

**ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

РИДЖАМП®

Регистрационный номер: ЛП-003569

Торговое наименование: Риджамп®

Международное непатентованное наименование: силденафил.

Лекарственная форма: таблетки, диспергируемые в полости рта

Состав

Каждая таблетка, диспергируемая в полости рта, 50 мг содержит:

действующее вещество: силденафила цитрат 70,2 мг, в пересчете 50 мг силденафила;
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 63,4 мг; кремния диоксид коллоидный 17,3 мг; маннитол 25С 56,6 мг; гипромеллоза 28,5 мг; бутилметакрилата, диметиламиноэтилметакрилата и метилметакрилата сополимер [1:2:1] 64,6 мг; полисорбат-80 2,0 мг; маннитол 200SD 207,4 мг; целлюлоза микрокристаллическая 30,0 мг; кросповидон 30,0 мг; аспартам 18,0 мг; ароматизатор мяты перечной (трусил мята перечная специальный) 6,0 мг; магния стеарат 6,0 мг.

Каждая таблетка, диспергируемая в полости рта, 100 мг содержит:

действующее вещество: силденафила цитрат 140,5 мг, в пересчете 100 мг силденафила;
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 126,9 мг; кремния диоксид коллоидный 34,6 мг; маннитол 25С 113,2 мг; гипромеллоза 57,0 мг; бутилметакрилата, диметиламиноэтилметакрилата и метилметакрилата сополимер [1:2:1] 129,1 мг; полисорбат-80 3,9 мг; маннитол 200SD 414,8 мг; целлюлоза микрокристаллическая 60,0 мг; кросповидон 60,0 мг; аспартам 36,0 мг; ароматизатор мяты перечной (трусил мята перечная специальный) 12,0 мг; магния стеарат 12,0 мг.

Описание

Белые или почти белые, круглые, плоские таблетки со скошенными краями, с углублением по центру с обеих сторон, с запахом мяты. Допускается небольшая шероховатость поверхности таблетки.

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

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 у человека, но усиливает эффект оксида азота (NO) посредством ингибирования ФДЭ5, которая ответственна за деградацию 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.

Клинические данные

Кардиологические исследования

Применение силденафила в дозах до 100 мг не приводило к клинически значимым изменениям ЭКГ у здоровых добровольцев. Максимальное снижение систолического давления в положении лежа после приема силденафила в дозе 100 мг составило 8,3 мм рт. ст., а диастолического давления – 5,3 мм рт. ст. Более выраженный, но также преходящий эффект на артериальное давление (АД) отмечался у пациентов, принимавших нитраты (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). В исследовании гемодинамического эффекта силденафила в однократной дозе 100 мг у 14

пациентов с тяжелой ишемической болезнью сердца (ИБС) (более чем у 70 % пациентов был стеноз, по крайней мере, одной коронарной артерии), систолическое и диастолическое давление в состоянии покоя уменьшалось на 7 % и 6 %, соответственно, а легочное систолическое давление снижалось на 9 %. Силденафил не влиял на сердечный выброс и не нарушал кровоток в стенозированных коронарных артериях, а также приводил к увеличению (примерно на 13 %) аденозин-индуцированного коронарного потока как в стенозированных, так и в интактных коронарных артериях.

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

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании изучали эффект переменной дозы силденафила (до 100 мг) у мужчин (n=568) с эректильной дисфункцией и артериальной гипертензией, принимающих более 2 гипотензивных препаратов. Силденафил улучшил эрекцию у 71 % мужчин по сравнению с 18 % в группе плацебо. Частота нежелательных реакций была сравнима с таковой в других группах пациентов, так же как у пациентов, принимающих более 3 гипотензивных препаратов.

Исследования зрительных нарушений

У некоторых пациентов через 1 час после приема силденафила в дозе 100 мг с помощью теста Фарнsworth-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, которая участвует в процессе передачи света в сетчатке глаза. Силденафил не оказывал влияния на остроту зрения, восприятие контрастности, электроретинограмму, внутриглазное давление или диаметр зрачка.

