

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Регистрационный номер: ЛП-006576

Торговое наименование: Силденафил Реневал

Международное непатентованное наименование: силденафил

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав
1 таблетка препарата содержит:
Действующее вещество: силденафила цитрат – 35,112 мг, 70,225 мг, 140,450 мг (в пересчете на силденафил – 25,000 мг, 50,000 мг, 100,000 мг; *вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая 101, кальция гидрофосфат, краскармеллоза (краскармеллоза натрия), магния стеарат

Состав оболочки:

Оболочка 1: гипромеллоза (Е 464), лактозы моногидрат, титана диоксид (Е 171), триацетин (Е 1518), лак алюминиевый на основе индигокармина (Е 132) или [сухая смесь для пленочного покрытия, состоящая из: гипромеллоза (Е 464), лактозы моногидрат, титана диоксид (Е 171), триацетин (Е 1518), лак алюминиевый на основе индигокармина (Е 132)]

Оболочка 2: гипромеллоза (Е 464), триацетин (Е 1518) или [сухая смесь для пленочного покрытия, состоящая из: гипромеллоза (Е 464), триацетин (Е 1518)]

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета. На поперечном разрезе ядро белое или почти белое шета.

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

Код АТХ: G04B023

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Силденафил – мощный селективный ингибитор циклогуанозинмонофосфат (цГМФ)-специфической фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ5).

Механизм действия

Реализация физиологического механизма эрекции связана с высвобождением оксида азота (NO) в кавернозном теле во время сексуальной стимуляции. Это, в свою очередь, приводит к увеличению уровня цГМФ, последующему расслаблению гладкомышечной ткани кавернозного тела и увеличению притока крови. Силденафил не оказывает прямого расслабляющего действия на изолированное кавернозное тело человека, но усиливает эффект оксида азота (NO) посредством ингибирования ФДЭ5, которая ответственна за распад цГМФ.

Силденафил селективен в отношении ФДЭ5 *in vitro*, его активность в отношении ФДЭ5 превосходит активность в отношении других известных изоформов фосфодиэстеразы: ФДЭ6 – в 10 раз; ФДЭ1 – более чем в 80 раз; ФДЭ2, ФДЭ3, 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

Исследования 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 проходящий эффект на артериальное давление (АД) отмечался у пациентов, принимающих нитраты (смотри 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 антиангинальные препараты (кроме нитратов) вызвали физическое упряднения до того момента, когда выраженность симптомов стенокардии уменьшалась. 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, получающими плацебо. В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании изучали эффект переносимой 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 явлений 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-Мунселн 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 ФДЭ2, которая участвует в процессе передачи света в сетчатку глаза. Силденафил не оказывал влияния на остроту зрения, восприятие контрастности, электрофизиограмму, 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 Амслера, цветовое восприятие, моделирование прохождения цвета, примергр 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 исследовании с применением фиксированной дозы соотношение пациентов, сообщивших, что терапия улучшила их эрекцию, составило: 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 силденафилм также повышало качество оргазма, позволяло достичь удовлетворения от полового акта и общего удовлетворения. Согласно общему мнению, среди пациентов, сообщивших об улучшении эрекции на фоне применения силденафила 59 % пациентов 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 минут (от 30 минут до 120 минут). При приеме в сочетании с жирной пищей скорость всасывания снижается. C_{max} уменьшается в среднем на 29 %, время достижения максимальной концентрации (T_{max}) увеличивается на 60 мин, однако степень абсорбции достоверно не изменяется (площадь под фармакокинетической кривой концентрации-время (АUC) снижается на 11 %).

Распределение

Объем распределения силденафила в равновесном состоянии составляет в среднем 105 л. Связь силденафила и его основного циркулирующего N-деметилемого метаболита с белками плазмы крови составляет около 96 % и не зависит от общей концентрации препарата. Менее 0,0002 % дозы силденафила (в среднем 188 нг) обнаружено в сперме через 90 мин после приема препарата.

Метаболизм

Силденафил метаболизируется, главным образом, в печени под действием изофермента системы цитохрома P450 CYP3A4 (основной путь) и изофермента системы цитохрома P450 CYP2C9 (дополнительный путь). Основной циркулирующий активный метаболит, образующийся в результате N-деметилирования силденафила, подвергается дальнейшему метаболизму. Селективность действия этого метаболита в отношении ФДЭ5 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 почечный T_{1/2} – 3,5 часа. 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 (НР).

