

## **УТВЕРЖДЕНА**

Приказом Председателя  
РГУ «Комитет медицинского и  
фармацевтического контроля  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан»  
от «\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.  
№ \_\_\_\_\_

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

### **1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Силденафил-Тева, 50 мг, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

### **2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

#### 2.1 Общее описание

Силденафил

#### 2.2 Качественный и количественный состав

Одна таблетка содержит

*активное вещество* – силденафила цитрат 70.24 мг или 140.48 мг (эквивалентно силденафилу 50.00 мг или 100.00 мг),

*вспомогательные вещества*: лактозы моногидрат 124.76 или 249.52, целлюлоза микрокристаллическая, повидон К29-К32, натрия кроскармеллоза, магния стеарат

*состав оболочки*: Опадрай 03F20404 Синий.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

### **3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета, с гравировкой «SL50», длиной 13.0 мм и шириной 6.5 мм (для дозировки 50 мг).

Овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета, с гравировкой «SL100», длиной 17.0 мм и шириной 8.5 мм (для дозировки 100 мг).

### **4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

#### **4.1 Показания к применению**

Лечение нарушений эрекции, характеризующихся неспособностью к достижению или сохранению эрекции полового члена, достаточной для удовлетворительного полового акта.

Силденафил-Тева эффективен только при сексуальной стимуляции.

#### **4.2 Режим дозирования и способ применения**

##### **Режим дозирования**

Рекомендуемая доза Силденафил-Тева составляет 50 мг внутрь примерно за 1 час до полового акта. С учетом эффективности и переносимости доза может быть увеличена до 100 мг или уменьшена до 25 мг. Максимальная рекомендуемая доза составляет 100 мг.

Максимальная рекомендованная частота применения - 1 раз в сутки.

При приеме Силденафила-Тева с пищей, действие препарата может развиваться позже, чем при приеме натощак.

##### **Особые группы пациентов**

*Пациенты детского и подросткового возраста*

Силденафил не показан для применения у детей (< 18 лет).

*Пациенты пожилого возраста*

Пациентам пожилого возраста ( $\geq 65$  лет) коррекция дозы не требуется.

*Пациенты с печеночной недостаточностью*

Поскольку у пациентов с печеночной недостаточностью клиренс силденафила снижен, например при циррозе, применение препарата нужно начинать с дозы 25 мг. В зависимости от эффективности и переносимости, доза может быть увеличена до 50 мг и 100 мг.

*Пациенты с почечной недостаточностью*

При легкой и среднетяжелой степени почечной недостаточности (клиренс креатинина (КК) 30-80 мл/мин) корректировка дозы не требуется, при тяжелой почечной недостаточности (КК < 30 мл/мин) – дозу препарата Силденафил-Тева следует снизить до 25 мг. В зависимости от эффективности и переносимости, доза может быть увеличена до 50 мг и 100 мг.

*Применение Силденафил-Тева на фоне приема других лекарственных препаратов*

За исключением ритонавира, который не рекомендуется принимать одновременно с силденафилом, следует рассмотреть возможность применения препарата в начальной дозе 25 мг у пациентов, получающих сопутствующую терапию ингибиторами СYP3A4. С целью снижения риска развития постуральной артериальной гипотензии у пациентов, проходящих лечение альфа-адреноблокаторами, следует /стабилизировать состояние пациентов, получающих альфа-адреноблокаторы, прежде чем начинать лечение силденафилом. Кроме того, следует рассмотреть возможность применения силденафила, начиная с дозы 25 мг.

### **Способ применения**

Для приема внутрь.

### **4.3 Противопоказания**

- повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- одновременный прием препаратов, являющихся донаторами оксида азота (амилнитрит) или нитратов в любой форме
- одновременный прием со стимуляторами гуанилатциклазы (риоцигуат)
- тяжелая печеночная недостаточность
- наследственные дегенеративные заболевания сетчатки глаза (например, наследственный пигментный ретинит (у небольшого числа этих пациентов имеются наследственные нарушения функций фосфодиэстераз сетчатки))
- потеря зрения на одном глазу из-за передней неартериитной ишемической невропатии зрительного нерва (NAION) (независимо от того, связана она или нет с применением ингибиторов ФДЭ-5)
- артериальная гипотензия (АД < 90/50 мм рт. ст.)
- тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (например, тяжелая сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия)
- перенесенный в последние 6 месяцев инфаркт миокарда
- перенесенный в последние 6 месяцев инсульт
- одновременный прием с ингибиторами изофермента СYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол, ритонавир, эритромицин, саквинавир, кларитромицин)
- одновременный прием препаратов для лечения легочной артериальной гипертензии (бозентан, илопрост) и препаратов, содержащих силденафил или любой другой ингибитор ФДЭ-5, такие как riociguat
- мужчинам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или синдромом мальабсорбции глюкозы и галактозы