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

Эффективность

Эффективность и безопасность силденафила оценивали в 21 рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании продолжительностью до 6 месяцев у 3000

пациентов в возрасте от 19 до 87, с эректильной дисфункцией различной этиологии (органической, психогенной или смешанной). Эффективность препарата оценивали глобально с использованием дневника эрекций, международного индекса эректильной функции (валидированный опросник о состоянии сексуальной функции) и опроса партнера. Эффективность силденафила, определенная как способность достигать и поддерживать эрекцию, достаточную для удовлетворительного полового акта, была продемонстрирована во всех проведенных исследованиях и была подтверждена в долгосрочных исследованиях продолжительностью 1 год. В исследованиях с применением фиксированной дозы соотношение пациентов, сообщивших, что терапия улучшила их эрекцию, составляло: 62 % (доза силденафила 25 мг), 74 % (доза силденафила 50 мг) и 82 % (доза силденафила 100 мг) по сравнению с 25 % в группе плацебо. Анализ международного индекса эректильной функции показал, что дополнительно к улучшению эрекции лечение силденафилом также повышало качество оргазма, позволяло достичь удовлетворения от полового акта и общего удовлетворения.

Согласно обобщенным данным, среди пациентов, сообщивших об улучшении эрекции на фоне применения силденафила 59 % пациенты с сахарным диабетом, 43 % пациентов, перенесших радикальную простатэктомию и 83 % пациентов с повреждениями спинного мозга (против 16 %, 15 % и 12 % в группе плацебо, соответственно).

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 силденафила в дозе 100 мг средняя максимальная концентрация свободного силденафила в плазме крови ($C_{\max}$) мужчин составляет около 18 нг/мл (38 нМ). $C_{\max}$ при приеме силденафила внутрь натощак достигается в среднем в течение 60 мин (от 30 мин до 120 мин). При приеме в сочетании с жирной пищей скорость всасывания снижается: $C_{\max}$ уменьшается в среднем на 29%, а время достижения максимальной концентрации ($T_{\max}$) увеличивается на 60 мин, однако степень абсорбции достоверно не изменяется (площадь под фармакокинетической кривой концентрация-время (AUC) снижается на 11 %).

Распределение

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

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 изоферментов системы цитохрома P450: CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (дополнительный путь). Основным циркулирующий активный метаболит, образующийся в результате N-деметилирования силденафила, подвергается дальнейшему метаболизму. Селективность действия этого метаболита в отношении ФДЭ сопоставима с таковой силденафила, а его активность в отношении ФДЭ5 *in vitro* составляет около 50 % активности силденафила. Концентрация метаболита в плазме крови здоровых добровольцев составляла около 40 % от концентрации силденафила. N-деметильный метаболит подвергается дальнейшему метаболизму; период его полувыведения ($T_{1/2}$) составляет около 4 часов.

Выведение

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

Нарушение функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью легкой степени (клиренс креатинина [КК] 60-89 мл/мин) и средней степени тяжести (КК – 30-59 мл/мин) фармакокинетика силденафила после однократного приема внутрь в дозе 50 мг не изменяется. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК $\leq$ 30 мл/мин) клиренс силденафила снижается, что приводит к примерно двукратному увеличению значения AUC (100 %) и $C_{\max}$ (88 %) по сравнению с таковыми показателями при нормальной функции почек у пациентов той же возрастной группы.

Нарушение функции печени

У пациентов с циррозом печени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) клиренс силденафила снижается, что приводит к повышению AUC (84%) и $C_{\max}$ (47%) по сравнению с таковыми показателями при нормальной функцией печени той же возрастной группы.

Фармакокинетика силденафила у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) не изучалась.

Показания к применению

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

Силденафил эффективен только при сексуальной стимуляции.

Противопоказания

Гиперчувствительность к силденафилу и/или любому из вспомогательных веществ в составе 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 силденафила при совместном применении с другими средствами лечения нарушений эрекции не изучались, поэтому одновременное применение подобных комбинаций не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»).

Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Печеночная недостаточность тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью).

Одновременный прием ритонавира.

Препарат не следует применять мужчинам, которым не рекомендуется сексуальная активность (например, у пациентов с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как нестабильная стенокардия или хроническая сердечная недостаточность тяжелой степени).

Перенесенные в течение последних 6 месяцев инфаркт миокарда или инсульт, жизнеугрожающие аритмии, артериальная гипотензия (АД менее 90/50 мм рт. ст.) или артериальная гипертензия (АГ) – АД более 170/100 мм рт. ст.

