

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**Силденафил ВЕРТЕКС**

**Регистрационный номер:** ЛП-002593

**Торговое наименование:** Силденафил ВЕРТЕКС

**Международное непатентованное наименование:** силденафил

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Состав**

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Дозировка 25 мг

*действующее вещество:* силденафила цитрат – 35,11 мг (в пересчете на силденафил – 25,00 мг);

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат – 72,89 мг; целлюлоза микрокристаллическая – 30,00 мг; кроскармеллоза натрия – 7,50 мг; гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) – 1,50 мг; кремния диоксид коллоидный – 1,50 мг; магния стеарат – 1,50 мг;

*пленочная оболочка:* [сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая поливиниловый спирт (40 %), титана диоксид (22,1 %), макрогол 3350 (полиэтиленгликоль 3350) (20,2 %), тальк (14,8 %), лак алюминиевый на основе красителя индигокармин (2,8 %), железа оксид желтый (железа оксид) (0,1 %)] – 4,50 мг.

Дозировка 50 мг

*действующее вещество:* силденафила цитрат – 70,23 мг (в пересчете на силденафил – 50,00 мг);

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат – 145,77 мг; целлюлоза микрокристаллическая – 60,00 мг; кроскармеллоза натрия – 15,00 мг; гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) – 3,00 мг; кремния диоксид коллоидный – 3,00 мг; магния стеарат – 3,00 мг;

*пленочная оболочка:* [сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая поливиниловый спирт (40 %), титана диоксид (22,1 %), макрогол 3350 (полиэтиленгликоль 3350) (20,2 %), тальк (14,8 %), лак алюминиевый на основе красителя индигокармин (2,8 %), железа оксид желтый (железа оксид) (0,1 %)] – 9,00 мг.

Дозировка 100 мг

*действующее вещество:* силденафила цитрат – 140,45 мг (в пересчете на силденафил – 100,00 мг);

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат – 291,55 мг; целлюлоза микрокристаллическая – 120,00 мг; кроскармеллоза натрия – 30,00 мг; гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) – 6,00 мг; кремния диоксид коллоидный – 6,00 мг; магния стеарат – 6,00 мг;

*пленочная оболочка:* [сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая поливиниловый спирт (40 %), титана диоксид (22,1 %), макрогол 3350 (полиэтиленгликоль 3350) (20,2 %), тальк (14,8 %), лак алюминиевый на основе красителя индигокармин (2,8 %), железа оксид желтый (железа оксид) (0,1 %)] – 18,00 мг.

**Описание**

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Эректильной дисфункции средство лечения – ФДЭ5-ингибитор.

## **Код АТХ**

G04BE03

## **Фармакологические свойства**

### **Фармакодинамика**

Силденафил – мощный селективный ингибитор циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) – специфической фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ5). Восстанавливает нарушенную эректильную функцию в условиях сексуальной стимуляции за счет увеличения притока крови к половому члену.

Реализация физиологического механизма эрекции связана с высвобождением оксида азота (NO) в кавернозном теле во время сексуальной стимуляции. Это, в свою очередь, приводит к увеличению уровня цГМФ, последующему расслаблению гладкомышечной ткани кавернозного тела и увеличению притока крови.

Силденафил не оказывает прямого расслабляющего действия на изолированное кавернозное тело человека, но усиливает эффект оксида азота (NO) посредством ингибирования ФДЭ5, которая ответственна за распад цГМФ.

Силденафил селективен в отношении ФДЭ5 *in vitro*, его активность в отношении ФДЭ5 значительно превосходит активность в отношении других известных изоферментов фосфодиэстеразы: ФДЭ6 – в 10 раз; ФДЭ1 – более чем в 80 раз; ФДЭ2, ФДЭ4, ФДЭ7-ФДЭ11 – более чем в 700 раз. Силденафил в 4000 раз более селективен в отношении ФДЭ5 по сравнению с ФДЭ3, что имеет важнейшее значение, поскольку ФДЭ3 является одним из ключевых ферментов регуляции сократимости миокарда.

Для развития желаемого фармакологического действия силденафила необходима сексуальная стимуляция.

