

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

### ПОТЕНЦІАЛЕ

(POTENTIALE)

#### **Склад:**

*діюча речовина:* силденафілу цитрат;

1 таблетка містить силденафілу цитрату у перерахуванні на силденафіл – 50 мг або 100 мг;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, гіпромелоза, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, титану діоксид (Е 171), тальк, пропіленгліколь, поліетиленгліколь 6000 (макрогол 6000), індигокармін (Е 132).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки круглої форми, вкриті оболонкою, блакитного кольору (для дозування 50 мг) або синього кольору (для дозування 100 мг), верхня і нижня поверхні яких опуклі. На розламі при розгляданні під лупою видно ядро, оточене одним суцільним шаром.

**Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при еректильній дисфункції. Силденафіл. Код АТХ G04B E03.

#### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Механізм дії. Силденафіл є препаратом для перорального застосування, призначений для лікування еректильної дисфункції. При статевому збудженні препарат відновлює знижену еректильну функцію шляхом посилення притоку крові до пеніса.

Фізіологічний механізм, що зумовлює ерекцію, включає вивільнення оксиду азоту (NO) у кавернозних тілах під час статевого збудження. Вивільнений оксид азоту активує фермент гуанілатциклазу, що стимулює підвищення рівня циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) що, у свою чергу, викликає розслаблення гладенької мускулатури кавернозних тіл, сприяючи притоку крові.

Силденафіл є потужним та селективним інгібітором цГМФ-специфічної фосфодіестерази 5 (ФДЕ5) у кавернозних тілах, де ФДЕ5 відповідає за розпад цГМФ. Ефекти силденафілу на

ерекцію мають периферичний характер. Силденафіл не чинить безпосередньої релаксуючої дії на ізольовані кавернозні тіла людини, але потужно посилює розслаблюючу дію NO на дану тканину. При активації метаболічного шляху NO/цГМФ, що відбувається при сексуальній стимуляції, інгібування силденафілом ФДЕ5 призводить до підвищення рівня цГМФ у кавернозних тілах. Таким чином, для того, щоб силденафіл спричинив потрібний фармакологічний ефект, необхідне статеве збудження.

Вплив на фармакодинаміку. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що силденафіл є селективним до ФДЕ5, що бере активну участь у процесі ерекції. Ефект силденафілу на ФДЕ5 потужніший, ніж на інші відомі фосфодіестерази. Цей ефект у 10 раз потужніший, ніж ефект на ФДЕ6, що бере участь у процесах фотоперетворення у сітківці. При застосуванні максимальних рекомендованих доз селективність силденафілу до ФДЕ5 у 80 разів перевищує його селективність до ФДЕ1, у 700 разів вища, ніж до ФДЕ2, ФДЕ3, ФДЕ4, ФДЕ7, ФДЕ8, ФДЕ9, ФДЕ10 та ФДЕ11. Зокрема селективність силденафілу до ФДЕ5 у 4000 разів перевищує його селективність до ФДЕ3 – цГМФ-специфічної ізоформи фосфодіестерази, що бере участь у регуляції серцевої скоротливості.

#### Фармакокінетика.

Абсорбція. Силденафіл швидко абсорбується. Максимальні плазмові концентрації препарату досягаються протягом 30-120 хвилин (із медіаною 60 хвилин) після його перорального застосування натще. Середня абсолютна біодоступність після перорального застосування становить 41 % (з діапазоном значень від 25 % до 63 %). У рекомендованому діапазоні доз (від 25 до 100 мг) показники AUC та  $C_{max}$  силденафілу після його перорального застосування підвищуються пропорційно до дози.

При застосуванні силденафілу під час прийому їжі ступінь абсорбції знижується із середнім подовженням  $T_{max}$  до 60 хвилин і середнім зниженням  $C_{max}$  на 29 %.

Розподіл. Середній рівноважний об'єм розподілу ( $V_d$ ) становить 105 літрів, що свідчить про розподіл препарату у тканинах організму. Після однократного перорального застосування силденафілу в дозі 100 мг середня максимальна загальна плазмова концентрація силденафілу становить приблизно 440 нг/мл (коефіцієнт варіації становить 40 %). Оскільки зв'язування силденафілу та його головного N-десметил-метаболіту з білками плазми досягає 96 %, середня максимальна плазмова концентрація вільного силденафілу досягає 18 нг/мл (38 нмоль). Ступінь зв'язування з білками плазми крові не залежить від загальних концентрацій силденафілу.

У здорових добровольців, які застосовували силденафіл однократно в дозі 100 мг, через 90 хвилин в еякуляті визначалось менше 0,0002 % (в середньому 188 нг) застосованої дози.

Біотрансформація. Метаболізм силденафілу здійснюється головним чином з участю мікосомальних ізоферментів печінки CYP3A4 (головний шлях) та CYP2C9 (другорядний шлях). Головний циркулюючий метаболіт утворюється шляхом N-деметилування силденафілу. Селективність метаболіту по відношенню до ФДЕ5 співставна з селективністю силденафілу, а активність метаболіту відносно ФДЕ5 становить приблизно 50 % активності початкової речовини. Плазмові концентрації цього метаболіту становлять приблизно 40 % концентрацій силденафілу у плазмі крові. N-деметильований метаболіт зазнає подальшого метаболізму, а період його напіввиведення становить приблизно 4 години.

Елімінація. Загальний кліренс силденафілу становить 41 л/год, зумовлюючи період його напіввиведення тривалістю 3-5 годин. Як після перорального, так і після внутрішньовенного застосування екскреція силденафілу у вигляді метаболітів здійснюється головним чином із калом

(приблизно 80 % від введеної пероральної дози) та меншою мірою з сечею (приблизно 13 % введеної пероральної дози).

#### *Фармакокінетика в особливих груп пацієнтів.*

Пацієнти літнього віку. У здорових добровольців літнього віку (віком від 65 років) відзначалося зниження кліренсу силденафілу, що зумовлювало підвищення плазматичних концентрацій силденафілу та його активного N-деметильованого метаболіту приблизно на 90 % порівняно з відповідними концентраціями у здорових добровольців молодшого віку (18-45 років). У зв'язку з віковими відмінностями у зв'язуванні з білками плазми крові відповідне підвищення плазматичної концентрації вільного силденафілу становило приблизно 40 %.

Ниркова недостатність. У добровольців із порушеннями функції нирок легкого та помірного ступеня (кліренс креатиніну 30-80 мл/хв) фармакокінетика силденафілу залишалася незмінною після його однократного перорального застосування у дозі 50 мг. Середні AUC та  $C_{max}$  N-деметильованого метаболіту підвищувалися на 126 % та 73 % відповідно порівняно з такими показниками у добровольців такого ж віку без порушень функції нирок. Однак через високу індивідуальну варіабельність ці відмінності не були статистично значущими. У добровольців із тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв) кліренс силденафілу знижувався, що призводило до середніх підвищень AUC та  $C_{max}$  на 100 % та 88 % відповідно порівняно з добровольцями такого ж віку без порушень функції нирок. Крім того, значення AUC та  $C_{max}$  N-деметильованого метаболіту значуще підвищувалися на 79 % та 200 % відповідно.

Печінкова недостатність. У добровольців із цирозом печінки легкого та помірного ступеня (класів А та В за класифікацією Чайлда-П'ю) кліренс силденафілу знижувався, що призводило до підвищення AUC (84 %) та  $C_{max}$  (47 %) порівняно з добровольцями аналогічного віку без порушень функцій печінки. Фармакокінетика силденафілу у пацієнтів із порушеннями функцій печінки тяжкого ступеня не вивчалася.

#### **Клінічні характеристики.**

##### ***Показання.***

Препарат рекомендується застосовувати чоловікам з еректильною дисфункцією, яка визначається як нездатність досягти або підтримати ерекцію статевого члена, необхідну для успішного статевого акту.

Для ефективної дії препарату потрібне статеве збудження.

##### ***Протипоказання.***

- Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.
- Одночасне застосування із донорами оксиду азоту (такими як амілінітрил) або нітратами у будь-якій формі протипоказане, оскільки відомо, що силденафіл має вплив на шляхи метаболізму оксиду азоту/циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) та потенціює гіпотензивний ефект нітратів.
- Одночасне застосування інгібіторів ФДЕ5 (у тому числі силденафілу) зі стимуляторами гуанілатциклази, такими як ріоцигуат, протипоказане, оскільки може призвести до

симптоматичної гіпотензії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

– Стани, при яких не рекомендована статеві активність (наприклад, тяжкі серцево-судинні розлади, такі як нестабільна стенокардія та серцева недостатність тяжкого ступеня).

– Втрата зору на одне око внаслідок неартеріальної передньої ішемічної нейропатії зорового нерва, незалежно від того, пов'язана ця патологія із попереднім застосуванням інгібіторів ФДЕ5 чи ні.