- одновременный прием с другими пероральными или местными средствами для лечения эректильной дисфункции
- детский и подростковый возраст до 18 лет

#### **4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении**

*Применять с осторожностью:*

- анатомическая деформация полового члена (в том числе, ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони)
- заболевания, предрасполагающие к развитию приапизма (такие как серповидно-клеточная анемия (аномалия красных кровяных телец), множественная миелома (рак костного мозга) или лейкемия (рак клеток крови))
- проблемы со свертываемостью крови (гемофилия)
- заболевания, сопровождающиеся кровотечением
- обострения язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки
- одновременный прием с препаратами группы альфа-адреноблокаторов
- артериальная гипертензия (артериальное давление (АД) > 170/100 мм рт. ст.)

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

*Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.*

До начала любого лечения эректильной дисфункции, врач должен оценить сердечно-сосудистый статус пациента, поскольку существует определенная степень сердечного риска, связанного с сексуальной активностью.

Силденафил оказывает системное вазодилатирующее действие, приводящее к преходящему снижению артериального давления (см. раздел 5.1). До назначения силденафила, врач должен тщательно оценить риск возможных нежелательных проявлений вазодилатирующего действия у пациентов с соответствующими заболеваниями, особенно на фоне сексуальной активности. Повышенная восприимчивость к вазодилататорам наблюдается у больных с обструкцией 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.

Силденафил-Тева усиливает гипотензивный эффект нитратов (см. раздел 4.3)

В некоторых постмаркетинговых исследованиях сообщалось о серьезных сердечно-сосудистых патологиях, включая инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию, внезапную сердечную смерть, желудочковую аритмию, церебрально-вазкулярное кровотечение, преходящее нарушение мозгового кровообращения, гипертензии и гипотонии, имеющих временную связь с приемом Силденафил-Тева. Чаще всего, сообщения поступали от пациентов, ранее имевших риск сердечно-сосудистых заболеваний. Многие случаи происходили во время или вскоре после полового акта, и некоторые, после приема Силденафил-Тева без последующей сексуальной активности. Невозможно определить, связаны ли эти сообщения непосредственно с этими или с другими факторами риска.

*Приапизм*

Средства лечения эректильной дисфункции, включая силденафил, должны использоваться 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, лейкемия).

В период пострегистрационного применения силденафила сообщалось о длительной эрекции и приапизме. В случае эрекции, которая длится более 4 часов, пациент должен немедленно обратиться за медицинской помощью. Отсутствие своевременной медицинской помощи при приапизме, может привести к повреждению половой ткани и потере потенции.

*Одновременное применение с ингибиторами ФДЭ-5 и другими препаратами для лечения эректильной дисфункции.*

Безопасность и эффективность комбинаций силденафила с другими ингибиторами ФДЭ-5 или другими методами лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), содержащих силденафил (РЕВАТИО), или другими методами лечения эректильной дисфункции не изучалась. Данные комбинации не рекомендуются.

*Влияние на зрение*

О случаях нарушения зрения сообщалось спонтанно в связи с приемом силденафила и других ингибиторов ФДЭ5 (см. раздел 4.8). Случаи развития передней ишемической оптической нейропатии неартериального генеза сообщались спонтанно и в обсервационных исследованиях, в связи с применением прочих ингибиторов ФДЭ5 и силденафила (см. раздел 4.8). Врач должен проинформировать пациента, что в случае внезапного нарушения зрения, он должен прекратить прием Силденафил-Тева и немедленно проконсультироваться с врачом (см. раздел 4.3).

*Одновременный прием с ритонавиром*

Одновременный прием силденафила и ритонавира противопоказан (см. раздел 4.5).

