

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Визарсин Ку-таб, 50 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Визарсин Ку-таб, 100 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: силденафил.

Визарсин Ку-таб, 50 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Каждая таблетка содержит 50 мг силденафила.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: аспартам (0,75 мг), сахароза (0,0145 мг) (см. разделы 4.3., 4.4.).

Визарсин Ку-таб, 100 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Каждая таблетка содержит 100 мг силденафила.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: аспартам (1,5 мг), сахароза (0,029 мг) (см. разделы 4.3., 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, диспергируемые в полости рта.

Визарсин Ку-таб, 50 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета с мятным запахом. Допускается наличие темных вкраплений.

Визарсин Ку-таб, 100 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета с мятным запахом. Допускается наличие темных вкраплений.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

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

Силденафил эффективен только при сексуальной стимуляции.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

Препарат Визарсин Ку-таб, таблетки, диспергируемые в полости рта, может применяться пациентами, которые испытывают трудности при проглатывании таблетки, в качестве альтернативы препаратам силденафила в лекарственных формах: таблетки и таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

При приеме препарата Визарсин Ку-таб с жирной пищей действие препарата может развиваться позже, чем при его приеме натощак.

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 – 1 раз в сутки.

При необходимости приема силденафила в дозе 25 мг рекомендовано применение силденафила в лекарственной форме таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

При почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина (КК) 30-80 мл/мин) коррекция дозы не требуется, при почечной недостаточности тяжелой степени (КК < 30 мл/мин) дозу силденафила следует снизить до 25 мг.

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Одновременное применение с другими лекарственными средствами

Одновременное применение с ритонавиром не рекомендуется. В любом случае максимальная доза силденафила не должна превышать 25 мг, а кратность применения – 1 раз в течение 48 часов (см. раздел 4.5.).

При одновременном применении с ингибиторами изофермента CYP3A4 (эритромицин, саквинавир, кетоконазол, итраконазол) начальная доза препарата Визарсин Ку-таб должна составлять 25 мг (см. раздел 4.5.).

Чтобы свести к минимуму риск развития ортостатической гипотензии у пациентов, принимающих альфа-адреноблокаторы, прием препарата Визарсин Ку-таб следует начинать только после достижения стабильной гемодинамики у этих пациентов. Следует также рассмотреть целесообразность снижения начальной дозы силденафила (см. разделы 4.4. и 4.5.).

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы препарата Визарсин Ку-таб не требуется.

Дети

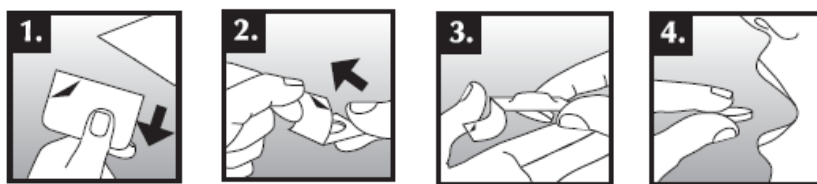
Препарат Визарсин Ку-таб противопоказан у детей в возрасте до 18 лет по показанию «Лечение нарушений эрекции, характеризующихся неспособностью к достижению или сохранению эрекции полового члена, достаточной для удовлетворительного полового акта» (см. раздел 4.3.).

Способ применения

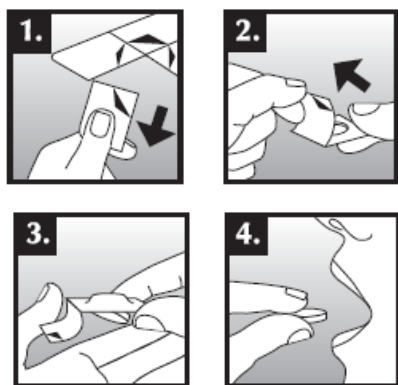
Таблетки, диспергируемые в полости рта, хрупкие, поэтому их не следует выдавливать через фольгу упаковки, т. к. они могут сломаться. Не следует брать таблетку мокрыми руками, т. к. таблетка может начать растворяться.

