентов с нарушениями свертываемости крови или острой пептической язвой отсутствуют, поэтому применение силденафила пациентами этой группы возможно лишь после тщательной оценки соотношения польза/риск.

Вспомогательные вещества

Пленочная оболочка таблетки содержит лактозу. Мужчинам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, полным дефицитом лактазы или синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы не следует принимать Виагру.

Этот лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на таблетку. Пациенты, соблюдающие диету с ограничением потребления натрия, должны быть проинформированы о том, что данный лекарственный препарат фактически «не содержит натрия».

Женщины

Виагра не предназначена для применения у женщин.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других лекарственных средств на силденафил

Исследования in vitro

Силденафил метаболизируется преимущественно под действием изоферментов цитохрома P450 (CYP) - 3A4 (основной путь) и 2C9 (дополнительный путь), поэтому ингибиторы данных изоферментов могут снижать клиренс силденафила, а индукторы данных изоферментов могут увеличивать 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/сут), 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 Особые указания и меры предосторожности при применении*) 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/сут), 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 Режим дозирования и способ применения*). 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 800мг), ингибитор цитохрома P450 и неспецифический ингибитор CYP3A4, при совместном приеме с силденафилом (в дозе 50 мг) приводил к повышению концентрации силденафила в плазме крови у здоровых добровольцев на 56%.

Грейпфрутовый сок является слабым ингибитором метаболизма 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 C_{max} силденафила на 62,6% и 55,4%, соответственно. Можно ожидать, что одновременное применение сильных индукторов CYP3A4, таких как рифампицин, вызовет более выраженное снижение концентрации силденафила в плазме крови.

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

Влияние силденафила на другие лекарственные средства

Исследования in vitro

Силденафил является слабым ингибитором изоформ 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 ($IC_{50} > 150$ мкМ) цитохрома P450. При приеме силденафила в рекомендуемых дозах его C_{max} составляет около 1 мкмоль, поэтому маловероятно, что Виагра 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 *Фармакодинамические свойства*), 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 *Противопоказания*).

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 *Противопоказания*).

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 *Режим дозирования и способ применения* и 4.4 *Особые указания и меры предосторожности при применении*). 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 *Фармакодинамические свойства*).

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 стабильном состоянии у пациентов с артериальной гипертензией ассоциировалось со значительно большим снижением артериального давления по сравнению с приемом только

сакубитрила/валсартана. Поэтому следует соблюдать осторожность при назначении силденафила пациентам, получающим сакубитрил/валсартан.

НД РБ

9447 - 2020

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Виагра не предназначена для применения у женщин.

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

В исследованиях влияния силденафила, принимаемого перорально, 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 *Фармакодинамические свойства*).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Виагра может оказывать незначительное влияние на способность управлять автотранспортными 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

Сводная информация по профилю безопасности

Профиль безопасности силденафила базируется на данных, полученных от 9,570 пациентов, которые получали данный препарат в ходе 74 двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований. Чаще всего у пациентов, принимавших силденафил в клинических исследованиях, 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.

Таблица нежелательных реакций

Все клинически значимые нежелательные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях чаще, чем при применении плацебо, приведены в таблице ниже в соответствии с классом системы органов и частотой (очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$)). В пределах каждой

частотной группы нежелательные реакции приведены в порядке уменьшения их степени тяжести.

Таблица 1: Клинически значимые нежелательные реакции, сообщавшиеся с частотой, превышающую частоту для плацебо в контролируемых клинических исследованиях, и клинически значимые нежелательные реакции, сообщавшиеся в ходе пострегистрационного наблюдения

Класс системы органов	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1\,000$ и $< 1/100$)	Редко ($\geq 1/10\,000$ и $< 1/1\,000$)
Инфекции и инвазии			Ринит	
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность	

9447 - 2020

Класс системы органов	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1\,000$ и $< 1/100$)	Редко ($\geq 1/10\,000$ и $< 1/1\,000$)
Нарушения со стороны органа зрения		Нарушение восприятия цвета**, нарушение зрения, нечеткость зрения	Нарушения слезоотделения***, боль в области глаза, фотофобия, фотопсия, гиперемия глаз, яркость зрительного восприятия, конъюнктивит	Передняя ишемическая нейропатия зрительного нерва, не обусловленная артериитом (NAION)*, 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, нарушение со стороны органа зрения, гиперемия конъюнктивы, раздражение глаза, необычное ощущение в глазу, отек век, изменение цвета склеры
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Головокружение	Сонливость, гипестезия	Острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака, судороги,* рецидив судорог,* обморок
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта			Головокружение, шум в ушах	Глухота

