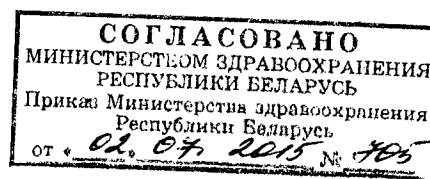


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



ИНСТРУКЦИЯ

(информация для специалистов)

по медицинскому применению лекарственного средства
ЮВЕНА

Торговое название: Ювена.

Международное непатентованное название: Силденафил (Sildenafil).

Лекарственная форма: капсулы 50 мг и 100 мг.

Описание: капсулы белого цвета № 0. Содержимое капсул - порошок белого или белого с сероватым оттенком цвета.

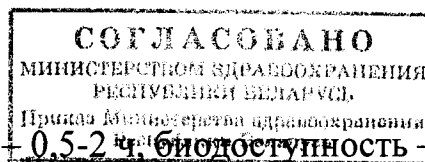
Состав: 1 капсула содержит: *действующее вещество:* силденафила в виде силденафила цитрата - 50 мг или 100 мг; *вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, титана диоксид Е 171, метилпарагидроксибензоат Е 218, пропилпарагидроксибензоат Е 216, желатин.

Фармакотерапевтическая группа: средство для лечения эректильной дисфункции. Силденафил. АТХ код – G04BE03.

Фармакологическое действие

Селективный ингибитор циклической гуанозин монофосфат (цГМФ) специфической фосфодиэстеразы (ФДЭ) типа 5, которая ответственна за распад цГМФ в кавернозном теле полового члена. Активно усиливает расслабляющий эффект оксида азота на гладкие мышцы кавернозного тела и увеличивает кровоток в половом члене. При активации цепи NO-цГМФ, наблюдающейся при сексуальном возбуждении, угнетение ФДЭ-5 приводит к увеличению цГМФ в кавернозном теле. Фармакологический эффект достигается только при наличии сексуальной стимуляции. Активность в отношении ФДЭ-5 в 10-4000 раз превосходит активность в отношении других изоформ ФДЭ (1, 2, 3, 4, 6).

Фармакокинетика



ТСтах после приема внутрь, натошак

25-60 %. При приеме с жирной пищей Стах снижается на 20-40 % и достигается через 1,5-3 ч. Объем распределения в равновесном состоянии – 105 л. Связь с белками плазмы – 96 %. Метаболизируется главным образом под действием CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 (основной путь) и CYP2C9 (дополнительный путь) микросомальных изоферментов печени с образованием метаболитов. Основным циркулирующим активным метаболитом является N-дезметилметаболит, активность которого составляет 50 % активности силденафила. Общий клиренс – 41 л/ч. T_{1/2} силденафила и N-дезметилметаболита – 3-5 ч. Выводится в виде неактивных метаболитов с каловыми массами (80 %) и почками (15 %). У больных с почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин), циррозом печени и у пожилых людей клиренс силденафила снижен.

Показания к применению

Эректильная дисфункция, характеризующаяся неспособностью к достижению или сохранению эрекции полового члена, достаточной для совершения полового акта.

Силденафил эффективен только при наличии сексуальной стимуляции.

Противопоказания

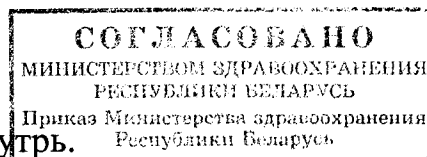
Гиперчувствительность; одновременный прием донаторов оксида азота или нитратов в любых формах.

Противопоказан пациентам с потерей зрения на один глаз, связанной с передней ишемической оптической невропатией, необусловленной артериитом (NAION), независимо от связи потери зрения с предшествующим приемом ингибиторов ФДЭ-5. Прием средства противопоказан при наличии тяжелой печеночной недостаточности, артериальной гипотензии (АД < 90/50 мм рт.ст.), пациентам, недавно перенесшим инсульт или инфаркт миокарда, при наличии наследственных дегенеративных расстройств сетчатки, таких как пигментный ретинит (небольшая часть этих пациентов имеют генетические расстройства ретинальной фосфодиэстеразы).

Средства для лечения эректильной дисфункции, в том числе силденафил, не должны использоваться людьми, для которых сексуальная активность не рекомендуется (пациенты с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, таких как нестабильная стенокардия или тяжелая сердечная недостаточность).

Режим дозирования

Капсулы предназначены для приема **внутрь**.



