

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя Комитета
контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения и
социального развития
Республики Казахстан

от «_____» _____ 20 __ г.

№ _____

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

СИНЕГРА® 25
СИНЕГРА® 50
СИНЕГРА® 100

Торговое название

СИНЕГРА® 25

СИНЕГРА® 50

СИНЕГРА® 100

Международное непатентованное название

Силденафил

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг, 50 мг, 100 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество – силденафила цитрат 35,12 мг, 70,24 мг, 140,48 мг эквивалентно 25 мг, 50 мг, 100 мг силденафила соответственно,

вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат безводный, целлюлоза микрокристаллическая РН 102, натрия кроскармеллоза, кремния диоксид коллоидный (аэросил 200), магния стеарат,

состав оболочки Opadry II Blue 85F20578: полиэтиленгликоль 3350 (макрогол 4000), титана диоксид Е 171, тальк, FD & С Blue #2 / индигокармин алюминий Е 132, железо оксид желтый Е 172, спирт поливиниловый.

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой синего цвета, квадратной формы с

маркировкой «стрелы» на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения урологических заболеваний. Другие препараты для лечения урологических заболеваний, включая спазмолитики. Препараты для лечения нарушений эрекции. Силденафил
Код АТХ G04BE03

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Силденафил, действующее вещество препарата СИНЕГРА® быстро всасывается после приема внутрь и максимальная концентрация в плазме достигается в течение от 30 до 120 минут (в среднем 60 минут). Абсолютная биодоступность препарата составляет около 40%. При приеме силденафила одновременно с жирной пищей скорость всасывания уменьшается, в связи с чем время достижения максимальной концентрации (T_{max}) замедляется, в среднем, до 60 минут и максимальная концентрация (C_{max}) в крови уменьшается до 29%. Силденафил и его основной N-десметильный метаболит связываются с белками плазмы примерно на 96%. Связывание с белками не зависит от общей концентрации препарата.

Силденафил метаболизируется преимущественно микросомальными изоферментами печени - CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (второстепенный путь). Основным метаболитом, который образуется в результате N-десметилирования силденафила, подвергается дальнейшему метаболизму. Концентрация метаболита в плазме составляет примерно 40 % от концентрации силденафила и фармакологическое действие метаболита составляет около 20% от фармакологического действия силденафила. После приема внутрь примерно 80% дозы препарата выделяется в виде метаболитов преимущественно с калом и около 13% - с мочой.

Фармакодинамика

Физиологический механизм, с помощью которого происходит эрекция полового члена, включает высвобождение оксида азота (NO) в кавернозном теле во время сексуальной стимуляции. Далее оксид азота активирует фермент гуанилатциклазу, что приводит к повышению уровня циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), который вызывает расслабление гладких мышц в кавернозном теле и способствует притоку крови. Силденафил является селективным ингибитором цГМФ-специфической фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ5) в кавернозном теле, где ФДЭ5 ответственна за распад цГМФ.

Влияние силденафила на эректильную дисфункцию:

В двойном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании пациентов с нарушениями эрекции (органическими, психогенными, смешанными) результатом сексуальной стимуляции было наступление положительной эрекции, достаточной для полового акта, после назначения силденафила в сравнении с плацебо.

Влияние силденафила на артериальное давление:

При применении препарата в дозе 100мг максимальное снижение артериального давления (АД) в положении лежа составляло в среднем 8,4 мм.рт.ст., а диастолического АД в положении лежа 5,5 мм.рт.ст. Более выраженное, но подобным образом преходящее действие на АД наблюдалось у пациентов, одновременно получавших нитраты.

Влияние силденафила на гемодинамику:

Однократный прием силденафила в дозе 100мг не вызывал клинически значимых изменений в ЭКГ у здоровых добровольцев.

Влияние силденафила на зрение:

У некоторых пациентов через 1 час после приема препарата в дозе 100 и 200 мг выявлено легкое и преходящее нарушение различения цвета (синего/зеленого), через 2 ч. после приема эти изменения отсутствовали. Установленный механизм нарушения цветного зрения считают угнетение ФДЭ-6, которая участвует в передаче цвета в сетчатке. Силденафил не оказывает влияние на остроту зрения, чувствительность к контрасту, внутриглазное давление или диаметр зрачка.

Показания к применению

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

СИНЕГРА® эффективна только при наличии сексуальной стимуляции.

Способ применения и дозы

Во избежание осложнений применять строго по назначению врача!

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

Почечная недостаточность

При легкой и среднетяжелой степени недостаточности функции почек (клиренс креатинина 30-80 мл/мин) корректировка дозы не требуется, при тяжелой (клиренс креатинина < 30 мл/мин) - дозу снижают до 25 мг.

