

мье, нежелательные явления были сходными с отмеченными выше, но обычно встречались чаще.

Нарушения его состояния: боль в груди, общая слабость.

Аллергические реакции: реакции повышенной чувствительности (в т.ч. кожная сыпь), синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).
Нарушения со стороны центральной и периферической нервной системы: сонливость, инсулт, обморок, гилестезия, транзиторная ишемическая атака, судороги, в т.ч. реидивурирующие.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, повышение или снижение АД, инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, желудочковая аритмия, нестабильная стенокардия, внезапная смерть.

Нарушения со стороны органов дыхания: носовое кровотечение.

Нарушения со стороны пищеварительной системы: рвота, тошнота, сухость слизистой оболочки полости рта.
Нарушения со стороны органа зрения: боль в глазах, покраснение глаз/инъекция склер, поражение конъюнктивы, нарушение слезоотделения, передняя ишемическая оптическая нейропатия, окклюзия сосудов сетчатки, дефекты полей зрения.

Нарушения со стороны органов слуха: вертиго, шум в ушах, глухота.

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата: миалгия.
Нарушения со стороны репродуктивной системы: длительная эрекция или приапизм, гематоспермия и кровотечение из полового члена.

ПЕРЕДОЗМРОВКА

При однократном приеме препарата в дозе до 800 мг нежелательные явления были сопоставимы с таковыми при приеме препарата в более низких дозах, но встречались чаще.
Лечение симптоматическое. Гемодиализ не ускоряет клиренс силденафила, так как последний активно связывается с белками плазмы и не выводится почками.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ
Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику силденафила

Метаболизм силденафила происходит в основном под действием изоферментов цитохрома СYP3A4 (основной путь) и СYP2C9, поэтому ингибиторы этих изоферментов могут уменьшить клиренс силденафила, а индукторы, соответственно, увеличить клиренс силденафила. Отмечено снижение клиренса силденафила при одновременном применении ингибиторов изофермента цитохрома СYP3A4 (кетоназол, эритромицин, циметидин), Циметидин (800 мг), неспецифический ингибитор изофермента цитохрома СYP3A4, при совместном приеме с силденафилом (50 мг) вызывает повышение концентрации силденафила в плазме на 56 %. Однократный прием 100 мг силденафила совместно с эритромицином (по 500 мг/сутки 2 раза в день в течение 5 дней), специфическим ингибитором изофермента цитохрома СYP3A4, на фоне достижения постоянной концентрации эритромицина в крови, приводит к увеличению АUC силденафила на 182%. При совместном приеме силденафила (однократно 100 мг) и саквинавира (1200 мг/день 3 раза в день), ингибитора ВИЧ-протеазы и изофермента цитохрома СYP3A4, на фоне достижения постоянной концентрации саквинавира в крови Стах силденафила повышалась на 140 %, а АUC увеличивалась на 210 %. Силденафил не оказывает влияния на фармакокинетику саквинавира. Более сильные ингибиторы изофермента цитохрома СYP3A4, такие как кетоназол 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 крови приводит к увеличению Стах силденафила на 300 % (в 4 раза), а АUC на 1000 % (в 11 раза). Через 24 часа концентрация силденафила в плазме крови составляла около 200 нг/мл (после однократного применения одного силденафила - 5 нг/мл). Если силденафил принимают в рекомендуемых дозах пациенты, получающие одновременно сильные ингибиторы изофермента цитохрома СYP3A4, то Стах свободного силденафила не превышает 200 нМ, и препарат хорошо переносится.

Однократный прием антаида (магния гидроксида/алюминия гидроксидов) не влияет на биодоступность силденафила. Ингибиторы изофермента цитохрома СYP2C9 (толбутамид, варфарин), изофермента цитохрома СYP2D6 (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты), тиазидные и тиазидоподобные диуретики, ингибиторы АПФ и антагонисты кальция, не оказывают влияния на фармакокинетику силденафила. Азитромицин (500 мг/сут в течение 3 дней) не оказывает влияния на АUC, Стах, Tmax, константу скорости выведения и T_{1/2} силденафила или его основного циркулирующего метаболита.