### **Клинические данные**

#### *Кардиологические исследования*

Однократное применение силденафила в дозе до 100 мг не приводило к клинически значимым изменениям на электрокардиограмме у здоровых добровольцев.

Силденафил вызывает небольшое и транзиторное снижение артериального давления (АД), которое в большинстве случаев не имеет клинических проявлений. Среднее максимальное снижение систолического АД в положении «лежа» после приема силденафила внутрь в дозе 100 мг составило 8,3 мм рт. ст., а диастолического АД – 5,3 мм рт. ст. Более выраженное, но также преходящее влияние на АД отмечалось у пациентов, принимавших нитраты (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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

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

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучали эффект переменной дозы силденафила (до 100 мг) у мужчин (n = 568) с эректильной дисфункцией и артериальной гипертензией, принимающих более двух гипотензивных препаратов. Силденафил улучшил эрекцию у 71 % мужчин по сравнению с 18 % в группе плацебо. Частота неблагоприятных эффектов была сравнима с таковой в других группах пациентов, также как у лиц, принимающих более трех гипотензивных препаратов.

#### *Исследования зрительных нарушений*

У некоторых пациентов через 1 час после приема силденафила в дозе 100 мг с помощью теста Фарнворта-Мунселя 100 выявлено легкое и преходящее нарушение способности различать оттенки цвета (синего/зеленого). Через 2 часа после приема препарата эти изменения отсутствовали. Считается, что нарушение цветового зрения вызывается ингибированием ФДЭ6, которая участвует в процессе передачи света в сетчатке глаза. Силденафил не оказывал влияния на остроту зрения, восприятие контрастности, электроретинограмму, внутриглазное давление или диаметр зрачка.

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

#### *Эффективность*

Эффективность и безопасность силденафила оценивали в 21 рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью до 6 месяцев у 3000 пациентов в возрасте от 19 до 87 лет с эректильной дисфункцией различной этиологии (органической, психогенной или смешанной). Эффективность препарата оценивали с использованием дневника эрекций, международного индекса эректильной функции (валидированный опросник о состоянии сексуальной функции) и опроса партнера.

Эффективность силденафила, определенная как способность достигать и поддерживать эрекцию, достаточную для удовлетворительного полового акта, была продемонстрирована во всех проведенных исследованиях и была подтверждена в долгосрочных исследованиях продолжительностью 1 год. В исследованиях с применением фиксированной дозы соотношение пациентов, сообщивших, что терапия улучшила их эрекцию, составляло 62 % (доза силденафила 25 мг), 74 % (доза силденафила 50 мг) и 82 % (доза силденафила 100 мг) по сравнению с 25 % в группе плацебо. Анализ международного индекса эректильной функции показал, что кроме улучшения эрекции, лечение силденафилом также повышало качество оргазма, позволяло достичь удовлетворения от полового акта и общего удовлетворения.

Согласно обобщенным данным, среди пациентов, сообщивших об улучшении эрекции при лечении силденафилом было 59 % пациентов с сахарным диабетом, 43 % пациентов, перенесших радикальную простатэктомию и 83 % пациентов с повреждениями спинного мозга (против 16 %, 15 % и 12 % в группе плацебо, соответственно).

#### **Фармакокинетика**

Фармакокинетика силденафила в рекомендуемом диапазоне доз носит линейный характер.

#### *Всасывание*

Силденафил быстро всасывается после приема внутрь. Абсолютная биодоступность в среднем составляет около 40 % (от 25 % до 63 %). In vitro силденафил в концентрации около 1,7 нг/мл (3,5 нМ) подавляет активность ФДЭ5 человека на 50 %. После однократного приема силденафила внутрь в дозе 100 мг средняя максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) свободного силденафила в плазме крови мужчин составляет

18 нг/мл (38 нМ).  $C_{\max}$  при приеме силденафила внутрь натощак достигается в среднем в течение 60 мин (от 30 мин до 120 мин). При приеме в сочетании с жирной пищей скорость всасывания снижается:  $C_{\max}$  снижается в среднем на 29 %, а время достижения максимальной концентрации ( $T_{\max}$ ) увеличивается на 60 мин, однако степень абсорбции достоверно не изменяется (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) снижается на 11 %).

