

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ДИНАМИКО ФОРВАРД

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: ДИНАМИКО ФОРВАРД

Международное непатентованное наименование: силденафил

Лекарственная форма: пленки, диспергируемые в полости рта

Состав

1 пленка содержит: *активное вещество* силденафил 50,00/100,00 мг; *вспомогательные вещества:* пуллулан 31,24/62,48 мг, пропиленгликоля алгинат 2,20/4,40 мг, камедь ксантановая 0,20/0,40 мг, глицерол 13,00/26,00 мг, натрия хлорид 0,30/0,60 мг, симетикон эмульсия (30%) (в пересчете на сухое вещество) 0,50 (0,15)/1,00 (0,30) мг, полисорбат-80 0,90/1,80 мг, мяты перечной листьев масло¹ 0,20/0,40 мг, Kollicoat® IR Brilliant Blue 0,29/0,58 мг (макрогола и поливинилового спирта сополимер 58,1%, коповидон 6,4%, титана диоксид 8,4%, каолин 15,3%, натрия лаурилсульфат 1,9%, краситель бриллиантовый голубой 9,9%), Kollicoat® IR Carmine 0,41/0,82 мг (макрогола и поливинилового спирта сополимер 58,1%, коповидон 6,4%, титана диоксид 8,4%, каолин 15,3%, натрия лаурилсульфат 1,9%, краситель кармин красный 9,9%), натрия сахаринат 0,20/0,40 мг, сукралоза 0,20/0,40 мг, вода¹ 0,235/0,470 мл.

¹ - удаляется в процессе производства готового продукта.

Описание

Пленки от голубого до синего цвета прямоугольной формы, длиной около 37 мм, шириной около 27 мм, толщиной около 0,1 мм (дозировка 50 мг) и длиной около 40 мм, шириной около 30 мм, толщиной около 0,15 мм (дозировка 100 мг).

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

Код АТХ: G04BE03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Силденафил - мощный селективный ингибитор циклогуанозинмонофосфата (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.

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.

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 выше (19,9 секунд; 0,9-3,8 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.

Исследование зрительных нарушений

У некоторых пациентов через 1 час после приема силденафила в дозе 100 мг с помощью теста Фарнворта-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% больных 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 минут (от 30 до 120 минут). 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 минут, 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 минут после приема препарата.

Метаболизм. Силденафил метаболизируется, главным образом, в печени под действием изофермента CYP3A4 (основной путь) и изофермента 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 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 $T_{1/2}$ - 3-5 часов. После приема внутрь, так же как после внутривенного введения, силденафил выводится в виде метаболитов, в основном, кишечником (около 80% пероральной дозы) и, в меньшей степени, почками (около 13% от 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.

Нарушение функции почек

При легкой (клиренс креатинина (КК) 50-80 мл/мин) и умеренной (КК 30-49 мл/мин) степени почечной недостаточности фармакокинетика силденафила после однократного приема внутрь в дозе 50 мг не изменяется. При тяжелой почечной недостаточности (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 (стадии 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 (стадия С по классификации Чайлд-Пью) не изучалась.

Показания для применения

Лечение эректильной дисфункции, характеризующейся неспособностью к достижению или сохранению эрекции полового члена, достаточной для удовлетворительного полового акта.

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.
- 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 для лечения нарушения эрекции не изучались, поэтому применение подобных комбинаций не рекомендуется.
- Тяжелая печеночная недостаточность (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 более 170/100 мм рт. ст.) или артериальная гипотензия (АД менее 90/50 мм рт. ст.)).
- Пациенты с эпизодами развития неартериитной передней ишемической нейропатии зрительного нерва с потерей зрения в одном глазу.
- Наследственный пигментный ретинит.
- По зарегистрированному показанию силденафил не предназначен для применения у детей до 18 лет.
- По зарегистрированному показанию силденафил не предназначен для применения у женщин.

С осторожностью

- Анатомическая деформация полового члена (ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони).
- Заболевания, предрасполагающие к развитию приапизма (серповидноклеточная анемия, множественная миелома, лейкомия, тромбоцитопения).
- Заболевания, сопровождающиеся кровотечением.
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения.
- Нарушения функции печени.
- Тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин).
- Пациенты с эпизодами развития передней неартериитной ишемической нейропатии

зрительного нерва в анамнезе.

- 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, примерно за 1 час до планируемой сексуальной активности. Пленку извлекают из саше (пакета) сухими руками, сразу же помещают на язык и держат до полного растворения, затем проглатывают. При приеме во время еды начало действия препарата ДИНАМИКО ФОРВАРД может задерживаться по сравнению с приемом препарата натощак.

Рекомендуемая доза для большинства взрослых пациентов составляет 50 мг. С учетом эффективности и переносимости доза препарата ДИНАМИКО ФОРВАРД может быть увеличена до 100 мг или снижена до 25 мг (в этом случае следует применять другую лекарственную форму в дозе 25 мг). Максимальная рекомендуемая доза составляет 100 мг. Максимальная рекомендуемая частота применения - 1 раз в день.