– Наявність таких захворювань як порушення функції печінки тяжкого ступеня, артеріальна гіпотензія (артеріальний тиск нижче 90/50 мм. рт. ст.), нещодавно перенесений інсульт або інфаркт міокарда та відомі спадкові дегенеративні захворювання сітківки, такі як пігментний ретиніт (невелика кількість таких пацієнтів має генетичні розлади фосфодіестераз сітківки), оскільки безпека силденафілу не досліджувалася у таких підгрупах пацієнтів.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

*Ефекти інших лікарських засобів на силденафіл.*

Дослідження *in vitro*. Метаболізм силденафілу відбувається переважно з участю ізоформи 3A4 (головний шлях) та ізоформи 2C9 (другорядний шлях) цитохрому P450 (CYP). Тому інгібітори цих ізоферментів здатні знижувати кліренс силденафілу, а індуктори цих ізоферментів можуть підвищувати кліренс силденафілу.

Дослідження *in vivo*. Популяційний фармакокінетичний аналіз даних клінічних досліджень продемонстрував зменшення кліренсу силденафілу при його одночасному застосуванні з інгібіторами CYP3A4 (такими як кетоконазол, еритроміцин, циметидин). Хоча при одночасному застосуванні силденафілу та інгібіторів CYP3A4 зростання частоти побічних явищ не спостерігалось, слід розглянути можливість застосування початкової дози силденафілу 25 мг.

Одночасне застосування інгібітору ВІЛ-протеази ритонавіру, дуже потужного інгібітору P450 у стані рівноважної концентрації (500 мг 1 раз на добу) та силденафілу (разова доза 100 мг), призводило до підвищення  $C_{max}$  силденафілу на 300 % (у 4 рази) та підвищення плазмової AUC силденафілу на 1000 % (у 11 разів). Через 24 години плазмові рівні силденафілу все ще становили приблизно 200 нг/мл порівняно з рівнем приблизно 5 нг/мл, характерним для застосування силденафілу окремо, що відповідає значному впливу ритонавіру на широкий спектр субстратів P450. Силденафіл не впливає на фармакокінетику ритонавіру. З огляду на ці фармакокінетичні дані одночасне застосування силденафілу та ритонавіру не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»); у будь-якому випадку максимальна доза силденафілу за жодних обставин не має перевищувати 25 мг протягом 48 годин.

Одночасне застосування інгібітору ВІЛ-протеази саквінавіру, інгібітора CYP3A4, у дозі, що забезпечує рівноважну концентрацію (1200 мг тричі на добу) та силденафілу (100 мг разово) призводило до підвищення  $C_{max}$  силденафілу на 140 % та збільшення системної експозиції (AUC) силденафілу на 210 %. Не виявлено впливу силденафілу на фармакокінетику саквінавіру (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Передбачається, що більш потужні інгібітори CYP3A4, такі як кетоконазол та ітраконазол, будуть мати більш виражений вплив.

При застосуванні силденафілу (100 мг разово) та еритроміцину, помірного інгібітору CYP3A4, у рівноважному стані (500 мг двічі на добу протягом 5 днів) спостерігалось підвищення

системної експозиції силденафілу на 182 % (AUC). У здорових добровольців чоловічої статі не спостерігалось впливу азитроміцину (500 мг на добу протягом 3 діб) на AUC,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , константу швидкості елімінації та подальший період напіввиведення силденафілу або його головного циркулюючого метаболіту. Циметидин (інгібітор цитохрому P450 та неспецифічний інгібітор CYP3A4) у дозі 800 мг при одночасному застосуванні із силденафілом у дозі 50 мг у здорових добровольців призводив до підвищення плазмових концентрацій силденафілу на 56 %.

Грейпфрутовий сік є слабким інгібітором CYP3A4 у стінці кишечника і може спричинити помірне підвищення рівнів силденафілу у плазмі крові.

Однократне застосування антацидних засобів (магнію гідроксиду/алюмінію гідроксиду) не впливало на біодоступність силденафілу.

Хоча досліджень специфічної взаємодії з усіма лікарськими засобами не проводили, за даними популяційного фармакокінетичного аналізу фармакокінетика силденафілу не змінювалася при його одночасному застосуванні з лікарськими засобами, що належать до групи інгібіторів CYP2C9 (толбутамід, варфарин, фенітоїн), групи інгібіторів CYP2D6 (такі як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, трициклічні антидепресанти), групи тіазидних та тіазидоподібних діуретиків, петльових та калійзберігаючих діуретиків, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, антагоністів кальцію, антагоністів бета-адренорецепторів або індукторів метаболізму CYP450 (такі як рифампіцин, барбітурати).

У ході дослідження з участю здорових добровольців-чоловіків одночасне застосування антагоніста ендотеліну босентану (помірний індуктор CYP3A4, CYP2C9 та, можливо, CYP2C19) у рівноважному стані та силденафілу у рівноважному стані призводило до зниження AUC та  $C_{max}$  силденафілу. Тому одночасне застосування таких потужних індукторів CYP3A4 як рифампін може призводити до більш вираженого зниження концентрації силденафілу у плазмі крові.

Нікорандил являє собою гібрид активатора кальцієвих каналів та нітрату. Нітратний компонент зумовлює можливість його серйозної взаємодії з силденафілом.

*Вплив силденафілу на інші лікарські засоби.*

Дослідження *in vitro*. Силденафіл – слабкий інгібітор ізоформ 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 та 3A4 цитохрому P450 ( $IK_{50} > 150$  мкмоль). Оскільки пікові плазмові концентрації силденафілу дорівнюють приблизно 1 мкмоль, вплив препарату на кліренс субстратів цих ізоферментів малоімовірний.

Відсутні дані щодо взаємодії силденафілу та таких неспецифічних інгібіторів фосфодіестерази як теофілін та дипіридамон.

Дослідження *in vivo*. Оскільки відомо, що силденафіл має вплив на метаболізм оксиду азоту/циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), було встановлено, що цей препарат потенціює гіпотензивну дію нітратів, тому його одночасне застосування з донорами оксиду азоту або з нітратами у будь-якій формі протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Ріоцигуат. Доклінічні дослідження продемонстрували адитивний системний ефект зниження артеріального тиску при одночасному застосуванні інгібіторів ФДЕ5 з ріоцигуатом. Клінічні дослідження продемонстрували, що ріоцигуат посилює гіпотензивну дію інгібіторів ФДЕ5. У пацієнтів, які брали участь у дослідженні, не спостерігалось позитивного клінічного ефекту від одночасного застосування інгібіторів ФДЕ5 з ріоцигуатом. Протипоказане одночасне застосування ріоцигуату з інгібіторами ФДЕ5 (у тому числі силденафілом) (див. розділ

«Протипоказання»).

Одночасне застосування силденафілу та блокаторів альфа-адренорецепторів може призвести до розвитку симптоматичної гіпотензії у деяких схильних до цього пацієнтів. Така реакція найчастіше виникала протягом 4 годин після застосування силденафілу (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»). При одночасному застосуванні силденафілу та доксазозину у пацієнтів, стабілізація стану яких була досягнута при застосуванні доксазозину, іноді повідомлялося про розвиток симптоматичної ортостатичної гіпотензії. У цих повідомленнях йшлося про випадки запаморочення та стан перед непритомністю, але без синкопе.

Не спостерігалось жодних значущих взаємодій при одночасному застосуванні силденафілу (50 мг) і толбутаміду (250 мг) або варфарину (40 мг), що метаболізуються CYP2C9.

Силденафіл (50 мг) не призводив до подовження часу кровотечі, спричиненої застосуванням ацетилсаліцилової кислоти (150 мг).

Силденафіл (50 мг) не потенціював гіпотензивну дію алкоголю здорових добровольців при середніх максимальних рівнях етанолу в крові 80 мг/дл.

У пацієнтів, які застосовували силденафіл, не спостерігалось жодних відмінностей профілю побічних ефектів порівняно з плацебо при одночасному застосуванні таких класів гіпотензивних лікарських засобів як діуретики, блокатори бета-адренорецепторів, інгібітори АПФ, антагоністи ангіотензину II, антигіпертензивні лікарські засоби (судинорозширювальні та центральної дії), блокатори адренергічних нейронів, блокатори кальцієвих каналів та блокатори альфа-адренорецепторів.

Силденафіл у дозі 100 мг не впливав на фармакокінетичні показники інгібіторів ВІЛ-протеази, саквінавіру та ритонавіру, які є субстратами CYP3A4.

У здорових добровольців чоловічої статі застосування силденафілу у рівноважному стані призводило до підвищення AUC та  $C_{max}$  босентану.

### **Особливості застосування.**

До початку терапії слід зібрати медичний анамнез пацієнта та провести фізикальне обстеження для діагностики еректильної дисфункції та визначення її можливих причин.