Пациентам с эпизодами развития передней неартериитной ишемической нейропатии зрительного нерва с потерей зрения на один глаз, независимо от того были ли эти эпизоды связаны с предыдущим применением ингибитора ФДЭ-5.

Диагностированные наследственные заболевания сетчатки, в том числе пигментный ретинит (см. раздел «Особые указания»).

По зарегистрированному показанию силденафил не предназначен для применения у детей

и подростков до 18 лет.

По зарегистрированному показанию силденафил не предназначен для применения у женщин.

Препарат Риджамп® содержит аспартам, в связи с чем, применение препарата противопоказано пациентам с фенилкетонурией.

С осторожностью

Анатомическая деформация полового члена (ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони).

Заболевания, предрасполагающие к развитию приапизма (серповидноклеточная анемия, множественная миелома, лейкоз, тромбоцитемия).

Заболевания, сопровождающиеся кровотечением.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения.

Печеночная недостаточность легкой и средней степени тяжести.

Почечная недостаточность тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин).

У пациентов с эпизодом развития передней неартериитной ишемической нейропатии зрительного нерва в анамнезе.

Одновременный прием блокаторов альфа-адренорецепторов.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

По зарегистрированному показанию препарат не предназначен для применения у женщин.

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи.

Таблетки, диспергируемые в полости рта, хрупкие – не следует брать их мокрыми руками, так как таблетка может начать растворяться. Держать во рту до полного растворения, можно запивать жидкостью. Не рекомендуется смешивать таблетку во рту с пищей. При применении силденафила с жирной пищей действие препарата может развиваться позже, чем при применении его натощак.

Рекомендуемая доза для большинства пациентов – препарат применяется только у взрослых, составляет 50 мг примерно за 1 час до сексуальной активности. С учетом эффективности и переносимости доза может быть увеличена до 100 мг. Максимальная рекомендуемая доза составляет 100 мг. Максимальная рекомендуемая кратность применения – 1 раз в сутки. У препарата Риджамп® отсутствует дозировка 25 мг, при необходимости приема силденафила в дозе 25 мг следует применять препарат силденафила другого производителя в соответствующей дозировке.

Силденафил эффективен только при сексуальной стимуляции.

Указания по применению препарата, упакованного в блистер, содержащий 4 таблетки

Извлекать таблетку необходимо следующим образом:

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

Совместное применение с другими лекарственными средствами

При совместном применении с ингибиторами изофермента CYP3A4 (эритромицин, саквинавир, кетоконазол, итраконазол) начальная доза силденафила должна составлять 25 мг.

Чтобы свести к минимуму риск развития постуральной гипотензии у пациентов, принимающих α -адреноблокаторы, прием силденафила следует начинать только после достижения стабилизации гемодинамики у этих пациентов. Следует также рассмотреть целесообразность снижения начальной дозы силденафила (см. раздел «Особые указания»).

Применение препарата в особых группах пациентов

У детей и подростков до 18 лет

Применение препарата Риджамп® не показано у детей и подростков до 18 лет

У пожилых пациентов

Рекомендуемая начальная доза силденафила для пациентов в возрасте от 65 лет и старше – 25 мг. Учитывая эффективность и переносимость начальной дозы, при необходимости, возможно пошаговое увеличение дозы до 50 мг или 100 мг.

У пациентов с нарушением функции почек

При легкой и средней степени тяжести почечной недостаточности (КК 30-89 мл/мин) коррекции дозы препарата Риджамп® не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени рекомендуемая начальная доза силденафила 25 мг.

У пациентов с нарушением функции печени

Поскольку выведение силденафила у пациентов с печеночной недостаточностью нарушается (например, при циррозе печени), начальная доза силденафила должна составлять 25 мг.

Побочное действие

Наиболее частыми нежелательными реакциями были головная боль и «приливы».

Обычно нежелательные реакции силденафила слабо или умеренно выражены и носят преходящий характер.

Частота развития нежелательных реакций классифицирована в соответствии с

рекомендациями Всемирной организации здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), включая отдельные сообщения, частота неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных).

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – реакции повышенной чувствительности (в том числе кожная сыпь), аллергические реакции.

Нарушения со стороны органа зрения: часто – затуманенное зрение, нарушение зрения, цианопсия; нечасто – боль в глазах, фотофобия, фотопсия, хроматопсия, покраснение слизистой оболочки глаз/инъецированность 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 нейропатия 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/витреоретинальная тракция.