Класс системы органов	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1\,000$ и $< 1/100$)	Редко ($\geq 1/10\,000$ и $< 1/1\,000$)
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 носа, сухость слизистой носа
Желудочно-кишечные нарушения		Тошнота, диспепсия	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рвота, боль в верхней части живота, сухость во рту	Оральная гипестезия
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	

Класс системы органов	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1\,000$ и $< 1/100$)	Редко ($\geq 1/10\,000$ и $< 1/1\,000$)
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез				Кровотечение из полового члена, приапизм*, гематоспермия, повышенная эрекция
Общие нарушения и реакции в месте введения			Боль в грудной клетке, повышенная утомляемость, ощущение жара	Раздражительность
Лабораторные и инструментальные данные			Повышение частоты сердечных сокращений	

*Зарегистрировано только в ходе пострегистрационного наблюдения

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

*** Нарушения слезоотделения: сухость глаз, нарушение слезоотделения и повышенное слезоотделение

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях:

Республика Беларусь

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

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Тел: +375 17 2420029; факс: +375 17 2420029

Эл.почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by/>.

4.9. Передозировка

В исследованиях на здоровых добровольцах 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).

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.

НД РБ

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

9447 - 2020

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Средства, применяемые в урологии. Средства, применяемые при 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 перорально 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 светового спектра, периметр Хамфри и фотостресс).

Однократный прием силденафила перорально в дозе 100 мг у здоровых добровольцев не влиял на подвижность или морфологию спермы (см. раздел 4.6. «Фертильность, беременность и лактация»).

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. Противопоказания).

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.

Дети

Для получения информации о применении препарата в детском возрасте см. раздел 4.2. Режим дозирования и способ применения.

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-деметилования 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-деметилованный 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 перорального приема или внутривенного введения силденафил выводится в виде метаболитов, в основном, с калом (около 80% принятой пероральной дозы) и в меньшей степени - с мочой (около 13% принятой пероральной дозы).

Фармакокинетика у особых категорий пациентов

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%.

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 вариабельностью 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 функции почек. Кроме

того, значения AUC и $C_{\max}$ N-десметил-метаболита повышались на 200% и 79%, соответственно.



9447 - 2020

Печеночная недостаточность

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

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 ОСОБЕННОСТИ

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (E460), кальция гидрофосфат (безводный) (E341), натрия кроскармеллоза, магния стеарат (E572), пленочное покрытие Opadry® голубой OY-LS-20921 (гипромеллоза (E464), лактоза моногидрат, титана диоксид (E171), триацетин/ глицерина триацетат (E1518), алюминиевый лак на основе индигокармина (E132)) и Opadry® прозрачный YS-2-19114-A (гипромеллоза (E464), триацетин/ глицерина триацетат (E1518)).

6.2. Несовместимость

Данные о несовместимости отсутствуют.

6.3. Срок годности

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Таблетки 25 мг: по 4 таблетки в ПВХ/алюминиевой блистерной упаковке. Таблетки 50 мг и 100 мг: по 1 или 4 таблетки в ПВХ/алюминиевой блистерной упаковке. По одному блистеру вместе с инструкцией по применению в картонной коробке.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Никаких специальных требований нет.

6.7. Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Виатрис Специалти ЭлЭлСи, США/Viatis Specialty LLC , USA

Если Вам стали известны какие-либо нежелательные реакции связанные с применением продукта компании, в т. ч. применением во время беременности или кормления грудью, либо возникшие в результате медицинских ошибок, неправильного применения, злоупотребления, передозировки, взаимодействия с другими лекарственными средствами или взаимодействия лекарственного средства и пищи, применения не по показаниям или вследствие влияния, связанного с профессиональной и непрофессиональной деятельностью, подозреваемой передачей инфекционного агента или отсутствием эффективности, а также ассоциируемые с дефектом качества, необходимо сообщить об этом лицу, ответственному за фармаконадзор, по электронному адресу infosafety.cis@viatis.com.

Дата пересмотра текста: