

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
СИЛДЕНАФИЛ ЭКСПРЕСС КАНОН

Регистрационный номер: ЛП-007903

Торговое наименование: Силденафил Экспресс Канон

Международное непатентованное наименование: силденафил

Лекарственная форма: таблетки, диспергируемые в полости рта

Состав

В 1 таблетке, диспергируемой в полости рта, содержится:

действующее вещество: силденафила цитрат 70,24 мг, в пересчете на силденафил 50,00 мг;

вспомогательные вещества: аспартам 10,00 мг, ароматизатор мятный 05042 1,20 мг, ароматизатор мятный 1203783511 1,50 мг, глицерола дибегенат 40,00 мг, кремния диоксид коллоидный 4,00 мг, кроскармеллоза натрия 25,00 мг, изомальт 70,00 мг, натрия стеарилафумарат 5,00 мг, стеариновая кислота 5,00 мг, сукралоза 6,00 мг, Топ Милл® синий 10,00 мг, Ф-МЕЛТ тип С 252,06 мг.

Описание: таблетки круглые двояковыпуклые голубого цвета с вкраплениями от белого до синего цвета, с запахом мяты.

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

Код АТХ: G04BE03.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

Механизм действия

Реализация физиологического механизма эрекции связана с высвобождением оксида азота (NO) в кавернозном теле во время сексуальной стимуляции. Это, в свою очередь, приводит к увеличению содержания 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 отвечает за деградацию цГМФ. Силденафил селективен в отношении ФДЭ5 *in vitro*, его активность в отношении ФДЭ5 превосходит активность в отношении других известных изоферментов фосфодиэстеразы: ФДЭ6 - в 10 раз; ФДЭ1 - более чем в 80 раз; ФДЭ2, ФДЭ4, ФДЭ7-ФДЭ11 - более чем в 700 раз. Силденафил в 4000 раз более селективен в отношении ФДЭ5 по сравнению с ФДЭ3, что имеет важнейшее значение, поскольку ФДЭ3 является одним из ключевых ферментов регуляции сократимости миокарда.

Обязательным условием эффективности силденафила является сексуальная стимуляция. Силденафил восстанавливает нарушенную эректильную функцию в условиях сексуальной стимуляции за счет увеличения притока крови к кавернозным телам полового члена.
Клинические данные
Кардиологические исследования
Применение силденафила в дозах до 100 мг не приводило к клинически значимым изменениям ЭКГ у здоровых добровольцев. Максимальное снижение систолического давления в положении лежа после приема силденафила в дозе 100 мг составило 8,3 мм рт. ст., а диастолического давления - 5,3 мм рт. ст. Более выраженный, но также преходящий эффект на артериальное давление (АД) отмечался у пациентов, принимавших нитраты (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). В исследовании гемодинамического эффекта силденафила в однократной дозе 100 мг у 14 пациентов с тяжелой ишемической болезнью сердца (ИБС) (более чем у 70 % пациентов был стеноз, по крайней мере, одной коронарной артерии), систолическое и диастолическое давление в состоянии покоя уменьшалось на 7 % и 6 %, соответственно, а легочное систолическое давление снижалось на 9 %. Силденафил не влиял на сердечный выброс и не нарушал кровоток в стенозированных коронарных артериях, а также приводил к увеличению (примерно на 13 %) аденозин-индуцированного коронарного потока как в стенозированных, так и в интактных коронарных артериях. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании 144 пациента с эректильной дисфункцией и стабильной стенокардией, принимающих антиангинальные препараты (кроме нитратов) выполняли физические упражнения до того момента, когда выраженность симптомов стенокардии уменьшилась. Продолжительность выполнения упражнения была достоверно больше (19,9 секунд; 0,9 – 38,9 секунд) у пациентов, принимавших силденафил в однократной дозе 100 мг по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании изучали эффект переменной дозы силденафила (до 100 мг) у мужчин (n = 568) с эректильной дисфункцией и артериальной гипертензией, принимающих более 2 гипотензивных препаратов. Силденафил улучшил эрекцию у 71 % мужчин по сравнению с 18 % в группе плацебо. Частота нежелательных реакций была сравнима с таковой в других группах пациентов, так же как у лиц, принимающих более 3 гипотензивных препаратов.

