МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ДИНАМИКО ФАСТ

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: ДИНАМИКО ФАСТ

Международное непатентованное наименование: силденафил

Лекарственная форма: таблетки шипучие

Состав

1 таблетка 50 мг содержит: *действующее вещество* силденафила цитрат 70,24 мг (в пересчете на силденафил 50,0 мг); *вспомогательные вещества:* натрия цитрата дигидрат 1342,40 мг, натрия гидрокарбонат 496,00 мг, повидон 25 4,80 мг, макрогол 6000 80,00 мг, магния стеарат 1,04 мг, сукралоза 33,00 мг, ароматизатор ананасовый PHS-248471[1] 26,80 мг, ароматизатор EverFresh 100 Sugar PHS-246064 33,00 мг.

1 таблетка 100 мг содержит: *действующее вещество* силденафила цитрат 140,48 мг (в пересчете на силденафил 100,0 мг); *вспомогательные вещества:* натрия цитрата дигидрат 1342,40 мг, натрия гидрокарбонат 496,00 мг, повидон 25 4,80 мг, макрогол 6000 80,00 мг, магния стеарат 1,08 мг, сукралоза 17,00 мг, ацесульфам калия 26,00 мг, ароматизатор лимон-лайм 379456[2] 17,11 мг, ароматизатор EverFresh 100 Sugar PHS-246064 21,30 мг, ароматизатор EverFresh 100 Masking PHS-218751 14,97 мг.

[1] Содержит декстрозу (22%)
[2] Содержит сорбитол (18,5%)

Описание

Круглые плоскоцилиндрические таблетки со скошенными краями, белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: средство лечения эректильной дисфункции – ФДЭ5-ингибитор.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-006470-120419
СОГЛАСОВАНО

Код АТХ: G04BE03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Силденафил - мощный селективный ингибитор циклогуанозинмонофосфат (цГМФ)-специфической фосфодиэстеразы 5-го типа (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 человека, но усиливает эффект оксида азота (NO) посредством ингибирования ФДЭ5, которая ответственна за распад цГМФ.

Силденафил селективен в отношении ФДЭ5 *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. Силденафил восстанавливает нарушенную эректильную функцию в условиях сексуальной стимуляции за счет увеличения притока крови к кавернозным телам полового члена.

Силденафил вызывает незначительное и транзиторное снижение артериального давления (АД), которое в большинстве случаев не имеет клинических проявлений. Максимальное снижение систолического АД в горизонтальном положении после приема силденафила в дозе 100 мг составило 8,3 мм рт.ст., а диастолического АД - 5,3 мм рт.ст. Это обусловлено вазодилатирующим эффектом силденафила, возможно, связанным с повышением концентрации цГМФ в гладкомышечных клетках сосудов. Однократный прием силденафила в дозах до 100 мг не сопровождался клинически значимыми изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ) у здоровых добровольцев. Силденафил не оказывал влияния на сердечный выброс и не изменял кровоток через стенозированные артерии.

У пациентов с эректильной дисфункцией и стабильной стенокардией, регулярно принимавших антиангинальные препараты (кроме нитратов), время до возникновения приступа стенокардии во время пробы с физической нагрузкой существенно не отличалось после приема силденафила в сравнении с плацебо.

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

Отмечено, что у пациентов с ранней возрастной дегенерацией макулы силденафил в дозе 100 мг не вызывал клинически значимых изменений зрения, оцениваемых по специальным визуальным тестам (острота зрения, решетка Амслер, цветовое восприятие, моделирование прохождения цвета, периметр Хэмфри и фотостресс).

Дополнительная информация о клинических исследованиях

В исследованиях по изучению фиксированных доз силденафила, доля мужчин, отметивших улучшение эрекции, составила 62% (доза силденафила 25 мг), 74% (50 мг) и 82% (100 мг) по сравнению с 25% в группе плацебо. Во всех исследованиях доля пациентов с эректильной дисфункцией, отметивших улучшение эрекции после применения силденафила, была следующей: психогенная эректильная дисфункция (84%), смешанная эректильная дисфункция (77%), органическая эректильная дисфункция (68%), пациенты пожилого возраста (67%), сахарный диабет (59%), ишемическая болезнь сердца (ИБС) (69%), артериальная гипертензия (68%), трансуретральная резекция предстательной железы (61%), радикальная простатэктомия (43%), повреждение спинного мозга (83%), депрессия (75%). 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.

По данным двойного слепого клинического исследования, в котором оценивалась скорость наступления эффекта, доля пациентов, достигших эрекции, достаточной для удовлетворительного полового акта, в течение первых 14-ти минут после приема препарата ДИНАМИКО ФАСТ, составила 42%, в течение первых 20 минут - 88,8%, в течение первых 30 минут - 100%.