#### *Распределение*

Объем распределения силденафила в равновесном состоянии составляет в среднем 105 л. Связь силденафила и его основного циркулирующего N-деметильного метаболита с белками плазмы крови составляет около 96 % и не зависит от общей концентрации силденафила. Менее 0,0002 % дозы силденафила (в среднем 188 нг) обнаруживается в сперме через 90 мин после приема силденафила.

#### *Метаболизм*

Силденафил метаболизируется главным образом в печени под действием изофермента цитохрома CYP3A4 (основной путь) и изофермента цитохрома CYP2C9 (дополнительный путь). Основным циркулирующим активным метаболитом, образующимся в результате N-деметилирования силденафила, подвергается дальнейшему метаболизму. Селективность действия этого метаболита в отношении ФДЭ сопоставима с таковой силденафила, а его активность в отношении ФДЭ5 *in vitro* составляет около 50 % активности силденафила. Концентрация метаболита в плазме крови здоровых добровольцев составляет около 40 % от концентрации силденафила. N-деметильный метаболит подвергается дальнейшему метаболизму; период его полувыведения ( $T_{1/2}$ ) составляет около 4 часов.

#### *Выведение*

Общий клиренс силденафила составляет 41 л/час, конечный  $T_{1/2}$  – 3-5 часов. После приема внутрь силденафил выводится в виде метаболитов, в основном в кишечнике (около 80 % дозы) и, в меньшей степени, почками (около 13 % дозы).

#### **Фармакокинетика у особых групп пациентов**

##### *Пожилые пациенты*

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

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

При легкой (клиренс креатинина (КК) 50-80 мл/мин) и умеренной (КК 30-49 мл/мин) степени почечной недостаточности фармакокинетика силденафила после однократного приема внутрь в дозе 50 мг не изменяется. При тяжелой степени почечной недостаточности (КК  $\leq$  30 мл/мин) клиренс силденафила снижается, что приводит к примерно двукратному увеличению значения AUC (100 %) и  $C_{\max}$  (88 %) по сравнению с таковыми показателями при нормальной функции почек у пациентов той же возрастной группы.

##### *Пациенты с нарушением функции печени*

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

#### **Показания к применению**

Лечение эректильной дисфункции, характеризующейся неспособностью к достижению или сохранению эрекции полового члена, достаточной для удовлетворительного полового акта. Препарат эффективен только при сексуальной стимуляции.

## **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к силденафилу или к любому другому компоненту препарата;
- одновременное применение с донаторами оксида азота, органическими нитратами или нитритами в любых формах, поскольку силденафил усиливает гипотензивное действие нитратов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- тяжелые нарушения функции печени (стадия С по классификации Чайлд-Пью);
- одновременный прием ритонавира;
- одновременный прием других лекарственных средств для лечения эректильной дисфункции (безопасность и эффективность не установлены) (см. раздел «Особые указания»);
- одновременное применение со стимуляторами гуанилатциклазы, такими как риоцигуат, поскольку это может приводить к симптоматической гипотензии;
- тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (тяжелая сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, перенесенные в течение последних шести месяцев инсульт или инфаркт миокарда, жизнеугрожающие аритмии, артериальная гипертензия (АД > 170/100 мм рт.ст.) или артериальная гипотензия (АД < 90/50 мм рт.ст.) (см. раздел «Особые указания»);
- применение у пациентов с эпизодами развития неартериитной передней ишемической нейропатии зрительного нерва с потерей зрения в одном глазу;
- наследственный пигментный ретинит (см. раздел «Особые указания»);
- возраст до 18 лет;
- применение препарата у женщин.

## **С осторожностью**

- анатомическая деформация полового члена (ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони) (см. раздел «Особые указания»);
- заболевания, предрасполагающие к развитию приапизма (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкоз, тромбоцитемия) (см. раздел «Особые указания»);
- заболевания, сопровождающиеся кровотечением;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
- пациенты с эпизодами развития неартериитной передней ишемической нейропатии зрительного нерва в анамнезе (см. раздел «Особые указания»);
- нарушения функции печени (стадии А и В по классификации Чайлд-Пью);
- тяжелая степень почечной недостаточности (КК < 30 мл/мин);
- одновременный прием альфа-адреноблокаторов.

