

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Динамиго, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Динамиго, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Динамиго, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: силденафил.

Динамиго, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 35,12 мг силденафила цитрата (эквивалентного 25,00 мг силденафила).

Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.3. и 4.4.).

Динамиго, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 70,24 мг силденафила цитрата (эквивалентного 50,00 мг силденафила).

Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.3. и 4.4.).

Динамиго, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 140,48 мг силденафила цитрата (эквивалентного 100,00 мг силденафила).

Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.3. и 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Динамиго, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от голубого до светло-голубого цвета.

Динамиго, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от голубого до светло-голубого цвета.

Динамиго, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от голубого до светло-голубого цвета, с риской с обеих сторон.

Линия разлома (риска) не предназначена для разламывания таблетки.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Динамико показан к применению у взрослых пациентов (18 лет и старше) для лечения эректильной дисфункции, характеризующейся неспособностью к достижению или сохранению эрекции полового члена, достаточной для удовлетворительного полового акта.

Эффективен только при сексуальной стимуляции.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая доза для большинства взрослых пациентов составляет 50 мг примерно за 1 час до сексуальной активности. С учетом эффективности и переносимости доза может быть увеличена до 100 мг или снижена до 25 мг. Максимальная рекомендуемая доза составляет 100 мг.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Корректировка дозы препарата не требуется.

Пациенты с нарушениями функции почек

При почечной недостаточности легкой степени (КК 60-89 мл/мин) и средней степени тяжести (КК 30-59 мл/мин) корректировка дозы не требуется, при тяжелой степени почечной недостаточности (КК <30 мл/мин) дозу силденафила следует снизить до 25 мг.

Пациенты с нарушениями функции печени

Поскольку выведение силденафила нарушается у пациентов с повреждением печени (в частности, при циррозе), дозу препарата следует снизить до 25 мг.

Совместное применение с другими лекарственными средствами

Совместное применение с ритонавиром не рекомендуется. В любом случае, максимальная доза силденафила ни при каких обстоятельствах не должна превышать 25 мг, а кратность применения – 1 раз в 48 час (см. раздел 4.5.).

При совместном применении с ингибиторами изофермента цитохрома CYP3A4 (эритромицин, саквинавир, кетоконазол, итраконазол) начальная доза силденафила должна составлять 25 мг (см. раздел 4.5.).

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. разделы 4.4. и 4.5.).

Способ применения

Таблетки следует принимать внутрь, запивая достаточным количеством воды.

Максимальная рекомендуемая кратность применения – один раз в сутки.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к силденафилу и/или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- применение у пациентов, получающих постоянно или с перерывами донаторы оксида азота, органические нитраты или нитриты в любых формах, поскольку силденафил усиливает гипотензивное действие нитратов;
- совместное применение со стимуляторами гуанилатциклазы, такими как риоцигуат, так как это может приводить к симптоматической гипотензии;
- одновременное применение с другими средствами лечения нарушений эрекции, так как безопасность и эффективность применения силденафила в подобных комбинациях не изучалась;
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- печеночная недостаточность тяжелой степени (класс C по классификации Чайлд-Пью);
- одновременный прием ритонавира;
- применение у пациентов, 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 (АД более 170/100 мм рт. ст.);
- применение у пациентов 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 ФДЭ5 или нет;
- наследственные дегенеративные заболевания сетчатки, в том числе пигментный ретинит;
- 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.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- анатомическая деформация полового члена (ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони);
- заболевания, предрасполагающие к развитию приапизма (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкоз, тромбоцитемия);

- заболевания, сопровождающиеся кровотечениями;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
- печеночная недостаточность легкой и средней степени тяжести;
- тяжелая степень почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин);
- пациенты с эпизодом развития передней неартериитной ишемической нейропатии зрительного нерва в анамнезе;
- одновременный прием блокаторов альфа-адренорецепторов.

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, лейкоemia).