Фармакокинетика

Фармакокинетика силденафила в рекомендуемом диапазоне доз носит линейный характер.

Всасывание. После приема внутрь силденафил быстро всасывается. Абсолютная биодоступность в среднем составляет около 40% (от 25 до 63%). *In vitro* силденафил в концентрации около 1,7 нг/мл (3,5 нМ) подавляет активность ФДЭ5 человека на 50%.

После однократного приема препарата ДИНАМИКО ФАСТ, таблетки шипучие в дозе 100 мг натощак, средняя максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) мужчин составила 447,98 ± 160,88 нг/мл, при этом время достижения максимальной концентрации (T_{max}) составило 30 минут, что в 2 раза быстрее по сравнению с силденафилом в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, для которых T_{max} составляет 1 час.

При приеме в сочетании с жирной пищей скорость всасывания снижается, C_{max} уменьшается, а T_{max} увеличивается, однако степень абсорбции достоверно не изменяется.

Распределение. Объем распределения силденафила в равновесном состоянии составляет в

среднем 105 л.

Связь силденафила и его основного циркулирующего N-десметильного метаболита с белками плазмы крови составляет около 96% и не зависит от общей концентрации препарата. Менее 0,0002% дозы силденафила (в среднем 188 нг) обнаружено в сперме через 90 мин после приема препарата.

Метаболизм. Силденафил метаболизируется, главным образом, в печени, под действием изофермента цитохрома CYP3A4 (основной путь) и изофермента цитохрома CYP2C9 (минорный путь). Основной 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 *in vitro* составляет 50% активности силденафила.

Концентрация метаболита в плазме крови здоровых добровольцев составляла около 40% концентрации силденафила. N-десметильный метаболит подвергается дальнейшему метаболизму; период его полувыведения ($T_{½}$) составляет около 4 часов.

Выведение. Общий клиренс силденафила равен 41 л/ч, а конечный $T_{½}$ 3-5 часов. После приема внутрь также как и после внутривенного введения силденафил выводится в виде метаболитов, в основном, кишечником (около 80% пероральной дозы) и в меньшей степени почками (13% пероральной дозы).

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пожилые пациенты. У здоровых пожилых пациентов (старше 65 лет) клиренс силденафила снижен, а концентрация свободного силденафила в плазме крови примерно на 40% выше, чем у молодых (18-45 лет). Возраст не оказывает клинически значимого влияния на частоту развития побочных эффектов.

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

Нарушения функции печени. У пациентов с циррозом печени (классы 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 при нормальной функции печени у пациентов той же возрастной группы. Фармакокинетика

силденафила у больных с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) не изучалась.

Показания для применения

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

Силденафил эффективен только при сексуальной стимуляции.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к силденафилу или к любому другому компоненту препарата.
- Применение у пациентов, получающих постоянно или с перерывами донаторы оксида азота, органические нитраты или нитриты в любых формах, поскольку силденафил усиливает гипотензивное действие нитратов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Совместное применение ингибиторов ФДЭ5, включая силденафил, со стимуляторами гуанилатциклазы, такими как риоцигуат, - так как это может приводить к симптоматической гипотензии.
- Безопасность и эффективность препарата при совместном применении с другими средствами лечения нарушений эрекции не изучались, поэтому применение подобных комбинаций не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»).
- Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (для таблеток 50 мг).
- Непереносимость фруктозы (для таблеток 100 мг).
- Нарушения функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью).
- Одновременный прием ритонавира.
- Тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (тяжелая сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, перенесенные в течение последних шести месяцев, инсульт или инфаркт миокарда, жизнеугрожающие аритмии, гипертензия (АД >170/100 мм рт.ст.) или артериальная гипотензия (АД <90/50 мм рт.ст.)) (см. раздел «Особые указания»).
- Пациенты с эпизодами развития неартериитной передней ишемической нейропатии зрительного нерва с потерей зрения в одном глазу.
- Наследственный пигментный ретинит (см. раздел «Особые указания»).
- По зарегистрированному показанию препарат не предназначен для применения у детей до 18 лет.

— По зарегистрированному показанию препарат не предназначен для применения у женщин.

— Тяжелая почечная недостаточность, при совместном применении с ингибиторами изофермента цитохрома CYP3A4 (эритромицин, саквинавир, кетоконазол, итраконазол).

С осторожностью

— Анатомическая деформация полового члена (ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони) (см. раздел «Особые указания»).