Печеночная недостаточность

У пациентов с недостаточностью функции печени дозу СИНЕГРЫ® можно снизить до 25 мг.

Совместное применение с другими лекарственными средствами

При совместном применении с ритонавиром максимальная разовая доза СИНЕГРЫ® должна составлять 25 мг, не чаще 1 раза в течение 48 час.

При совместном применении с ингибиторами цитохрома Р450 3А4 (такими как эритромицин, саквинавир, кетоконазол, итраконазол) начальная доза СИНЕГРЫ® составляет 25 мг.

Для уменьшения риска развития ортостатической гипотензии, состояние пациентов, принимающих альфа-адреноблокаторы, должно быть стабильным

перед началом применения СИНЕГРЫ®. Рекомендуется снижение стартовой дозы.

Пожилые пациенты

Рекомендуется начать с наименьшей дозы 25мг.

Побочные действия

Очень часто ($\geq 1/10$)

- головная боль

Часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$)

- головокружение

- нарушения зрения (затуманенное зрение, изменение чувствительности к свету, хроматопсия (легкая и преходящая, главным образом изменение восприятия оттенков цвета), светобоязнь, пониженная острота зрения

- гиперемия лица, приливы жара

- заложенность носа

- тошнота, диспепсия

Нечасто ($\geq 1/1000$ и $\leq 1/100$)

- реакции повышенной чувствительности, в том числе кожная сыпь

- тахикардия, учащенное сердцебиение

- гипестезия, пространственная дезориентация, шум в ушах

- нарушения слезоотделения, сухость глаз, увеличение слезотечения, боль в глазах, двоение в глазах, кровотечение в заднюю камеру глаза, конъюнктивит

- артериальная гипертензия, артериальная гипотензия

- носовое кровотечение, заложенность придаточных пазух

- гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рвота, боли в верхней части живота, сухость во рту

- миалгия, боли в конечностях

- гематурия

- боль в груди, усталость, повышенная утомляемость

- общая слабость, сонливость

Редко ($\geq 1/10000$ и $\leq 1/1000$)

- серьезные кардиоваскулярные события, включая инфаркт миокарда*, внезапную сердечную смерть, желудочковую аритмию, фибрилляцию предсердий, цереброваскулярные геморрагические и транзиторные ишемические атаки*, нестабильную стенокардию

- внезапное ухудшение или потеря слуха

- гипестезия оральная (снижение чувствительности в полости рта и глотке)

- сухость слизистой носа, отек

- синдром Стивенса-Джонсона (SJS)*, токсический эпидермальный некролиз (TEN)*

- гемоспермия, кровоизлияние в половой член

- приапизм, пролонгированная эрекция

- снижение или потеря зрения вследствие неартериитной передней ишемической нейропатии зрительного нерва

- неартериитная передняя ишемическая нейропатия зрительного нерва (NAION), ретинальная окклюзия сосуда*, ретинальная геморрагия, атеросклеротическая ретинопатия, ретинальное расстройство, глаукома, дефект поля зрения, диплопия, снижение остроты зрения, близорукость, астигматизм, деструкция стекловидного тела, расстройство радужной оболочки, мидриаз, гало-эффект зрения, отеки глаз, припухлость глаз, расстройства глаз, гиперемия конъюнктивы, раздражение глаз, аномальные ощущения в глазу, отек век, обесцвечивание склеры
- судороги, рецидив судорог, обмороки

* побочные реакции, наблюдавшиеся во время постмаркетингового надзора

Противопоказания

- потеря зрения на один глаз вследствие передней ишемической нейропатии зрительного нерва, не связанной с воспалением артерии, вне зависимости от того, был ли этот эпизод связан с предшествующим применением ингибитора ФДЭ5 или нет
- повышенная чувствительность к любому компоненту препарата
- одновременный прием препаратов, являющихся донаторами оксида азота, органических нитратов или нитритов в любых формах
- тяжелая печеночная недостаточность
- наследственные дегенеративные заболевания сетчатки глаза.
- тяжелые сердечно - сосудистые заболевания (нестабильная стенокардия или тяжелая сердечная недостаточность).
- одновременное применение со стимуляторами гуанилатциклазы. Не применять препарат СИНЕГРА[®] у пациентов, которые применяют стимуляторы гуанилатциклазы, такие как риоцигуат. Ингибиторы ФДЭ5, в том числе и СИНЕГРА[®], могут усиливать гипотензивное действие стимуляторов гуанилатциклазы
- артериальная гипотензия (артериальное давление <90/50 мм рт. ст.)
- недавний случай инсульта или инфаркта миокарда

С осторожностью:

- анатомическая деформация полового члена (в том числе, ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони)
- заболевания, предрасполагающие к развитию приапизма (такие как серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкоз, тромбоцитемия)
- заболевания, сопровождающиеся кровотечением
- обострение язвенной болезни
- наследственный пигментный ретинит
- сердечная недостаточность
- нестабильная стенокардия, перенесенные в последние 6 месяцев инфаркт миокарда, инсульт или жизнеугрожающие аритмии
- артериальная гипертензия (артериальное давление (АД) > 170/100 мм рт.