## **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

По зарегистрированному показанию препарат не предназначен для применения у женщин.

## **Способ применения и дозы**

Внутрь.

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

Максимальная рекомендуемая доза составляет 100 мг. Максимальная рекомендуемая кратность применения – один раз в сутки.

*Пожилые пациенты*

Коррекция дозы не требуется.

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

При почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести (КК 30-80 мл/мин) коррекция дозы не требуется, при тяжелой почечной недостаточности (КК < 30 мл/мин) рекомендуемая доза составляет 25 мг.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

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

#### *Применение с другими лекарственными средствами*

При совместном применении с ингибиторами изофермента цитохрома CYP3A4 (эритромицином, саквинавиром, кетоконазолом, итраконазолом) начальная доза силденафила должна составлять 25 мг (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Чтобы свести к минимуму риск развития постуральной гипотензии у пациентов, принимающих альфа-адреноблокаторы, прием силденафила следует начинать только после достижения стабилизации гемодинамики у этих пациентов. Начальная доза силденафила – 25 мг (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Совместное применение с ритонавиром не рекомендуется. В любом случае максимальная разовая доза силденафила ни при каких обстоятельствах не должна превышать 25 мг, а кратность применения – 1 раз в 48 ч.

#### **Побочное действие**

Классификация частоты развития побочных эффектов согласно рекомендациям 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  $< 1/10000$ , включая отдельные сообщения;

частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным.

#### *Нарушения со стороны нервной системы:*

очень часто – головная боль;

часто – головокружение;

нечасто – сонливость, мигрень, атаксия, гипертонус, невралгия, нейропатия, парестезия, тремор, вертиго, симптомы депрессии, бессонница, необычные сновидения, повышение рефлексов, гипестезия;

редко – нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака, судороги\*, в том числе повторные судороги\*, обморок, раздражительность.

#### *Нарушения со стороны органа зрения:*

часто – затуманенное зрение, нарушения зрения, цианопсия (видение предметов в синем цвете);

нечасто – боль в глазах, фотофобия, фотопсия (изменение световосприятия), хроматопсия (преходящее нарушение цветового восприятия), покраснение глаз/инъекции склер, изменение яркости световосприятия, мидриаз, конъюнктивит, кровоизлияние в ткани глаза, катаракта, нарушение работы слезного аппарата;

редко – отек век и прилегающих тканей, ощущение сухости в глазах, наличие радужных кругов в поле зрения вокруг источника света, повышенная утомляемость глаз, ксантопсия (видение предметов в желтом цвете), эритропсия (видение предметов в красном цвете), гиперемия конъюнктивы, раздражение слизистой оболочки глаз, неприятные ощущения в глазах;

частота неизвестна – неартериитная передняя ишемическая нейропатия зрительного

нерва, окклюзия сосудов сетчатки, дефект полей зрения, диплопия\*, временная потеря зрения или снижение остроты зрения, повышение внутриглазного давления, отек сетчатки, заболевания сосудов сетчатки, отслойка стекловидного тела/витреальная тракция.

*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:*

нечасто – внезапное снижение или потеря слуха, шум в ушах, звон в ушах, боль в ушах.

*Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:*

часто – приливы крови к коже лица;

нечасто – ощущение сердцебиения, тахикардия, повышение АД, снижение АД, увеличение частоты сердечных сокращений, нестабильная стенокардия, атриовентрикулярная блокада, инфаркт миокарда, тромбоз сосудов головного мозга, остановка сердца, сердечная недостаточность, отклонения в показаниях электрокардиограммы, кардиомиопатия;

редко – фибрилляция предсердий, внезапная сердечная смерть\*, желудочковая аритмия\*;

частота неизвестна – геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:*

нечасто – анемия, лейкопения.