— Заболевания, предрасполагающие к развитию приапизма (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкоз, тромбоцитемия) (см. раздел «Особые указания»).

— Заболевания, сопровождающиеся кровотечением.

— Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения.

— Пациенты с эпизодом развития передней неартериитной ишемической нейропатии зрительного нерва в анамнезе (см. раздел «Особые указания»).

— Одновременный прием блокаторов альфа-адренорецепторов.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

По зарегистрированному показанию препарат не предназначен для применения у женщин.

Способ применения и дозы

Внутрь. Таблетки растворяют в стакане воды комнатной температуры.

Рекомендуемая доза для большинства взрослых пациентов составляет 50 мг, препарат следует принимать примерно за 20 минут до сексуальной активности.

С учетом эффективности и переносимости доза может быть увеличена до 100 мг или снижена до 25 мг (в этом случае следует принимать препарат Динамико, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, примерно за 1 час до сексуальной активности, согласно инструкции по применению).

Максимальная рекомендуемая доза составляет 100 мг.

Максимальная рекомендуемая кратность применения - один раз в сутки.

Следует учитывать, что абсорбция силденафила значительно замедляется при его применении в сочетании с жирной пищей.

Особые группы пациентов

Нарушения функции почек

При легкой и среднетяжелой степени почечной недостаточности (КК 30-80 мл/мин) коррекции дозы не требуется. Противопоказано применение препарата у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью.

Нарушения функции печени

Поскольку выведение силденафила нарушается у пациентов с нарушениями функции печени (в частности, при циррозе), применение препарата ДИНАМИКО ФАСТ у таких пациентов противопоказано.

Совместное применение с другими лекарственными средствами

Совместное применение с ритонавиром противопоказано. При совместном применении с ингибиторами изофермента цитохрома CYP3A4 (эритромицин, саквинавир, кетоконазол, итраконазол) препарат противопоказан (см. раздел «Противопоказания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Чтобы свести к минимуму риск развития постуральной гипотензии у пациентов, принимающих α-адреноблокаторы, прием препарата ДИНАМИКО ФАСТ следует начинать только после достижения стабилизации гемодинамики у этих пациентов. Следует также рассмотреть целесообразность снижения начальной дозы силденафила (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Пожилые пациенты

Коррекции дозы препарата не требуется.

Побочное действие

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

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

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

Частота нежелательных реакций представлена по следующей классификации:

Очень часто	≥10%
Часто	≥1% и <10%
Нечасто	≥0,1% и <1%
Редко	≥0,01% и <0,1%
Очень редко	<0,01%
Частота неизвестна	невозможно определить на основе имеющихся данных

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто - реакции повышенной чувствительности (в т.ч. кожная сыпь), аллергические реакции.

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 - неартериитная передняя ишемическая невропатия зрительного нерва, 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.

Со стороны органа слуха: нечасто - внезапное снижение или потеря слуха, шум, звон в ушах, боль в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - «приливы»; нечасто - тахикардия, ощущение сердцебиения, снижение артериального давления, повышение артериального давления, увеличение частоты сердечных сокращений, нестабильная стенокардия, атриовентрикулярная блокада, инфаркт миокарда, тромбоз сосудов головного мозга, остановка сердца, сердечная недостаточность, отклонения в показаниях электрокардиограммы, кардиомиопатия; *редко* - фибрилляция предсердий, внезапная сердечная смерть*, желудочковая аритмия*.

Со стороны крови и лимфатической системы: нечасто - анемия, лейкопения.

Со стороны обмена веществ и питания: нечасто - ощущение жажды, отеки, подагра, некомпенсированный сахарный диабет, гипергликемия, периферические отеки, гиперурикемия, гипогликемия, гипернатриемия.

Со стороны дыхательной системы: 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 полости носа.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: 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.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: часто - боль в спине; нечасто - миалгия, боль в конечностях, артрит, артроз, разрыв сухожилия, теносиновит, боль в костях, миастения, синовит.

Со стороны мочеполовой системы: нечасто - цистит, никтурия, увеличение молочных желез, недержание мочи, гематурия, нарушение эякуляции, отек гениталий, аноргазмия, гематоспермия, повреждение тканей полового члена; редко - длительная эрекция и/или

приапизм, кровотечение из полового члена.

Со стороны центральной и периферической нервной системы: очень часто - головная боль; часто - головокружение; нечасто - сонливость, мигрень, атаксия, гипертонус, невралгия, нейропатия, парестезия, тремор, вертиго, симптомы депрессии, бессонница, необычные сновидения, повышение рефлексов, гипестезия; редко - судороги*, повторные судороги*, обморок, нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака.

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.

Прочие: 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.