*Фактори ризику серцево-судинних захворювань.* Оскільки статева активність супроводжується певним ризиком з боку серця, до початку будь-якого лікування еректильної дисфункції лікар має оцінити стан серцево-судинної системи пацієнта. Силденафіл чинить судинорозширювальну дію, що проявляється легким та короточасним зниженням артеріального тиску (див. розділ «Фармакодинаміка»). До призначення силденафілу лікар має ретельно зважити, чи може такий ефект несприятливо впливати на пацієнтів із певними основними захворюваннями, особливо у комбінації зі статевою активністю. До пацієнтів із підвищеною чутливістю до вазодилататорів належать пацієнти з обструкцією вивідного тракту лівого шлуночка (наприклад стеноз аорти, гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія) або пацієнти з рідкісним синдромом мультисистемної атрофії, одним із проявів якої є тяжке порушення регуляції артеріального тиску з боку вегетативної нервової системи.

Силденафіл потенціює гіпотензивний ефект нітратів (див. розділ «Протипоказання»).

У постмаркетинговому періоді повідомлялося про тяжкі побічні реакції з боку серцево-судинної системи, включаючи інфаркт міокарда, нестабільну стенокардію, РСС (раптову серцеву смерть), шлуночкову аритмію, цереброваскулярні крововиливи, транзиторну ішемічну атаку, артеріальну гіпертензію та артеріальну гіпотензію, які за часом збігалися із застосуванням силденафілу. У більшості пацієнтів, але не у всіх, існували фактори ризику серцево-судинних захворювань. Багато таких побічних реакцій спостерігалось під час або одразу після статевого акту, і лише кілька трапилося невдовзі після застосування препарату без статевої активності. Тому неможливо визначити, чи пов'язаний розвиток таких побічних реакцій безпосередньо з факторами ризику, чи їх розвиток зумовлений іншими чинниками.

*Пріяпізм.* Засоби для лікування еректильної дисфункції, у тому числі й силденафіл, слід призначати з обережністю пацієнтам з анатомічними деформаціями пеніса (такими як ангуляція, кавернозний фіброз або хвороба Пейроні), або пацієнтам зі станами, що сприяють розвитку пріяпізму (такими як серпоподібноклітинна анемія, множинна міелома або лейкоземія).

Після виходу препарату на ринок повідомлялося про випадки подовженої ерекції та пріяпізму. Якщо ерекція триває більш ніж 4 години, пацієнтам слід негайно звернутися за медичною допомогою. У разі відсутності негайного лікування пріяпізм може призвести до пошкодження тканин пеніса та до стійкої втрати потенції.

*Одночасне застосування з іншими інгібіторами ФДЕ5 або іншими препаратами для лікування еректильної дисфункції.* Безпека та ефективність одночасного застосування силденафілу з іншими інгібіторами ФДЕ5 або іншими препаратами для лікування гіпертензії легеневої артерії, які містять силденафіл (наприклад Ревацио), або з іншими препаратами для лікування еректильної дисфункції не вивчалися, тому застосування таких комбінацій не рекомендоване.

*Вплив на зір.* Спонтанні повідомлення про виникнення дефектів зору надходили асоційовано із застосуванням силденафілу та інших інгібіторів ФДЕ5 (див. розділ «Побічні реакції»). Про випадки неартеріальної передньої ішемічної нейропатії зорового нерва, що є рідкісним станом, надходили спонтанні повідомлення та повідомлялося у наглядовому дослідженні асоційовано із застосуванням силденафілу та інших інгібіторів ФДЕ5 (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтів слід попередити, що у разі раптового порушення зору застосовування препарату слід припинити та негайно звернутися до лікаря (див. розділ «Протипоказання»).

*Одночасне застосування з ритонавіром.* Одночасне застосування силденафілу та ритонавіру не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

*Одночасне застосування з блокаторами  $\alpha$ -адренорецепторів.* Пацієнтам, які застосовують блокатори  $\alpha$ -адренорецепторів, застосовувати силденафіл слід з обережністю, оскільки така комбінація може призвести до симптоматичної гіпотензії у деяких схильних до цього пацієнтів. Симптоматична гіпотензія зазвичай виникає протягом 4 годин після застосування силденафілу. З метою мінімізації можливого розвитку постуральної гіпотензії у пацієнтів, які застосовують блокатори  $\alpha$ -адренорецепторів, їх стан потрібно стабілізувати за допомогою блокаторів  $\alpha$ -адренорецепторів до початку застосовування силденафілу. Також слід розглянути можливість застосування початкової дози 25 мг (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Крім того, слід проінформувати пацієнтів, як діяти у разі появи симптомів постуральної гіпотензії.

*Вплив на кровотечі.* Дослідження тромбоцитів людини продемонстрували, що *in vitro* силденафіл потенціює антиагрегаційні ефекти натрію нітропрусиду. Немає жодної інформації щодо безпеки застосування силденафілу пацієнтами із порушеннями згортання крові або

гострою пептичною виразкою. Таким чином, застосування силденафілу пацієнтам цієї групи можливе лише після ретельної оцінки співвідношення користі та ризиків.

Після застосування дози 100 мг здоровими добровольцями не спостерігалось впливу на морфологію або рухомість сперматозоїдів (див. розділ «Фармакодинаміка»).

*Втрата слуху.* Лікарям слід порадити пацієнтам припинити застосування інгібіторів ФДЕ5, включаючи препарат Потенціале, та негайно звернутися за медичною допомогою у разі раптового зниження чи втрати слуху. Про ці явища, які також можуть супроводжуватися дзвоном у вухах та запамороченням, повідомлялося з асоціацією у часі із застосуванням інгібіторів ФДЕ5, включаючи силденафіл. Визначити, пов'язані ці явища безпосередньо із застосуванням інгібіторів ФДЕ5 чи з іншими факторами, неможливо.

*Одночасне застосування із гіпотензивними препаратами.* Силденафіл чинить системну судинорозширювальну дію та може в подальшому знижувати артеріальний тиск у пацієнтів, які застосовують гіпотензивні лікарські засоби. В окремому дослідженні лікарської взаємодії одночасне застосування амлодипіну (5 мг або 10 мг) та силденафілу (100 мг) перорально спостерігалось середнє додаткове зниження систолічного тиску на 8 мм рт. ст. та діастолічного – на 7 мм рт. ст.

*Захворювання, що передаються статевим шляхом.* Застосування препарату не захищає від захворювань, що передаються статевим шляхом. Слід проінструктувати пацієнтів щодо необхідних запобіжних заходів для захисту від захворювань, що передаються статевим шляхом, включаючи вірус імунодефіциту людини.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Препарат не призначений для застосування жінкам.

### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.***

Досліджень впливу препарату на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами не проводили.

Оскільки у ході клінічних досліджень застосування силденафілу повідомлялося про випадки запаморочення та порушення з боку органів зору, перед тим як сідати за кермо транспортного засобу або працювати з механізмами, пацієнтам необхідно з'ясувати, якою є їхня індивідуальна реакція на застосування препарату.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Препарат застосовувати перорально.

*Дорослі.* Рекомендована доза препарату становить 50 мг, застосовувати у разі необхідності приблизно за 1 годину до статевої активності. Залежно від ефективності та переносимості препарату дозу можна збільшити до 100 мг або знизити до 25 мг\*. Максимальна рекомендована



доза становить 100 мг. Частота застосування максимально рекомендованої дози препарату становить 1 раз на добу. При застосуванні препарату під час прийому їжі дія препарату може наставати пізніше, ніж при його застосуванні натще.

*Пацієнти літнього віку.* Необхідність у корекції дози пацієнтам літнього віку ( $\geq 65$  років) відсутня.

*Пацієнти із нирковою недостатністю.* Пацієнтам із нирковою недостатністю легкого та помірного ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 30-80 мл/хв) рекомендована доза препарату є аналогічною дозі, вказаній вище у розділі «Дорослі».

Оскільки у пацієнтів з нирковою недостатністю тяжкого ступеня (кліренс креатиніну  $< 30$  мл/хв) кліренс силденафілу знижений, слід розглянути можливість застосування дози препарату 25 мг\*. Залежно від ефективності та переносимості препарату дозу можна збільшити до 50 мг та 100 мг.

*Пацієнти з печінковою недостатністю.* Оскільки у пацієнтів із печінковою недостатністю (наприклад цирозом) кліренс силденафілу знижений, рекомендована доза препарату становить 25 мг\*. Залежно від ефективності та переносимості препарату дозу можна збільшити до 50 мг та 100 мг.

*Пацієнти, які застосовують інші лікарські засоби.* Якщо пацієнти одночасно застосовують інгібітори СYP3A4 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), слід розглянути можливість застосування початкової дози 25 мг\* (за винятком ритонавіру, застосування якого одночасно із силденафілом не рекомендується, див. розділ «Особливості застосування»).