Извлечь таблетку следующим образом:

Блистер, содержащий 1 таблетку



Блистер, содержащий 4 таблетки



1. Согнуть блистер по линии разрыва.
2. Вскрыть блистер, осторожно потянув за край фольги.
3. Осторожно извлечь таблетку.
4. Затем таблетку следует немедленно положить на язык и держать во рту в течение нескольких секунд до полного растворения, затем можно запить жидкостью.

Не следует смешивать таблетку во рту с пищей.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к силденафилу и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Применение у пациентов, получающих постоянно или с перерывами донаторы оксида азота (NO), органические нитраты или нитриты в любых формах, поскольку силденафил усиливает гипотензивное действие нитратов (см. раздел 4.5.).

- Одновременное применение ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ5), включая силденафил, со стимуляторами гуанилатциклазы, такими как риоцигуат, противопоказано, т. к. это может приводить к симптоматической гипотензии (см. раздел 4.5.).
- Безопасность и эффективность препарата Визарсин Ку-таб при одновременном применении с другими лекарственными средствами для лечения нарушений эрекции не изучались, поэтому применение подобных комбинаций противопоказано (см. раздел 4.4.).
- Печеночная недостаточность тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью).
- Одновременный прием ритонавира.
- Тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (тяжелая сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, перенесенные в последние 6 месяцев инсульт или инфаркт миокарда, жизнеугрожающие аритмии, артериальная гипертензия (артериальное давление (АД) $> 170/100$ мм рт. ст.) или артериальная гипотензия (АД $< 90/50$ мм рт. ст.)) (см. раздел 4.4.).
- Пациенты с эпизодами развития неартериитной передней ишемической нейропатии зрительного нерва (НПИИЗН) с потерей зрения в одном глазу.
- Наследственный пигментный ретинит (см. раздел 4.4.).
- По зарегистрированному показанию препарат Визарсин Ку-таб не предназначен для применения у детей до 18 лет.
- По зарегистрированному показанию препарат Визарсин Ку-таб не предназначен для применения у женщин.
- Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или дефицитом сахаразы-изомальтазы не следует принимать данный препарат.
- Препарат Визарсин Ку-таб содержит аспартам, который является источником фенилаланина. Может оказаться вредным для пациентов с фенилкетонурией.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Анатомическая деформация полового члена (ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони) (см. раздел 4.4.), заболевания, предрасполагающие к развитию приапизма (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкоз, тромбоцитемия) (см. раздел 4.4.), заболевания, сопровождающиеся кровотечением, язвенная болезнь желудка и

двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, нарушения функции печени, почечная недостаточность тяжелой степени ($КК < 30$ мл/мин), пациенты с эпизодом развития НПИНЗН в анамнезе (см. раздел 4.4.), одновременный прием альфа-адреноблокаторов.

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 применяться с осторожностью у пациентов с анатомической деформацией полового члена (ангуляция, кавернозный фиброз, болезнь Пейрони) или у пациентов с факторами риска развития приапизма (серповидноклеточная анемия, множественная миелома, лейкомия) (см. раздел 4.4.).

Во время пострегистрационных исследований сообщалось о случаях развития длительной эрекции и приапизма. В случае сохранения эрекции более 4 часов следует немедленно обратиться за медицинской помощью. Если терапия приапизма не была проведена немедленно, это может привести к повреждению тканей полового члена и необратимой утрате потенции. Препараты, предназначенные для лечения нарушений эрекции, не следует применять мужчинам, для которых сексуальная активность нежелательна.

