

**ИНСТРУКЦИЯ**  
(информация для специалистов)  
по медицинскому применению лекарственного средства  
**ЮВЕНА**

**Торговое название:** Ювена.

**Международное непатентованное название:** Sildenafil.

**Форма выпуска:** капсулы 50 мг и 100 мг.

**Описание:** капсулы твердые желатиновые цилиндрической формы с полусферическими концами, белого цвета. Содержимое капсул – порошок белого или белого с сероватым оттенком цвета.

**Состав:** одна капсула содержит: *действующего вещества:* силденафила (в виде силденафила цитрата) – 50 мг или 100 мг; *вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая, титана диоксид Е 171, метилпарагидроксибензоат Е 218, пропилпарагидроксибензоат Е 216, желатин.

**Фармакотерапевтическая группа:** Средства, применяемые при эректильной дисфункции.

**Код АТХ:** G04BE03.

**Фармакологическое действие**

**Фармакодинамика**

Силденафил предназначен для пероральной терапии эректильной дисфункции. В естественных условиях, т.е. при наличии сексуальной стимуляции, он восстанавливает нарушенную эректильную функцию за счет усиления притока крови к половому члену. Физиологический механизм, лежащий в основе эрекции полового члена, включает в себя высвобождение оксида азота (NO) в кавернозном теле при сексуальной стимуляции. Образующийся оксид азота активирует фермент гуанилатциклазу, что приводит к повышению уровня циклического

гуанозинмонофосфата (цГМФ), вызывающего расслабление гладких мышц в кавернозном теле и увеличение притока крови. Силденафил является селективным ингибитором цГМФ-специфической фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5), которая ответственна за распад цГМФ в кавернозном теле. Силденафил оказывает периферическое действие на эрекцию. Силденафил не оказывает прямого расслабляющего влияния на изолированное кавернозное тело у человека, но активно усиливает расслабляющий эффект NO на эту ткань. При активации каскада NO/цГМФ, наблюдающейся при сексуальной стимуляции, ингибирование ФДЭ-5 силденафилом приводит к повышению уровня цГМФ в кавернозном теле. Таким образом, для развития желаемого фармакологического действия силденафила необходима сексуальная стимуляция.

### *Фармакокинетика*

#### Всасывание

Силденафил быстро всасывается. Максимальные наблюдаемые концентрации в плазме крови при приеме силденафила внутрь натощак достигаются в течение 30-120 минут (медиана 60 минут). Абсолютная биодоступность в среднем составляет около 41 % (25-63 %). После приема препарата внутрь в рекомендованном диапазоне доз (25-100 мг) AUC и  $C_{max}$  силденафила повышаются пропорционально дозе.

При приеме силденафила с пищей скорость его всасывания снижается, при этом время достижения максимальной концентрации ( $t_{max}$ ) увеличивается в среднем на 60 минут, а  $C_{max}$  снижается в среднем на 29 %.

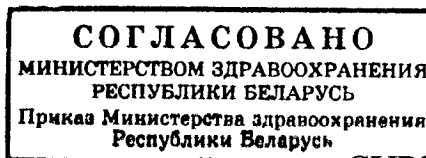
#### Распределение

Объем распределения силденафила в равновесном состоянии ( $Vd$ ) составляет в среднем 105 л, что указывает на его распределение в тканях. Максимальная общая концентрация силденафила в плазме крови после однократного приема препарата внутрь в дозе 100 мг в среднем составляет около 440 нг/мл (коэффициент вариации – 40 %). Поскольку связывание силденафила (и его основного циркулирующего N-десметил-метаболита) с белками плазмы достигает 96 %, средняя максимальная концентрация свободной фракции силденафила в плазме

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

крови составляет 18 нг/мл (38 нМ). Связывание с белками плазмы не зависит от общей концентрации препарата.

У здоровых добровольцев через 90 минут после однократного приема силденафила в дозе 100 мг в эякуляте определялось менее чем 0,0002 % принятой дозы препарата (в среднем – 188 нг).