З метою мінімізації можливого розвитку постуральної гіпотензії у пацієнтів, які застосовують блокатори  $\alpha$ -адренорецепторів, їх стан потрібно стабілізувати за допомогою блокаторів  $\alpha$ -адренорецепторів до початку застосування силденафілу. Також слід розглянути можливість застосування початкової дози 25 мг\* (див. розділ «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

\* При призначенні силденафілу у дозі 25 мг застосовувати препарат у відповідному дозуванні або лікарській формі.

## ***Діти.***

Препарат не показаний до застосування особам віком до 18 років.

## ***Передозування.***

У ході клінічних дослідженнях з участю добровольців під час застосування разової дози силденафілу до 800 мг побічні реакції були подібними до тих, що спостерігалися при застосуванні силденафілу у нижчих дозах, але виникали частіше та були тяжчими. Застосування силденафілу у дозі 200 мг не призводило до підвищення ефективності, але спричиняло зростання кількості випадків розвитку побічних реакцій (головного болю, припливів, запаморочення, диспепсії, закладеності носа, порушень з боку органів зору).

У випадку передозування при необхідності слід вдаватися до звичайних підтримуючих заходів. Пришвидшення кліренсу силденафілу при гемодіалізі мало ймовірно внаслідок високого ступеня зв'язування препарату з білками плазми крові та відсутності елімінації силденафілу із сечею.

### ***Побічні реакції.***

*Інфекційні та інвазивні захворювання:* риніт.

*З боку імунної системи:* гіперчутливість.

*З боку нервової системи:* головний біль, запаморочення, сонливість, гіпестезія, інсульт, транзиторна ішемічна атака, судоми\*, рецидиви судом\*, синкопе, атаксія, невралгія, нейропатія, парестезія, тремор, вертиго, депресія, безсоння, аномальні сновидіння, зниження рефлексів.

*З боку органів зору:* порушення сприйняття кольору\*\*, розлади зору, затьмарення зору, розлади слізозовиділення\*\*\*, біль в очах, фотофобія, фотопсія, гіперемія очей, яскравість зору, кон'юнктивіт, неартеріальна передня ішемічна нейропатія зорового нерва\*, оклюзія судин сітківки\*, ретинальний крововилив, артеріосклеротична ретинопатія, порушення з боку сітківки, глаукома, дефекти поля зору, диплопія, зниження гостроти зору, міопія, астенопія, плаваючі помутніння склистого тіла, порушення з боку райдужної оболонки, мідріаз, поява сяючих кругів навколо джерела світла (гало) у полі зору, набряк очей, припухлість очей, порушення з боку очей, гіперемія кон'юнктиви, подразнення очей, аномальні відчуття в очах, набряк повік, знебарвлення склери.

*З боку органів слуху та вестибулярного апарату:* запаморочення, дзвін у вухах, глухота.

*З боку серцево-судинної системи:* тахікардія, посилене серцебиття, РСС (раптова серцева смерть)\*, інфаркт міокарда, шлуночкова аритмія\*, фібриляція передсердь, нестабільна стенокардія, припливи, припливи жару, гіпертензія, гіпотензія, стенокардія, АВ-блокада, мігрень, постуральна гіпотензія, ішемія міокарда, тромбоз судин головного мозку, раптова зупинка серця, порушення результатів на ЕКГ, кардіоміопатія.

*З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:* закладеність носа, носова кровотеча, закладеність придаткових пазух носа, відчуття стиснення у горлі, набряк слизової оболонки носа, сухість у носі, бронхіальна астма, диспное, ларингіт, фарингіт, синусит, бронхіт, посилене слизовиділення, посилення кашлю.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* нудота, диспепсія, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, блювання, біль у верхній частині живота, сухість у роті, гіпестезія ротової порожнини, глосит, коліт, дисфагія, гастрит, гастроентерит, езофагіт, стоматит, порушення результатів печінкових проб, ректальна кровотеча, гінгівіт.

*З боку шкіри та підшкірних тканин:* висипання, синдром Стівенса-Джонсона\*, токсичний епідермальний некроліз\*, кропив'янка, герпес, свербіж, пітливість, виразки шкіри, контактний дерматит, ексфоліативний дерматит.

*З боку скелетно-м'язової та сполучної тканини:* міалгія, біль у кінцівках, артрит, артроз, розрив сухожилля, теносиновіт, біль у кістках, міастенія, синовіт.

*З боку нирок та сечовивідних шляхів:* гематурія, цистит, ніктурія, підвищена частота сечовипускань, нетримання сечі.

*З боку статевих органів та молочних залоз:* кровотеча зі статевого члена, пріапізм\*, гематоспермія, подовжена ерекція, збільшення молочних залоз, порушення еякуляції, набряк статевих органів, аноргазмія.

*З боку крові та лімфатичної системи:* анемія, лейкопенія.

*З боку обміну речовин та харчування:* спрага, набряк, подагра, нестабільний (лабільний) цукровий діабет, гіперглікемія, периферичні набряки, гіперурикемія, гіпоглікемія, гіпернатріємія.

*Загальні розлади та порушення у місці введення:* біль у грудях, підвищена втомлюваність, відчуття жару, подразнення, набряк обличчя, реакції фоточутливості, шок, астенія, біль, раптове падіння, біль у животі, випадкові травми.

*Специфічні відчуття:* раптове зниження чи втрата слуху, біль у вухах, крововилив у око, катаракта, сухість в очах.

*Обстеження:* підвищена частота серцевих скорочень.

\* Повідомлялося лише під час дослідження після виходу препарату на ринок.

\*\* Порушення сприйняття кольору: хлоропсія, хроматопсія, ціанопсія, еритропсія, ксантопсія.

\*\*\* Порушення слюзовиділення: сухість в очах, порушення слюзовиділення та підвищення слюзовиділення.

#### Досвід застосування після виходу на ринок.

*Серцево-судинні та цереброваскулярні явища.* Повідомлялося про серйозні серцево-судинні, цереброваскулярні та судинні явища, включаючи цереброваскулярну кровотечу, субарахноїдальну та внутрішньоцеребральну кровотечу, легенеvu кровотечу, що були пов'язані у часі із застосуванням препарату. Більшість пацієнтів, але не всі, мали існуючі фактори серцево-судинного ризику. Повідомлялося, що багато з цих явищ виникли під час або одразу після статевої активності та декілька явищ виникли одразу під час застосування препарату без статевої активності. Інші явища виникли протягом наступних годин або днів після застосування препарату та статевої активності. Неможливо встановити, мають ці явища прямий зв'язок із застосуванням препарату, зі статевою активністю, із наявними факторами ризику чи із комбінацією цих факторів, або з іншими факторами.

*Кровоносна та лімфатична системи:* вазооклюзивний криз. У невеликому завчасно припиненому дослідженні застосування препарату Ревацио (силденафіл) для пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією, вторинною щодо серпоподібноклітинної анемії, при застосуванні силденафілу про розвиток вазооклюзивних кризів, що потребували госпіталізації, повідомлялося частіше, ніж при застосовуванні плацебо. Клінічне значення цієї інформації для пацієнтів, які застосовують препарат Потенціале з метою лікування еректильної дисфункції, є невідомим.

*Нервова система:* тривожність, транзиторна глобальна амнезія.

*Специфічні відчуття.*

Органи слуху. Повідомлялося про випадки раптового зниження чи втрати слуху, пов'язані у часі з застосуванням силденафілу. У деяких випадках повідомлялося про наявність медичних станів та інших факторів, що могли відіграти роль у розвитку побічних реакцій з боку слуху. У багатьох випадках інформація щодо подальшого медичного спостереження відсутня. Визначити, пов'язані ці явища безпосередньо із застосуванням силденафілу, з наявними факторами ризику втрати слуху, з комбінацією цих факторів чи з іншими факторами, неможливо.

Органи зору. Тимчасова втрата зору, почервоніння очей, печіння в очах, підвищення внутрішньоочного тиску, набряк сітківки, судинні захворювання сітківки чи кровотеча, відшарування склистого тіла.

Повідомлялося про випадки неартеріальної передньої ішемічної нейропатії зорового нерва, що є причиною зниження зору, включаючи постійну втрату зору, які були пов'язані у часі з застосуванням інгібіторів ФДЕ5, включаючи препарат Потенціале. Багато з пацієнтів, але не всі, мали наявні анатомічні або судинні фактори ризику розвитку неартеріальної передньої ішемічної нейропатії зорового нерва, включаючи (але необов'язково обмежуючись) такі: низьке співвідношення діаметра екскавації та диску зорового нерва (застійний диск зорового нерва), вік більше ніж 50 років, гіпертензія, захворювання коронарних артерій, гіперліпідемія та паління. Неможливо визначити, пов'язані ці явища безпосередньо із застосуванням інгібіторів ФДЕ5 чи з наявними анатомічними або судинними факторами ризику, чи з комбінацією цих всіх факторів, чи з іншими факторами.