Исследования 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).

Фармакокинетика

Фармакокинетика силденафила в рекомендуемом диапазоне доз носит линейный характер.

Всасывание

После приема внутрь силденафил быстро всасывается. Абсолютная биодоступность в среднем составляет около 40 % (от 25 % до 63 %). *In vitro* силденафил в концентрации около 1,7 нг/мл (3,5 нМ) подавляет активность ФДЭ5 человека на 50 %. После однократного приема силденафила в дозе 100 мг средняя максимальная концентрация свободного силденафила в плазме крови (C_{max}) мужчин составляет около 18 нг/мл (38 нМ). C_{max} при приеме силденафила внутрь натощак достигается в среднем в течение 60 мин (от 30 мин до 120 мин). При приеме в сочетании с жирной пищей скорость всасывания снижается: C_{max} уменьшается в среднем на 29 %, а время достижения максимальной концентрации (T_{max}) увеличивается на 60 мин, однако степень абсорбции достоверно не изменяется (площадь под фармакокинетической кривой концентрация-время (AUC) снижается на 11 %).

Распределение

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

Метаболизм

Силденафил метаболизируется, главным образом, в печени под действием изофермента CYP3A4 (основной путь) и изофермента 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 час.

Выведение

Общий клиренс силденафила составляет 41 л/час, а конечный T_{1/2} - 3-5 час. 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 мужчин (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 нежелательных реакций.

Нарушения функции почек

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

Нарушения функции печени

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

Показания к применению

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

Обязательным условием эффективности силденафила является сексуальная стимуляция.

Противопоказания

Гиперчувствительность к силденафилу 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 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Совместное применение ингибиторов ФДЭ5, включая силденафил, со стимуляторами гуанилатциклазы, такими как риоцигуат, так как это может приводить к симптоматической гипотензии.

Безопасность и эффективность силденафила при совместном применении с другими средствами лечения нарушений эрекции не изучались, поэтому одновременное применение подобных комбинаций не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»).

Непереносимость фруктозы, дефицит сахаразы/изомальтазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью).

Одновременный прием ритонавира.

Препарат не следует принимать 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.)

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

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

У пациентов с фенилкетонурией.

По зарегистрированному показанию препарат Силденафил Экспресс Канон не предназначен для применения у детей до 18 лет.

По зарегистрированному показанию препарат Силденафил Экспрес Канон не предназначен для применения у женщин.

С осторожностью

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

Заболевания, predisполагающие к развитию приапизма (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкоз, тромбоцитемия).

Заболевания, сопровождающиеся кровотечением.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения.

Печеночная недостаточность легкой и средней степени тяжести.

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

У пациентов с эпизодами развития передней неартеритной ишемической нейропатии зрительного нерва в анамнезе.

Одновременный прием блокаторов альфа-адренорецепторов.

Применение во время беременности и в период грудного вскармливания

По зарегистрированному показанию препарат не предназначен для применения у женщин.

Способ применения и дозы

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. Пациентам, которым рекомендована доза силденафила 100 мг, необходимо принимать 2 таблетки, диспергируемые в полости рта дозированной 50 мг последовательно одну за другой. При необходимости приема силденафила в дозе 25 мг следует принимать препараты силденафила других производителей в лекарственной форме «таблетки, покрытые пленочной оболочкой» с соответствующей дозированной или в дозированной 50 мг, если на таблетке имеется риска для деления таблетки пополам. Максимальная рекомендуемая кратность применения - 1 раз в сутки. Следует учитывать, что абсорбция силденафила значительно замедляется при его применении в сочетании с жирной пищей.