Сексуальная активность представляет определенный риск при наличии заболеваний сердца, поэтому перед началом любой терапии по поводу нарушений эрекции врачу следует направить пациента на обследование состояния сердечно-сосудистой системы. Сексуальная активность нежелательна у пациентов с сердечной недостаточностью, нестабильной стенокардией, перенесенным в последние 6 месяцев инфарктом миокарда или инсультом, жизнеугрожающими аритмиями, артериальной гипертензией ($АД > 170/100$ мм рт. ст.) или артериальной гипотензией ($АД < 90/50$ мм рт. ст.). Прием силденафила у таких пациентов противопоказан (см. раздел 4.3.). В клинических исследованиях показано отсутствие различий в частоте развития инфаркта миокарда (1,1 на 100 человек в год) или частоте смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (0,3 на 100 человек в год) у пациентов, получавших силденафил, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

Сердечно-сосудистые осложнения

В ходе пострегистрационного применения силденафила для лечения эректильной дисфункции сообщалось о таких нежелательных явлениях, как тяжелые сердечно-сосудистые осложнения (в т. ч. инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, внезапная сердечная смерть, желудочковая аритмия, геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака, гипертензия и гипотензия), которые имели временную связь с применением силденафила. Большинство этих пациентов, но не все из них, имели факторы

риска сердечно-сосудистых осложнений. Многие из указанных нежелательных явлений наблюдались вскоре после сексуальной активности, и некоторые из них отмечались после приема силденафила без последующей сексуальной активности. Не представляется возможным установить наличие прямой связи между отмечавшимися нежелательными явлениями и указанными или иными факторами.

Артериальная гипотензия

Силденафил оказывает системное вазодилатирующее действие, приводящее к преходящему снижению АД, что не является клинически значимым явлением и не приводит к каким-либо последствиям у большинства пациентов. Тем не менее, до назначения препарата Визарсин Ку-таб врач должен тщательно оценить риск возможных нежелательных проявлений вазодилатирующего действия у пациентов с сопутствующими заболеваниями, особенно на фоне сексуальной активности.

Повышенная восприимчивость к вазодилататорам наблюдается у пациентов с обструкцией выходного тракта левого желудочка (стеноз аорты, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), а также с редко встречающимся синдромом множественной системной атрофии, проявляющимся тяжелым нарушением регуляции АД со стороны вегетативной нервной системы.

Поскольку одновременное применение силденафила и альфа-адреноблокаторов может привести к симптоматической артериальной гипотензии у отдельных чувствительных пациентов, препарат Визарсин Ку-таб следует с осторожностью применять пациентам, принимающим альфа-адреноблокаторы (см. раздел 4.5.). Чтобы свести к минимуму риск развития ортостатической гипотензии у пациентов, принимающих альфа-адреноблокаторы, прием препарата Визарсин Ку-таб следует начинать только после достижения стабилизации показателей гемодинамики у этих пациентов. Следует также рассмотреть целесообразность снижения начальной дозы препарата Визарсин Ку-таб (см. раздел 4.2.). Врач должен проинформировать пациентов о том, какие действия следует предпринять в случае появления симптомов ортостатической гипотензии.

Зрительные нарушения

В редких случаях во время пострегистрационного применения всех ингибиторов ФДЭ5, в том числе силденафила, сообщали о НПИНЗН – редком заболевании и причине снижения или потери зрения. У большинства из этих пациентов были факторы риска, в частности снижение отношения диаметров экскавации и диска зрительного нерва («застойный диск»), возраст старше 50 лет, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (ИБС), гиперлипидемия и курение. В обсервационном исследовании оценивали, связано ли недавнее применение препаратов класса ингибиторов ФДЭ5 с острым началом

НПИНЗН. Результаты указывают на приблизительно двукратное повышение риска развития НПИНЗН в пределах 5 периодов полувыведения ($T_{1/2}$) после применения ингибитора ФДЭ5. Согласно опубликованным литературным данным, годовая частота возникновения НПИНЗН составляет 2,5-11,8 случаев на 100 000 мужчин в возрасте ≥ 50 лет в общей популяции. Следует рекомендовать пациентам в случае внезапной потери зрения прекратить терапию силденафилом и немедленно проконсультироваться с врачом. Лица, у которых уже был случай НПИНЗН, имеют повышенный риск рецидива НПИНЗН. Поэтому врачу следует обсудить данный риск с такими пациентами, а также обсудить с ними потенциальный шанс неблагоприятного воздействия ингибиторов ФДЭ5. Ингибиторы ФДЭ5, в том числе силденафил, у таких пациентов следует применять с осторожностью и только в ситуациях, когда ожидаемая польза превышает риск. У пациентов с эпизодами развития НПИНЗН с потерей зрения на один глаз прием силденафила противопоказан (см. раздел 4.3.).