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

часто – заложенность носа;

нечасто – носовое кровотечение, ринит, астма, диспноэ, ларингит, фарингит, синусит, бронхит, увеличение объема отделяемой мокроты, усиление кашля;

редко – чувство стеснения в горле, сухость слизистой оболочки полости носа, отек слизистой оболочки полости носа.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:*

часто – тошнота, диспепсия;

нечасто – рвота, сухость слизистой оболочки полости рта, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, боль в области живота, глоссит, гингивит, колит, дисфагия, гастрит, гастроэнтерит, эзофагит, стоматит, отклонение «печеночных» функциональных тестов от нормы, ректальное кровотечение;

редко – гипестезия слизистой оболочки полости рта.

*Нарушения метаболизма:*

нечасто – ощущение жажды, отеки, подагра, некомпенсированный сахарный диабет, гипергликемия, периферические отеки, гиперурикемия, гипогликемия, гипернатриемия.

*Нарушения со стороны иммунной системы:*

нечасто – реакции повышенной чувствительности (в том числе кожная сыпь), аллергические реакции.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:*

нечасто – кожная сыпь, крапивница, простой герпес, кожный зуд, повышенное потоотделение, изъязвление кожи, контактный дерматит, эксфолиативный дерматит;

частота неизвестна – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайела).

*Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:*

часто – боль в спине;

нечасто – миалгия, боль в конечностях, артрит, артроз, разрыв сухожилия, теносиновит, боль в костях, миастения, синовит.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:*

нечасто – цистит, никтурия, недержание мочи, гематурия.

*Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:*

нечасто – нарушение эякуляции, отек гениталий, аноргазмия, гематоспермия, повреждение тканей полового члена, гинекомастия;

редко – кровотечение из полового члена, длительная эрекция и/или приапизм.

### *Прочие:*

нечасто – ощущение жара, отек лица, реакция фоточувствительности, шок, астения, повышенная утомляемость, боль различной локализации, озноб, случайные падения, боль в области грудной клетки, случайные травмы.

\*Побочные эффекты, выявленные во время постмаркетинговых исследований.

### *Сердечно-сосудистые осложнения*

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

### *Зрительные нарушения*

В редких случаях во время пострегистрационного применения всех ингибиторов ФДЭ5, в том числе силденафила, сообщали о неартериитной передней ишемической невропатии зрительного нерва (НПИНЗН) – редком заболевании и причине снижения или потери зрения. У большинства из этих пациентов были факторы риска, в частности снижение отношения диаметров экскавации и диска зрительного нерва («застойный диск»), возраст старше 50 лет, сахарный диабет, гипертензия, ишемическая болезнь сердца, гиперлипидемия и курение. В обсервационном исследовании оценивали, связано ли недавнее применение препаратов класса ингибиторов ФДЭ5 с острым началом НПИНЗН. Результаты указывают на приблизительно 2-кратное повышение риска НПИНЗН в пределах 5 периодов полувыведения после применения ингибитора ФДЭ5. Согласно опубликованным литературным данным, годовая частота возникновения НПИНЗН составляет 2,5-11,8 случаев на 100 000 мужчин в возрасте  $\geq 50$  лет в общей популяции. Следует рекомендовать пациентам в случае внезапной потери зрения прекратить терапию силденафилом и немедленно проконсультироваться с врачом. Лица, у которых уже был случай НПИНЗН, имеют повышенный риск рецидива НПИНЗН. Поэтому врачу следует обсудить данный риск с такими пациентами, а также обсудить с ними потенциальный шанс неблагоприятного воздействия ингибиторов ФДЭ5. Ингибиторы ФДЭ5, в том числе силденафил, у таких пациентов следует применять с осторожностью и только в ситуациях, когда ожидаемая польза перевешивает риск.

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

## **Передозировка**

### *Симптомы*

При однократном приеме силденафила в дозе до 800 мг нежелательные явления были сопоставимы с таковыми при приеме препарата в более низких дозах, но встречались чаще. Применение в дозе 200 мг не приводило к повышению эффективности препарата, однако, частота побочных реакций (головная боль, «приливы» крови к коже лица, головокружение, диспепсия, заложенность носа, нарушение зрения) увеличивалась.

### *Лечение*

Симптоматическое. Гемодиализ не ускоряет клиренс силденафила, так как последний активно связывается с белками плазмы крови и не выводится почками.



## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

### *Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику силденафила*

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

При одновременном применении ингибиторов изофермента цитохрома CYP3A4 (кетоконазол, эритромицин, циметидин) отмечено снижение клиренса силденафила.

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

Однократный прием 100 мг силденафила совместно с эритромицином (500 мг 2 раза в сутки в течение 5 суток), специфическим ингибитором изофермента цитохрома CYP3A4, на фоне достижения постоянной концентрации эритромицина в плазме крови, приводит к увеличению AUC силденафила на 182 %.

При совместном приеме силденафила (однократно 100 мг) и саквинавира (1200 мг 3 раза в сутки), ингибитора ВИЧ-протеазы и изофермента цитохрома CYP3A4, на фоне достижения постоянной концентрации саквинавира в плазме крови  $C_{max}$  силденафила в плазме крови повышалась на 140 %, а AUC увеличивалась на 210 %. Силденафил не оказывает влияния на фармакокинетические параметры саквинавира.

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

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 плазме крови приводит к увеличению  $C_{max}$  силденафила на 300 % (в 4 раза), а AUC – на 1000 % (в 11 раз). Через 24 часа концентрация силденафила в плазме крови составляет около 200 нг/мл (после однократного применения одного силденафила – 5 нг/мл). Это согласуется с эффектом ритонавира на широкий диапазон субстратов цитохрома P450. Силденафил не влияет на фармакокинетику ритонавира. Учитывая эти данные, одновременный прием ритонавира и силденафила не рекомендуется. В любом случае максимальная доза силденафила ни при каких обстоятельствах не должна превышать 25 мг в течение 48 ч.

Если силденафил принимают в рекомендуемых дозах пациенты, получающие одновременно сильные ингибиторы изофермента цитохрома CYP3A4, то  $C_{max}$  свободного силденафила не превышает 200 нМ, и препарат хорошо переносится.

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

Одновременное применение антагониста эндотелиновых рецепторов, бозентана (индуктор изофермента CYP3A4 (умеренный), CYP2C9 и, возможно, CYP2C19) в равновесной концентрации (125 мг 2 раза в сутки) и силденафила в равновесной концентрации (80 мг 3 раза в сутки) отмечалось снижение AUC и  $C_{max}$  силденафила на 62,6 % и 52,4 %, соответственно.

Предполагается, что одновременное применение силденафила с мощными индукторами изофермента CYP3A4, такими как рифампицин, может приводить к большему снижению концентрации силденафила в плазме крови.

Ингибиторы изофермента цитохрома CYP2C9 (такие как толбутамид, варфарин), изофермента цитохрома CYP2D6 (такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты), тиазидные и тиазидоподобные диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты кальция не оказывают влияния на фармакокинетические параметры силденафила.

Одновременный прием азитромицина (500 мг в сутки в течение 3 суток) не оказывает влияния на AUC,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , константу скорости выведения и  $T_{1/2}$  силденафила или его

основного циркулирующего метаболита.

Никорандил – гибрид нитрата и активатора калиевых каналов, может вступать в серьезные взаимодействия с силденафилом из-за наличия нитрата в составе препарата.

Грейпфрутовый сок, слабый ингибитор CYP3A4, может незначительно увеличить концентрацию силденафила в плазме крови.

*Влияние силденафила на другие лекарственные средства*

Силденафил является слабым ингибитором изоферментов системы цитохрома P450 – 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 ( $IC_{50} > 150$  мкмоль). При приеме силденафила в рекомендуемых дозах его  $C_{max}$  составляет около 1 мкмоль, поэтому маловероятно, что силденафил может повлиять на клиренс субстратов этих изоферментов.

Силденафил усиливает гипотензивное действие нитратов как при длительном применении последних, так и при их применении по острым показаниям. В связи с этим применение силденафила в сочетании с нитратами или донаторами оксида азота противопоказано.

При одновременном приеме альфа-адреноблокатора доксазозина (4 мг и 8 мг) и силденафила (25 мг, 50 мг и 100 мг) у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы со стабильной гемодинамикой среднее дополнительное снижение систолического/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 (без обморока). У отдельных чувствительных пациентов, получающих альфа-адреноблокаторы, одновременное применение силденафила может привести к симптоматической гипотензии.