Нарушения функции почек

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

Нарушения функции печени

У пациентов с циррозом печени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) клиренс силденафила снижается, что приводит к повышению значения АUC (84 % и C_{max} (47 % по сравнению с таковыми показателями при нормальной функции печени у пациентов той же возрастной группы). Фармакокинетика силденафила у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) не изучалась.

<p>Показания к применению</p> <p>Лечение нарушений эрекции, характеризующихся неспособностью к достижению или сохранению эрекции полового члена, достаточной для удовлетворительного полового акта.</p> <p>Силденафил эффективен только при сексуальной стимуляции.</p>

Противопоказания

- Гиперчувствительность к силденафиду и/или к 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 (смотри раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- совместное применение ингибиторов ФДЭ5, включая силденафил, со стимуляторами гуанилатциклазы, такими как риоцигуат, так как это может приводить к симпатотомической гипотензии;
- безопасность и эффективность препарата Силденафил Реневал при совместном применении с другими средствами лечения нарушений эрекции не изучались, поэтому одновременное применение подобных комбинаций не рекомендуется (смотри раздел «Особые указания»);
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции;
- печеночная недостаточность тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью);
- одновременный прием ритонавира;
- препарат не следует применять у мужчин, 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.) (смотри раздел «Особые указания»);
- у пациентов с эпилепсией развития передней неартеритной ишемической нейропатии зрительного нерва с потерей зрения из 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 (смотри раздел «Особые указания»);
- по зарегистрированному показанию препарат Силденафил Реневал не предназначен для применения у детей и подростков до 18 лет;
- по зарегистрированному показанию препарат Силденафил Реневал не предназначен для применения у женщин.

С осторожностью

- Анатомическая деформация полового члена (ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони) (смотри раздел «Особые указания»);
- заболевания, предрасполагающие к развитию приапизма (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкоз, тромбоцитопения) (смотри раздел «Особые указания»);
- 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 неартеритной передней ишемической нейропатии зрительного нерва в анамнезе (смотри раздел «Особые указания»);
- одновременный прием блокаторов альфа-адренорецепторов.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

По зарегистрированному показанию препарат не предназначен для применения у женщин.

<p>Способ применения и дозы</p> <p>Внутрь.</p> <p>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. Максимальная рекомендуемая кратность применения – 1 раз в сутки.</p> <p><i>Применение препарата в особых группах пациентов</i></p> <p><i>У детей и подростков до 18 лет</i></p> <p>Применение препарата Силденафил Реневал не показано у детей и подростков до 18 лет.</p> <p><i>У пожилых пациентов</i></p> <p>Рекомендуемая начальная доза препарата Силденафил Реневал для пациентов в возрасте от 65 лет и старше – 25 мг. Учитывая эффективность и переносимость начальной дозы, при необходимости возможно повышение увеличения дозы до 50 мг или 100 мг.</p> <p><i>У пациентов с нарушением функции почек</i></p> <p>При легкой и средней степени тяжести почечной недостаточности (КК 30-89 мл/мин) коррективрвка дозы не требуется, при почечной недостаточности тяжелой степени (КК < 30 мл/мин) – начальная доза препарата Силденафил Реневал должна составлять 25 мг.</p> <p><i>У пациентов с нарушением функции печени</i></p> <p>Поскольку выведение силденафила нарушается у пациентов с повреждением печени (в частности, при циррозе), начальная доза препарата Силденафил Реневал должна составлять 25 мг.</p> <p><i>Совместное применение с другими лекарственными средствами</i></p> <p>При совместном применении с ингибиторами изофермента системы цитохрома P450 CYP3A4 (азитромицин, сквиавинур, кетоконазол, итраконазол) начальная доза препарата Силденафил Реневал должна составлять 25 мг (смотри раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).</p> <p>Чтобы избежать минимального риска развития постуральной гипотензии у пациентов, принимающих α-адреноблокаторы, прием препарата Силденафил Реневал следует начинать только после достижения стабилизации гемодинамики у этих пациентов. Следует также рассмотреть целесообразность снижения начальной дозы силденафила (смотри раздел «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).</p>

Побочные действие

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

Как правило, нежелательные реакции бывают легкой или средней степени тяжести и носят преходящий характер. Частота некоторых нежелательных реакций является дозозависимой. Возможные нежелательные реакции на фоне применения силденафила распределены по системно-органным классам: частота неизвестна – неартеритная передняя ишемическая нейропатия зрительного нерва, отек сетчатки, повреждение 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 иммунной системы: *нечасто* – реакции повышенной чувствительности (в том числе кожная сыпь), аллергические реакции.