Звітування про підозрювані побічні реакції. Звітування про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити безперервний моніторинг співвідношення користі і ризику, пов'язаних із застосуванням цього лікарського засобу. Лікарям слід звітувати про будь-яку підозру на побічні реакції відповідно до вимог законодавства.

**Термін придатності.** 3 роки.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

#### **Упаковка.**

По 2 таблетки у блістері; по 1 або по 2 блістери у пачці з картону;

по 1 таблетці у блістері; по 1 або по 2, або по 4 блістери у пачці з картону.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

ПрАТ «Технолог».

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

20300, Україна, Черкаська обл., місто Умань, вулиця Стара прорізна, будинок 8.

**ИНСТРУКЦИЯ**

**по медицинскому применению лекарственного средства**

**ПОТЕНЦИАЛЕ**

**(POTENTIALE)**

**Состав:**

*действующее вещество:* силденафила цитрат;

1 таблетка содержит силденафила цитрата в пересчете на силденафил – 50 мг или 100 мг;

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, гипромеллоза, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, титана диоксид (Е 171), тальк, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль 6000 (макрогол 6000), индигокармин (Е 132).

**Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки круглой формы, покрытые оболочкой, голубого цвета (для дозирования 50 мг) или синего цвета (для дозирования 100 мг), верхняя и нижняя поверхности которых выпуклые. На разломе при рассматривании под лупой видно ядро, окруженное одним сплошным слоем.

**Фармакотерапевтическая группа.** Средства, что применяются при эректильной дисфункции. Силденафил. Код АТХ G04В E03.

**Фармакологические свойства.**

## Фармакодинамика.

Механизм действия. Силденафил является препаратом для перорального применения, предназначенный для лечения эректильной дисфункции. При половом возбуждении препарат восстанавливает пониженную эректильную функцию путем усиления притока крови к пенису.

Физиологический механизм, что обуславливает эрекцию, включает высвобождение оксида азота (NO) в кавернозных телах во время полового возбуждения. Освободившийся оксид азота активирует фермент гуанилатциклазу, что стимулирует повышение уровня циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) что, в свою очередь, вызывает расслабление гладкой мускулатуры кавернозных тел, способствуя притоку крови.

Силденафил является мощным и селективным ингибитором цГМФ-специфической фосфодиэстеразы 5 (ФДЭ5) в кавернозных телах, где ФДЭ5 отвечает за распад цГМФ. Эффекты силденафила на эрекцию имеют периферический характер. Силденафил не оказывает непосредственного релаксирующего действия на изолированные кавернозные тела человека, но мощно усиливает расслабляющее действие NO на эту ткань. При активации метаболического пути NO/цГМФ, что происходит при половой стимуляции, ингибирования силденафилом ФДЭ5 приводит к повышению уровня цГМФ в кавернозных телах. Таким образом, для того, чтобы силденафил вызвал необходимый фармакологический эффект, необходимо половое возбуждение.

Влияние на фармакодинамику. Исследования *in vitro* продемонстрировали, что силденафил является селективным до ФДЭ5, который активно участвует в процессе эрекции. Эффект силденафила на ФДЭ5 сильнее, чем на другие известные фосфодиэстеразы. Этот эффект в 10 раз мощнее, чем эффект на ФДЭ6, который принимает участие в процессах фотопреобразования в сетчатке. При применении максимальных рекомендованных доз селективность силденафила к ФДЭ5 в 80 раз превышает его селективность к ФДЭ1, в 700 раз выше, чем к ФДЭ2, ФДЭ3, ФДЭ4, ФДЭ7, ФДЭ8, ФДЭ9, ФДЭ10 и ФДЭ11. В частности селективность силденафила к ФДЭ5 в 4000 раз превышает его селективность к ФДЭ3 – цГМФ-специфической изоформы фосфодиэстеразы, что участвует в регуляции сердечной сократимости.

## Фармакокинетика.

Абсорбция. Силденафил быстро абсорбируется. Максимальные плазменные концентрации препарата достигаются в течение 30-120 минут (с медианой 60 минут) после его перорального применения натощак. Средняя абсолютная биодоступность после перорального применения составляет 41 % (с диапазоном значений от 25 % до 63 %). В рекомендуемом диапазоне доз (от 25 до 100 мг) показатели AUC и  $C_{\max}$  силденафила после его перорального применения повышаются пропорционально дозе.

При применении силденафила во время еды степень абсорбции снижается со средним удлинением  $T_{\max}$  до 60 минут и средним снижением  $C_{\max}$  на 29 %.

Распределение. Средний равновесный объем распределения ( $V_d$ ) составляет 105 литров, что свидетельствует о распределении препарата в тканях организма. После однократного перорального применения силденафила в дозе 100 мг средняя максимальная общая плазменная концентрация силденафила составляет примерно 440 нг/мл (коэффициент вариации составляет 40 %). Поскольку связывание силденафила и его главного N-десметил-метаболита с белками плазмы достигает 96 %, средняя максимальная плазменная концентрация свободного силденафила достигает 18 нг/мл (38 нмоль). Степень связывания с

белками плазмы крови не зависит от общих концентраций силденафила.

У здоровых добровольцев, которые применяли силденафил однократно в дозе 100 мг, через 90 минут в эякуляте определялось меньше 0,0002 % (в среднем 188нг) применяемой дозы.

**Биотрансформация.** Метаболизм силденафила осуществляется главным образом при участии микросомальных изоферментов печени CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (второстепенный путь). Главный циркулирующий метаболит образуется путем N-деметилирования силденафила. Селективность метаболита в отношении ФДЭ5 сопоставима с селективностью силденафила, а активность метаболита в отношении ФДЭ5 составляет примерно 50 % активности исходного вещества. Плазменные концентрации этого метаболита составляют примерно 40 % от концентрации силденафила в плазме крови. N-деметилированный метаболит подвергается дальнейшему метаболизму, а период его полувыведения составляет приблизительно 4 часа.

**Элиминация.** Общий клиренс силденафила составляет 41 л/ч, обуславливая период его полувыведения продолжительностью 3-5 часов. Как после перорального, так и после внутривенного применения экскреция силденафила в виде метаболитов осуществляется главным образом с калом (примерно 80 % введенной пероральной дозы) и в меньшей степени с мочой (примерно 13 % введенной пероральной дозы).

*Фармакокинетика в особенных группах пациентов.*

**Пациенты пожилого возраста.** У здоровых добровольцев пожилого возраста (от 65 лет) отмечалось снижение клиренса силденафила, что приводило к повышению плазменных концентраций силденафила и его активного N-деметилированного метаболита примерно на 90 % по сравнению с соответствующими концентрациями в здоровых добровольцев младшего возраста (18-45 лет). В связи с возрастными различиями в связывании с белками плазмы крови соответствующее повышение плазменной концентрации свободного силденафила составляло примерно 40 %.

**Почечная недостаточность.** У добровольцев с нарушениями функции почек легкой и средней степени (клиренс креатинина 30-80 мл/мин) фармакокинетика силденафила оставалась неизменной после его однократного перорального применения в дозе 50 мг. Средние AUC и  $C_{max}$  N-деметилированного метаболита повышались на 126 % и 73 % соответственно по сравнению с такими показателями у добровольцев такого же возраста без нарушений функции почек. Однако из-за высокой индивидуальной вариабельности эти различия не были статистически значимыми. У добровольцев с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин) клиренс силденафила снижался, что приводило к средним повышениям AUC и  $C_{max}$  на 100 % и 88 % соответственно по сравнению с добровольцами такого же возраста без нарушений функции почек. Кроме того, значение AUC и  $C_{max}$  N-деметилированного метаболита значительно повышались на 79 % и 200 % соответственно.

**Печеночная недостаточность.** У добровольцев с циррозом печени легкой и умеренной степени (классов А и В по классификации Чайлда-Пью) клиренс силденафила снижался, что приводило к повышению AUC (84 %) и  $C_{max}$  (47 %) по сравнению с добровольцами аналогичного возраста без нарушений функций печени. Фармакокинетика силденафила у пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени не изучалась.

**Клинические характеристики.**

## **Показания.**

Препарат рекомендуется применять мужчинам с эректильной дисфункцией, которая определяется как неспособность достигнуть или поддержать эрекцию полового члена, необходимую для успешного полового акта.

Для эффективного действия препарата необходимо половое возбуждение.