У небольшого числа пациентов с наследственным пигментным ретинитом имеются генетически детерминированные нарушения функций фосфодиэстераз сетчатки глаза. Сведения о безопасности применения силденафила у пациентов с пигментным ретинитом отсутствуют, поэтому у таких пациентов не следует применять силденафил (см. раздел 4.3.).

Нарушения слуха

В некоторых пострегистрационных исследованиях сообщается о случаях внезапного ухудшения или потери слуха, связанных с применением всех ингибиторов ФДЭ5, включая силденафил. Большинство этих пациентов имели факторы риска внезапного ухудшения или потери слуха. Причинно-следственной связи между применением ингибиторов ФДЭ5 и внезапным ухудшением слуха или потерей слуха не установлено. В случае внезапного ухудшения слуха или потери слуха на фоне приема препарата Визарсин Ку-таб следует немедленно проконсультироваться с врачом.

Кровотечения

Силденафил усиливает антиагрегантный эффект нитропруссид натрия, донатора NO, на тромбоциты человека в условиях *in vitro*. Данные о безопасности применения силденафила у пациентов со склонностью к кровоточивости или обострением язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки отсутствуют, поэтому препарат Визарсин Ку-таб у таких пациентов следует применять с осторожностью (см. раздел 4.4.). Частота носовых кровотечений у пациентов с легочной гипертензией, связанной с диффузными заболеваниями соединительной ткани, была выше (силденафил 12,9 %, плацебо 0 %), чем у пациентов с первичной легочной гипертензией (силденафил 3,0 %, плацебо 2,4 %). У пациентов, получавших силденафил в сочетании с антагонистом витамина К, частота

носовых кровотечений была выше (8,8 %), чем у пациентов, не принимавших антагонист витамина К (1,7 %).

Одновременное применение с другими средствами для лечения нарушений эрекции

Безопасность и эффективность препарата Визарсин Ку-таб одновременно с другими ингибиторами ФДЭ5 или другими препаратами для лечения легочной гипертензии, содержащими силденафил или другими средствами лечения нарушений эрекции не изучались, поэтому применение подобных комбинаций не рекомендуется (см. раздел 4.3.).

Вспомогательные вещества

Аспартам

Препарат Визарсин Ку-таб содержит аспартам, который является источником фенилаланина. Может оказаться вредным для пациентов с фенилкетонурией.

Сахароза

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или дефицитом сахаразы-изомальтазы не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику силденафила

Метаболизм силденафила происходит в основном под действием изоферментов CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9, поэтому ингибиторы этих изоферментов могут уменьшить клиренс силденафила, а индукторы, соответственно, увеличить клиренс силденафила. Отмечено снижение клиренса силденафила при одновременном применении ингибиторов изофермента CYP3A4 (кетоконазол, эритромицин, циметидин). Циметидин (800 мг), неспецифический ингибитор изофермента CYP3A4, при одновременном приеме с силденафилом (50 мг) вызывает повышение концентрации силденафила в плазме крови на 56 %. Однократный прием 100 мг силденафила одновременно с эритромицином (500 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней), умеренным ингибитором изофермента CYP3A4, на фоне достижения постоянной концентрации эритромицина в плазме крови приводит к увеличению площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) силденафила на 182 %. При одновременном приеме силденафила (однократно 100 мг) и саквинавира (1200 мг 3 раза в сутки), ингибитора вируса иммунодефицита человека (ВИЧ)-протеазы и изофермента CYP3A4, на фоне достижения постоянной концентрации саквинавира в плазме крови максимальная концентрация (C_{max}) силденафила повышалась на 140 %, а AUC увеличивалась на 210 %. Силденафил не оказывает влияния на фармакокинетику саквинавира. Более мощные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие

как кетоконазол и итраконазол, могут вызывать и более выраженные изменения фармакокинетики силденафила.