Нарушения со стороны органа слуха: нечасто – боль в ушах, шум в ушах, звон в ушах, внезапное снижение или потеря слуха.

Нарушения со стороны сердца: нечасто – тахикардия, ощущение сердцебиения, нестабильная стенокардия, атриовентрикулярная блокада, инфаркт миокарда, тромбоз сосудов головного мозга, остановка сердца, острая сердечная недостаточность, отклонения в показателях электрокардиограммы, кардиомиопатия; редко – фибрилляция предсердий, внезапная сердечная смерть*, желудочковая аритмия*.

Нарушения со стороны сосудов: часто – вазодилатация («приливы» крови к коже лица); нечасто – снижение артериального давления, повышение артериального давления.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто – анемия, лейкопения.

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

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – заложенность носа; нечасто – носовое кровотечение, ринит, бронхиальная 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.

Нарушения 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.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто – боль в спине; нечасто – миалгия, боль в конечностях, артрит, артроз, разрыв сухожилий, теносиновит, боль в костях, миастения, синовит.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – цистит, никтурия, недержание мочи, гематурия.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто – гинекомастия (увеличение грудных желез), нарушение эякуляции, отек гениталий, аноргазмия, гематоспермия, повреждение тканей полового члена; редко – приапизм и/или длительная эрекция, кровотечение из полового члена.

Нарушения со стороны 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.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – кожная сыпь, крапивница, простой герпес, кожный зуд, повышенное потоотделение, изъязвление кожи, контактный дерматит, эксфолиативный дерматит; частота неизвестна – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

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.

*Нежелательные реакции, выявленные во время пострегистрационного применения.

Сердечно-сосудистые осложнения

В ходе пострегистрационного применения силденафила для лечения эректильной дисфункции сообщалось о таких нежелательных реакциях, как тяжелые сердечно-сосудистые осложнения (в том числе инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, внезапная сердечная смерть, желудочковая аритмия, геморрагический инсульт,

транзиторная ишемическая атака, артериальная гипертензия и артериальная 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 реакций 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 реакциями 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, годовая частота возникновения НПИНЗН составляет 2,5-11,8 случаев на 100 000 мужчин в возрасте ≥ 50 лет в общей популяции. Следует рекомендовать пациентам в случае внезапной потери зрения прекратить терапию силденафилом и немедленно проконсультироваться с врачом. Мужчины с наличием эпизода НПИНЗН в анамнезе, имеют повышенный риск рецидива НПИНЗН. Поэтому врачам 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 реакции были сходными с отмеченными выше, но обычно встречались чаще.

Передозировка

При однократном приеме препарата в дозе до 800 мг нежелательные реакции были сопоставимы с таковыми при приеме препарата в более низких дозах, но встречались чаще. Применение дозы 200 мг не приводило к повышению эффективности препарата, однако, частота нежелательных 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 препаратов на фармакокинетику силденафила

Метаболизм силденафила происходит в основном под действием изофермента CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9, поэтому ингибиторы этих изоферментов могут уменьшить клиренс силденафила, а индукторы, соответственно, увеличивать клиренс силденафила. Отмечено снижение клиренса силденафила при одновременном применении ингибиторов изофермента CYP3A4 (кетоконазол, эритромицин, циметидин). Циметидин (800 мг), неспецифический ингибитор изофермента CYP3A4, при совместном приеме с силденафилом (50 мг) вызывает повышение концентрации силденафила в плазме на 56%. Однократный прием 100 мг силденафила совместно с эритромицином (по 500 мг/сутки 2 раза в день в течение 5 дней), умеренным ингибитором изофермента 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/день 3 раза в сутки), ингибитора ВИЧ-протеазы и изофермента 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 мощные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как кетоконазол и итраконазол, могут вызывать и более сильные изменения фармакокинетики силденафила.

Одновременное применение силденафила (однократно 100 мг) и ритонавира (по 500 мг 2 раза в сутки), ингибитора ВИЧ-протеазы и мощного 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 1000% (в 11 раз). Через 24 ч 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 P450. Силденафил не влияет на фармакокинетику ритонавира. Учитывая эти данные, одновременный прием ритонавира и силденафила противопоказан.