ст.)

По зарегистрированному показанию препарат не предназначен для применения у детей в возрасте до 18 лет и у женщин.

Лекарственные взаимодействия

СИНЕГРА® является слабым ингибитором изоферментов цитохрома P450 - 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 (ИК₅₀>150 мкмоль). При приеме СИНЕГРЫ® в рекомендуемых дозах его С_{max} составляет около 1 мкмоль, поэтому маловероятно, что СИНЕГРА® может повлиять на клиренс субстратов этих изоферментов.

СИНЕГРА® усиливает гипотензивное действие нитратов как при длительном применении последних, так и при их назначении по острым показаниям. В связи с этим, применение СИНЕГРЫ® в сочетании с нитратами или донаторами оксида азота противопоказано.

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

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

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

СИНЕГРА® (50 мг) не усиливает гипотензивное действие алкоголя.

При одновременном применении СИНЕГРЫ® с амлодипином у больных с артериальной гипертензией не отмечено значимых клинических взаимодействий. Среднее дополнительное снижение АД в положении лежа составляет 8 мм рт. ст. (систолического) и 7 мм рт. ст. (диастолического).

При одновременном приеме альфа-адреноблокатора доксазозина (4 мг) и СИНЕГРЫ® (25 мг) у пациентов с доброкачественной гиперплазией простаты как систолическое, так и диастолическое АД в положении лежа дополнительно снижается в среднем на 7 мм рт.ст. Применение более высоких доз СИНЕГРЫ® совместно с доксазозином (4 мг) изредка приводило к развитию ортостатической гипотонии спустя 1-4 часа после приема препаратов. У отдельных пациентов, получающих альфа – адреноблокаторы, одновременное применение СИНЕГРЫ® может привести к симптоматической гипотонии. СИНЕГРА® усиливает антиагрегационный эффект нитропрусида натрия (донатора оксида азота).

Влияние других лекарственных средств на силденафил

Исследования в лабораторных условиях

Метаболизм силденафила главным образом происходит в основном под действием изоферментов цитохрома CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (минорный путь). Таким образом, ингибиторы этих изоферментов могут уменьшить клиренс силденафила, а индукторы этих изоферментов могут увеличить клиренс силденафила.

Исследования в клинике

Фармакокинетические анализы данных клинических испытаний показали снижение клиренса силденафила при совместном введении с ингибиторами CYP3A4 (такими как кетоконазол, эритромицин, циметидин). Несмотря на это, увеличение случаев побочных эффектов у пациентов не наблюдалось, при одновременном введении силденафила с ингибиторами CYP3A4, следует рассмотреть вопрос о начальной дозировке 25мг.

Одновременное применение силденафила (однократно 100мг) и ритонавира (по 500мг 2 раза в сутки), ингибитора ВИЧ-протеазы и сильного ингибитора цитохрома P450, на фоне достижения постоянной концентрации ритонавира в крови приводит к увеличению C_{max} силденафила на 300% (в 4 раза), а AUC на 1,000% (в 11 раз). Через 24 часа концентрация силденафила в плазме крови составляет около 200 нг/мл (после однократного применения одного силденафила – 5нг/мл), что согласуется с информацией о выраженном эффекте ритонавира на фармакокинетику различных субстратов цитохрома P450. Силденафил не оказывает влияние на фармакокинетику ритонавира. Сочетанное применение силденафила с ритонавиром не рекомендуется.

При совместном приеме силденафила (однократно 100мг) и саквинавира (1200 мг/сут 3 раза в день), ингибитора ВИЧ-протеазы и изофермента цитохрома CYP3A4, на фоне достижения постоянной концентрации саквинавира в крови C_{max} силденафила повышалась на 140%, а AUC увеличивалась на 210%. Силденафил не оказывает влияние на фармакокинетику саквинавира. Более сильные ингибиторы изофермента цитохрома CYP3A4, такие как кетоконазол и итраконазол, могут вызывать и более сильные изменения фармакокинетики силденафила.