У пожилых пациентов коррекции дозы не требуется.

У пациентов с почечной недостаточностью легкой или умеренной степени (КК 30-80 мл/мин) коррекции дозы не требуется.

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

При одновременном применении с другими лекарственными препаратами

Совместное применение с ритонавиром не рекомендуется. В любом случае, максимальная разовая доза силденафила не должна превышать 25 мг, а кратность применения – 1 раз в 48 часов.

При совместном применении с ингибиторами изофермента СYP3A4 (эритромицин, саквинавир, кетоконазол, итраконазол) начальная доза силденафила должна составлять 25 мг.

Чтобы свести к минимуму риск развития постуральной гипотензии у пациентов, принимающих альфа-адреноблокаторы, прием силденафила следует начинать только после стабилизации гемодинамических показателей. Следует также рассмотреть целесообразность снижения начальной дозы силденафила.

Побочное действие

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

Обычно побочные эффекты препарата ДИНАМИКО ФОРВАРД слабо или умеренно

выражены и носят преходящий характер.

При применении фиксированной дозы частота некоторых нежелательных явлений повышается с увеличением дозы.

Побочные эффекты классифицированы согласно следующей частоте: очень часто ($\geq 10\%$); часто ($\geq 1\%$, $< 10\%$); нечасто ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$); редко ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$); очень редко ($< 0,01\%$), частота неизвестна (невозможно определить на основе имеющихся данных).

Инфекционные и паразитарные заболевания: нечасто - простой герпес.

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

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: нечасто - ощущение жажды, отеки, подагра, некомпенсированный сахарный диабет.

Нарушения психики: нечасто - симптомы депрессии, бессонница, необычные сновидения.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто - головная боль; часто - головокружение; нечасто - сонливость, мигрень, атаксия, гипертонус, невралгия, нейропатия, парестезия, тремор, вертиго, повышение рефлексов, гипестезия; редко - судороги*, повторные судороги*, нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака, обморок.

Нарушения со стороны органа зрения: часто - затуманенное зрение, нарушение зрения, цианопсия; нечасто - боль в глазах, фотофобия, фотопсия, хроматопсия, покраснение глаз/инъекции склер, изменение яркости фотовосприятия, 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 свете (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 (НПИНЗН), 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.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто - внезапное снижение или потеря слуха, шум или 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, отклонение в показателях электрокардиограммы, кардиомиопатия; редко - фибрилляция предсердий, внезапная сердечная смерть*, желудочковая аритмия*.

Нарушения со стороны сосудов: часто - «приливы»; нечасто - снижение артериального давления, тромбоз сосудов головного мозга, периферические отеки, повышение артериального давления.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: 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 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, ректальное кровотечение; редко - гипестезия слизистой оболочки полости рта.

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

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

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

Нарушения со стороны половых органов и молочных желез: нечасто - увеличение молочных желез, нарушение эякуляции, отек гениталий, аноргазмия, повреждение тканей полового члена, кровотечение из полового члена; редко - длительная эрекция и/или приапизм.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: 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.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: нечасто - анемия, лейкопения, гипергликемия, гиперурикемия, гипогликемия, гипернатриемия, отклонение функциональных тестов печени от нормы.

* Побочные эффекты, выявленные во время постмаркетинговых 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 ингибиторов ФДЭ5, в том числе силденафила, сообщалось о 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 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 старше 50 лет в общей популяции. Следует рекомендовать пациентам в случае внезапной потери зрения прекратить применение силденафила 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 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 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 препаратами

Влияние других лекарственных препаратов 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 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 цитохрома CYP3A4, на фоне достижения постоянной концентрации эритромицина в плазме крови, приводит к увеличению AUC силденафила на 182%. При совместном приеме силденафила (однократно 100 мг) и саквинавира (1200 мг/день 3 раза в день), ингибитора ВИЧ-протеазы и изофермента CYP3A4, на фоне достижения постоянной концентрации саквинавира в плазме крови C_{max} силденафила повышалась на 140%, а AUC увеличивалась на 210%. Силденафил не оказывает влияния на фармакокинетику саквинавира. Более сильные 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 сильного ингибитора цитохрома P₄₅₀, на фоне достижения постоянной концентрации ритонавира в плазме 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).

Если силденафил принимают в рекомендуемых дозах пациенты, получающие одновременно сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, то C_{max} свободного силденафила не превышает 200 нг/мл, и силденафил хорошо переносится.

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

В исследовании с участием здоровых добровольцев при одновременном применении антагониста эндотелиновых рецепторов бозентана (индуктор изоферментов 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. Предполагается, что одновременное применение силденафила с мощным индуктором изофермента CYP3A4, таким 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/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 препараты

Силденафил является слабым ингибитором изоферментов 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 применении по острым показаниям. В связи с этим, применение силденафила в сочетании с нитратами или донаторами оксида азота противопоказано.