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

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

В исследованиях с участием здоровых добровольцев при одновременном применении антагониста эндотелиновых рецепторов, бозентана (индуктор изофермента CYP3A4 (умеренный), CYP2C9 и, возможно, CYP2C19) в равновесной концентрации (125 мг 2 раза в сутки) и силденафила в равновесной концентрации (80 мг 3 раза в сутки) отмечалось снижение AUC и $C_{\max}$ силденафила на 62,6 % и 52,4 %, соответственно. 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 CYP2C9 (толбутамид, варфарин), изофермента 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/сут 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 системы цитохрома P450 – 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 ($IC_{50} > 150$ 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 или 8 мг) и силденафила (25 мг, 50 мг и 100 мг) у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы со стабильной гемодинамикой среднее дополнительное снижение систолического/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 CYP2C9, не выявлено.

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

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

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

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

У пациентов с артериальной 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 гипотензивными препаратами не приводит к возникновению дополнительных нежелательных реакций.

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, лейкомия).

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, артериальной гипертензией (АД >170/100 мм рт. ст.) или артериальной гипотензией (АД <90/50 мм рт. ст.). Прием силденафила у таких пациентов противопоказан. 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 реакциях, как тяжелые сердечно-сосудистые осложнения (в том числе инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, внезапная сердечная смерть, желудочковая аритмия, геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака, артериальная гипертензия и гипотензия), которые имели временную связь с применением силденафила. Большинство этих пациентов, но не все из них, имели факторы риска сердечно-сосудистых осложнений. Многие из указанных нежелательных реакций 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 реакциями 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 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 обструкцией выходного отверстия 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, силденафил следует с осторожностью назначать пациентам, 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. 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, сообщалось о возникновении 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, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, гиперлипидемия и курение. Следует рекомендовать пациентам в случае внезапной потери зрения прекратить терапию силденафилом и немедленно проконсультироваться с врачом. Мужчины с наличием эпизода НПИНЗН в анамнезе, имеют повышенный риск рецидива НПИНЗН. Поэтому врачу следует обсудить данный риск с такими пациентами, а также обсудить с ними потенциальный риск неблагоприятного воздействия ингибиторов ФДЭ5. Ингибиторы ФДЭ5, в том числе силденафил, у таких пациентов следует применять с осторожностью и только в ситуациях, когда ожидаемая польза превышает риск. У пациентов с эпизодами развития НПИНЗН с потерей зрения в одном глазу прием силденафила противопоказан.

У небольшого числа пациентов с наследственным пигментным ретинитом имеются генетически детерминированные нарушения функций фосфодиэстераз сетчатки глаза. Сведения о безопасности применения силденафила у больных с пигментным ретинитом отсутствуют, прием силденафила таким пациентам противопоказан.

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 нитропруссид 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 силденафил у этих пациентов следует применять 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 любыми другими ингибиторами ФДЭ5 или другими препаратами для лечения легочной артериальной гипертензии, содержащими силденафил или другими средствами лечения нарушения эрекции не изучались, поэтому применение подобных комбинаций противопоказано.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

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

Поскольку при приеме силденафила возможно развитие головокружения, снижение АД, развитие хроматопсии, затуманенного зрения и т.п. нежелательных реакций, 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, диспергируемые в полости рта, 50 мг или 100 мг.

По 6 таблеток в блистер из алюминиевой фольги с полимерным покрытием марки VMCH/алюминиевой фольги. По 1 блистеру с инструкцией по применению в пачку картонную.

По 4 таблетки в блистер из (ПА/А1/ПВХ) фольги/алюминиевой фольги, ламинированной ПЭТ/бумагой. По 1 блистеру вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

Условия хранения

При температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Эспарма ГмбХ,

Билефельдер штрассе 1, 39171 Зюльцеталь, Германия.

Производитель

Атена Драг Деливери Солюшнз Пвт. Лтд., Индия

Athena Drug Delivery Solutions Pvt. Ltd., India

Plot № A-1 to A-5, MIDC, Chemical Zone, Ambernath (W), Thane 421501, Maharashtra State, India.

Организация, принимающая претензии от потребителей:**Представительство фирмы «Эспарма ГмбХ» (Германия):**

115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, 6 этаж, комн. 21/1, 23-27

тел.: +7 (499) 579-33-70

факс: +7 (499) 579-33-71

e-mail: info@esparma-gmbh.ru

Менеджер отдела регистрации

Представительства фирмы «Эспарма ГмбХ»



Селезнёва А.С.