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 4.3.). 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 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 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 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 пациентов 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 пациентам, принимающим α -адреноблокаторы (см. раздел 4.5.). 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 4.2.). 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, годовичная частота возникновения НПИИЗН 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 НПИИЗН, имеют повышенный риск рецидива НПИИЗН. 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 превышает риск. У пациентов с эпизодами развития НПИИЗН с потерей зрения в одном глазу прием силденафила противопоказан (см. раздел 4.3.).

У небольшого числа пациентов с наследственным пигментным ретинитом имеются генетически детерминированные нарушения функций фосфодиэстераз сетчатки глаза. Сведения о безопасности применения препарата у пациентов с пигментным ретинитом отсутствуют, поэтому у таких пациентов не следует применять силденафил (см. раздел 4.3.).

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 нитропруссиды 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. подраздел «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 противопоказано (см. раздел 4.3.).

Вспомогательные вещества

Пленочная оболочка таблетки препарата Динамико содержит лактозы моногидрат. Пациентам с непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать препарат Динамико.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику силденафила

Исследования in vitro

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.

Исследования in vivo

Популяционный фармакокинетический анализ данных клинических исследований продемонстрировал снижение клиренса силденафила при одновременном применении ингибиторов CYP3A4 (таких как кетоконазол, эритромицин, циметидин). Несмотря на то, что при одновременном применении силденафила и ингибиторов CYP3A4 не наблюдалось роста частоты нежелательных реакций, следует рассмотреть вопрос о применении препарата в начальной дозе 25 мг.

Одновременное применение силденафила (в дозе 100 мг однократно) и ритонавира (по 500 мг 2 раза/сут), ингибитора протеазы ВИЧ и сильного ингибитора цитохрома P450, на фоне достижения постоянной концентрации ритонавира в крови, приводило к увеличению $C_{\max}$ силденафила на 300 % (в 4 раза) и AUC на 1000 % (в 11 раз). Через 24 часа концентрация силденафила в плазме крови сохранялась на уровне 200 нг/мл по сравнению с 5 нг/мл после однократного применения одного силденафила. Это согласуется с выраженным влиянием ритонавира на целый ряд препаратов, являющихся субстратами цитохрома P450. Силденафил не оказывал влияния на фармакокинетику ритонавира. На основании результатов фармакокинетических исследований совместное применение силденафила и ритонавира не рекомендуется (см. раздел 4.3) и ни при каких обстоятельствах максимальная доза силденафила не должна превышать 25 мг в течение 48 часов.

При одновременном применении силденафила (в дозе 100 мг однократно) и саквинавира (в дозе 1200 мг 3 раза/сут), ингибитора ВИЧ-протеазы и ингибитора изофермента CYP3A4, на фоне

достижения постоянной концентрации саквинавира в крови, $C_{\max}$ силденафила в крови повышалась на 140 %, а AUC увеличивалась на 210 %. Силденафил не оказывал влияния на фармакокинетику саквинавира (см. раздел 4.2). Более сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как кетоконазол и итраконазол, могут вызывать более выраженные изменения. Однократный прием силденафила в дозе 100 мг совместно с эритромицином (по 500 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней), умеренным ингибитором изофермента CYP3A4, на фоне достижения постоянной концентрации эритромицина в крови, приводил к увеличению AUC силденафила на 182 %. Прием азитромицина (по 500 мг в сутки в течение 3 дней) здоровыми мужчинами-добровольцами не оказывал влияния на AUC, $C_{\max}$, $T_{\max}$, константу скорости элиминации и период полувыведения силденафила или его основного циркулирующего метаболита. Циметидин (в дозе 800 мг), ингибитор цитохрома P450 и неспецифический ингибитор CYP3A4, при совместном приеме с силденафилом (в дозе 50 мг) приводил к повышению концентрации силденафила в плазме крови у здоровых добровольцев на 56 %.