### Метаболизм

Силденафил метаболизируется главным образом под действием CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (дополнительный путь) микросомальных изоферментов печени. Основной циркулирующий метаболит образуется в результате N-деметилирования силденафила. Этот метаболит обладает профилем селективности к фосфодиэстеразам, аналогичным профилю силденафила, а его активность в отношении ФДЭ-5 in vitro составляет примерно 50 % от активности основного вещества. Концентрации данного метаболита в плазме составляют примерно 40 % концентрации силденафила. N-деметилированный метаболит подвергается дальнейшему метаболизму; его конечный период полувыведения составляет около 4 часов.

### Выведение

Общий клиренс силденафила из организма составляет 41 л/час, период полувыведения в терминальной фазе – 3-5 часов. После приема внутрь или внутривенного введения силденафил выводится в виде метаболитов, в основном, с калом (около 80 % принятой внутрь дозы) и в меньшей степени – с мочой (около 13 % принятой внутрь дозы).

### *Фармакокинетика у особых категорий пациентов*

#### Пациенты пожилого возраста

У здоровых добровольцев пожилого возраста (65 лет и старше) клиренс силденафила снижен, а концентрация силденафила и активного N-десметил-метаболита в плазме приблизительно на 90 % выше ее уровня у здоровых добровольцев молодого возраста (18-45 лет). Вследствие возрастных различий в связывании препарата с белками плазмы, соответствующее повышение концентрации свободного силденафила в плазме крови приблизительно составляло 40 %.

### Почечная недостаточность

У добровольцев с почечной недостаточностью (клиренс креатинина = 30-80 мл/мин) фармакокинетические параметры силденафила при его однократном приеме внутрь (в дозе 50 мг) не изменялись. Средние значения AUC и  $C_{max}$  N-десметил-метаболита повышались до 126 % и 73 % соответственно по сравнению с добровольцами того же возраста без нарушения функции почек. Однако вследствие значительной межиндивидуальной вариабельности эти различия не являлись статистически значимыми. У добровольцев с почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина <30 мл/мин) клиренс силденафила снижался, что приводило к увеличению AUC и  $C_{max}$  в среднем на 100 % и 88 % соответственно по сравнению с этими показателями у пациентов той же возрастной группы с нормальной функцией почек. Кроме того, значения AUC и  $C_{max}$  N-десметил-метаболита повышались на 200 % и 79 %, соответственно.

### Печеночная недостаточность

У добровольцев с циррозом печени легкой и средней степени тяжести (класс A и E по Чайлд-Пью) клиренс силденафила снижался, что приводило к повышению AUC (84 %) и  $C_{max}$  (47 %) по сравнению с этими показателями у пациентов той же возрастной группы при нормальной функции печени. Фармакокинетика силденафила у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени не изучалась.

### **Показания к применению**

Силденафил показан взрослым мужчинам с эректильной дисфункцией, характеризующейся неспособностью к достижению или сохранению уровня эрекции, необходимого для проведения удовлетворительного полового акта.

Для эффективного действия лекарственного средства необходима сексуальная стимуляция.

### **Противопоказания**

- гиперчувствительность; одновременный прием донаторов оксида азота или нитратов в любых формах;

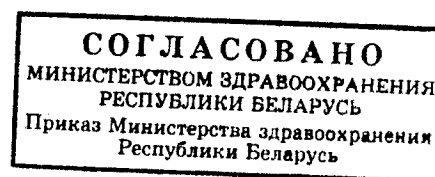
- потеря зрения на один глаз, связанной с передней ишемической оптической невритом, необусловленной артериитом (NAION), независимо от связи потери зрения с предшествующим приемом ингибиторов ФДЭ-5;

- 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);

- людям, для которых сексуальная активность не рекомендуется (пациенты с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как нестабильная стенокардия или тяжелая сердечная недостаточность).

### **Способ применения и дозы**

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 СYP3A4 (например, эритромицин, кетоконазол, циметидин).

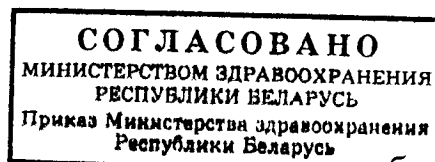
С целью снижения до минимума вероятности развития постуральной гипотензии, пациенты должны находиться в стабильном состоянии при проведении лечения  $\alpha$ -адреноблокаторами до начала применения силденафила. Кроме этого, в таких случаях рекомендуется начинать применение силденафила с дозы 25 мг.