Нарушения со стороны органа зрения: *часто* – затуманенное зрение, нарушение зрения, диплопсия; *нечасто* – боль в глазах, фотобоязнь, фотопсия, хроматопсия, покраснение слизистой оболочки глаз/иридоциклическая склер, изменение яркости световосприятия, мидроз, 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, выкрути источника света, повышенная утомляемость глаза, видение предметов в желтом цвете (канталопсия), видение предметов в красном цвете (триптиопсия), гиперемия конъюнктивы, раздражение слизистой оболочки глаз, неприятные ощущения в глазах; *частота неизвестна* – неартеритная передняя ишемическая нейропатия зрительного нерва, отек сетчатки, повреждение полей зрения, диплопия;

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: *редко* – 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 и лабиринтные нарушения: *нечасто* – внезапное снижение или потеря слуха, шум в ушах, боль в ушах, звон в ушах.

Нарушения со стороны сердца: *нечасто* – ощущение сердцебиения, увеличение частоты сердечных сокращений (тахикардия), нестабильная стенокардия, атриовентрикулярная блокада, инфаркт миокарда, тромбоз сосудов головного мозга, остановка сердца, острая сердечная недостаточность, отклонения на ЭКГ, кардиомиопатия; *редко* – фибрилляция предсердий, желудочковая аритмия^{*} и внезапная сердечная смерть^{*}.

Нарушения со стороны сосудов: *часто* – «приливы» крови к коже лица; *нечасто* – повышение артериального давления и снижение артериального давления.

Нарушения со стороны нервной системы: *нечасто* – анемия, лейкопения.

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

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов рудной клетки и голосовитая: *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, гастроэнтрит, 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 сухожилия, теносиновит, боль в костях, миастения, синкоп.
Нарушения со стороны почки и мочевыводящих путей: *нечасто* – цистит, никтурия, увеличение молочных желез, недержание мочи, гематурия, нарушение эякуляции, отек гениталий, аноразмия, гематоспермия, повреждение тканей полового члена; *редко* – длительная эрекция и/или прилизызм, кровотечение из полового члена.

Нарушения со стороны нервной системы: *очень часто* – головная боль; *часто* – головокружение; *нечасто* – сонливость, мигрень, атаксия, гипертонус, невралия, нейропатия, парестезия, тремор, вертиго, симптомы депрессии, бессонница, необычные сновидения, повышение рефлексов, гипестезия; *редко* – «судороги», повторные «судороги», обморочное, 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, акрофаллитический дерматит; *частота неизвестна* – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.
Общие расстройства и нарушения в месте введения: *нечасто* – ощущение жара, отек лица, реакция фоточувствительности, шок, астеня, повышенная утомляемость, боль различной локализации, озноб, случайные падения, боль в области грудной клетки, случайные травмы; *редко* – раздражительность.

* НР, выявленные в пострегистрационном периоде применения сildenдафила.

Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы

В ходе пострегистрационного периода наблюдения сildenдафила для лечения эректильной дисфункции сообщалось о таких нежелательных явлениях, как тяжелые сердечно-сосудистые осложнения (в том числе инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, внезапная сердечная смерть, желудочковая аритмия, геморагический инсульт, транзиторная ишемическая атака, артериальная гипертензия и гипотензия), которые имели временную связь с применением сildenдафила. 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 сildenдафила без последующей сексуальной активности. Не представляется возможным установить наличие прямой связи между отмечавшимися нежелательными явлениями и указанными или иными факторами.

Нарушения со стороны органа зрения

В редких случаях во время пострегистрационного применения всех ингибиторов ФД35, в том числе сildenдафила, сообщали о неэпизодической передней ишемической нейропатии зрительного нерва (НПИИЗН) – 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. В обзорном исследовании оценивали, связано ли недавнее применение препаратов класса ингибиторов ФД35 с острым началом НПИИЗН. Результаты указывают на приблизительно 2-кратное повышение риска НПИИЗН в пределах 5 периодов полувыведения после применения ингибитора ФД35. Согласно опубликованным литературным данным, годичная 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 сildenдафилем и немедленно проконсультироваться с врачом. Лица, у которых уже был случай НПИИЗН, имеют повышенный риск рецидива НПИИЗН. Поэтому врач следует обсудить данный риск с такими пациентами, а также обсудить с ними потенциальный шанс неблагоприятного воздействия ингибиторов ФД35. Ингибиторы ФД35, в том числе сildenдафила, у таких пациентов следует применять с осторожностью и только в ситуациях, когда ожидаемая польза превышает риск.