*Одновременный прием с альфа-блокаторами*

Силденафил рекомендуется с осторожностью применять пациентам одновременно с  $\alpha$ -блокаторами, поскольку в некоторых случаях это может привести к симптоматической гипотензии. (см. раздел 4.5), наиболее вероятно, это произойдет в течении 4-х часов после приема силденафила. Для того, чтобы минимизировать риск развития постуральной гипотензии, следует достичь стабилизации показателей артериального давления с помощью  $\alpha$ -блокаторов. Начинать прием силденафила следует с дозы 25 мг (см. раздел 4.2). Кроме того, врач должен проконсультировать пациентов, относительно действий в случае развития постуральной гипотензии.

*Влияние на кровотечение*

Исследования человеческих тромбоцитов указывают на то, что силденафил усиливает антиагрегационное воздействие нитропрусида натрия *in vitro*. Нет никакой информации относительно безопасности приема силденафила пациентам с нарушениями свёртываемости крови или пептической язвой в активной форме. Поэтому силденафил нужно назначать этим пациентам только после оценки соотношения риск/польза.

Покрытые оболочкой таблетки содержат лактозу. Силденафил-Тева нельзя принимать мужчинам с редкими наследственными заболеваниями непереносимости галактозы, врождённой недостаточностью лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбции.

*Женщины*

Силденафил-Тева не предназначен для приема женщинами.

#### **4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

*Воздействие других препаратов на силденафил*

*Исследования in vitro*

Метаболизм силденафила опосредован, главным образом, цитохромом P450 (CYP), а именно и его изоформами 3A4 (основной путь) и 2C9 (второстепенный путь). Следовательно, ингибиторы этих изоферментов могут уменьшить, а индукторы увеличить выведение силденафила.

*Исследования in vivo*

Фармакокинетический анализ данных клинического исследования выявило сокращение клиренса силденафила при сопутствующем приеме с ингибиторами CYP3A4 (такими как кетоконазол, эритромицин, тагамет). Хотя не наблюдалось увеличенного уровня побочных реакций среди пациентов, принимающих силденафил совместно с ингибиторами CYP3A4, прием необходимо начинать с дозы 25 мг.

Одновременное применение силденафила (однократно 100 мг) и ритонавира (по 500 мг 2 раза в сутки), ингибитора ВИЧ-протеазы и сильного ингибитора цитохрома P450, на фоне достижения постоянной концентрации ритонавира в крови приводит к увеличению C<sub>max</sub> 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 совместимо с известным воздействием ритонавира на большой диапазон субстрат P450. Силденафил не влияет на фармакокинетику ритонавира. Основываясь на фармакокинетических данных не рекомендуется сопутствующий прием силденафила и ритонавира (см. раздел 4.4), и в любом случае максимальная доза силденафила не должна превышать 25 мг в течение 48 часов.

При совместном приеме силденафила (однократно 100 мг) и саквинавира (1200 мг/день 3 раза в день), ингибитора ВИЧ-протеазы и изофермента цитохрома CYP3A4, на фоне достижения постоянной концентрации саквинавира в крови C<sub>max</sub> силденафила повышалась на 140 %, а AUC увеличивалась на 210 %. Силденафил не оказывает влияния на фармакокинетику саквинавира (см. раздел 4.2). Более сильные ингибиторы изофермента цитохрома CYP3A4, такие как кетоконазол и итраконазол, могут вызывать и более сильные изменения фармакокинетики силденафила.

Однократный прием 100 мг силденафила совместно с эритромицином (по 500 мг/сутки 2 раза в день в течение 5 дней), специфическим ингибитором изофермента цитохрома CYP3A4, на фоне достижения постоянной концентрации эритромицина в крови, приводит к увеличению AUC силденафила на 182%. У здоровых добровольцев мужского пола, азитромицин (500 мг/сут в течение 3 дней) не оказывает влияния на AUC, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, константу скорости выведения и T<sub>1/2</sub> силденафила или его основного циркулирующего метаболита. Циметидин (800 мг), ингибитор цитохрома P450 и неспецифический ингибитор изофермента цитохрома CYP3A4, при совместном приеме с силденафилом (50 мг) вызывает повышение концентрации силденафила в плазме на 56 % среди здоровых добровольцев.

*Грейпфрутовый сок*, который является слабым ингибитором CYP3A4, влияет на метаболизм силденафила в стенке кишечника и может привести к незначительному повышению его уровня в плазме крови.

Однократный прием антацида (магния гидроксида/алюминия гидроксида) не влияет на биодоступность силденафила.