Сердечно-сосудистые осложнения

В ходе постмаркетингового 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.

Зрительные нарушения

В редких случаях во время пострегистрационного применения всех ингибиторов ФДЭ5, в том числе силденафила, сообщали о неартериитной передней ишемической невропатии зрительного нерва (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, гипертензия, ишемическая болезнь сердца, гиперлипидемия и курение. В обсервационном исследовании оценивали, связано ли

недавнее применение препаратов класса ингибиторов ФДЭ5 с острым началом НПИНЗН. Результаты указывают на приблизительно 2-кратное повышение риска НПИНЗН в пределах 5 периодов полувыведения после применения ингибитора ФДЭ5. Согласно опубликованным литературным данным, годичная 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 перевешивает риск.

При использовании силденафила в дозах, превышавших рекомендуемые, нежелательные явления были сходными с отмеченными выше, но обычно встречались чаще.

Передозировка

При однократном приеме силденафила в дозе до 800 мг нежелательные явления были такими же, как и при приеме препарата в более низких дозах, но встречались чаще.

Применение дозы 200 мг не приводило к повышению эффективности препарата, однако, частота побочных реакций (головная боль, «приливы», головокружение, диспепсия, заложенность носа, нарушение зрения) увеличивалась.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику силденафила

Метаболизм силденафила происходит в основном под действием изоферментов цитохрома 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 цитохрома CYP3A4 (*кетоконазол, эритромицин, циметидин*).

Циметидин (800 мг), неспецифический ингибитор изофермента цитохрома CYP3A4, при совместном приеме с силденафилом (50 мг) вызывает повышение концентрации силденафила в плазме на 56%.

Однократный прием 100 мг силденафила совместно с *эритромицином* (500 мг 2 раза в день, в течение 5 дней), умеренным ингибитором изофермента цитохрома CYP3A4, на фоне достижения постоянной концентрации эритромицина в крови, приводит к

увеличению AUC силденафила на 182%.

При совместном приеме силденафила (однократно 100 мг) и *саквинавира* (1200 мг 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 влияния на фармакокинетику саквинавира.

Более сильные ингибиторы изофермента цитохрома CYP3A4, такие как кетоконазол и итраконазол, могут вызывать и более сильные изменения фармакокинетики силденафила.

Одновременное применение силденафила (однократно 100 мг) и *ритонавира* (500 мг 2 раза в сутки), ингибитора ВИЧ-протеазы и сильного ингибитора цитохрома Р450, на фоне достижения постоянной концентрации ритонавира в 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 цитохрома Р450. 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 сильные ингибиторы изофермента цитохрома 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* (индуктор изофермента CYP3A4 (умеренный), CYP2C9 и, возможно, CYP2C19) в равновесной концентрации (125 мг два раза в сутки) и силденафила в равновесной концентрации (80 мг три раза в сутки) отмечалось снижение AUC и C_{max} силденафила на 62,6% и 52,4%, соответственно. Силденафил увеличивал 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 цитохрома CYP2C9 (*толбутамид, варфарин*), изофермента цитохрома CYP2D6 (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты), тиазидные и тиазидоподобные диуретики, ингибиторы

АПФ и антагонисты кальция не оказывают влияния на фармакокинетику силденафила.

Азитромицин (500 мг/день, в течение 3 дней) не оказывает влияния на AUC, C_{max}, T_{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 цитохрома P450 - 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 ($ИК_{50}$ >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 назначении по острым показаниям. В связи с этим, применение силденафила в сочетании с нитратами или донаторами оксида азота противопоказано.

При одновременном приеме α-адреноблокатора *доксазозина* (4 мг и 8 мг) и силденафила (25 мг, 50 мг и 100 мг) у пациентов с доброкачественной гиперплазией простаты со стабильной гемодинамикой среднее дополнительное снижение систолического/диастолического АД в положении лежа на спине 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 постуральной гипотензии, проявлявшейся в виде головокружений (без обморока). У отдельных чувствительных пациентов, получающих α-адреноблокаторы, одновременное применение силденафила может привести к симптоматической гипотензии.

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

Силденафил (100 мг) не оказывает влияния на фармакокинетику ингибитора ВИЧ-протеазы, *саквинавира*, являющегося субстратом изофермента цитохрома CYP3A4, при его постоянном уровне в крови.

Одновременное применение силденафила в равновесном состоянии (80 мг три раза в сутки) приводит к повышению AUC и C_{max} *бозентана* (125 мг два 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 крови в среднем 0,08% (80 мг/дл).