Важно сообщить о развитии нежелательных реакций с целью обеспечения непрерывного мониторинга отношения пользы и риска лекарственного препарата. Если любые из указанных в инструкции нежелательных реакций усугубляются, или Вы заметили любые другие нежелательные реакции, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу. Медицинские работники сообщают о любых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях.

Передозировка

Симптомы: при однократном приеме сildenдафила в дозе до 800 мг нежелательные реакции были такими же, как и при приеме сildenдафила в более низких дозах, но встречались чаще. Прием сildenдафила в дозе 200 мг не приводил к повышению его эффективности, однако, частота нежелательных реакций (головная боль, «приливы», головокружение, диспепсия, запорженность носа, нарушение зрения) увеличивалась. **Лечение:** симптоматическое. Гемодиализ не ускоряет клиренс сildenдафила, так как последний активно связывается с белками плазмы и не выводится почками.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику сildenдафила

Метаболизм сildenдафила происходит в основном под действием изоферментов CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9, поэтому ингибиторы этих изоферментов могут уменьшать клиренс сildenдафила, а индукторы, соответственно, увеличивать клиренс сildenдафила. Отмечено снижение клиренса сildenдафила при одновременном применении ингибиторов изофермента CYP3A4 (кетоназол, эритромицин, циметидин). Циметидин (800 мг), неселективный ингибитор изофермента CYP3A4, при совместном приеме с сildenдафилем (50 мг) вызывает повышение концентрации сildenдафила в плазме на 56 %. Однократный прием 100 мг сildenдафила 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 сildenдафила на 182 %. При совместном приеме сildenдафила (однократно 100 мг) и саквинавира (1200 мг/день 3 раза в день), ингибитора ВНЧ-протеазы и изофермента CYP3A4, на фоне достижения постоянной концентрации саквинавира в крови C_{max} сildenдафила повышалась на 140 %, AUC увеличивалась на 210 %. Сildenдафил не оказывает влияния на фармакокинетику саквинавира. Более сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как кетоназол и трипразол, могут вызывать и более сильные изменения фармакокинетики сildenдафила.

Одновременное применение сildenдафила (однократно 100 мг) и ритонавира (по 500 мг 2 раза в сутки), ингибитора ВНЧ-протеазы и сильного ингибитора изоферментов системы цитохрома P450, на фоне достижения постоянной концентрации ритонавира в крови приводит к увеличению C_{max} сildenдафила на 300 % (в 4 раза), а AUC на 1000 % (в 11 раз). Через 24 часа концентрация сildenдафила в плазме крови составляет около 200 нМ (после однократного применения одного сildenдафила – 5 нг/мл). Это согласуется с эффектом ритонавира на широкий диапазон субстратов цитохрома P450. Сildenдафил не влияет на фармакокинетику ритонавира. Учитывая эти данные, одновременный прием ритонавира и сildenдафила противопоказан.

Если сildenдафил принимают в рекомендуемых дозах пациенты, получающие одновременно сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, то C_{max} свободного сildenдафила не превышает 200 нМ, и препарат хорошо переносится. Однократный прием антацида (магния гидроксида/алюминия гидроксида) не влияет на биодоступность сildenдафила.

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 сildenдафила в равновесной концентрации (80 мг 3 раза в сутки) отмечался снижение AUC и C_{max} сildenдафила на 62,6 % и 52,4 %, соответственно. Сildenдафил увеличивает AUC и C_{max} бозентана на 49,8 % и 42 %, соответственно. Предполагается, что одновременное применение сildenдафила с мощными индукторами изофермента CYP3A4, такими как ритонавир, может приводить к большей степени снижения концентрации сildenдафила в плазме крови. Ингибиторы изофермента CYP2C9 (толунамид, варфарин), изофермента CYP2D6 (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты), тиазидные и тиазидоподобные диуретики, ингибиторы АПФ и антагонисты кальция, не оказывают влияния на фармакокинетику сildenдафила. Азитромицин (500 мг в сутки в течение 3 дней) не оказывает влияния на AUC, C_{max}, T_{max}, константу скорости выведения и T_{1/2} сildenдафила или его основного циркулирующего метаболита.