Влияние силденафила на другие лекарственные средства Силденафил является слабым ингибитором изоферментов цитохрома P450 - 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 (ИК₅₀ >150 мкмоль). При приеме силденафила в рекомендуемых дозах его Стах составляет около 1 мкмоль, поэтому маловероятно, что силденафил может повлвият на клиренс субстратов этих изоферментов. Силденафил усиливает гипотензивное действие нитратов как при длительном применении последних, так и при их назначении по острым показаниям. В связи с этим, применение силденафила в сочетании с нитратами или донаторами оксида азота противопоказано.

При одновременном приеме α-адреноблокатора доксазозина (4 мг и 8 мг) и силденафила (25 мг, 50 мг и 100 мг) у пациентов с доброкачественной гиперплазией простаты 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 стая - 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, проявляющейся в виде головокружений (без обморока). У отдельных чувствительных пациентов, получающих α-адреноблокаторы, одновременное применение силденафила может привести к симптоматической гипотензии.

Признаков значительного взаимодействия с толбутамидом (250 мг) или варфарином (40 мг), которые метаболизируются изоферментом цитохрома СYP2C9, не выявлено. Силденафил (100 мг) не оказывает влияния на фармакокинетику ингибиторов ВИЧ-протеазы, саквинавира и ритонавира, являющихся субстратами изофермента цитохрома СYP3A4, при их постоянном уровне в крови. Силденафил (50 мг) не вызывает дополнительного увеличения времени кровотечения при приеме ацетилсалициловой кислоты (150 мг).

Силденафил (25 мг) не усиливает гипотензивное действие алкоголя у здоровых добровольцев при максимальной концентрации алкоголя в крови в среднем 0,08 % (80 мг/дл).

У больных с артериальной гипертонией 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 антигипертензивными средствами не приводит к возникновению дополнительных побочных эффектов. При одновременном применении силденафила с бозентаном (индуктором изоферментов СYP3A4, СYP2C9) отмечалось снижение АUC и C_{max} силденафила на 62,6% и 52,4% соответственно. Силденафил увеличивал АUC и C_{max} бозентана на 49,8% и 42% соответственно.

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 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) (см. раздел «С осторожностью»). Препараты, предназначенные для лечения нарушений эрекции, не следует назначать мужчинам, для которых сексуальная активность нежелательна.

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

Юридический адрес: 445351, Россия, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Песочная, д. 11

Адрес места производства (адрес для переписки, в том числе для приема претензий):

445351, Россия, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6

Тел./факс: (84862) 3-41-09

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

СИЛДЕНАФИЛ

Регистрационный номер: ЛП-003296

Торговое название препарата: Силденафил

Международное непатентованное название: силденафил

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав на одну таблетку:

Таблетки 25 мг

Активное вещество: силденафила цитрат - 35,1200 мг (в пересчете на силденафил основание - 25,0000 мг).

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) - 30,0000 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 21,9300 мг, кроскармеллоза натрия - 4,0000 мг, повидон - К25 - 3,0000 мг, магния стеарат - 0,9500 мг.

Состав оболочки: опадрай II 85F205024 голубой - 3,0000 мг, в том числе: поливиниловый спирт - 1,2000 мг, макрогол - 4000 - 0,6060 мг, алюминийевый лак с красителями индигокармином и бриллиантовым голубым - 0,1869 мг, краситель железа оксид желтый - 0,0081 мг, тальк - 0,4400 мг; титана диоксид - 0,5550 мг. Таблетки 50 мг

Активное вещество: силденафила цитрат - 70,2400 мг (в пересчете на силденафил основание - 50,0000 мг).

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) - 60,0000 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 43,8600 мг, кроскармеллоза натрия - 8,0000 мг, повидон - К25 - 6,0000 мг, магния стеарат - 1,9000 мг.

Состав оболочки: опадрай II 85F205024 голубой - 6,0000 мг, в том числе: поливиниловый спирт - 2,4000 мг; макрогол - 4000 - 1,2120 мг; алюминийевый лак с красителями индигокармином и бриллиантовым голубым - 0,3738 мг; краситель железа оксид желтый - 0,0162 мг; тальк - 0,8880 мг; титана диоксид - 1,1100 мг. Таблетки 100 мг

Активное вещество: силденафила цитрат - 140,4800 мг (в пересчете на силденафил основание - 100,0000 мг).