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

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

Несмотря на то, что специфические исследования взаимодействия силденафила со всеми лекарственными средствами не проводились, по данным популяционного фармакокинетического анализа фармакокинетика силденафила не менялась при его одновременном применении с лекарственными средствами, относящимися к группе ингибиторов CYP2C9 (такими как толбутамид, варфарин, фенитоин), группе ингибиторов CYP2D6 (такими как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты), группе тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, петлевых и калийсберегающих диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов кальциевых каналов, антагонистов β -адренорецепторов или индукторов метаболизма CYP450 (такими как рифампицин, барбитураты). В исследовании с участием здоровых мужчин-добровольцев совместное применение антагониста эндотелина бозентана (который является индуктором изоферментов CYP3A4 [умеренным], CYP2C9 и, возможно, CYP2C19) в равновесном состоянии (125 мг два раза в сутки) и силденафила в равновесном состоянии (80 мг три раза в сутки) приводило к снижению AUC и $C_{\max}$ силденафила на 62,6 % и 55,4 %, соответственно. Можно ожидать, что одновременное применение сильных индукторов CYP3A4, таких как рифампицин, вызовет более выраженное снижение концентрации силденафила в плазме крови.

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

Влияние силденафила на другие лекарственные средства

Исследования in vitro

Силденафил является слабым ингибитором изоферментов 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 ($IC_{50} > 150$ мкМ) цитохрома P450. При приеме силденафила в рекомендуемых дозах его C_{max} составляет около 1 мкмоль, поэтому маловероятно, что лекарственный препарат Динамико может повлиять на клиренс субстратов данных изоферментов.

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

Исследования in vivo

Согласуясь с известным эффектом на сигнальный каскад NO/цГМФ (см. раздел 5.1), было продемонстрировано, что силденафил потенцирует гипотензивное действие нитратов, в связи с чем, применение донаторов оксида азота или нитратов в любой форме совместно с силденафилом противопоказано (см. раздел 4.3).

Риоцигуат. Доклинические исследования показали дополнительный эффект снижения системного артериального давления при одновременном использовании ингибиторов ФДЭ-5 и риоцигуата. В клинических исследованиях риоцигуат показал усиление гипотензивного эффекта ингибиторов ФДЭ-5. Отсутствуют данные благоприятного клинического эффекта данной комбинации в популяционных исследованиях. Одновременное применение риоцигуата и ингибиторов ФДЭ-5, включая силденафил, противопоказано (см. раздел 4.3).

Совместное применение силденафила и альфа-адреноблокаторов может привести к развитию симптоматической гипотензии у отдельных предрасположенных пациентов. Развитие данного состояния вероятнее всего может наблюдаться в течение 4 часов после приема дозы силденафила (см. разделы 4.2 и 4.4). В ходе трех исследований специфического взаимодействия между лекарственными средствами пациентам с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) в стабильном состоянии на фоне приема доксазозина одновременно назначался альфа-адреноблокатор доксазозин (в дозе 4 мг и 8 мг) и силденафил (в дозе 25, 50 и 100 мг). У пациентов, включенных в данные исследования, было отмечено среднее дополнительное снижение артериального давления в положении лежа на 7/7 мм рт. ст., 9/5 мм рт. ст. и 8/4 мм рт. ст., и среднее снижение артериального давления в положении стоя на 6/6 мм рт. ст., 11/4 мм рт. ст. и 4/5 мм рт. ст., соответственно. При одновременном применении силденафила и доксазозина у пациентов в стабильном состоянии на фоне применения доксазозина сообщения о развитии

симптоматической ортостатической гипотензии были нечастыми. Эти сообщения включали случаи головокружения и предобморочного состояния без синкопе.

Признаков значимого взаимодействия силденафила (в дозе 50 мг) с толбутамидом (в дозе 250 мг) или варфарином (в дозе 40 мг) – препаратами, которые метаболизируются CYP2C9, выявлено не было.