## **Противопоказания.**

- Повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ препарата.
- Одновременное применение с донорами окиси азота (такими как амилнитрит) или нитратами в любой форме противопоказано, поскольку известно, что силденафил имеет влияние на пути метаболизма окиси азота/циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и потенцирует гипотензивный эффект нитратов.
- Одновременное применение ингибиторов ФДЭ5 (в том числе силденафила) со стимуляторами гуанилатциклазы, такими как риоцигуат, противопоказано, поскольку может привести к симптоматической гипотензии (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).
- Состояния, при которых не рекомендована половая активность (например, тяжелые сердечно-сосудистые расстройства, такие как нестабильная стенокардия и сердечная недостаточность тяжелой степени).
- Потеря зрения на один глаз вследствие неартериальной передней ишемической нейропатии зрительного нерва, независимо от того, связана ли эта патология с предыдущим применением ингибиторов ФДЭ5 или нет.
- Наличие таких заболеваний как нарушение функции печени тяжелой степени, артериальная гипотензия (артериальное давление ниже 90/50 мм. рт. ст.), недавно перенесенный инсульт или инфаркт миокарда и известные наследственные дегенеративные заболевания сетчатки, такие как пигментный ретинит (небольшое количество таких пациентов имеют генетические расстройства фосфоэстераз сетчатки), поскольку безопасность силденафила не исследовалась в таких подгруппах пациентов.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.**

*Эффекты других лекарственных средств на силденафил.*

Исследования *in vitro*. Метаболизм силденафила происходит преимущественно при участии изоформы 3A4 (основной путь) и изоформы 2C9 (второстепенный путь) цитохрома P450 (CYP). Поэтому ингибиторы этих изоферментов способны снижать клиренс силденафила, а индукторы этих изоферментов могут повышать клиренс силденафила.

Исследования *in vivo*. Популяционный фармакокинетический анализ данных клинических



исследований продемонстрировал снижение клиренса силденафила при его одновременном применении с ингибиторами CYP3A4 (такими как кетоконазол, эритромицин, циметидин). Хотя при одновременном применении силденафила и ингибиторов CYP3A4 роста частоты побочных явлений не наблюдалось, следует рассмотреть возможность применения начальной дозы силденафила 25 мг.

Одновременное применение ингибитора ВИЧ-протеазы ритонавира, очень мощного ингибитора P450, в состоянии равновесной концентрации (500 мг 1 раз в сутки) и силденафила (разовая доза 100 мг), приводило к повышению  $C_{\max}$  силденафила на 300 % (в 4 раза) и повышения плазменной AUC силденафила на 1000 % (в 11 раз). Через 24 часа плазменные уровни силденафила все еще составляли примерно 200 нг/мл по сравнению с уровнем примерно 5 нг/мл, характерным для применения силденафила отдельно, что соответствует значительному влиянию ритонавира на широкий спектр субстратов P450. Силденафил не влияет на фармакокинетику ритонавира. Учитывая эти фармакокинетические данные одновременное применение силденафила и ритонавира не рекомендуется (см. раздел «Особенности применения»); в любом случае максимальная доза силденафила при любых обстоятельствах не должна превышать 25 мг в течение 48 часов.

Одновременное применение ингибиторов ВИЧ-протеазы саквинавира, ингибитора CYP3A4, в дозе, что обеспечивает равновесную концентрацию (1 200 мг трижды в сутки) и силденафила (100 мг однократно) приводило к повышению  $C_{\max}$  силденафила на 140 % и увеличение системной экспозиции (AUC) силденафила на 210 %. Не выявлено влияние силденафила на фармакокинетику саквинавира (см. раздел «Способ применения и дозы»). Предполагается, что более мощные ингибиторы CYP3A4, такие как кетоконазол и итраконазол, будут иметь более выраженное влияние.

При применении силденафила (100 мг однократно) и эритромицина, умеренного ингибитора CYP3A4, в равновесном состоянии (500 мг дважды в сутки в течение 5 дней) наблюдалось повышение системной экспозиции силденафила на 182 % (AUC). У здоровых добровольцев мужского пола не наблюдалось влияния азитромицина (500 мг в сутки в течение 3 дней) на AUC,  $C_{\max}$ ,  $T_{\max}$ , константу скорости элиминации и последующий период полувыведения силденафила или его основного циркулирующего метаболита. Циметидин (ингибитор цитохрома P450 и неспецифический ингибитор CYP3A4) в дозе 800 мг при одновременном применении с силденафилом в дозе 50 мг у здоровых добровольцев приводил к повышению плазменных концентраций силденафила на 56 %.

Грейпфрутовый сок является слабым ингибитором CYP3A4 в стенке кишечника и может вызвать умеренное повышение уровней силденафила в плазме крови.

Однократное применение антацидных средств (магния гидроксида/алюминия гидроксида) не влияло на биодоступность силденафила.

Хотя исследований специфического взаимодействия со всеми лекарственными средствами не проводилось, по данным популяционного фармакокинетического анализа фармакокинетика силденафила не изменялась при его одновременном применении с лекарственными средствами, которые принадлежат к группе ингибиторов CYP2C9 (толбутамид, варфарин, фенитоин), группы ингибиторов CYP2D6 (таких как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты), группы тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, петлевых и калийсохраняющих диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов кальция, антагонистов бета-адренорецепторов или индукторов метаболизма CYP450 (таких как рифампицин, барбитураты).

В ходе исследования при участии здоровых добровольцев-мужчин одновременное применение антагониста эндотелина босентана (умеренный индуктор CYP3A4, CYP2C9 и, возможно, CYP2C19) в равновесном состоянии и силденафила в равновесном состоянии приводило к снижению AUC и  $C_{max}$  силденафила. Поэтому одновременное применение таких мощных индукторов CYP3A4 как рифампин может приводить к более выраженному снижению концентрации силденафила в плазме крови.

Никорандил представляет собой гибрид активатора кальциевых каналов и нитрата. Нитратный компонент обуславливает возможность его серьезного взаимодействия с силденафилом.

*Влияние силденафила на другие лекарственные средства.*

Исследования *in vitro*. Силденафил – слабый ингибитор изоформ 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 цитохрома P450 ( $IK_{50} > 150$  мкмоль). Поскольку пиковые плазменные концентрации силденафила равны примерно 1 мкмоль, влияние препарата на клиренс субстратов этих изоферментов маловероятен.

Отсутствуют данные о взаимодействии силденафила и таких неспецифических ингибиторов фосфодиэстеразы, как теofilлин и дипиридамол.

Исследования *in vivo*. Поскольку известно, что силденафил влияет на метаболизм оксида азота/циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), было установлено, что этот препарат потенцирует гипотензивное действие нитратов, поэтому его одновременное применение с донорами оксида азота или нитратами в любой форме противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Риоцигуат. Доклинические исследования продемонстрировали аддитивный системный эффект снижения артериального давления, при одновременном применении ингибиторов ФДЭ5 с риоцигуатом. Клинические исследования продемонстрировали, что риоцигуат усиливает гипотензивное действие ингибиторов ФДЭ5. У пациентов, которые принимали участие в исследовании, не наблюдалось позитивного клинического эффекта от одновременного применения ингибиторов ФДЭ5 с риоцигуатом. Противопоказано одновременное применение риоцигуата с ингибиторами ФДЭ5 (в том числе силденафилом) (см. раздел «Противопоказания»).

Одновременное применение силденафила и блокаторов альфа-адренорецепторов может привести к развитию симптоматической гипотензии у некоторых склонных к этому пациентов. Такая реакция чаще всего возникала в течение 4 часов после применения силденафила (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особенности применения»). При одновременном применении силденафила и доксазозина у пациентов, стабилизация состояния которых была достигнута при применении доксазозина, иногда сообщалось о развитии симптоматической ортостатической гипотензии. В этих сообщениях говорилось о случаях головокружения и предобморочного состояния, но без синкопе.

Не наблюдалось никаких значимых взаимодействий при одновременном применении силденафила (50 мг) и толбутамида (250 мг) или варфарина (40 мг), которые метаболизируются CYP2C9.

Силденафил (50 мг) не приводил к удлинению времени кровотечения, вызванного применением ацетилсалициловой кислоты (150 мг).

Силденафил (50 мг) не потенцировал гипотензивное действие алкоголя у здоровых

добровольцев при средних максимальных уровнях этанола в крови 80 мг/дл.

У пациентов, принимавших силденафил, не наблюдалось никаких различий профиля побочных эффектов по сравнению с плацебо при одновременном применении этих классов гипотензивных лекарственных средств как диуретики, блокаторы бета-адренорецепторов, ингибиторы АПФ, антагонисты ангиотензина II, антигипертензивные лекарственные средства (сосудорасширяющие и центрального действия), блокаторы адренергических нейронов, блокаторы кальциевых каналов и блокаторы альфа-адренорецепторов.

Силденафил в дозе 100 мг не влиял на фармакокинетические показатели ингибиторов ВИЧ-протеазы, саквинавира и ритонавира, которые являются субстратами CYP3A4.

У здоровых добровольцев мужского пола применение силденафила в равновесном состоянии приводило к повышению AUC и  $C_{max}$  босентана.