Хотя специальные исследования взаимодействия всех лекарственных препаратов не проводились, популяционный фармакокинетический анализ не выявил влияния сопутствующего лечения на фармакокинетику силденафила при применении вместе с ингибиторами CYP2C9 (такими как толбутамид, варфарин, фенитоин), ингибиторами CYP2D6 (такими как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты), тиазидом и родственными диуретиками, петлевыми и калийсберегающими диуретиками, ингибиторами ангиотензинконвертирующего фермента, блокаторами кальциевых каналов, антагонистами бета-адренорецепторов или индукторами метаболизма CYP450 (такими как рифампицин, барбитураты). В исследовании здоровых добровольцев мужского пола совместное введение антагониста эндотелина бозентана (индуктора CYP3A4 [умеренный], CYP2C9 и, возможно, CYP2C19) в устойчивом состоянии (125 мг два раза в день) с силденафилом в устойчивом состоянии (80 мг три раза в день) привели к снижению AUC и C<sub>max</sub> силденафила на 62,6% и 55,4% соответственно. Следовательно, ожидается, что

одновременный прием сильных индукторов CYP3A4, таких как рифампин, приведет к значительному снижению концентрации силденафила в плазме.

Никорандил – гибрид активатора калиевых каналов и нитрата. Вследствие содержания нитратного компонента возможно серьезное взаимодействие с силденафилом.

Влияние силденафила на другие препараты

Исследования *in vitro*

Силденафил является слабым ингибитором изоферментов цитохрома P450 - 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 (ИК<sub>50</sub>>150 мкмоль). При применении его в рекомендованных дозах C<sub>max</sub> силденафила в плазме достигает приблизительно 1 мкмоль и поэтому маловероятно, что Силденафил-Тева может повлиять на клиренс субстратов этих изоферментов

Нет никаких данных по взаимодействию силденафила и неспецифических ингибиторов фосфодиэстеразы, таких как теофиллин или дипиридамол.

Исследования *in vivo*

Благодаря известному влиянию на обмен окиси азота/цГМФ (см. раздел 5.1), силденафил усиливал гипотензивное действие нитратов, поэтому его применение противопоказано у больных, получающих донаторы окиси азота или нитраты в любых формах (см. раздел 4.3).

Риоцигуат: в доклинических исследованиях выявлен аддитивный эффект снижения системного артериального давления при одновременном применении ингибиторов ФДЭ-5 и риоцигуата. В клинических исследованиях было показано, что риоцигуат усиливает гипотензивное действие ингибиторов ФДЭ-5. Не получено доказательств благоприятного клинического эффекта комбинации в изученной популяции. Одновременное применение риоцигуата с ингибиторами ФДЭ5, включая силденафил, противопоказано (см. раздел 4.3).

Одновременный прием силденафила и альфа-блокаторов может привести к симптоматической гипотонии у некоторых восприимчивых пациентов. Вероятнее всего данный эффект произойдет в течение 4 часов после введения силденафила (см. разделы 4.2 и 4.4). В трех исследованиях специфического лекарственного взаимодействия, альфа-адреноблокатор доксазозин (4 мг и 8 мг) применялся одновременно с силденафилом (25 мг, 50 мг и 100 мг) у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, стабилизированных с помощью доксазозина. В этой популяции среднее дополнительное снижение систолического/диастолического АД в положении лежа на спине 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 постуральной гипотензии, проявлявшейся в виде головокружений, предобморочного состояния (без обморока).

Признаков существенного взаимодействия силденафила (50 мг) с толбутамидом (250 мг) или варфарином (40 мг), которые метаболизируются CYP2C9, не выявлено.

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

Силденафил (50 мг) не усиливал гипотензивное действие алкоголя у здоровых добровольцев при максимальном уровне алкоголя в крови в среднем 80 мг/мл.

Объединение следующих классов противогипертензивных препаратов: мочегонные средства, бета-блокаторы, АКФ ингибиторы, антагонисты рецепторов ангиотензина II, противогипертензивные лекарственные препараты (вазодилататоры и препараты центрального действия), альфа-адренергические блокаторы, блокаторы кальциевых каналов и блокаторы альфа-адренорецепторов, не вызвали побочных реакций у пациентов, принимающих силденафил по сравнению с приемом плацебо. В исследованиях специфического взаимодействия, когда силденафил (100 мг) применяли совместно с амлодипином у больных с артериальной гипертензией, среднее

дополнительное снижение артериального давления в положении лежа составило 8 мм рт. ст., диастолического - 7 мм рт. ст., что было сопоставимо с таковым при приеме одного силденафила здоровыми добровольцами (см. раздел 5.1).