Силденафил (в дозе 50 мг) не потенцировал увеличение времени кровотечения, вызываемого ацетилсалициловой кислотой (в дозе 150 мг).

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

У пациентов, применявших силденафил, не было отмечено отличий профиля безопасности по сравнению с плацебо при одновременном применении таких классов гипотензивных лекарственных средств, как диуретики, блокаторы β -адренорецепторов, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, гипотензивные препараты (вазодилататоры и препараты центрального действия), блокаторы адренергических рецепторов, блокаторы кальциевых каналов и блокаторы α -адренорецепторов. В специальном клиническом исследовании, направленном на изучение лекарственных взаимодействий, при совместном применении силденафила (100 мг) и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией было отмечено дополнительное снижение систолического артериального давления в положении пациента лежа на 8 мм рт. ст. Соответствующее снижение диастолического артериального давления составило 7 мм рт. ст. По величине эти дополнительные снижения артериального давления были сопоставимы с таковыми, наблюдаемыми в группе здоровых добровольцев при применении только силденафила (см. раздел 5.1).

Силденафил (в дозе 100 мг) не оказывал влияния на фармакокинетику ингибиторов ВИЧ-протеазы, саквинавира и ритонавира, являющихся субстратами изофермента CYP3A4, в равновесном состоянии.

Силденафил в равновесном состоянии (80 мг три раза в сутки) вызывал увеличение AUC бозентана (125 мг два раза в сутки) на 49,8 % и $C_{\max}$ на 42 % у здоровых добровольцев мужского пола.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

По зарегистрированному показанию препарат не предназначен для применения у женщин.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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. 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.

4.8. Нежелательные реакции

Наиболее частыми нежелательными реакциями были головная боль и «приливы». Обычно нежелательные реакции, связанные с приемом силденафила, слабо или умеренно выражены и носят преходящий характер. В исследованиях с применением фиксированной дозы показано, что частота некоторых нежелательных реакций повышается с увеличением дозы.

Частота нежелательных реакций представлена по следующей классификации:

Очень часто	$\geq 10\%$
Часто	$\geq 1\%$ и $< 10\%$
Нечасто	$\geq 0,1\%$ и $< 1\%$
Редко	$\geq 0,01\%$ 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.

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 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/витреоретинальная тракция.

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

Нарушения со стороны сердца: нечасто – тахикардия, ощущение сердцебиения, увеличение частоты сердечных сокращений, нестабильная стенокардия, атриовентрикулярная блокада, инфаркт миокарда, остановка сердца, сердечная недостаточность, отклонения в показаниях электрокардиограммы, кардиомиопатия; редко – фибрилляция предсердий, внезапная сердечная смерть*, желудочковая аритмия*.

Нарушения со стороны сосудов: часто – «приливы»; снижение артериального давления, повышение артериального давления, тромбоз сосудов головного мозга.

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

Нарушения метаболизма 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.

Желудочно-кишечные нарушения: 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 мышечной, скелетной 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 репродуктивной системы и молочных желез: нечасто – увеличение молочных желез, нарушение эякуляции, отек гениталий, аноргазмия, гематоспермия, повреждение тканей полового члена; редко – длительная эрекция и/или приапизм, 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 пострегистрационных исследований.

Описание отдельных нежелательных реакций

Сердечно-сосудистые осложнения

В ходе пострегистрационного применения силденафила для лечения эректильной дисфункции сообщалось о таких нежелательных реакциях, 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 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 (НПИИНЗН) – 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 НПИИНЗН. Результаты указывают на приблизительно 2-кратное повышение риска НПИИНЗН в пределах 5 периодов полувыведения после применения ингибитора ФДЭ5. Согласно опубликованным литературным данным, годовая частота возникновения НПИИНЗН

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 реакции были сходными с отмеченными выше, но обычно встречались чаще.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 800 550 99 03

Эл.почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Казахстан

010000, г. Астана, район Байконур, ул. Амангелді Иманова, д.13

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения

Республики Казахстан

Телефон: 8 (7172) 78 99 11

Эл.почта: farm@dari.kz

<https://www.ndda.kz/>

4.9. Передозировка

Симптомы

При однократном приеме силденафила в дозе до 800 мг нежелательные реакции (головная боль, «приливы», головокружение, диспепсия, заложенность носа, нарушение зрения) были выражены сильнее и встречались чаще, чем при приеме обычных доз; дозы до 200 мг увеличивают частоту, но не выраженность нежелательных реакций.