Однократный прием 100мг силденафила совместно с эритромицином (по 500 мг/сут 2 раза в день в течение 5 дней), специфическим ингибитором изофермента цитохрома CYP3A4, на фоне достижения постоянной концентрации эритромицина в крови приводит к увеличению AUC силденафила на 182%. Циметидин (800мг), неспецифический ингибитор изофермента цитохрома CYP3A4, при совместном приеме с силденафилем (50 мг) вызывает повышение концентрации силденафила в плазме на 56%.

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

Ингибиторы изофермента цитохрома CYP2C9 (толбутамид, варфарин), изофермента цитохрома CYP2D6 (трициклические антидепрессанты), тиазидные и тиазидоподобные диуретики, ингибиторы АПФ и антагонисты кальция не оказывают влияние на фармакокинетику силденафила.

Особые указания

Прежде чем назначать медикаментозное лечение, необходимо изучить историю болезни и провести физическое обследование для диагностики эректильной дисфункции и определить возможные причины, лежащие в основе.

До начала любого лечения эректильной дисфункции врачи должны учитывать состояние сердечно-сосудистой системы своих пациентов, так как

существует определенная степень сердечного риска, связанного с сексуальной активностью.

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

Силденафил обладает системным вазодилатирующим свойством, что может привести к преходящему понижению кровяного давления, в связи с чем перед назначением препарата СИНЕГРА® необходимо тщательно взвесить риск нежелательных проявлений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно на фоне половой активности.

Повышенная восприимчивость к вазодилататорам наблюдается у пациентов с обструкцией выходного тракта левого желудочка (например, аортальный стеноз, идиопатический субаортальный стеноз) и у пациентов с тяжелым нарушением вегетативной регуляции кровяного давления.

В ходе постмаркетингового применения силденафила для лечения эректильной дисфункции сообщалось о таких нежелательных явлениях, как серьезные 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 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.

Приапизм

Средства для лечения эректильной дисфункции, включая силденафил, следует применять с осторожностью у больных с анатомической деформацией полового члена (например, ангуляция каверзного фиброза или болезнь Пейрони) или у пациентов имеющих предрасположение к приапизму (такие как серповидно-клеточная анемия, множественная миелома или лейкомия).

В случае состояния эрекции, продолжающейся более 4 часов, пациенты должны немедленно обратиться за медицинской помощью. Если приапизм не будет излечен немедленно, возможно развитие необратимой импотенции.

Совместное применение с ритонавиром

Необходимо с осторожностью назначать препарат СИНЕГРА® при совместном применении с ритонавиром, так как ритонавир значительно повышает плазменную концентрацию силденафила в 11 раз.

Для снижения риска побочных эффектов у пациентов, получающих ритонавир, рекомендуется уменьшить дозу силденафила.

Совместное применение с альфа-адреноблокаторами

Одновременное применение силденафила и альфа-адреноблокаторов, может привести к артериальной гипотензии у некоторых пациентов. Поэтому дозы силденафила, превышающие 25 мг не должны приниматься в течение 4 часов

после приема альфа-адреноблокаторов. При приеме повышенных доз силденафила и доксамина в дозе 4 мг возможно развитие постуральной гипотензии в течение 1- 4 часов после приема.

Безопасность силденафила у пациентов с заболеваниями, сопровождающимися кровоточивостью и пациентов с пептической язвой в периоде обострения неизвестна.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

На фоне приема препарата СИНЕГРА® какого-либо отрицательного влияния на способность управлять автомобилем или другими техническими средствами не наблюдалось. Однако поскольку при приеме препарата возможно снижение АД, развитие хроматопсии, затуманенного зрения, следует пациентов информировать об опасности, связанной с управлением транспортными средствами, обслуживанием механического оборудования и другими потенциально опасными видами деятельности и внимательно относиться к индивидуальному действию препарата в указанных ситуациях, особенно в начале лечения и при изменении режима дозирования.

Передозировка

Симптомы: возрастает частота нежелательных реакций (головная боль, гиперемия, головокружение, диспепсия, заложенность носа и нарушение зрительного восприятия).

Лечение: симптоматическое. Гемодиализ не ускоряет клиренс силденафила, так как последний активно связывается с белками плазмы крови и не выводится с мочой.

Форма выпуска и упаковка

По 1 или 4 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной.

По 1 или 4 контурных упаковок с 1 таблеткой или по 1 или 3 контурных упаковок с 4 таблетками вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C, в сухом, защищенном от света, месте.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»
Республика Казахстан
г. Алматы, ул. Шевченко 162 Е.

Владелец регистрационного удостоверения

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»
Республика Казахстан

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара) и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко 162 Е.

Номер телефона: (+7 727) 399-50-50

Номер факса: (+7 727) 399-60-60

Адрес электронной почты nobel@nobel.kz