При приеме препарата следует положить таблетку, диспергируемую в полости рта на язык, после чего она быстро растворится и ее можно будет проглотить. Таблетку, диспергируемую в полости рта следует принять немедленно после вскрытия блистера. Пациентам, которым рекомендована доза силденафила 100 мг, вторую таблетку силденафила 50 мг следует принять после полного растворения первой таблетки.

Совместное применение с другими лекарственными средствами

Применение препарата в особых клинических группах пациентов

При совместном применении с ингибиторами изофермента CYP3A4 (эритромицин, саквинавир, кетоконазол, итраконазол) начальная доза силденафила должна составлять 25 мг (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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

У детей и подростков

Применение препарата Силденафил Экспресс Канон не показано у детей и подростков до 18 лет

У пожилых пациентов

Рекомендуемая начальная доза силденафила для пациентов в возрасте от 65 лет и старше – 25 мг (или ½ таблетки препарата силденафила с дозированной 50 мг). Учитывая эффективность и переносимость начальной дозы, возможно пошаговое увеличение дозы до 50 мг или 100 мг при необходимости.

У пациентов с нарушением функции почек

При легкой и среднетяжелой степени почечной недостаточности (КК 30-89 мл/мин) корректировка дозы не требуется, при почечной недостаточности тяжелой степени (КК < 30 мл/мин) начальная доза силденафила должна составлять 25 мг (или ½ таблетки препарата силденафила с дозированной 50 мг).

У пациентов с нарушением функции печени

Поскольку выведение силденафила нарушается у пациентов с повреждением печени (в частности, при циррозе), начальная доза силденафила должна составлять 25 мг (или ½ таблетки препарата силденафила с дозированной 50 мг).

Способ применения

Внутрь. Таблетки, диспергируемые в полости рта можно принимать, запивая водой или без нее. Таблетку следует принять немедленно после вскрытия из упаковки или извлечения из банки. При приеме препарата следует положить таблетку под язык, после чего она быстро растворится и ее можно будет проглотить. Пациентам, которым рекомендована доза силденафила 100 мг, вторую таблетку силденафила 50 мг следует принять после полного растворения первой таблетки.

Побочное действие

Наиболее частыми нежелательными реакциями при применении силденафила были головная боль и «приливы». Как правило, нежелательные реакции бывают легкой и средней степени тяжести и носят преходящий характер. Частота некоторых нежелательных реакций является дозозависимой. Возможные нежелательные реакции на фоне приема силденафила распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто: ≥ 10%, часто: ≥ 1% и < 10%, нечасто ≥ 0,1% и < 1%, редко: ≥ 0,01% и < 0,1%, очень редко < 0,01%, частота неизвестна: невозможно определить на основе имеющихся данных.

Нарушения со стороны иммунной системы:

нечасто - реакции повышенной чувствительности (в т.ч. кожная сыпь), аллергические реакции.

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, мириаза, 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 - неартеритная передняя ишемическая нейропатия зрительного нерва, окклюзия вен сетчатки, дефект полей зрения, диплопия*, временная потеря зрения или снижение остроты зрения, повышение внутриглазного давления, отек сетчатки, заболевания сосудов сетчатки, отслойка стекловидного тела/витреоретинальная тракция.

Нарушения со стороны органа слуха:

нечасто - 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, остановка сердца, острая сердечная недостаточность, отклонения на ЭКГ, кардиомиопатия

редко - фибрилляция предсердий, внезапная сердечная смерть*, желудочковая аритмия*.

Нарушения со стороны сосудов:

часто - вазодилатация («приливы» крови к коже лица);

нечасто – повышение артериального давления и снижение артериального давления, тромбоз сосудов головного мозга.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

нечасто - анемия, лейкопения.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

нечасто - ощущение жажды, отеки, подагра, некомпенсированный сахарный диабет, гипергликемия, периферические отеки, гиперурикемия, гипогликемия, гипернатриемия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

нечасто - заложенность носа;

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, глосит, гингивит, колит, дисфагия, гастрит, гастроэнтерит, эзофагит, стоматит, отклонение «печеночных» функциональных тестов от нормы, ректальное кровотечение;

редко - гипестезия слизистой оболочки полости рта.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

нечасто - боль в спине;

нечасто - миалгия, боль в конечностях, артрит, артроз, разрыв сухожилий, теносиновит, боль в костях, миастения, синовит.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

нечасто - цистит, никтурия, недержание мочи, гематурия.