Для большинства пациентов рекомендуемая доза, принимаемая при необходимости примерно за 1 час до начала сексуальной активности, составляет 50 мг. В зависимости от эффективности и переносимости препарата доза может быть увеличена до максимальной рекомендуемой дозы 100 мг или уменьшена до 25 мг. Максимальная рекомендуемая доза равна 100 мг. Частота приема максимальной рекомендуемой дозы составляет 1 раз в день. Капсулы Ювена 50 мг и 100 мг не могут делиться на части. При необходимости назначения дозы силденафила 25 мг следует воспользоваться другим лекарственным средством.

Применение у пациентов с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек легкой и умеренной степени тяжести (клиренс креатинина в пределах 30-80 мл/мин) коррекции дозы не требуется. В связи со снижением клиренса силденафила у больных с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) следует применять начальную дозу 25 мг.

Применение у пациентов с нарушением функции печени

Поскольку у больных с нарушением функции печени (например, при циррозе) клиренс силденафила снижен, рекомендуется использовать начальную дозу 25 мг.

Применение у пациентов, принимающих другие препараты

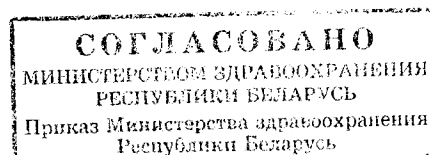
За исключением ритонавира, одновременный прием которого с силденафилом противопоказан, рекомендуется начальная доза силденафила 25 мг

для пациентов, получающих одновременно ингибиторы изофермента СУР3А4 (например, эритромицин, кетоконазол, циметидин).

С целью снижения до минимума вероятности развития постуральной гипотензии, пациенты должны находиться в стабильном состоянии при проведении лечения α -адреноблокаторами до начала применения силденафила. Кроме этого, в таких случаях рекомендуется начинать применение силденафила с дозы 25 мг.

Применение у детей

Силденафил не показан для применения ~~у детей и подростков~~ (в возрасте до 18 лет).



Применение у пожилых пациентов

Коррекция дозы силденафила у пожилых пациентов не требуется. Пациентам старше 65 лет прием силденафила рекомендовано начинать с дозы 25 мг.

Побочное действие

Наиболее важные побочные реакции, которые имели место в клинических испытаниях, перечислены по системам с указанием частоты: очень часто – более 1/10, часто – более 1/100 и менее 1/10, нечасто – более 1/1000 и менее 1/100, редко – более 1/10000 и менее 1/1000.

Со стороны иммунной системы: редко – гиперчувствительность.

Со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; часто – головокружение; нечасто – сонливость, гипостезия; редко – инсульт, обморок; частота неизвестна – транзиторная ишемическая атака, судороги, в т.ч. рецидивирующие.

Со стороны зрения: часто – нарушение зрения, нарушение цветовосприятия; нечасто – конъюнктивиты, нарушение слезоотделения, другая патология глаз; частота неизвестна – передняя ишемическая неврития зрительного нерва, окклюзия сосудов сетчатки, дефекты полей зрения.

Со стороны органа слуха и равновесия: нечасто – вертиго, шум в ушах; редко – глухота.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – ощущение прилива жара; нечасто – сердцебиение, тахикардия, повышение частоты сердечных сокращений; редко – повышение или снижение артериального давления, инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий; частота неизвестна – желудочковые аритмии, нестабильная стенокардия, внезапная сердечная смерть.

Со стороны дыхательной системы: часто – заложенность носа; редко – носовое кровотечение.

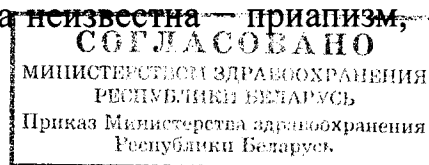
Со стороны пищеварительной системы: часто – диспепсия; нечасто – рвота, тошнота, сухость слизистой оболочки полости рта.

Со стороны кожных покровов: нечасто – кожная сыпь, частота неизвестна – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: нечасто – миалгия.

Со стороны репродуктивной системы: частота неизвестна – приапизм, длительная эрекция.

Прочие: нечасто – боль в груди, утомляемость.



Взаимодействие с другими лекарственными средствами

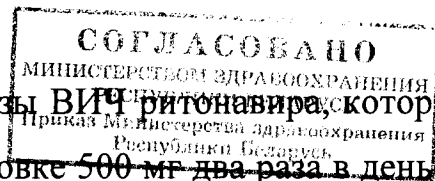
Действие других препаратов на силденафил.

Исследования in vitro:

Силденафил метаболизируется, главным образом, с участием цитохрома P450 (CYP) 3A4 изоформы (основной путь) и 2C9 (вспомогательные пути). Ингибиторы этих изоферментов могут уменьшить клиренс силденафила.