У пациентов с гипертензией признаков взаимодействия силденафила (100 мг) с амлодипином не выявлено. Среднее дополнительное снижение АД в положении лежа составляет 8 мм рт.ст. (систолического) и 7 мм рт.ст. (диастолического).

Применение силденафила в сочетании с антигипертензивными средствами не приводит к возникновению дополнительных побочных эффектов.

Грейпфрутовый сок как слабый ингибитор CYP3A4 может умерено повышать концентрацию силденафила в крови.

Особые указания

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 использоваться 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, лейкемия) (см. раздел «С осторожностью»).

Во время пострегистрационных исследований сообщалось о случаях развития длительной эрекции и приапизма. В случае сохранения эрекции в течение 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 назначать 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, гипертензией (АД >170/100 мм рт.ст.) или гипотонией (АД <90/50 мм рт.ст.). Прием силденафила у таких пациентов противопоказан (см. раздел «Противопоказания»). 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.

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 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 больных 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 совместное применение силденафила и α-адреноблокаторов может привести к симптоматической гипотензии у отдельных чувствительных пациентов, препарат следует с осторожностью назначать больным, принимающим α-адреноблокаторы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Чтобы свести к минимуму риск развития постуральной гипотензии у пациентов, принимающих α-адреноблокаторы, прием силденафила следует начинать только после достижения стабилизации показателей гемодинамики у этих пациентов. Следует также рассмотреть целесообразность снижения начальной дозы силденафила (см. раздел «Способ применения и дозы»). Врач должен проинформировать пациентов о том, какие действия следует предпринять в случае появления симптомов постуральной гипотензии.

Зрительные нарушения

В редких случаях во время пострегистрационного применения всех ингибиторов ФДЭ5, в том числе силденафила, сообщали о неартериитной передней ишемической невропатии

зрительного нерва (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, гипертензия, ишемическая болезнь сердца, гиперлипидемия и курение. В обсервационном исследовании оценивали, связано ли недавнее применение препаратов класса ингибиторов ФДЭ5 с острым началом НПИНЗН. Результаты указывают на приблизительно 2-кратное повышение риска НПИНЗН в пределах 5 периодов полувыведения после применения ингибитора ФДЭ5. Согласно опубликованным литературным данным, годичная 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 перевешивает риск. У пациентов с эпизодами развития НПИНЗН с потерей зрения в одном глазу прием силденафила противопоказан (см. раздел «Противопоказания»).

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

Нарушения слуха

В некоторых пострегистрационных и клинических 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 силденафила следует немедленно проконсультироваться с врачом.

Кровотечения

Силденафил усиливает антиагрегантный эффект нитропруссида натрия, донатора оксида азота, на тромбоциты человека *in vitro*. Данные о безопасности применения силденафила у

пациентов со склонностью к кровоточивости или обострением язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки отсутствуют, поэтому препарат у этих пациентов следует применять с осторожностью (см. раздел «С осторожностью»). 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 артериальной 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%).

Применение совместно с другими средствами лечения нарушений эрекции

Безопасность и эффективность силденафила совместно с другими ингибиторами ФДЭ5 или другими препаратами для лечения легочной артериальной гипертензии, содержащими силденафил, или другими средствами лечения нарушений эрекции не изучались, поэтому применение подобных комбинаций не рекомендуется (см. раздел «Противопоказания»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

На фоне приема силденафила какого-либо отрицательного влияния на способность управлять автомобилем или другими техническими средствами не наблюдалось.

Однако поскольку при приеме силденафила возможно головокружение, снижение АД, развитие хроматопсии, затуманенного зрения и т.п. побочных явлений, следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Также следует внимательно относиться к индивидуальному действию препарата в указанных ситуациях, особенно в начале лечения и при изменении режима дозирования.

Форма выпуска

Таблетки шипучие, 50 мг, 100 мг.

По 1 таблетке в стрип из пленки ПЭТ/Al/ПЭ с влагопоглотителем. По 1 стрипу вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

По 2 таблетки в стрип из пленки ПЭТ/Al/ПЭ с влагопоглотителем. По 2 стрипа вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

2,5 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование держателя (владельца) регистрационного удостоверения

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль

Производитель

Меркле ГмбХ,

Людвиг-Меркле-Штрассе 3, 89143 Блаубойрен, Германия

Выпускающий контроль качества

Меркле ГмбХ,

Граф-Арко-Штрассе 3, 89079 Ульм, Германия

Организация, принимающая претензии потребителей:

ООО «Тева», 115054, Москва, ул. Валовая, 35,

тел.: +7 (495) 644 22 34, факс: +7 (495) 644 22 35

Адрес в интернете: www.teva.ru

Менеджер по регистрации Задерей А.В.