Нарушения со стороны половых органов и грудной желез:

нечасто - увеличение грудных желез, нарушение эякуляции, отек гениталий, аноргазмия, гематоспермия, повреждение тканей полового члена;

редко - пролонгированная 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, экфолиативный дерматит; *частота неизвестна* – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (Синдром Лайелла).

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.

* Нежелательные реакции, выявленные в пострегистрационном периоде применения sildenafil.

Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы

В ходе пострегистрационного периода наблюдения sildenafil 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, артериальная гипертензия и гипотензия), которые имели временную связь с применением sildenafil.

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 sildenafil без последующей сексуальной активности. Не представляется возможным установить наличие прямой связи между отмечавшимися нежелательными реакциями и указанными или иными факторами.

Нарушения со стороны органа зрения

В редких случаях во время пострегистрационного применения всех ингибиторов ФДЭ5, в том числе sildenafil, сообщали о неартеритной 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 ФДЭ5 с острым началом НПИИЗН. Результаты указывают на приблизительно 2-кратное повышение риска НПИИЗН в пределах 5 периодов полувыведения после применения ингибитора ФДЭ5. 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 sildenafilом 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 sildenafil, у таких пациентов следует применять с осторожностью и только в ситуациях, когда ожидаемая польза перевешивает риск.

При применении sildenafil в дозах, превышавших рекомендуемые, нежелательные реакции были сходными с отмеченными выше, но обычно встречались чаще.

Передозировка

При однократном приеме sildenafil в дозе до 800 мг нежелательные реакции были такими же, как и при приеме sildenafil в более низких дозах, но встречались чаще. Применение дозы 200 мг не приводило к повышению эффективности препарата, однако, частота нежелательных реакций (головная боль, «приливы», головокружение, диспепсия, заложенность носа, нарушение зрения) увеличивалась.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику sildenafil
Метаболизм sildenafil происходит в основном под действием изоферментов CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9, поэтому ингибиторы этих изоферментов могут уменьшать клиренс sildenafil, а индукторы, соответственно, увеличивать клиренс sildenafil. Отмечено снижение клиренса sildenafil при одновременном применении ингибиторов изофермента CYP3A4 (кетоназол, эритромицин, циметидин). Циметидин (800 мг), неспецифический ингибитор изофермента CYP3A4, при совместном приеме с sildenafilом (50 мг) вызывает повышение концентрации sildenafil в плазме на 56 %. Однократный прием 100 мг sildenafil 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 sildenafil на 182%. При совместном приеме sildenafil (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 крови C_{max} sildenafil повышалась на 140 %, а AUC увеличивалась на 210 %. Sildenafil не оказывает влияния на фармакокинетику саквинавира. Более сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как кетоназол и итраконазол, могут вызывать и более сильные изменения фармакокинетики sildenafil.

Одновременное применение sildenafil (однократно 100 мг) и ритонавира (по 500 мг 2 раза в сутки), ингибитора ВИЧ-протеазы и сильного ингибитора изоферментов системы цитохрома P450, на фоне достижения постоянной концентрации ритонавира в крови приводит к увеличению C_{max} sildenafil на 300 % (в 4 раза), а AUC на 1000 % (в 11 раз). Через 24 часа концентрация sildenafil в плазме крови составляет около 200 нг/мл (после однократного применения одного sildenafil - 5 нг/мл). Это согласуется с эффектом ритонавира на широкий диапазон субстратов цитохрома P450. Sildenafil не влияет на фармакокинетику ритонавира. Учитывая эти данные, одновременный прием ритонавира и sildenafil противопоказан. В любом случае максимальная доза sildenafil ни при каких обстоятельствах не должна превышать 25 мг в течение 48 часов.