Лечение

Симптоматическая терапия. Гемодиализ неэффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, применяемые в урологии; средства для лечения эректильной дисфункции.

Код АТХ: G04BE03.

Механизм действия. Фармакодинамические эффекты

Препарат для лечения эректильной дисфункции, восстанавливает в условиях сексуальной стимуляции нарушенную эректильную функцию путем увеличения кровотока в половом члене. Физиологический механизм эрекции включает высвобождение оксида азота (NO) в пещеристом теле вследствие полового возбуждения. NO активирует фермент гуанилатциклазу, что приводит к повышению концентрации циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). В свою очередь, цГМФ вызывает расслабление гладких мышц кровеносных сосудов и, соответственно, приток крови в пещеристое тело полового члена.

Силденафил представляет собой селективный ингибитор цГМФ-специфической фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ5), которая вызывает распад цГМФ в пещеристом теле полового члена. Он не оказывает прямое расслабляющее действие на гладкие мышцы пещеристого тела, но усиливает расслабляющий эффект оксида азота на эту ткань и увеличивает кровоток в половом члене. При активации цепи NO – цГМФ, наблюдающейся при сексуальной стимуляции, угнетение ФДЭ5 приводит к увеличению цГМФ в пещеристом теле. Фармакологический эффект достигается только при наличии сексуальной стимуляции.

Активность силденафила 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 большое значение, поскольку ФДЭ3 является одним из ключевых ферментов регуляции сократимости миокарда.

Силденафил обладает легким и кратковременным гипотензивным действием, в большинстве случаев не имеющим клинического проявления при приеме в рекомендованных дозах. Гипотензивное действие связано с вазодилатирующим эффектом силденафила из-за повышения содержания цГМФ в гладкомышечной оболочке сосудов.

Клиническая эффективность и безопасность

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 4.3. и 4.5.).

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 двух антигипертензивных препаратов. Силденафил улучшил эрекцию у 71 % мужчин по сравнению с 18 % в группе плацебо. Частота неблагоприятных эффектов была сравнима с таковой в других группах пациентов, так же как у лиц, принимающих более трех антигипертензивных 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 лет с эректильной дисфункцией различной этиологии (органической, психогенной или смешанной). Эффективность препарата оценивали глобально с использованием дневника эрекции, 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 при лечении силденафилом, были 59 % пациентов с диабетом, 43 % пациентов, перенесших радикальную простатэктомию, и 83 % пациентов с повреждениями спинного мозга (против 16 %, 15 % и 12 % в группе плацебо, соответственно).

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика силденафила в рекомендуемом диапазоне доз носит линейный характер.

5.2.1. Абсорбция

После приема внутрь быстро всасывается. Максимальная концентрация в плазме крови ($C_{\max}$) при приеме натощак достигается в течение 0,5-2 часов, биодоступность составляет в среднем 41 % (25-63 %). *In vitro* силденафил в концентрации около 1,7 нг/мл (3,5 нМ) подавляет активность ФДЭ5 человека на 50 %. 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 %).

5.2.2. Распределение

Кажущийся объем распределения в равновесном состоянии составляет 105 л. Связь силденафила и его основного активного метаболита с белками плазмы крови составляет 96 % от введенной дозы и не является дозозависимым. Менее 0,0002 % дозы силденафила (в среднем 188 нг) обнаружено в сперме через 90 мин после приема силденафила.