При одновременном приеме альфа-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 альфа-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 ингибиторов ВИЧ-протеазы, саквинавира и ритонавира, являющихся субстратами изофермента цитохрома CYP3A4, при их постоянной концентрации в плазме 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 C_{max} алкоголя в плазме 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 средствами не приводит к возникновению дополнительных нежелательных эффектов.

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 применяться 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).

В постмаркетинговый период сообщалось о случаях развития длительной эрекции и приапизма. В случае сохранения эрекции более 4 часов следует обратиться за медицинской помощью. Если терапия приапизма не проведена своевременно, это может привести к повреждению тканей полового члена и необратимой утрате потенции.

Препараты, предназначенные для лечения нарушений эрекции, не следует применять у мужчин, 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 более 170/100 мм рт.ст.) или гипотензией (АД менее 90/50 мм рт.ст.). Отсутствует различие 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, получавших плацебо.

Сердечно-сосудистые осложнения

В ходе постмаркетингового применения силденафила для лечения эректильной дисфункции сообщалось о таких нежелательных явлениях, как серьезные сердечно-сосудистые осложнения (в т.ч. инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, внезапная сердечная смерть, желудочковая аритмия, геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака, гипертензия и гипотензия), которые имели временную связь с применением силденафила. Большинство этих пациентов, 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 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 применения препарата ДИНАМИКО ФОРВАРД врач должен оценить риск развития 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 сердца (стеноз аорты, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), а также с редко встречающимся синдромом множественной системной атрофии, проявляющимся тяжелым нарушением регуляции АД со стороны вегетативной нервной системы.

Следует соблюдать осторожность при применении силденафила одновременно с альфа-адреноблокаторами, т.к. может развиваться симптоматическая гипотензия у отдельных чувствительных пациентов. Чтобы минимизировать риск развития постуральной гипотензии у пациентов, принимающих альфа-адреноблокаторы, применение препарата ДИНАМИКО ФОРВАРД следует начинать только после достижения стабильности

показателей гемодинамики. Следует также рассмотреть целесообразность применения на начальных этапах других лекарственных форм силденафила в дозе 25 мг. Врач должен проинформировать пациента о том, какие действия следует предпринять в случае появления симптомов постуральной гипотензии.

Нарушения зрения

Во время пострегистрационного применения всех ингибиторов ФДЭ5 сообщалось о редких случаях развития НПИНЗН - редком заболевании и причине снижения или потере зрения при применении ингибиторов ФДЭ5, в том числе силденафила. Большинство этих пациентов имели факторы риска, такие как экскавация (углубление) диска зрительного нерва, возраст старше 50 лет, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, гиперлипидемия и курение. В обсервационном исследовании оценивали, связано ли недавнее применение препаратов класса ингибиторов ФДЭ5 и 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. 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 небольшого числа пациентов с наследственным пигментным ретинитом имеются генетически детерминированные нарушения функций фосфодиэстераз сетчатки глаза. Сведения о безопасности применения силденафила у пациентов с пигментным ретинитом отсутствуют, поэтому силденафил следует применять с осторожностью.

Нарушения слуха

Сообщалось о случаях внезапного ухудшения или потере слуха, связанных с применением 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 потере 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 препарат ДИНАМИКО ФОРВАРД у этих пациентов следует применять с осторожностью. Частота носовых кровотечений у пациентов с легочной гипертензией, связанной с диффузными заболеваниями соединительной ткани, была выше, чем у пациентов с первичной легочной гипертензией. У пациентов, при одновременном применении силденафила с антагонистами витамина К, частота новых кровотечений была выше, чем у пациентов, не принимавших антагонисты витамина К.

Применение одновременно с другими средствами лечения эректильной дисфункции

Не рекомендуется одновременное применение препарата ДИНАМИКО ФОРВАРД с другими ингибиторами ФДЭ5 или другими препаратами, содержащими силденафил, или другими средствами лечения эректильной дисфункции, т.к. эффективность и безопасность комбинированного лечения не изучалась.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата ДИНАМИКО ФОРВАРД, в связи с тем, что возможно развитие головокружения, снижение АД и нарушения зрения, влияющие на концентрацию внимания и быстроту психомоторных реакций. Также следует внимательно относиться к индивидуальному действию препарата ДИНАМИКО ФОРВАРД в указанных ситуациях и при изменении режима дозирования.

Форма выпуска

Пленки, диспергируемые в полости рта, 50 мг, 100 мг.

По 1 пленке в ПЭТ/ПЭ/А/ПЭ/ЛПЭНП саше. По 1, 2, 4 или 6 саше вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование держателя (владельца) регистрационного удостоверения лекарственного препарата

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль

Производитель

СТСБИО Инк.,

228-16, Гангчон-ро, Данвон-гу, Ансан-си, Джионджи-до, Республика Корея

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.