### *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 органа зрения:* часто – нарушение восприятия цвета (хлоропсия, хроматопсия, цианопсия, эритропсия и ксантопсия), нарушение зрения, нечеткость зрения; нечасто – нарушения слезоотделения (сухость глаз, нарушение слезоотделения и повышенное слезоотделение), боль в области глаза, фотофобия, фотопсия, гиперемия глаз, яркость зрительного восприятия, конъюнктивит;

редко – передняя ишемическая нейропатия зрительного нерва, гипертоническая артериитом (NAION), окклюзия сосудов сетчатки, кровоизлияние в сетчатку глаза, артериосклеротическая ретинопатия, поражение сетчатки, глаукома, дефект поля зрения, диплопия, снижение остроты зрения, миопия, астигматизм, плавающие помутнения стекловидного тела, поражение радужной оболочки, мидриаз, наличие в поле зрения радужных кругов вокруг источников света, отек глаза, припухлость глаза, гиперемия конъюнктивы, раздражение глаза, необычное ощущение в глазу, отек век, изменение цвета склеры.

*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; нечасто – носовое кровотечение, заложенность придаточных пазух носа, редко – чувство стеснения в горле, отек слизистой носа, сухость слизистой носа.

*Со стороны пищеварительной системы:* часто – диспепсия, тошнота; нечасто – гастроэзофагальная рефлюксная болезнь, рвота, боль в верхней части живота, сухость во рту; редко – оральная гипестезия.

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

*Со стороны опорно-двигательного аппарата:* нечасто – миалгия, боль в конечности.

*Со стороны репродуктивной системы:* редко – кровотечение из полового члена, приапизм, гематоспермия, повышенная эрекция.

*Инфекционные и паразитарные заболевания:* нечасто – ринит.

*Прочие:* нечасто – боль в грудной клетке, повышенная утомляемость, ощущение жара; редко – раздражительность.

## Взаимодействие с другими лекарственными средствами

### Влияние других лекарственных средств на силденафил

Выведение силденафила снижается при одновременном применении ингибиторов CYP3A4 (таких как кетоконазол, эритромицин, цемитидин). Несмотря на то, что при одновременном применении силденафила и ингибиторов CYP3A4 не наблюдалось роста частоты нежелательных явлений, следует рассмотреть вопрос о применении препарата в начальной дозе 25 мг.

Одновременное применение силденафила и ритонавира, ингибитора протеазы ВИЧ и сильного ингибитора цитохрома P450 приводит к увеличению максимальной концентрации силденафила в крови в 4 раза (AUC – в 11 раз). Силденафил не оказывает влияния на фармакокинетику ритонавира. Совместное применение силденафила и ингибиторов протеаз ВИЧ не рекомендуется. Применение силденафила в дозе свыше 25 мг – противопоказано.

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

Однократный приём антацида (магния гидроксида/алюминия гидроксида) не влияя на биодоступность силденафила.

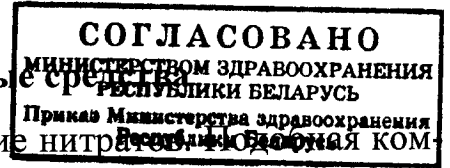
Фармакокинетика силденафила не менялась при его одновременном применении с лекарственными средствами, относящимися к группе ингибиторов CYP2C9 (такими как толбутамид, варфарин, фенитоин), группе ингибиторов CYP2D6 (такими как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты), группе тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, петлевых и какалийсберегающих диуретиков, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов кальциевых каналов, антагонистов 3- адренорецепторов или индукторов метаболизма CYP450 (такими как рифампицин, барбитураты). Совместное применение антагониста эндотелинабозентана и силденафила к снижению AUC и  $C_{max}$  силденафила на 62,6 % и 55,4 %, соответственно. Можно ожидать, что одновременное применение сильных индукторов CYP3A4, таких как рифампицин, вызовет более выраженное снижение силденафила в плазме крови.