### **Особенности применения.**

До начала терапии следует собрать медицинский анамнез пациента и провести физикальное обследование для диагностики эректильной дисфункции и определение ее возможных причин.

*Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.* Поскольку половая активность сопровождается определенным риском со стороны сердца, к началу какого-либо лечения эректильной дисфункции врач должен оценить состояние сердечно-сосудистой системы пациента. Силденафил оказывает сосудорасширяющее действие, что проявляется легким и кратковременным снижением артериального давления (см. раздел «Фармакодинамика»). До назначения силденафила врач должен тщательно взвесить, может ли такой эффект неблагоприятно влиять на пациентов с определенными основными заболеваниями, особенно в комбинации с половой активностью. К пациентам с повышенной чувствительностью к вазодилататорам принадлежат пациенты с обструкцией выводного тракта левого желудочка (например стеноз аорты, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия) или пациенты с редкостным синдромом мультисистемной атрофии, одним с проявлений которой есть тяжелое нарушение регуляции артериального давления со стороны вегетативной нервной системы.

Силденафил потенцирует гипотензивный эффект нитратов (см. раздел «Противопоказания»).

В постмаркетинговом периоде сообщалось о тяжелых побочных реакциях со стороны сердечно-сосудистой системы, включая инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию, (ВСС) внезапную сердечную смерть, желудочковую аритмию, цереброваскулярные кровоизлияния, транзиторную ишемическую атаку, артериальную гипертензию и артериальную гипотензию, которые по времени совпадали с применением силденафила. У большинства пациентов, но не у всех, существовали факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Много таких побочных реакций наблюдалось во время или сразу после полового акта, и лишь несколько случилось вскоре после применения препарата без половой активности. Поэтому невозможно определить, связано ли развитие таких побочных реакций непосредственно с факторами риска, или их развитие обусловлено другими факторами.

*Приапизм.* Средства для лечения эректильной дисфункции, в том числе и силденафил, следует назначать с осторожностью пациентам с анатомическими деформациями пениса (такими как ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони), или пациентам с состояниями, которые способствуют развитию приапизма (такими как серповидноклеточная анемия, множественная

миелома или лейкоз).

После выхода препарата на рынок сообщалось о случаях удлиненной эрекции и приапизму. Если эрекция длится более 4 часов, пациентам следует немедленно обратиться за медицинской помощью. При отсутствии немедленного лечения приапизм может привести к повреждению тканей пениса и к устойчивой потере потенции.

*Одновременное применение с другими ингибиторами ФДЭ5 или другими препаратами для лечения эректильной дисфункции.* Безопасность и эффективность одновременного применения силденафила с другими ингибиторами ФДЭ5 или другими препаратами для лечения гипертензии легочной артерии, содержащих силденафил (например Ревацио), или с другими препаратами для лечения эректильной дисфункции не изучались, поэтому применение таких комбинаций не рекомендуется.

*Влияние на зрение.* Спонтанные сообщения о возникновении дефектов зрения поступали ассоциировано с применением силденафила и других ингибиторов ФДЭ5 (см. раздел «Побочные реакции»). О случаях неартериальной передней ишемической нейропатии зрительного нерва, что является редким состоянием, поступали спонтанные сообщения и сообщалось в наблюдательном исследовании ассоциировано с применением силденафила и других ингибиторов ФДЭ5 (см. раздел «Побочные реакции»). Пациентов следует предупредить, что в случае внезапного нарушения зрения применение препарата следует прекратить и немедленно обратиться к врачу (см. раздел «Противопоказания»).

*Одновременное применение с ритонавиром.* Одновременное применение силденафила и ритонавира не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

*Одновременное применение с блокаторами  $\alpha$ -адренорецепторов.* Пациентам, которые принимают блокаторы  $\alpha$ -адренорецепторов, применять силденафил следует с осторожностью, поскольку такая комбинация может привести к симптоматической гипотензии в некоторых случаях до этого пациентов. Симптоматическая гипотензия обычно возникает на протяжении 4 часов после применения силденафила. С целью минимизации возможного развития постуральной гипотензии у пациентов, которые применяют блокаторы  $\alpha$ -адренорецепторов, их состояние необходимо стабилизировать при помощи блокаторов  $\alpha$ -адренорецепторов до начала применения силденафила. Также следует рассмотреть возможность применения начальной дозы 25 мг (см. раздел «Способ применения и дозы»). Кроме того, следует проинформировать пациентов как действовать в случае появления симптомов постуральной гипотензии.

*Влияние на кровотечения.* Исследования тромбоцитов человека продемонстрировали, что *in vitro* силденафил потенцирует антиагрегационные эффекты натрия нитропрусида. Нет никакой информации о безопасности применения силденафила пациентам с нарушениями свертывания крови или с острой пептической язвой. Таким образом, применения силденафила пациентам этой группы возможно только после тщательной оценки соотношения пользы и рисков.

После применения дозы 100 мг здоровыми добровольцами не наблюдалось влияния на морфологию или подвижность сперматозоидов (см. раздел «Фармакодинамика»).

*Потеря слуха.* Врачам следует посоветовать пациентам прекратить применение ингибиторов ФДЭ5, включая препарат Потенциал, и немедленно обратиться за медицинской помощью в случае внезапного снижения или потери слуха. Об этих явлениях, которые также могут сопровождаться звоном в ушах и головокружением, сообщалось с ассоциацией во времени с применением ингибиторов ФДЭ5, включая силденафил. Определить, являются ли эти явления

связанными непосредственно с применением ингибиторов ФДЭ5 или с другими факторами, невозможно.

*Одновременное применение с гипотензивными препаратами.* Силденафил оказывает системное сосудорасширяющее действие и может в дальнейшем снижать артериальное давление у пациентов, которые применяют гипотензивные лекарственные средства. В отдельном исследовании лекарственного взаимодействия одновременное применение амлодипина (5 мг или 10 мг) и силденафила (100 мг) перорально наблюдалось среднее дополнительное снижение систолического давления на 8 мм рт. ст. и диастолического – на 7 мм рт. ст.

*Заболевания, которые передаются половым путем.* Применение препарата не защищает от заболеваний, которые передаются половым путем. Следует проинструктировать пациентов о необходимых мерах предосторожности для защиты от заболеваний, передающихся половым путем, включая вирус иммунодефицита человека.

### ***Применение в период беременности или кормления грудью.***

Препарат не предназначен для применения женщинам.

### ***Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.***

Исследований влияния препарата на способность управлять транспортными средствами или работать с другими механизмами не проводили.

Поскольку в ходе клинических исследований применения силденафила сообщалось о случаях головокружения и нарушения со стороны органов зрения, перед тем как садиться за руль транспортного средства или работать с механизмами, пациентам необходимо выяснить, какая их индивидуальная реакция на применение препарата.

### ***Способ применения и дозы.***

Препарат применять перорально.

*Взрослые.* Рекомендованная доза препарата составляет 50 мг, принимать при необходимости приблизительно за 1 час до сексуальной активности. В зависимости от эффективности и переносимости препарата дозу можно увеличить до 100 мг или снизить до 25 мг\*. Максимальная рекомендованная доза составляет 100 мг. Частота применения максимальной рекомендованной дозы препарата составляет 1 раз в сутки. При применении препарата во время приема пищи действие препарата может наступить позже, чем при его применении натощак.

*Пациенты пожилого возраста.* Необходимость в коррекции дозы пациентам пожилого возраста ( $\geq 65$  лет) отсутствует.

*Пациенты с почечной недостаточностью.* Пациентам с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-80 мл/мин) рекомендованная доза препарата аналогична дозе, указанной в разделе «Взрослые».

Поскольку у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина < 30 мл/мин) клиренс силденафила сниженный, следует рассмотреть возможность применения дозы препарата 25 мг\*. В зависимости от эффективности и переносимости препарата дозу можно увеличить до 50 мг и 100 мг.

*Пациенты с печеночной недостаточностью.* Поскольку у пациентов с печеночной недостаточностью (например циррозом) клиренс силденафила сниженный, рекомендованная доза препарата составляет 25 мг\*. В зависимости от эффективности и переносимости препарата дозу можно увеличить до 50 мг и 100 мг.

*Пациенты, которые применяют другие лекарственные средства.* Если пациенты одновременно применяют ингибиторы СYP3A4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»), следует рассмотреть возможность применения начальной дозы 25 мг\* (за исключением ритонавира, применение которого одновременно с силденафилом не рекомендуется, см. раздел «Особенности применения»).

С целью минимизации возможного развития постуральной гипотензии у пациентов, применяющих блокаторы  $\alpha$ -адренорецепторов, их состояние необходимо стабилизировать с помощью блокаторов  $\alpha$ -адренорецепторов до начала применения силденафила. Также следует рассмотреть возможность применения начальной дозы 25 мг\* (см. раздел «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

\* При назначении силденафила в дозе 25 мг применять препарат соответствующей дозировки или лекарственной формы.