Одновременное применение силденафила (однократно 100 мг) и ритонавира (по 500 мг 2 раза в сутки), ингибитора ВИЧ-протеазы и мощного ингибитора системы цитохрома P450, на фоне достижения постоянной концентрации ритонавира в плазме крови приводит к увеличению $C_{\max}$ силденафила на 300 % (в 4 раза), а AUC на 1000 % (в 11 раз). Через 24 часа концентрация силденафила в плазме крови составляет около 200 нг/мл (после однократного применения одного силденафила – 5 нг/мл). Это согласуется с эффектом ритонавира на широкий диапазон субстратов системы цитохрома P450. Силденафил не влияет на фармакокинетику ритонавира. Учитывая эти данные, одновременный прием ритонавира и силденафила не рекомендуется. В любом случае максимальная доза силденафила ни при каких обстоятельствах не должна превышать 25 мг в течение 48 часов.

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

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

В исследованиях с участием здоровых добровольцев при одновременном применении антагониста эндотелиновых рецепторов, бозентана (умеренный индуктор изоферментов CYP3A4, CYP2C9 и, возможно, CYP2C19) в равновесной концентрации (125 мг 2 раза в сутки) и силденафила в равновесной концентрации (80 мг 3 раза в сутки) отмечалось снижение AUC и $C_{\max}$ силденафила на 62,6 % и 52,4 % соответственно. Применение силденафила увеличивало AUC и $C_{\max}$ бозентана на 49,8 % и 42 % соответственно. Предполагается, что одновременное применение силденафила с мощными индукторами изофермента CYP3A4, такими как рифампицин, может приводить к большему снижению концентрации силденафила в плазме крови.

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

Азитромицин (500 мг в сутки в течение 3 дней) не оказывает влияния на AUC, $C_{\max}$, $TC_{\max}$, константу скорости выведения и $T_{1/2}$ силденафила или его основного циркулирующего метаболита.

Влияние силденафила на другие лекарственные средства

Силденафил является слабым ингибитором изоферментов CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4 ($IK_{50} > 150$ мкмоль). При приеме силденафила в рекомендуемых дозах его C_{max} составляет около 1 мкмоль, поэтому маловероятно, что силденафил может повлиять на клиренс субстратов этих изоферментов.

Силденафил усиливает гипотензивное действие нитратов как при длительном применении последних, так и при их применении по острым показаниям. В связи с этим применение силденафила одновременно с нитратами или донаторами NO противопоказано.

Риоцигуат

В доклинических исследованиях был отмечен аддитивный эффект в виде снижения системного АД при применении ингибиторов ФДЭ5 в комбинации с риоцигуатом. В клинических исследованиях было показано, что риоцигуат усиливает гипотензивные эффекты ингибиторов ФДЭ5. Не было получено доказательств благоприятного клинического эффекта комбинации в исследованных популяциях. Одновременное применение риоцигуата и ингибиторов ФДЭ5, включая силденафил, противопоказано (см. раздел 4.3.).

При одновременном приеме альфа-адреноблокатора доксазозина (4 мг и 8 мг) и силденафила (25 мг, 50 мг и 100 мг) у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы со стабильной гемодинамикой среднее дополнительное снижение систолического артериального давления (САД)/диастолического артериального давления (ДАД) в положении «лежа» составляло 7/7 мм рт. ст., 9/5 мм рт. ст. и 8/4 мм рт. ст. соответственно, а в положении «стоя» – 6/6 мм рт. ст., 11/4 мм рт. ст. и 4/5 мм рт. ст. соответственно. Сообщается о редких случаях развития у таких пациентов симптоматической ортостатической гипотензии, проявлявшейся в виде головокружений (без обморока). У отдельных чувствительных пациентов, получающих альфа-адреноблокаторы, одновременное применение силденафила может привести к симптоматической артериальной гипотензии.