Влияние сildenдафила на другие лекарственные средства

Сildenдафил является слабым ингибитором изоферментов системы цитохрома P450 – 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 (IK₅₀ > 150 мкмоль). При приеме сildenдафила в рекомендуемых дозах его C_{max} составляет около 150 нМ, поэтому маловероятно, что сildenдафил может повлиять на клиренс субстратов этих изоферментов.

Сildenдафил усиливает гипотензивное действие нитратов как при длительном применении последних, так и при их назначении по острому показанию. В связи с этим, применение сildenдафила в сочетании с нитратами или донаторами оксида азота противопоказано. При одновременном приеме α-адреноблокатора доксазозина (4 мг и 8 мг) и сildenдафила (25 мг, 50 мг и 100 мг) у пациентов с доброкачественной гиперлипидной 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, проявляющейся в виде головокружения (без обморока). У отдельных чувствительных пациентов, получающих α-адреноблокаторы, одновременное применение сildenдафила может привести к симптоматической гипотензии.

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

Сildenдафил (100 мг) не оказывает влияния на фармакокинетику ингибитора ВНЧ-протеазы, саквинавира, являющегося субстратом изофермента CYP3A4, при его постоянной уровне в крови.

Одновременное применение сildenдафила 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.

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

Сildenдафил (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 сildenдафила (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 сildenдафила в сочетании с гипотензивными средствами 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 прилизызма (серповидноклеточная анемия, множественная миелома, лейкомия).

В пострегистрационном периоде наблюдения сообщалось о случаях развития длительной эрекции и прилизызма. В случае сохранения эрекции в течение более 4 часов следует немедленно обратиться за

медицинской помощью. Если терапия прилизызма 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 сildenдафила у таких пациентов противопоказан. В клинических исследованиях показано отсутствие различий в частоте развития инфаркта миокарда (1) на 100 человек в год) или частоте смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (0,3 на 100 человек в год) у пациентов, получающих сildenдафил, по сравнению с пациентами, получающими плацебо.

Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы

В пострегистрационном периоде применения сildenдафила 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, геморагический инсульт, транзиторная ишемическая атака, артериальная гипертензия и гипотензия), которые имели временную связь с применением сildenдафила. 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 сildenдафила без последующей сексуальной активности. Не представляется возможным установить наличие прямой связи между отмечавшимися нежелательными реакциями и указанными или иными факторами.

Артериальная гипотензия

Сildenдафил оказывает системное вазодилатирующее действие, приводящее к переходящему снижению АД, что не является клинически значимым явлением и не приводит к каким-либо последствиям у большинства пациентов. Тем не менее, до назначения препарата Сildenдафил Реневау врач должен тщательно оценить риск возможных нежелательных проявлений вазодилатирующего действия у пациентов с соответствующими заболеваниями, особенно на фоне сексуальной активности. Повышенная восприимчивость к вазодилаторам наблюдается у пациентов с обструктивной выножной трахтею левого желудочка (стеноз аорты), гипертрофической обструктивной кардиомиопатия), а также среди спортсменов с синдромом множественной системной атрофии, проявляющийся тяжелым нарушением регуляции АД со стороны вегетативной нервной системы. Поскольку совместное применение сildenдафила и α-адреноблокаторов может привести к симптоматической гипотензии у отдельных чувствительных пациентов, препарат Сildenдафил Реневау следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим α-адреноблокаторы (смотри раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Чтобы свести к минимуму риск развития постуральной гипотензии у пациентов, принимающих α-адреноблокаторы, прием сildenдафила следует начинать только после достижения стабилизации показателей гемодинамики у этих пациентов. Следует также рассмотреть целесообразность снижения начальной дозы препарата Сildenдафил Реневау. Врач должен проинформировать пациентов о том, какие действия следует предпринять в случае появления симптомов постуральной гипотензии.