Силденафил в дозе 100 мг не оказывал влияния на фармакокинетические параметры ингибиторов ВИЧ-протеазы при их постоянном уровне в крови, таких как саквинавир и ритонавир, одновременно являющихся субстратами CYP3A4.

Добавление разовой дозы силденафила к сакубитрилу/валсартану для пациентов в стабильном состоянии с артериальной гипертензией было связано со значительно более выраженным снижением артериального давления по сравнению с применением только сакубитрила/валсартана. Поэтому следует соблюдать осторожность при назначении силденафила пациентам, принимающим сакубитрил/валсартан.

У здоровых добровольцев мужского пола силденафил в равновесном состоянии (80 мг в день) приводил к увеличению AUC бозентана на 49,8% и увеличению C<sub>max</sub> бозентана на 42% (125 мг в день).

#### **4.6 Фертильность, беременность и лактация.**

Силденафил-Тева не предназначен для применения женщинами.

Не проводилось адекватных и контролируемых исследований у беременных и кормящих женщин.

В исследованиях репродукции на крысах и кроликах после перорального приема силденафила соответствующих побочных эффектов не обнаружено.

После однократного приема 100 мг силденафила у здоровых добровольцев не наблюдалось влияния на подвижность и морфологию сперматозоидов (см. раздел 5.1).

#### **4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами**

Не проводились исследования влияния препарата на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами.

Однако в клинических испытаниях с силденафилом наблюдалось головокружение и нарушения зрения. Пациенты должны знать свою реакцию на Силденафил-Тева до начала управления автотранспортом и работы с механизмами.

#### **4.8 Нежелательные реакции**

Количественные критерии частоты нежелательных реакций и классификация нежелательных реакций в соответствии с системно-органной классификацией и с частотой их возникновения (*Определение частоты побочных явлений проводится в соответствии со следующими критериями: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq$  от  $1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq$  от  $1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных)*)

<b>Класс системы органов</b>	<b>Очень часто (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Часто (<math>\geq 1/100</math> и <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Нечасто (<math>\geq 1/1000</math> и <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Редко (<math>\geq 1/10000</math> и <math>&lt; 1/1000</math>)</b>
<b>Инфекционные и паразитарные заболевания</b>			Ринит	
<b>Нарушения со стороны иммунной системы</b>			Гиперчувствительность	
<b>Нарушения со стороны нервной системы</b>	Головная боль	Головокружение	Сонливость, гипестезия	Острое нарушение мозгового кровообращения, преходящее нарушение мозгового кровообращения, судороги*, повторные судороги*, обморок



<p><b>Нарушения со стороны органа зрения</b></p>		<p>Визуальные искажения цвета **, нарушение зрения, нарушение четкости зрения</p>	<p>Нарушения лакримации***, боль в глазах, светобоязнь, фотопсия, глазная гиперемия, зрительная яркость, конъюнктивит</p>	<p>Передняя неартериитная ишемическая невропатия зрительного нерва (NAION), окклюзия сосуда сетчатки глаза*, кровоизлияние в сетчатку, артериосклеротическая ретинопатия, повреждение сетчатки, глаукома, дефект поля зрения, диплопия, снижение остроты зрения, миопия, астигматизм, воспаление стекловидного тела, повреждение радужной оболочки, мидриаз, наличие в поле зрения радужных кругов вокруг источника света, отек глаз, опухание глаза, повреждение глаз, конъюнктивальная гиперемия, раздражение глаз, аномальные ощущения в глазу, отек век, изменение цвета склеры</p>
<p><b>Нарушения со стороны органа слуха и равновесия</b></p>			<p>Головокружение, звон в ушах</p>	<p>Глухота</p>
<p><b>Нарушения со стороны сердца</b></p>			<p>Тахикардия, ощущение сердцебиения</p>	<p>Внезапная сердечная смерть *, инфаркт миокарда, желудочковая аритмия *, мерцательная аритмия, нестабильная стенокардия</p>
<p><b>Нарушения со стороны сосудов</b></p>		<p>Приливы крови</p>	<p>Гипертония, гипотония</p>	