Признаков значимого взаимодействия силденафила (50 мг) с толбутамидом (250 мг) или варфаринном (40 мг), которые метаболизируются изоферментом цитохрома CYP2C9, не выявлено.

Силденафил (100 мг) не оказывает влияния на фармакокинетические параметры ингибиторов ВИЧ-протеазы, саквинавира и ритонавира, являющихся субстратами изофермента цитохрома CYP3A4, при их постоянной концентрации в плазме крови.

Одновременное применение силденафила в равновесной концентрации (80 мг три раза в сутки) и бозентана в равновесной концентрации (125 мг два раза в сутки) приводит к повышению AUC и  $C_{max}$  бозентана на 49,8 % и 42 % соответственно.

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

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

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

Применение силденафила в сочетании с гипотензивными средствами не приводит к возникновению дополнительных побочных эффектов.

### **Особые указания**

Для диагностики нарушений эрекции, определения их возможных причин и выбора адекватного лечения необходимо собрать полный медицинский анамнез и провести тщательное физикальное обследование. Средства лечения эректильной дисфункции необходимо применять с осторожностью у пациентов с анатомической деформацией полового члена (ангуляция, кавернозный фиброз, болезнь Пейрони) или у пациентов с факторами риска развития приапизма (серповидноклеточная анемия, множественная миелома, лейкомия) (см. раздел «С осторожностью»).

Во время постмаркетинговых исследований сообщалось о случаях развития длительной

эрекции и приапизма. В случае сохранения эрекции в течение более 4 часов следует немедленно обратиться за медицинской помощью. Если терапия приапизма не была проведена немедленно, это может привести к повреждению тканей полового члена и необратимой утрате потенции.

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

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

#### *Сердечно-сосудистые осложнения*

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

#### *Гипотензия*

Силденафил оказывает системное вазодилатирующее действие, приводящее к преходящему снижению АД, что не является клинически значимым явлением и не приводит к каким-либо последствиям у большинства пациентов. Тем не менее, до применения 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 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.

Поскольку совместное применение силденафила и альфа-адреноблокаторов может привести к симптоматической гипотензии у отдельных чувствительных пациентов, силденафил следует с осторожностью применять у пациентов, принимающих альфа-адреноблокаторы (см. разделы «С осторожностью» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Чтобы свести к минимуму риск развития постуральной гипотензии у пациентов, принимающих альфа-адреноблокаторы, прием силденафила следует начинать только после достижения стабилизации показателей гемодинамики у этих пациентов. Следует также рассмотреть целесообразность снижения начальной дозы силденафила (см. раздел «Способ применения и дозы»). Врач должен проинформировать пациента о том, какие действия следует предпринять в случае появления симптомов

постуральной гипотензии.

#### *Зрительные нарушения*

В редких случаях во время пострегистрационного применения всех ингибиторов ФДЭ5, в том числе силденафила, сообщали о неартериитной передней ишемической нейропатии зрительного нерва (НПИНЗН) – редком заболевании и причине снижения или потери зрения. У большинства из этих пациентов были факторы риска, в частности снижение отношения диаметров экскавации и диска зрительного нерва («застойный диск»), возраст старше 50 лет, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, гиперлипидемия и курение. В наблюдательном исследовании оценивали, связано ли недавнее применение препаратов класса ингибиторов ФДЭ5 с острым началом НПИНЗН. Результаты указывают на приблизительно двукратное повышение риска НПИНЗН в пределах 5 периодов полувыведения после применения ингибитора ФДЭ5. Согласно опубликованным литературным данным, годовая частота возникновения НПИНЗН составляет 2,2-11,8 случаев на 100 000 мужчин в возрасте старше 50 лет в общей популяции. Следует рекомендовать пациентам в случае внезапной потери зрения прекратить терапию силденафилом и немедленно проконсультироваться с врачом. Лица, у которых уже был случай НПИНЗН, имеют повышенный риск рецидива НПИНЗН. Поэтому врачу следует обсудить данный риск с такими пациентами, а также обсудить с ними потенциальный шанс неблагоприятного воздействия ингибиторов ФДЭ5. Ингибиторы ФДЭ5, в том числе силденафил, у таких пациентов следует применять с осторожностью и только в ситуациях, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск. У пациентов с эпизодами развития НПИНЗН с потерей зрения в одном глазу прием силденафила противопоказан (см. раздел «Противопоказания»).