5.2.3. Биотрансформация

Силденафил метаболизируется, главным образом, под действием изоферментов системы цитохрома P450: CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (дополнительный путь) микросомальных изоферментов печени. Основным циркулирующим активным метаболитом является N-десметилметаболит (*N-desmethyl metabolite*), активность которого в отношении фосфодиэстеразы составляет 50 % активности силденафила, а его концентрация в плазме достигает 40 % концентрации силденафила. N-десметилметаболит подвергается дальнейшему метаболизму с периодом полувыведения 4 часа.

5.2.4. Элиминация

Общий клиренс силденафила равен 41 л/ч. Период полувыведения ($T_{1/2}$) силденафила составляет 3-5 часов. Неактивные метаболиты выводятся через кишечник (80 %) и почками (13 %).

Фармакокинетика у особых групп пациентов

У здоровых пациентов старше 65 лет $C_{\max}$ силденафила и его активного метаболита увеличена приблизительно на 90 % по сравнению с молодыми пациентами (18-45 лет) из-за сниженного клиренса силденафила. Концентрация свободного силденафила в плазме крови у пожилых пациентов примерно на 40 % выше, чем у молодых.

Возраст не оказывает клинически значимого влияния на частоту развития нежелательных реакций.

У пациентов с почечной недостаточностью легкой степени (КК 60-89 мл/мин) и средней степени тяжести (КК 30-59 мл/мин) фармакокинетика силденафила не изменяется при приеме 50 мг, а $C_{\max}$ и площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) для N-десметилметаболита увеличена на 73 % и 126 %, соответственно. У пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) $C_{\max}$ и AUC увеличены на 88 % и 100 %, соответственно, $C_{\max}$ и AUC N-десметилметаболита увеличены на 79 % и 200 %, соответственно.

У пациентов с циррозом печени (классы А и В по шкале Чайлд-Пью) $C_{\max}$ и AUC увеличены на 47 % и 84 %, соответственно.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая (РН 101)

Кроскармеллоза натрия

Гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза)

Кремния диоксид коллоидный (кремния диоксид коллоидный безводный)

Магния стеарат

Опадрай II 31F58914 белый (гипромеллоза (Е 464), лактозы моногидрат, титана диоксид (Е 171), макрогол-4000, натрия цитрата дигидрат (Е 331))

Индигокармин (Е 132)

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Динамико, 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 1 или 4 таблетки в блистер из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги или из ОПА/алюминиевой фольги/ПВДХ/алюминиевой фольги.

По 1 блистеру вместе с листком-вкладышем в картонную пачку, на которую могут быть дополнительно нанесены защитные наклейки.

Динамико, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Динамико, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 1 таблетке в блистер из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги или из ОПА/алюминиевой фольги/ПВДХ/алюминиевой фольги.

По 1 блистеру вместе с листком-вкладышем в картонную пачку, на которую могут быть дополнительно нанесены защитные наклейки.

По 4 таблетки в блистер из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги или из ОПА/алюминиевой фольги/ПВДХ/алюминиевой фольги.

По 1 или 3 блистера вместе с листком-вкладышем в картонную пачку, на которую могут быть дополнительно нанесены защитные наклейки.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Хорватия

Плива Хрватска д.о.о.,

Прилаз баруна Филиповича 25, 10000 Загреб, Республика Хорватия

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Тева»

115054, Москва, ул. Валовая, 35,

Тел.: +7 (495) 644 22 34,

Факс: +7 (495) 644 22 35

Адрес электронной почты: info@teva.ru

Республика Казахстан

ТОО «ратиофарм Казахстан»

050059 (А15Е2Р), г. Алматы, пр. Аль-Фараби 17/1, БЦ Нурлы-Тау, 5Б, 6 этаж.

Тел. +7 (727) 325-16-15

Адрес электронной почты: info.tevakz@tevapharm.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000510)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 19.01.2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Динамико доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org>