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) - 120,0000 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 87,7200 мг, кроскармеллоза натрия - 16,0000 мг, повидон - К25 - 12,0000 мг, магния стеарат - 3,8000 мг.

Состав оболочки: опадрай II 85F205024 голубой - 12,0000 мг, в том числе: поливиниловый спирт - 4,8000 мг; макрогол - 4000 - 2,4240 мг; алюминийевый лак с красителями индигокармином и бриллиантовым голубым - 0,7476 мг; краситель железа оксид желтый - 0,0324 мг; тальк - 1,7760 мг; титана диоксид - 2,2200 мг.

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета. На изломе таблетки видны два слоя - ядро белого или почти белого цвета и пленочная оболочка.

Фармакотерапевтическая группа: эректильной дисфункции средство лечения - ФДЭ5 ингибитор.

Код АТХ: G04BЕ03

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Силденафил - мощный селективный ингибитор циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ)- специфической фосфодиастеразы 5-го типа (ФД5).

Механизм действия.

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. Следующему 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 отвечает за распад цГМФ. Силденафил селективен в отношении ФДЭ5 in vitro, его активность в отношении ФДЭ5 превосходит активность в отношении других известных изоферментов фосфодиастеразы: ФДЭ6 - в 10 раз; ФДЭ1 - более чем в 80 раз; ФДЭ2, ФДЭ4, ФДЭ7-ФДЭ 11 - 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.

Обязательным условием эффективности силденафила является сексуальная стимуляция.

Фармакокинетика
Фармакокинетика силденафила в рекомендуемом диапазоне доз носит линейный характер.

Всасывание

После приема внутрь силденафил быстро всасывается. 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 в дозе 100 мг средняя максимальная концентрация свободного силденафила в плазме крови (Стах) мужчин составляет около 18 нг/мл (38 нМ). Стах при приеме силденафила внутрь натощак достигается в среднем в течение 90 мин. При приеме в сочетании с жирной пищей скорость всасывания снижается: C_{max} уменьшается в среднем на 29 %, а время достижения максимальной концентрации (Tmax) увеличивается на 60 мин, однако степень абсорбции достоверно не изменяется (площадь под фармакокинетической кривой концентрация-время (АUC) снижается на 11 %).

Распределение

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

Метаболизм

Силденафил метаболизируется, главным образом, в печени под действием изофермента цитохрома СYP3A4 (основной путь) и изофермента цитохрома СYP2C9 (минорный путь). Основной циркулирующий активный метаболит, образующийся в результате N-деметилирования силденафила, подвергается дальнейшему метаболизму. Селективность действия этого метаболита в отношении ФДЭ сопоставима с таковой силденафила, а его активность в отношении ФДЭ5 in vitro составляет около 50 % активности силденафила. Концентрация метаболита в плазме крови здоровых добровольцев составляла около 40 % от концентрации силденафила. N-деметилгильный метаболит подвергается дальнейшему метаболизму; период его полувыведения (T_{1/2}) составляет около 4 час.

Выведение

Общий клиренс силденафила составляет 41 л/час, а конечный T_{1/2} - 3-5 час. После приема внутрь также как после внутривенного введения силденафил выводится в виде метаболитов, в основном, кишечником (около 80 % пероральной дозы) и, в меньшей степени, почками (около 13 % пероральной дозы).

Фармакокинетика у особых групп пациентов:

Пожилые пациенты

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

Нарушения функции почек

При легкой (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) и умеренной (клиренс креатинина 30-49 мл/мин) степени почечной недостаточности фармакокинетика силденафила после однократного приема внутрь 50 мг не изменяется. При тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин) клиренс силденафила снижается, что приводит к примерно двукратному увеличению площади под фармакокинетической кривой концентрация-время (АUC на 100%) и C_{max} (88%) по сравнению с таковыми показателями при нормальной функции почек у пациентов той же возрастной группы.