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Заложенность носа	Носовое кровотечение, заложенность носа	Чувство стеснения в горле, отек носа, сухость в носу
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Тошнота, диспепсия	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рвота, боль в верхней части живота, сухость во рту	Оральная гипосестезия
Нарушения со стороны кожи, подкожных тканей			Сыпь	Синдром Стивенса-Джонсона (СДС) *, токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) *
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани			Миалгия, боль в конечностях	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			Гематурия	
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы				Кровоизлияние в половой член, приапизм *, гемоспермия, повышение эрекции
Общие нарушения и реакции в месте введения			Боль в груди, усталость, ощущение жара	Раздражительность
Исследования			Повышение ЧСС	

\* Сообщалось только во время пострегистрационного наблюдения

\*\*Визуальные искажения цвета: хлоропсия, хроматопсия, цианопсия, эритропсия и ксантопсия

\*\*\* Нарушения лакримации: сухость глаз, нарушение слезотечения и увеличение слезотечения

### 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 РК.

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

<http://www.ndda.kz>

## 4.9 Передозировка

*Симптомы:* в исследованиях при однократном приеме препарата в дозах до 800 мг нежелательные явления были сопоставимы с таковыми при приеме силденафила в более низких дозах, но встречались чаще. После приема дозы 200 мг наиболее часто проявлялось: ощущение жара, головокружение, покраснение лица, головная боль, нарушение четкости зрения, диспептические явления, снижение артериального давления.

*Лечение:* симптоматическое. Диализ неэффективен из-за высокой степени связывания силденафила и его метаболита с белками плазмы крови.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Урологические препараты. Урологические препараты другие. Препараты, применяемые при эректильной дисфункции. Силденафил.

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 счёт усиления притока крови к половому члену. Физиологический механизм эрекции полового члена включает высвобождение оксида азота (NO) в кавернозном теле при сексуальной стимуляции. Оксид азота активирует фермент гуанилатциклазу, что приводит к повышению уровней циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), последующему расслаблению гладкой мускулатуры в кавернозном теле и увеличению притока крови.

Силденафил является сильным и селективным ингибитором цГМФ-специфической фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) в кавернозном теле, где ФДЭ-5 отвечает за распад цГМФ. Силденафил оказывает периферическое действие на эрекцию. Силденафил не оказывает прямого расслабляющего действия на изолированное кавернозное тело человека, но значительно усиливает расслабляющий эффект NO на данную ткань. При активации метаболического пути NO/цГМФ, как это происходит во время сексуальной стимуляции, ингибирование ФДЭ-5 силденафилом приводит к повышению уровней цГМФ в кавернозном теле. Поэтому для оказания силденафилом желаемого продуктивного фармакологического действия необходима сексуальная стимуляция.

*Фармакодинамические эффекты*

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. Он в 10 раз менее эффективен в отношении ФДЭ-6, которая принимает участие в фотопередаче в сетчатке. В максимальных рекомендуемых дозах он в 80 раз менее селективен в отношении ФДЭ-1, в 700 раз – в отношении ФДЭ-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 и 11. Активность силденафила в отношении ФДЭ-5 примерно в 4 000 раз превосходит его активность в отношении ФДЭ-3, специфической фосфодиэстеразы, участвующей в сокращении сердца.

### 5.2 Фармакокинетические свойства

*Абсорбция*

Силденафил быстро всасывается. Максимальные наблюдаемые концентрации в плазме достигаются в течение 30–120 минут (в среднем 60 минут) при приеме внутрь натощак. Средняя абсолютная пероральная биодоступность составляет 41% (диапазон 25-63%).

После приема внутрь, АUC и C<sub>max</sub> силденафила увеличиваются пропорционально дозе в рекомендованном диапазоне доз (25-100 мг).

При приеме силденафила с пищей, скорость всасывания уменьшается со средней задержкой t<sub>max</sub> 60 минут и средним снижением C<sub>max</sub> 29%.

#### *Распределение*

Средний показатель (V<sub>d</sub>) силденафила в равновесном состоянии составляет в среднем 105 л, включая распределение в тканях. После однократной пероральной дозы 100 мг, среднее максимальное значение плазменной концентрации силденафила составляет приблизительно 440 нг/мл (40 %). Силденафил и его основной циркулирующий N-десметильный метаболит примерно на 96% связываются с белками плазмы, это приводит к средней максимальной плазменной концентрации силденафила 18 нг/мл (38 нМ). Связывание с белками не зависит от общей концентрации силденафила.