Признаков значительного взаимодействия с толбутамидом (250 мг) или варфарином (40 мг), которые метаболизируются изоферментом CYP2C9, не выявлено.

Силденафил (100 мг) не оказывает влияния на фармакокинетику ингибиторов ВИЧ-протеазы, саквинавира и ритонавира, являющихся субстратами изофермента CYP3A4, при их постоянном уровне концентраций в плазме крови.

Одновременное применение силденафила в равновесном состоянии (80 мг 3 раза в сутки) приводит к повышению AUC и C_{max} бозентана (125 мг 2 раза в сутки) на 49,8 % и 42 % соответственно.

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

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

У пациентов с артериальной гипертонией признаков взаимодействия силденафила (100 мг) с амлодипином не выявлено.

Среднее дополнительное снижение АД в положении «лежа» составляет 8 мм рт. ст. (САД) и 7 мм рт. ст. (ДАД).

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

По зарегистрированному показанию препарат Визарсин Ку-таб не предназначен для применения у женщин.

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми побочными эффектами были головная боль и «приливы».

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

Резюме нежелательных реакций

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

Частота встречаемости определена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$),

очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно).

Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

Нарушения со стороны иммунной системы:

нечасто – реакции гиперчувствительности (в т. ч. кожная сыпь), аллергические реакции.

Нарушения со стороны органа зрения:

часто – затуманенное зрение, нарушение зрения, цианопсия;

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

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

частота неизвестна – НПИНЗН, окклюзия вен сетчатки, дефект полей зрения, диплопия*, временная потеря зрения или снижение остроты зрения, повышение внутриглазного давления, отек сетчатки, заболевания сосудов сетчатки, отслойка стекловидного тела/витреальная тракция.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:

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

Нарушения со стороны сердца:

нечасто – тахикардия, ощущение сердцебиения, увеличение частоты сердечных сокращений, нестабильная стенокардия, атриовентрикулярная блокада, ишемия миокарда, остановка сердца, сердечная недостаточность, отклонения в показаниях электрокардиограммы (ЭКГ), кардиомиопатия;

редко – фибрилляция предсердий, внезапная сердечная смерть*, желудочковая аритмия*.

Нарушения со стороны сердца и сосудов:

часто – «приливы»;

нечасто – снижение АД, повышение АД, тромбоз сосудов головного мозга.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

нечасто – анемия, лейкопения.

Нарушения метаболизма и питания:

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

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

часто – заложенность носа;

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

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

Желудочно-кишечные нарушения:

часто – тошнота, диспепсия;

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

редко – гипестезия слизистой оболочки полости рта.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

часто – боль в спине;

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

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

нечасто – цистит, никтурия, недержание мочи, гематурия.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

нечасто – увеличение молочных желез, нарушение эякуляции, отек гениталий, аноргазмия, гематоспермия, повреждение тканей полового члена;

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

Психические нарушения:

нечасто – симптомы депрессии.

Нарушения со стороны нервной системы:

очень часто – головная боль;

часто – головокружение;

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

редко – нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака, судороги*, повторные судороги*, обморок.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

нечасто – кожная сыпь, крапивница, простой герпес, кожный зуд, повышенное потоотделение, изъязвление кожи, контактный дерматит, эксфолиативный дерматит; частота неизвестна – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

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

редко – раздражительность.

*Побочные эффекты, выявленные во время пострегистрационных исследований.