Нарушения функции печени

У пациентов с циррозом печени (стадии А и В по классификации Чайлд-Пью) клиренс силденафила снижается, что приводит к повышению АUC (84%) и C_{max} (47%) по сравнению с таковыми показателями при нормальной функции печени у пациентов той же возрастной группы. Фармакокинетика силденафила у больных с

тяжелыми нарушениями функции печени (стадия С по классификации Чайлд-Пью) не изучалась.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение нарушений эрекции, характеризующихся неспособностью к достижению или сохранению эрекции полового члена, достаточной для удовлетворительного полового акта. Силденафил эффективен только при наличии сексуальной стимуляции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к силденафилу или любому другому компоненту препарата. Применение у пациентов, получающих постоянно или с перерывами донаторы оксида азота, органические нитраты или нитриты в любых формах, поскольку силденафил усиливает гипотензивное действие нитратов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Применение у пациентов, для которых сексуальная активность нежелательна (например, с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как тяжелая сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия).

Артериальная гипотензия (артериальное давление менее 90/50 мм рт. ст.)

Хроническая почечная недостаточность тяжелой степени тяжести. Перенесенное в течение последних шести месяцев нарушение мозгового кровообращения или инфаркт миокарда.

Наследственные дегенеративные заболевания сетчатки, в том числе пигментный ретинит. Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Одновременный прием ритонавира.

Безопасность и эффективность силденафила при совместном применении с другими средствами лечения нарушений эрекции не изучалась, поэтому применение подобных комбинаций не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»).

По зарегистрированному показанию силденафил не предназначен для применения у детей до 18 лет.

По зарегистрированному показанию силденафил не предназначен для применения у женщин.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Артериальная гипертензия (АД > 170/100 мм рт. ст.).

Сердечная недостаточность.

Жизнеугрожающие аритмии.

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»). Пациенты с нарушениями развития передней неартеритной ишемической нейропатии зрительного нерва в анамнезе.

Заболевания, сопровождающиеся кровотечением. Обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Одновременный прием альфа-адреноблокаторов.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ

По зарегистрированному показанию препарат не предназначен для применения у женщин.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь

Рекомендуемая доза для большинства взрослых пациентов составляет 50 мг примерно за 1 час до сексуальной активности. С учетом эффективности и переносимости доза может быть увеличена до 100 мг или снижена до 25 мг. Максимальная рекомендуемая доза составляет 100 мг. Максимальная рекомендуемая кратность применения - один раз в сутки.

Нарушения функции почек

При легкой и среднетяжелой степени почечной недостаточности (КК 30-80 мл/мин) корректировка дозы не требуется.

Нарушения функции печени

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

Совместное применение с другими лекарственными средствами При совместном применении с ритонавиром максимальная разовая доза силденафила не должна превышать 25 мг, а кратность применения - 1 раз в 48 час (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). При совместном применении с ингибиторами изофермента цитохрома СYP3A4 (эритромицин, саквинавир, кетоназол, итраконазол) 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 α-адреноблокаторы, прием силденафила следует начинать только после достижения стабилизации гемодинамики у этих пациентов. Следует также рассмотреть целесообразность снижения начальной дозы силденафила (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Пожилые пациенты

Корректировка дозы силденафила не требуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Обычно побочные эффекты силденафила слабо или умеренно выражены и носят преходящий характер.

В исследованиях с применением фиксированной дозы показано, что частота некоторых нежелательных явлений повышается с увеличением дозы.

| Органы и системы органов | Побочные явления | Силденафил, % | Плацебо, % |
|--|--|---------------|------------|
| Наиболее частые побочные явления (> 1/10) | | | |
| Нервная система | Головная боль | 10,8 | 2,8 |
| Сердечно-сосудистая система | Вазодилатация («приливы» крови к коже лица) | 10,9 | 1,4 |
| Частые побочные явления (> 1/100 и < 1/10) | | | |
| Нервная система | Головокружение | 2,9 | 1,0 |
| Орган зрения | Изменение зрения (затуманенное зрение, изменение чувствительности к свету) | 2,5 | 0,4 |
| | Хроматопсия (легкая и преходящая, главным образом изменение восприятия оттенков цвета) | 1,1 | 0,03 |
| Сердечно-сосудистая система | Учащенное сердцебиение | 1,0 | 0,2 |
| Дыхательная система | Ринит (заложенность носа) | 2,1 | 0,3 |
| Пищеварительная система | Диспепсия | 3,0 | 0,4 |

При использовании препарата в дозах, превышавших рекомендуе

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ ООО «Озон»