Если sildenafil принимают в рекомендуемых дозах пациенты, получающие одновременно сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, то C_{max} свободного sildenafil не превышает 200 нМ, и препарат хорошо переносится.

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

В исследованиях с участием здоровых добровольцев при одновременном применении антагониста эндотелиновых рецепторов, бозентана (индуктор изофермента CYP3A4 (умеренный), CYP2C9 и, возможно, CYP2C19) в равновесной концентрации (125 мг два раза в сутки) и sildenafil в равновесной концентрации (80 мг три раза в сутки) отмечалось снижение AUC и C_{max} sildenafil на 62,6 % и 52,4 %, соответственно. Sildenafil увеличивал AUC и C_{max} бозентана на 49,8 % и 42 %, соответственно. Предполагается, что одновременное применение sildenafil с мощными индукторами изофермента CYP3A4, такими как рифампицин, может приводить к большему снижению концентрации sildenafil в плазме крови.

Ингибиторы изофермента CYP2C9 (толбутамид, варфарин), изофермента CYP2D6 (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты), тиазидные и тиазидоподобные диуретики, ингибиторы АПФ и антагонисты кальция, не оказывают влияния на фармакокинетику sildenafil. Азитромицин (500 мг/сут в течение 3 дней) не оказывает влияния на AUC, C_{max}, T_{max}, константу скорости выведения и T1/2 sildenafil или его основного циркулирующего метаболита.

Влияние sildenafil на другие лекарственные средства

Sildenafil является слабым ингибитором изоферментов системы цитохрома P450 - 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 (ИК₅₀ >150 мкмоль). При приеме sildenafil в рекомендуемых дозах его C_{max} составляет около 1 мкмоль, поэтому маловероятно, что sildenafil может повлиять на клиренс субстратов этих изоферментов.

Sildenafil усиливает гипотензивное действие нитратов как при длительном применении последних, так и при их назначении по острым показаниям. В связи с этим, применение sildenafil в сочетании с нитратами или донаторами оксида азота противопоказано.

При одновременном приеме α-адреноблокатора доксазозина (4 мг и 8 мг) и sildenafil (25 мг, 50 мг и 100 мг) у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы со стабильной гемодинамикой среднее дополнительное снижение систолического/ диастолического АД в положении лежа на спине составляло 7/7 мм рт. ст., 9/5 мм рт. ст. и 8/4 мм рт. ст., соответственно, а в положении стоя - 6/6 мм рт. ст., 11/4 мм рт.ст. и 4/5 мм рт. ст., соответственно. Сообщается о редких случаях развития у таких пациентов симптоматической постуральной гипотензии, проявлявшейся в виде головокружений (без обморока). У отдельных чувствительных пациентов, получающих α-адреноблокаторы, одновременное применение sildenafil может привести к симптоматической гипотензии.

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

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

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

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

Sildenafil (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 sildenafil (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 sildenafil 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 приапизма (серповидноклеточная анемия, множественная миелома, лейкемия).

Во время пострегистрационного наблюдения 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 нарушенной мужским, для которых сексуальная активность нежелательна.

Сексуальная активность представляет определенный риск при наличии заболеваний сердца, поэтому перед началом любой терапии по поводу нарушения 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 гипотонией (АД < 90/50 мм.рт.ст.). Прием sildenafil у таких пациентов противопоказан (см. раздел «Противопоказания»). В клинических исследованиях показано отсутствие различий в частоте развития инфаркта миокарда (1,1 на 100 человек в год) или частоте смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (0,3 на 100 человек в год) у пациентов, получавших sildenafil, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

Сердечно-сосудистые осложнения

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

Гипотензия

Sildenafil 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 sildenafil 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 obstructing выходного тракта левого желудочка (стеноз аорты, гипертрофическая obstructивная кардиомиопатия), а также с редко встречающимся синдромом множественной системной атрофии, проявляющимся тяжелым нарушением регуляции АД со стороны вегетативной нервной системы.