Исследования in vivo:

Популяционный фармакокинетический анализ данных клинических испытаний показал снижение клиренса силденафила при одновременном назначении ингибиторов CYP3A4 (таких как кетоконазол, эритромицин, циметидин). Несмотря на то, что у пациентов, принимающих силденафил одновременно с ингибиторами CYP3A4, не увеличивалась частота побочных эффектов, данным пациентам необходимо назначать силденафил в начальной дозе 25 мг.



Совместный прием ингибитора протеазы ВИЧ ритонавира, который является сильным ингибитором Р450, в дозировке 500 мг два раза в день с силденафилом (100 мг однократно) привело к увеличению на 300 % C_{max} силденафила и увеличению на 1000 % (в 11 раз) AUC силденафила плазмы. Силденафил не оказывает влияния на фармакокинетику ритонавира. На основании результатов фармакокинетических взаимодействий одновременное назначение силденафила и ритонавира не рекомендуется и ни при каких обстоятельствах максимальная доза силденафила не должна превышать 25 мг в течение 48 ч. Совместное назначение ингибитора протеазы ВИЧ саквинавира (СУР3А4 ингибитора) в дозировке 1200 мг три раза в день с силденафилом (100 мг однократно) привело к увеличению на 140 % C_{max} силденафила и увеличению на 210 % AUC силденафила. Силденафил не оказывал влияния на фармакокинетику саквинавира. Ожидается, что сильные СУР3А4 ингибиторы, такие как кетоконазол и итраконазол, оказывают еще более сильный эффект на фармакокинетику силденафила.

При однократном приеме 100 мг силденафила вместе с эритромицином, специфическим ингибитором СУР3А4 (500 мг дважды в день в течение 5 дней), на фоне достижения устойчивой концентрации эритромицина в крови, происходило увеличение AUC силденафила на 182 %. В исследовании, в котором участвовали здоровые мужчины-добровольцы, не обнаружено доказательств влияния приема азитромицина (500 мг ежедневно в течение 3 дней) на AUC, C_{max} , T_{max} и период полувыведения силденафила или его основного циркулирующего метаболита. Циметидин (800 мг), ингибитор цитохрома Р450 и неспецифический ингибитор СУР, при одновременном приеме с силденафилом (50 мг) у здоровых добровольцев приводил к возрастанию концентрации силденафила в плазме крови на 56 %.

Грейпфрутовый сок является слабым ингибитором СУР3А4 и может привести к небольшому повышению в плазме уровня силденафила.

Разовые дозы антацидных средств (гидроксид магния/алюминия гидроксида) не влияли на биодоступность силденафила.

Хотя конкретных исследований взаимодействия всех лекарственных средств с силденафилом не проводилось, фармакокинетический анализ не показал влияние на фармакокинетику силденафила таких средств, как CYP2C9 ингибиторы (толбутамид, варфарин, фенитоин), CYP2D6 ингибиторы (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты), тиазидные диуретики и калий сберегающие диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов, антагонисты β -адренорецепторов или индукторы CYP450 метаболизма (рифампицин, барбитураты).

Никорандил обладает свойствами активатора калиевых каналов и нитратоподобным действием, данный препарат потенциально способен к клинически значимому взаимодействию с силденафилом.

Эффект силденафила на другие препараты.

Исследования in vitro:

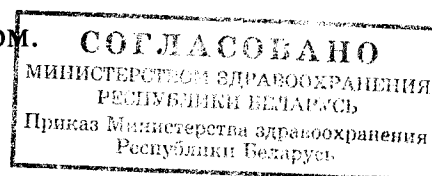
Силденафил является слабым ингибитором изоферментов цитохрома P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$). При применении рекомендуемых доз маловероятно, чтобы силденафил изменял клиренс субстратов данных изоферментов.

Данные о взаимодействии силденафила и неспецифических ингибиторов фосфодиэстеразы, таких как теофиллин и дипиридамол, отсутствуют.

Исследования in vivo:

Было показано, что силденафил может потенцировать гипотензивный эффект при применении нитратов. Поэтому использование донаторов оксида азота, органических нитратов или органических нитритов в любой форме постоянно или периодически, совместно с силденафилом, противопоказано.

В трех специальных исследованиях пациентам с доброкачественной гиперплазией предстательной железы со стабильным состоянием при терапии доксазолином одновременно назначались α -адреноблокатор доксазолин (4 мг и 8 мг) и силденафил (25 мг, 50 мг и 100 мг). В данном исследовании наблюдалось среднее дополнительное снижение артериального давления крови в горизонтальном положении на 7/7 мм рт. ст., 9/5 мм рт. ст. и 8/4 мм рт. ст., и



в вертикальном положении — на 6/6 мм рт. ст. и 4/5 мм рт. ст., соответственно. Когда силденафил и доксазозин одновременно назначались пациентам со стабильным состоянием при терапии доксазозином, отмечались редкие случаи симптоматической постуральной гипотензии, развивались симптомы головокружения, но обмороки не отмечались. Одновременное назначение силденафила пациентам, принимающим α -адреноблокаторы, может приводить к симптоматической артериальной гипотензии у небольшой части пациентов с повышенной чувствительностью. Не было выявлено взаимодействия силденафила с толбутамидом (250 мг) или варфарином (40 мг), препаратами, которые метаболизируются изоферментами цитохрома P450 CYP2C9. Силденафил (50 мг) не потенцировал увеличения времени кровотечения, вызываемого ацетилсалициловой кислотой (150 мг).