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

#### *Биотрансформация*

Силденафил метаболизируется, главным образом под действием микросомальных изоферментов печени CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (второстепенный путь).

Основной циркулирующий метаболит, который образуется в результате N-десметилирования силденафила, подвергается дальнейшему метаболизму.

По селективности действия на ФДЭ метаболит сопоставим с силденафилом, а его активность в отношении ФДЭ5 *in vitro* составляет примерно 50% активности самого силденафила. Концентрация метаболита в плазме составляет примерно 40% от таковой силденафила. N-десметилметаболит подвергается дальнейшему метаболизму; его терминальный T<sub>1/2</sub> равен около 4 ч.

#### *Элиминация*

Общий клиренс силденафила из организма равен 41 л/ч, а T<sub>1/2</sub> в терминальную фазу – 3-5 ч. После приема внутрь силденафил выводится в виде метаболитов в основном с калом (примерно 80% дозы) и в меньшей степени - с мочой (примерно 13% дозы).

#### *Линейность (нелинейность)*

Не применимо.

#### *Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость*

#### Фармакокинетика в особых группах пациентов

##### *Пожилые пациенты*

Здоровые пожилые добровольцы (65 лет и старше) показали сниженный клиренс силденафила, в результате чего концентрация силденафила и активного N-десметил метаболита в плазме крови составила примерно на 90% выше, чем у здоровых молодых добровольцев (18-45 лет). Из-за возрастных различий в связывании белков плазмы соответствующее увеличение концентрации свободного силденафила в плазме составляло приблизительно 40%. Почечная недостаточность

У добровольцев с почечной недостаточностью от легкой до умеренной степени (клиренс креатинина = 30-80 мл / мин), фармакокинетика силденафила не изменялась после приема однократной пероральной дозы 50 мг. Средние значения АUC и C<sub>max</sub> N-десметилового метаболита увеличились до 126% и до 73% соответственно по сравнению со значениями у добровольцев такого же возраста без почечной недостаточности. Однако из-за высокой изменчивости между субъектами эти различия не являлись статистически значимыми. У добровольцев с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл / мин) клиренс силденафила был снижен, что привело к среднему увеличению АUC и C<sub>max</sub> на 100% и 88%

соответственно по сравнению с добровольцами соответствующего возраста без почечной недостаточности. Кроме того, значения AUC и C<sub>max</sub> N-десметил-метаболита были значительно увеличены на 200% и 79% соответственно.

#### *Печёночная недостаточность*

У добровольцев с легким или умеренным циррозом печени (А и В по Чайлд-Пью) клиренс силденафила был снижен, что привело к увеличению AUC (84%) и C<sub>max</sub> (47%) по сравнению с добровольцами того же возраста без печеночной недостаточности. Фармакокинетика силденафила у пациентов с тяжелым нарушением функции печени не изучалась.

### **5.3. Данные доклинической безопасности**

В ходе доклинических исследований безопасности не было выявлено опасности для людей, основанных на фармакологических исследованиях безопасности, токсичности повторной дозы, генотоксичности и канцерогенном потенциале, репродуктивной/эмбриональной токсичности.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Повидон К29-К32

Натрия кроскармеллоза

Магния стеарат

*Состав оболочки:*

Опадрай 03F20404 Синий

### **6.2. Несовместимость**

Нет данных

### **6.3 Срок годности**

3 года

Не применять по истечении срока годности.

### **6.4 Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

### **6.5 Форма выпуска и упаковка**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг и 100 мг.

По 1 или 4 таблетки помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 1 контурной упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

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

Не применимо

### **6.7 Условия отпуска из аптек**

По рецепту

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Actavis Group PTC ehf.,

Reykjavíkurvegur 76-78

220 Хафнарфьордур, Исландия

+354 550 3300

**7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО  
УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Претензии потребителей направлять по адресу:

ТОО «ратиофарм Казахстан»

050059 (А15Е2Р), г. Алматы, пр. Аль-Фараби 17/1

БЦ Нурлы-Тау, 5Б, 6 этаж.

Телефон: (727)3251615

e-mail: [info.tevakz@tevapharm.com](mailto:info.tevakz@tevapharm.com)

Веб сайт: [www.kaz.teva](http://www.kaz.teva)

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

РК-ЛС-5№018947 (дозировка 50 мг)

РК-ЛС-5№018948 (дозировка 100 мг)

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,  
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 04.06.2012г

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте  
<http://www.ndda.kz>