Описание отдельных нежелательных реакций

Сердечно-сосудистые осложнения

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

Зрительные нарушения

В редких случаях во время пострегистрационного применения всех ингибиторов ФДЭ5, в том числе силденафила, сообщали о НПИНЗН – редком заболевании и причине снижения или потери зрения. У большинства из этих пациентов были факторы риска, в частности: снижение отношения диаметров экскавации и диска зрительного нерва («застойный диск»), возраст старше 50 лет, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ИБС, гиперлипидемия и курение. В обсервационном исследовании оценивали, связано ли недавнее применение препаратов класса ингибиторов ФДЭ5 с острым началом НПИНЗН. Результаты указывают на приблизительно двукратное повышение риска НПИНЗН в пределах 5 T_{1/2} после применения ингибитора ФДЭ5. Согласно опубликованным литературным данным, годовичная частота возникновения НПИНЗН составляет 2,5-11,8 случаев на 100 000 мужчин в возрасте ≥ 50 лет в общей популяции. Следует рекомендовать пациентам в случае

внезапной потери зрения прекратить терапию силденафилом и немедленно проконсультироваться с врачом. Лица, у которых уже был случай НПИНЗН, имеют повышенный риск рецидива НПИНЗН. Поэтому врачу следует обсудить данный риск с этими пациентами, а также обсудить с ними потенциальный риск неблагоприятного воздействия ингибиторов ФДЭ5. Ингибиторы ФДЭ5, в том числе силденафил, у таких пациентов следует применять с осторожностью и только в ситуациях, когда ожидаемая польза превышает риск.

При применении препарата Визарсин Ку-таб в дозах, превышавших рекомендуемые, нежелательные явления были сходными с отмеченными выше, но обычно встречались чаще.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

При однократном приеме силденафила в дозах до 800 мг нежелательные реакции аналогичны таковым при приеме препарата в более низких дозах, при этом тяжесть и частота увеличивались. Прием силденафила в дозе 200 мг не приводил к увеличению эффективности, однако частота нежелательных реакций (головная боль, ощущение «приливов», головокружение, диспепсия, заложенность носа, нарушения зрения) увеличивалась.

Лечение

Симптоматическое. Гемодиализ неэффективен, т. к. силденафил прочно связывается с белками плазмы крови и не выводится почками.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: эректильной дисфункции средство лечения – ФДЭ5-ингибитор

Код АТХ: G04BE03

Силденафил является мощным селективным ингибитором циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) – специфической ФДЭ5.

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, последующему расслаблению гладкомышечной ткани кавернозного тела и увеличению притока крови.

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

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

Обязательным условием эффективности силденафила является сексуальная стимуляция.

Фармакодинамические эффекты

Клинические данные

Кардиологические исследования

Применение силденафила в дозах до 100 мг не приводило к клинически значимым изменениям ЭКГ у здоровых добровольцев. Максимальное снижение САД в положении «лежа» после приема силденафила в дозе 100 мг составило 8,3 мм рт. ст., а ДАД – 5,3 мм рт. ст. Более выраженный, но также преходящий эффект на АД отмечался у пациентов, принимавших нитраты (см. разделы 4.3. и 4.5.).

В исследовании гемодинамического эффекта силденафила в однократной дозе 100 мг у 14 пациентов с тяжелой ИБС (более чем у 70 % пациентов был стеноз, по крайней мере, одной коронарной артерии), САД и ДАД в состоянии покоя уменьшалось на 7 % и 6 % соответственно, а легочное систолическое давление снижалось на 9 %. Силденафил не

влият на сердечный выброс и не нарушал кровоток в стенозированных коронарных артериях, а также приводил к увеличению (примерно на 13 %) аденозин-индуцированного коронарного потока как в стенозированных, так и в интактных коронарных артериях.