Никорандил обладает свойствами активатора калиевых каналов и нитратоподобным действием. Благодаря нитратному компоненту данный препарат потенциально способен вступать в клинически значимое взаимодействие с силденафилом.

### **Влияние силденафила на другие лекарственные средства**

Силденафил потенцирует гипотензивное действие нитратов. Сочетанная комбинация может привести к опасному снижению артериального давления, в связи с чем, применение донаторов оксида азота или нитратов в любой форме совместно с силденафилом противопоказано.



Доклинические исследования показали дополнительный эффект снижения системного артериального давления при одновременном использовании ингибиторов ФДЭ-5 и риоцигуата. Одновременное применение риоцигуата и ингибиторов ФДЭ-5, включая силденафил, противопоказано.

Совместное применение силденафила и  $\alpha$ -адреноблокаторов может привести к развитию симптоматической гипотензии у отдельных предрасположенных пациентов. Развитие данного состояния вероятнее всего может наблюдаться в течение 4 часов после приёма дозы силденафила. При одновременном применении силденафила и доксазозина у пациентов в стабильном состоянии на фоне применения доксазозина сообщения о развитии симптоматической ортостатической гипотензии были нечастыми. Эти сообщения включали случаи головокружения и предобморочного состояния без синкопе.

Признаков значимого взаимодействия силденафила с толбутамидом или варфарином – препаратами, которые метаболизируют с CYP2C9, выявлено не было.

Силденафил не потенцировал увеличение времени кровотечения, вызываемого ацетилсалициловой кислотой.

Силденафил (в дозе 50 мг) не потенцировал гипотензивное действие алкоголя у здоровых добровольцев при максимальном уровне этанола в крови в среднем 80 мг/дл.

У пациентов, применявших силденафил, не было отмечено отличий профиля безопасности по сравнению с плацебо при одновременном применении таких

классов гипотензивных лекарственных средств,  $\beta$ -адренорецепторов, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, гипотензивные препараты (вазодилататоры и препараты центрального действия), блокаторы адренергических рецепторов, блокаторы кальциевых каналов и блокаторы  $\alpha$ -адренорецепторов. В специальном клиническом исследовании, направленном на изучение лекарственных взаимодействий, при совместном применении силденафила (100 мг) и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией было отмечено дополнительное снижение систолического артериального давления в положении лежа на 8 мм рт. ст.

Приём алкоголя может временно нарушать эрекцию. Для достижения максимального терапевтического эффекта от препарата Вам не следует злоупотреблять алкоголем перед приёмом лекарственного средства Ювена.

### **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.

*В случае передозировки обратиться к врачу.*

### **Меры предосторожности**

Для диагностики нарушений эрекции, определения их возможных причин и выбора адекватного лечения необходимо собрать полный медицинский анамнез и провести тщательное физикальное обследование.

### Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

Сексуальная активность представляет определенный риск при наличии заболеваний сердца, поэтому перед началом любой терапии по поводу нарушений эрекции врач может посчитать нужным провести обследование сердечно-сосудистой системы пациента. Силденафил оказывает вазодилатирующее действие, приводящее к небольшому транзиторному снижению артериального давле-

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

ния. До назначения силденафила врач должен тщательно оценить риск возможных нежелательных проявлений вазодилатирующего действия у пациентов с соответствующими заболеваниями, особенно на фоне сексуальной активности. Повышенная восприимчивость к вазодилататорам наблюдается у пациентов с затруднением оттока из левого желудочка (например, при стенозе аорты, гипертрофической обструктивной кардиомиопатии), а также с редко встречающимся синдромом множественной системной атрофии, проявляющимся тяжелым нарушением регуляции артериального давления со стороны вегетативной нервной системы.

Ювена усиливает гипотензивный эффект нитратов. В период пострегистрационного наблюдения были зарегистрированы случаи серьезных сердечно-сосудистых осложнений (в т.ч. инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, внезапной коронарной смерти, желудочковой аритмии, геморрагического инсульта, транзиторной ишемической атаки, артериальной гипертензии и гипотензии), которые имели временную связь с применением капсул Ювены. 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. Установить наличие прямой связи между данными явлениями и указанными или иными факторами не представляется возможным.