## ***Дети.***

Препарат не показан к применению лицам до 18 лет.

## ***Передозировка.***

В ходе клинических исследований при участии добровольцев во время применения разовой дозы силденафила до 800 мг побочные реакции были схожи с теми, что наблюдались при применении силденафила в более низких дозах, но возникали чаще и были более тяжелыми.

Применение силденафила в дозе 200 мг не приводило к повышению эффективности, но вызывало рост количества случаев развития побочных реакций (головной боли, приливов, головокружения, диспепсии, заложенности носа, нарушения со стороны органов зрения).

В случае передозировки при необходимости, следует прибегать к обычным поддерживающим мероприятиям.

Ускорение клиренса силденафила при гемодиализе маловероятное вследствие высокой

степени связывания препарата с белками плазмы крови и отсутствия элиминации силденафила с мочой.

### ***Побочные реакции.***

*Инфекционные и инвазивные заболевания:* ринит.

*Со стороны иммунной системы:* гиперчувствительность.

*Со стороны нервной системы:* головная боль, головокружение, сонливость, гипестезия, инсульт, транзиторная ишемическая атака, судороги\*, рецидивы судорог\*, синкопе, атаксия, невралгия, нейропатия, парестезия, тремор, вертиго, депрессия, бессонница, anomальные сновидения, снижение рефлексов.

*Со стороны органов зрения:* нарушение восприятия цвета\*\*, расстройства зрения, помутнение зрения, расстройства слезоотделения\*\*\*, боль в глазах, фотофобия, фотопсия, гиперемия глаз, яркость зрения, конъюнктивит, неартериальная передняя ишемическая нейропатия зрительного нерва\*, окклюзия сосудов сетчатки\*, ретинальное кровоизлияние, артериосклеротическая ретинопатия, нарушения со стороны сетчатки, глаукома, дефекты поля зрения, диплопия, снижение остроты зрения, миопия, астигматизм, плавающие помутнения стекловидного тела, нарушения со стороны радужной оболочки, мидриаз, появление сияющих кругов вокруг источника света (гало) в поле зрения, отек глаз, припухлость глаз, нарушения со стороны глаз, гиперемия конъюнктивы, раздражение глаз, anomальные ощущения в глазах, отеки век, обесцвечивание склеры.

*Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата:* головокружение, звон в ушах, глухота.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* тахикардия, усиленное сердцебиение, (ВСС) внезапная сердечная смерть\*, инфаркт миокарда, желудочковая аритмия\*, фибрилляция предсердий, нестабильная стенокардия, приливы, приливы жара, гипертензия, гипотензия, стенокардия, АВ-блокада, мигрень, постуральная гипотензия, ишемия миокарда, тромбоз сосудов головного мозга, внезапная остановка сердца, нарушение результатов на ЭКГ, кардиомиопатия.

*Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* заложенность носа, носовое кровотечение, заложенность придаточных пазух носа, ощущение сжатия в горле, отек слизистой оболочки носа, сухость в носу, бронхиальная астма, диспноэ, ларингит, фарингит, синусит, бронхит, усиление слюноотделения, усиление кашля.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* тошнота, диспепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рвота, боль в верхней части живота, сухость во рту, гипестезия ротовой полости, глосит, колит, дисфагия, гастрит, гастроэнтерит, эзофагит, стоматит, нарушение результатов печеночных проб, ректальное кровотечение, гингивит.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* высыпания, синдром Стивенса-Джонсона\*, токсичный эпидермальный некролиз\*, крапивница, герпес, зуд, потливость, язвы кожи, контактный дерматит, эксфолиативный дерматит.

*Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* миалгия, боль в конечностях, артрит, артроз, разрыв сухожилий, теносиновит, боль в костях, миастения, синовит.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей:* гематурия, цистит, никтурия, повышенная частота мочеиспусканий, недержание мочи.

*Со стороны половых органов и молочных желез:* кровотечение из полового члена, приапизм\*, гематоспермия, удлинённая эрекция, увеличение молочных желез, нарушение эякуляции, отек половых органов, аноргазмия.

*Со стороны крови и лимфатической системы:* анемия, лейкопения.

*Со стороны обмена веществ и питания:* жажда, отек, подагра, нестабильный (лабильный) сахарный диабет, гипергликемия, периферические отеки, гиперурикемия, гипогликемия, гипернатриемия.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* боль в груди, повышенная утомляемость, ощущение жара, раздражение, отек лица, реакции фоточувствительности, шок, астения, боль, внезапное падение, боль в животе, случайные травмы.

*Специфические ощущения:* внезапное снижение или потеря слуха, боль в ушах, кровоизлияние в глаз, катаракта, сухость в глазах.

*Обследование:* повышенная частота сердечных сокращений.

\* Сообщалось только во время исследования после выхода препарата на рынок.

\*\* Нарушения восприятия цвета: хлоропсия, хроматопсия, цианопсия, эритропсия, ксантопсия.

\*\*\* Нарушение слезоотделения: сухость в глазах, нарушение слезоотделения и повышение слезоотделения.

#### Опыт применения после выхода на рынок.

*Сердечно-сосудистые и цереброваскулярные явления.* Сообщалось о серьезных сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и сосудистых явлениях, включая цереброваскулярное кровотечение, субарахноидальное и внутричерепное кровотечение, легочное кровотечение, которые были связаны во времени с применением препарата. Большинство пациентов, но не все, имели существующие факторы сердечнососудистого риска. Сообщалось, что многие из этих явлений возникли во время или сразу после половой активности и несколько явлений возникли сразу во время применения препарату без половой активности. Другие явления возникли в течение следующих часов или дней после применения препарата и половой активности. Невозможно установить, имеют эти явления прямую связь с применением препарата, с половой активностью, с имеющимися факторами риска или с комбинацией этих факторов, или с другими факторами.

*Кровеносная и лимфатическая системы:* вазооклюзивный криз. В небольшом заблаговременно прекращенном исследовании применения препарата Ревацио (силденафил) для пациентов с легочной артериальной гипертензией, вторичной к серповидноклеточной анемии, при применении силденафила о развитии вазооклюзивных кризов, требующих госпитализации, сообщалось чаще, чем при применении плацебо. Клиническое значение этой информации для пациентов, применяющих препарат Потенциале с целью лечения эректильной дисфункции, неизвестно.

*Нервная система:* тревожность, транзиторная глобальная амнезия.



### *Специфические ощущения.*

Органы слуха. Сообщалось о случаях внезапного снижения или потери слуха, связанные во времени с применением силденафила. В некоторых случаях сообщалось о наличии медицинских состояний и других факторов, которые могли сыграть роль в развитии побочных реакций со стороны слуха. Во многих случаях информация о дальнейшем медицинском наблюдении отсутствует. Определить, связаны эти явления непосредственно с применением силденафила, с имеющимися факторами риска потери слуха, с комбинацией этих факторов или с другими факторами, невозможно.

Органы зрения. Временная потеря зрения, покраснение глаз, жжение в глазах, повышение внутриглазного давления, отека сетчатки, сосудистые заболевания сетчатки или кровоотечение, отслоение стекловидного тела.

Сообщалось о случаях неартериальной передней ишемической нейропатии зрительного нерва, что является причиной снижения зрения, включая постоянную потерю зрения, которые были связаны во времени с применением ингибиторов ФДЭ5, включая препарат Потенциале. Многие из пациентов, но не все, имели анатомические или сосудистые факторы риска развития неартериальной передней ишемической нейропатии зрительного нерва, включая (но необязательно ограничиваясь) такие: низкое соотношение диаметра экскавации и диска зрительного нерва (застойный диск зрительного нерва), возраст старше 50 лет, гипертензия, заболевания коронарных артерий, гиперлипидемия и курение. Невозможно определить, связаны эти явления непосредственно с применением ингибиторов ФДЭ5 или с имеющимися анатомическими или сосудистыми факторами риска, или с комбинацией этих всех факторов, или с другими факторами.

Отчеты о подозреваемых побочных реакциях. Отчеты о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства имеют большое значение. Это дает возможность проводить непрерывный мониторинг соотношения пользы и риска, связанных с применением этого лекарственного средства. Врачам следует отчитываться о каком-либо подозрении на побочные реакции в соответствии с требованиями законодательства.

**Срок годности.** 3 года.

### **Условия хранения.**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка.**

По 2 таблетки в блистере; по 1 или по 2 блистера в пачке из картона;

по 1 таблетке в блистере; по 1 или по 2, или по 4 блистера в пачке из картона.

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.**

ЧАО «Технолог».

**Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.**

20300, Украина, Черкасская обл., город Умань, улица Старая прорезная, дом 8.