У небольшого числа пациентов с наследственным пигментным ретинитом имеются генетически детерминированные нарушения функций фосфодиэстераз сетчатки глаза. Сведения о безопасности применения силденафила у пациентов с пигментным ретинитом отсутствуют, поэтому прием силденафила у таких пациентов противопоказан (см. раздел «Противопоказания»).

#### *Нарушения слуха*

В некоторых постмаркетинговых и клинических исследованиях сообщается о случаях внезапного ухудшения или потери слуха, связанных с применением всех ингибиторов ФДЭ5, включая силденафил. Большинство этих пациентов имели факторы риска развития внезапного ухудшения или потери слуха. Причинно-следственной связи между применением ингибиторов ФДЭ5 и внезапным ухудшением слуха или потерей слуха не установлено. Пациента следует предупредить о том, что в случае внезапного ухудшения или внезапной потери слуха необходимо прекратить терапию силденафилом и немедленно проконсультироваться с врачом.

#### *Кровотечения*

Силденафил усиливает антиагрегантный эффект нитропрусида натрия (донатора оксида азота) на тромбоциты человека *in vitro*. Данные о безопасности применения силденафила у пациентов со склонностью к кровоточивости или обострением язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки отсутствуют, поэтому силденафил у этих пациентов следует применять с осторожностью (см. раздел «С осторожностью»). Частота носовых кровотечений у пациентов с ЛГ, связанной с диффузными заболеваниями соединительной ткани, была выше (силденафил – 12,9 %, плацебо – 0 %), чем у пациентов с первичной легочной артериальной гипертензией (силденафил – 3,0 %, плацебо – 2,4 %). У пациентов, получавших силденафил в сочетании с антагонистом витамина К, частота носовых кровотечений была выше (8,8 %), чем у пациентов, не принимавших антагонист витамина К (1,7 %).

#### *Применение совместно с другими средствами лечения нарушений эрекции*

Безопасность и эффективность применения силденафила совместно с другими средствами лечения нарушений эрекции не изучались, поэтому применение подобных комбинаций не

рекомендуется (см. раздел «Противопоказания»).

### **Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами**

На фоне приема силденафила какого-либо отрицательного влияния на способность управлять транспортными средствами или другими техническими средствами не наблюдалось.

Поскольку при приеме силденафила возможно развитие головокружения, снижение АД, развитие хроматопсии, затуманенного зрения и тому подобных побочных явлений, следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Также следует внимательно относиться к индивидуальному действию препарата в указанных ситуациях, особенно в начале лечения и при изменении режима дозирования.

### **Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг, 50 мг и 100 мг.

1, 2, 3, 4, 5, 6 или 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

10 таблеток в банке из полиэтилена высокой плотности.

1 или 2 контурные ячейковые упаковки по 1 таблетке, 1 или 2 контурные ячейковые упаковки по 2 таблетки, 4 контурные ячейковые упаковки по 3 таблетки, 1, 2, 3 или 5 контурных ячейковых упаковок по 4 таблетки, 2 или 4 контурные ячейковые упаковки по 5 таблеток, 2 контурные ячейковые упаковки по 6 таблеток, 1 или 2 контурные ячейковые упаковки по 10 таблеток или одна банка вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

### **Условия хранения**

Хранить 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.

### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

### **Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение**

АО «ВЕРТЕКС», Россия

Юридический адрес: 197350, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 62, лит. А.

### **Производитель**

АО «ВЕРТЕКС», Россия

Адрес производства: г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 62, лит. А.

Организация, принимающая претензии потребителей:

АО «ВЕРТЕКС», Россия

199106, г. Санкт-Петербург, Васильевский остров, 24-линия, д. 27, лит. А.

Тел./факс: (812) 322-76-38