Приапизм

Препараты для лечения эректильной дисфункции, в т.ч. силденафил, должны применяться с осторожностью у пациентов с анатомической деформацией полового члена (например, ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони) или у пациентов с заболеваниями, предрасполагающими к развитию приапизма (такими как серповидно-клеточная анемия, множественная миелома или лейкомия).

В ходе пострегистрационного применения силденафила поступали сообщения о развитии пролонгированной эрекции и приапизма. Если эрекция длится свыше 4 часов, пациенту следует обратиться за неотложной медицинской помо-

щью. Если при приапизме не принять неотложные меры, то может произойти повреждение тканей полового члена и необратимая потеря потенции.

Совместное применение с другими ингибиторами ФДЭ-5 или другими методами лечения эректильной дисфункции

Безопасность и эффективность силденафила при применении в комбинации с другими ингибиторами ФДЭ-5 или другими препаратами для лечения легочной артериальной гипертензии, содержащими силденафил, а также другими средствами для лечения эректильной дисфункции не изучались, поэтому использование таких комбинаций не рекомендуется.

Влияние на зрение

Были получены спонтанные сообщения о случаях нарушения зрения при приеме силденафила и других ингибиторов ФДЭ-5. В спонтанных отчетах и наблюдательном исследовании были отмечены случаи редкого заболевания – передней ишемической нейропатии зрительного нерва, не связанной с артериитом (NAION, non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy), которые имели связь с приемом силденафила и других ингибиторов ФДЭ-5.

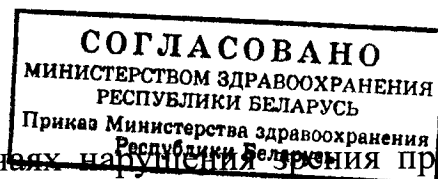
Пациентов необходимо предупредить о том, что в случае внезапного нарушения зрения следует прекратить прием лекарственного средства и немедленно обратиться к врачу.

Совместный прием с ритонавиром

Совместное применение силденафила и ритонавира не рекомендуется.

Совместный прием с альфа-адреноблокаторами

Поскольку совместное применение силденафила и альфа-адреноблокаторов может привести к развитию симптоматической гипотензии у отдельных чувствительных пациентов, следует с осторожностью назначать силденафил пациентам, принимающим альфа-адреноблокаторы. Развитие данного состояния вероятнее всего может наблюдаться в течение 4 часов после приема дозы силденафила. С целью минимизации риска развития ортостатической гипотензии терапию силденафилом можно начинать только у гемодинамически стабильных пациентов, применяющих блокаторы альфа-адренорецепторов. Следует также рассмотреть вопрос о применении силденафила в начальной дозе 25 мг. Кроме того, вра-



чам необходимо информировать пациентов о том, какие действия следует предпринять в случае появления симптомов ортостатической гипотензии.

#### Влияние на свертываемость крови

В исследованиях на тромбоцитах человека *in vitro* было показано, что силденафил потенцирует антиагрегантное действие нитропруссид натрия. Сведения о безопасности применения силденафила у пациентов с нарушениями свертываемости крови или острой пептической язвой отсутствуют, поэтому применение силденафила пациентами этой группы возможно лишь после тщательной оценки соотношения польза/риск.

Ювена не предназначена для применения у женщин.



В связи с содержанием лактозы лекарственное средство не рекомендуется пациентам с врожденной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или мальабсорбцией глюкозы-галактозы. В связи с содержанием сахара лекарственное средство не рекомендуется пациентам с непереносимостью фруктозы или мальабсорбцией глюкозо-галактозы.

#### **Упаковка**

1 или 4 капсулы в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

1 контурную ячейковую упаковку по 1 капсуле или по 4 капсулы или 2 контурные ячейковые упаковки по 4 капсулы вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона (№1x1, №4x1, №4x2).

#### **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.

#### **Информация о производителе**

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь, Минская обл., г. Борисов, ул. Чапаева, 64, тел/факс +375(177)735612, 731156.