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

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

Исследования зрительных нарушений

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

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

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность силденафила оценивали в 21 рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью до 6 месяцев у 3000 пациентов в возрасте от 19 до 87 лет с эректильной дисфункцией различной этиологии (органической, психогенной или смешанной). Эффективность оценивали глобально с

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

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

Дети

По зарегистрированному показанию препарат Визарсин Ку-таб не предназначен для применения у детей до 18 лет.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь силденафил быстро всасывается. Абсолютная биодоступность в среднем составляет около 40 % (от 25 % до 63 %). В условиях *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 $C_{\max}$ свободного силденафила в плазме крови мужчин составляет около 18 нг/мл (38 нМ). $C_{\max}$ при приеме силденафила внутрь натощак достигается в среднем в течение 60 мин (от 30 мин до 120 мин). При приеме одновременно с жирной пищей скорость всасывания снижается: $C_{\max}$ уменьшается в среднем на 29 %, а время достижения максимальной концентрации ($TC_{\max}$) увеличивается на 60 мин, однако степень абсорбции достоверно не изменяется (AUC снижается на 11 %).

Распределение

Объем распределения силденафила в равновесном состоянии составляет в среднем 105 л. Связь силденафила и его основного циркулирующего N-деметильного метаболита с белками плазмы крови составляет около 96 % и не зависит от общей концентрации

силденафила. Менее 0,0002 % дозы силденафила (в среднем 188 нг) обнаружено в сперме через 90 мин после приема препарата.

Биотрансформация

Силденафил метаболизируется, главным образом, в печени под действием изофермента CYP3A4 (основной путь) и изофермента CYP2C9 (дополнительный путь). Основным 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 в условиях *in vitro* составляет около 50 % активности силденафила. Концентрация метаболита в плазме крови здоровых добровольцев составляла около 40 % от концентрации силденафила. N-деметильный метаболит подвергается дальнейшему метаболизму, $T_{1/2}$ составляет около 4 часов.

Элиминация

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

Фармакокинетика у различных групп пациентов

Почечная недостаточность

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

Печеночная недостаточность

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

Лица пожилого возраста

У здоровых пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) клиренс силденафила снижен, а концентрация свободного силденафила в плазме крови примерно на 40 % выше, чем у

молодых пациентов (18-45 лет). Возраст не оказывает клинически значимого влияния на частоту развития побочных эффектов.

5.3. Данные доклинической безопасности.

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении, генотоксичности, канцерогенного потенциала и репродуктивной и онтогенетической токсичности, особый вред для человека не выявлен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Визарсин Ку-таб, 50 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Гипролоза

Маннитол

Аспартам

Неогесперидин дигидрохалкон

*Ароматизатор мятный

**Ароматизатор мяты перечной

Кросповидон тип А

Кальция силикат

Магния стеарат

**Ароматизатор мятный:*

Мальтодекстрин

Ароматизирующие компоненты (масло мяты)

Вода

***Ароматизатор мяты перечной:*

Мальтодекстрин

Акации камедь порошок E414

Сахароза

Мяты полевой масло

Левоментол

Визарсин Ку-таб, 100 мг, таблетки, диспергируемые в полости рта

Гипролоза

Маннитол

Аспартам

Неогесперидин дигидрохалкон

*Ароматизатор мятный

**Ароматизатор мяты перечной

Кросповидон тип А

Кальция силикат

Магния стеарат

**Ароматизатор мятный:*

Мальтодекстрин

Ароматизирующие компоненты (масло мяты)

Вода

***Ароматизатор мяты перечной:*

Мальтодекстрин

Акации камедь порошок E414

Сахароза

Мяты полевой масло

Левоментол

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1 или 4 таблетки в блистер из комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ, ПЭТ/Ал фольги (OPA/Al/PVC, PET/Al peel off foil).

По 1, 2 блистера (блистер по 1 таблетке) или по 1, 2, 3 блистера (блистер по 4 таблетки) помещают в пачку картонную вместе с инструкцией по применению.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

Тел.: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Адрес эл. почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»

143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994-70-70

Факс: +7 (495) 994-70-78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000414)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 08 ноября 2021 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

21 июля 2022 г.

Общая характеристика лекарственного препарата Визарсин Ку-таб доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.