Силденафил (50 мг) не потенцировал гипотензивный эффект алкоголя у здоровых добровольцев, имевших средний максимальный уровень алкоголя в крови 80 мг/дл. Анализ данных безопасности не выявил различий профиля побочных эффектов у пациентов, принимающих силденафил отдельно и совместно с антигипертензивными препаратами или плацебо (диуретики, β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты ангиотензина II, антигипертензивные лекарственные средства (сосудорасширяющие и центрального действия), блокаторы кальциевых каналов и α -адреноблокаторы). При одновременном назначении силденафила (100 мг) и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией обнаружено среднее дополнительное снижение артериального давления в горизонтальном положении 8 мм рт. ст. для систолического АД и 7 мм рт. ст. для диастолического АД. Силденафил (100 мг) не влиял на фармакокинетику ингибиторов ВИЧ-протеазы саквинавира и ритонавира (субстраты CYP3A4), при достижении во время лечения данными препаратами стабильного состояния.

Передозировка

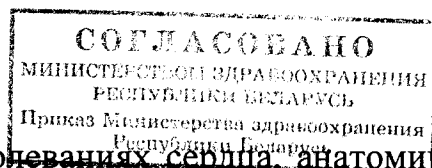
Дозы 200 мг не приводят к увеличению эффективности, но частота побочных реакций увеличивается.

Симптомы: головная боль, «приливы», головокружение, диспепсия, заложенность носа, нарушение зрения.

Лечение: стандартная поддерживающая терапия. Гемодиализ не эффективен, поскольку силденафил в большой степени связывается с белками плазмы и не выводится мочой.

Особые указания и предостережения

Применяют с осторожностью при заболеваниях сердца, анатомической деформации полового члена, серповидно-клеточной анемии, множественной миеломе, лейкозе.



Имеются сообщения о случаях нарушения слуха у пациентов, принимавших лекарственное средство. Специалист должен проинформировать пациента о необходимости незамедлительного прекращения приема лекарственного средства и обращения за консультацией к врачу в случае внезапного снижения или потери слуха.

Для диагностики эректильной дисфункции необходимо проведение анализа истории болезни и физикальное обследование. До назначения фармакологического лечения необходимо определение потенциальных основных причин заболевания. Перед началом лечения эректильной дисфункции, врач должен оценить состояние сердечно-сосудистой системы своих пациентов, так как существует риск, связанный с сексуальной активностью. Силденафил обладает сосудорасширяющими свойствами, в результате чего возможно снижение артериального давления в легкой или умеренной степени. До назначения силденафила, врач должен тщательно рассмотреть вопрос о последствиях возможного снижения артериального давления, особенно в сочетании с сексуальной активностью. Особого внимания требуют пациенты с повышенной чувствительностью к вазодилаторам (наличие обструкции тока крови из левого желудочка (аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия)), или пациенты, с тяжелым нарушением автономного контроля артериального давления.

Отсутствует информация о безопасности применения силденафила у пациентов с нарушениями свертываемости крови или с пептической язвой в

стадии обострения. Поэтому силденафил следует назначать данным пациентам только после тщательной оценки соотношения пользы и риска.

Капсулы Ювена содержат лактозу и не рекомендованы для приема пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или синдромом мальабсорбции глюкозо-галактозы.

Применение у беременных и кормящих женщин

Не предназначен для приема женщинами.

Влияние на способность вождения автомобиля и управление движущимися механизмами

Головокружение и нарушения зрения были зарегистрированы в клинических испытаниях с силденафилом, пациенты должны соблюдать осторожность при вождении автомобиля и управлении движущимися механизмами.

Упаковка

По 1 или 4 капсулы в контурной ячейковой упаковке. По 1 контурной ячейковой упаковке № 1 или по 1 или 2 контурных ячейковых упаковок № 4 вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Условия хранения

В защищенном от света и влаги месте, при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Лекарственное средство не использовать после окончания срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Название и адрес изготовителя

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь, Минская обл., г. Борисов, ул. Чапаева, 64, тел/факс + 375(177)735612.