Нарушения со стороны органа зрения

В редких случаях во время пострегистрационного применения всех ингибиторов ФД35, в том числе сildenдафила, сообщали о неэпизодической передней ишемической нейропатии зрительного нерва – 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 обзорном исследовании оценивали, связано ли недавнее применение препаратов класса ингибиторов ФД35 с острым началом НПИИЗН. Результаты указывают на приблизительно 2-кратное повышение риска НПИИЗН в пределах 5 периодов полувыведения после применения ингибитора ФД35. Согласно опубликованным литературным данным, годичная 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 сildenдафилем и немедленно проконсультироваться с врачом. Лица, у которых уже был случай НПИИЗН, имеют повышенный риск рецидива НПИИЗН. Поэтому врач следует обсудить данный риск с такими пациентами, а также обсудить с ними потенциальный шанс неблагоприятного воздействия ингибиторов ФД35. Ингибиторы ФД35, в том числе сildenдафил, 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 сildenдафила противопоказан. У небольшого числа пациентов с наследственным пигментным ретином имеются генетически детерминированные нарушения функций фотодиастрез сетчатки глаза. Сведения о безопасности применения препарата Сildenдафил Реневау у пациентов с пигментным ретином отсутствуют, поэтому прием сildenдафила таким пациентам противопоказан.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

В некоторых постмаркетинговых и клинических исследованиях сообщалось о случаях внезапного ухудшения или потери слуха, связанных с применением всех ингибиторов ФД35, включая сildenдафил. Большинство этих пациентов имели факторы риска внезапного ухудшения или потери слуха. Причинно-следственной связи между применением ингибиторов ФД35 и внезапным ухудшением слуха или потерей слуха не установлено. В случае внезапного ухудшения слуха или потери слуха на фоне приема сildenдафила следует немедленно проконсультироваться с врачом.

Кровотечения

Сildenдафил усиливает антиагрегантный эффект нитроглицерина, донатора оксида азота, на тромбоциты человека *in vitro*. Данные о безопасности применения сildenдафила у пациентов со склонностью к кровоточивости или обострением язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки отсутствуют, поэтому препарат Сildenдафил Реневау у этих пациентов следует применять с осторожностью. Частота носовых кровотечений у пациентов с легочной гипертензией, связанной диффузными заболеваниями соединительной ткани, была выше (сildenдафил 12,9 %, плацебо 0 %), чем у пациентов с первичной легочной артериальной гипертензией (сildenдафил 3,0 %, плацебо 2,4 %). У пациентов, получавших сildenдафил в сочетании с антиагонистом витамина K, частота носовых кровотечений была выше (8,8 %), чем у пациентов, не принимающих антиагонист витамина K (1,7 %).

Применение совместно с другими средствами лечения нарушений эрекции
Безопасность и эффективность препарата Сildenдафил Реневау совместно с другими ингибиторами ФД35 или другими препаратами для лечения легочной артериальной гипертензии, содержащими сildenдафил (например, Ревацио®) или другими средствами лечения нарушений эрекции не изучались, поэтому применение подобных комбинаций противопоказано.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Прием сildenдафила оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

Однако поскольку при приеме сildenдафила возможно развитие головокружения, снижение АД, развитие хроматопсии, затуманивание зрения и тому подобных нежелательных явлений, следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрой психомоторных реакций. Также следует внимательно относиться к индивидуальному действию препарата в указанных ситуациях, особенно в начале применения и при изменении режима дозирования.

Форма выпуска

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

По 1, 4, 5, 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминевой печатной лакированной.

1 контурную ячейковую упаковку по 1, 4, 5, 10 таблеток или 2 контурные ячейковые упаковки по 10 таблеток с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С в оригинальной упаковке (блистер в пачке).

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владельцы регистрационного удостоверения:

Акционерное общество «Производственная фармацевтическая компания Обновление»
Юридический адрес: 633621, Новосибирская обл., Сузунский район, рп. Сузун, ул. Комиссара Зяткова, д. 18.
Тел./факс: 8 (800) 200-09-95.
Интернет: www.pk-obnovlenie.ru

Производитель

Акционерное общество «Производственная фармацевтическая компания Обновление»
Производств отовой лекарственной формы/ Фасовщик (первичная упаковка)/ Упаковщик (вторичная потребительская упаковка)
Новосибирская обл., г. Новосибирск, ул. Станционная, д. 80;
Новосибирская обл., г. Новосибирск, ул. Станционная, зд. 80/3.
Выпускающий контроль качества
Новосибирская обл., г. Новосибирск, ул. Станционная, д. 80.

Организация, принимающая претензии от потребителей

Акционерное общество «Производственная фармацевтическая компания Обновление»
630096, г. Новосибирск, ул. Станционная, д. 80,
e-mail: pretentziy@pk-obnovlenie.ru