Поскольку совместное применение sildenafil и α-адреноблокаторов может привести к симптоматической гипотензии у отдельных чувствительных пациентов, sildenafil следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим α-адреноблокаторы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Чтобы свести к минимуму риск развития постуральной гипотензии у пациентов, принимающих α-адреноблокаторы, прием sildenafil следует начинать только после достижения стабилизации показателей гемодинамики у этих пациентов. Следует также рассмотреть целесообразность снижения начальной дозы sildenafil. 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 sildenafil, сообщали о неартеритной 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 ФДЭ5 с острым началом НПИИЗН. Результаты указывают на приблизительно 2-кратное повышение риска НПИИЗН в пределах 5 периодов полувыведения после применения ингибитора ФДЭ5. 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 sildenafilом 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 sildenafil, у таких пациентов следует применять с осторожностью и только в ситуациях, когда ожидаемая польза перевешивает риск. У пациентов с эпизодами развития НПИИЗН с потерей зрения в одном глазу прием sildenafil противопоказан.

У небольшого числа пациентов с наследственным пигментным ретином имеются генетически детерминированные нарушения функций фосфодиэстераз сетчатки глаза. Сведения о безопасности применения sildenafil у пациентов с пигментным ретином отсутствуют, поэтому у таких пациентов не следует применять sildenafil.

Нарушения слуха

В некоторых пострегистрационных исследованиях сообщалось о случаях внезапного ухудшения или потери слуха, связанных с применением всех ингибиторов ФДЭ5, включая sildenafil. 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 sildenafil следует немедленно проконсультироваться с врачом.

Кровотечения

Sildenafil усиливает антиагрегантный эффект нитропруссид натрия, донатора оксида азота, на тромбоциты человека in vitro. Данные о безопасности применения sildenafil у пациентов со склонностью к кровотечениям или обострением язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки отсутствуют, в связи с чем, прием sildenafil таким пациентам противопоказан. Частота носовых кровотечений у пациентов с ЛГ, связанной с диффузными заболеваниями соединительной ткани, была выше (sildenafil 12,9 %, плацебо 0 %), чем у пациентов с первичной легочной артериальной гипертензией (sildenafil 3,0 %, плацебо 2,4 %). У пациентов, получавших sildenafil 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 sildenafil совместно с другими ингибиторами ФДЭ5 или другими препаратами для лечения легочной артериальной гипертензии, содержащими sildenafil или другими средствами лечения нарушений эрекции не изучались, поэтому применение подобных комбинаций не рекомендуется.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Прием sildenafil оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Однако поскольку при приеме sildenafil возможно развитие головокружения, снижение АД, развитие хроматопсии, затуманенного зрения и т.п. 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 приема препарата Sildenafil Экспресс Канон.

Форма выпуска

Таблетки, диспергируемые в полости рта, 50 мг.
По 1, 2, 4 или 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ/ПХТФЭ или ПВХ/ПЭ/ПВДХ, или фольги алюминиевой жесткой многослойной ОПА/фольга/ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.
По 20 или 40 таблеток в банку полимерную для лекарственных средств из полиэтилена или полиэтилентерефталата. Крышка из полиэтилена или полипропилена.

По 1, 2, 4 контурных ячейковых упаковки или по 1 банке полимерной для лекарственных средств вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С во вторичной упаковке (пачке картонной). Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/

Организация, принимающая претензии потребителей

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия
141100, Московская обл., Шелковский район, г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.
Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63.

Электронный адрес: safety@canonpharma.ru

Получить дополнительные данные о препарате, направить претензию на его качество, безопасность, сообщить о нежелательных лекарственных реакциях можно по телефону: 8 (800) 700-59-99 (бесплатная линия 24 часа) или на сайте www.canonpharma.ru в разделе «Политика в области качества» - «Безопасность препаратов».

Производитель

ЗАО «Канонфарма продакшн»

Производство готовой лекарственной формы

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105;
Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 12.

Первичная упаковка

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105;
Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 12.

Вторичная/потребительская упаковка

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105;
Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 12;
Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 1.

Выпускающий контроль качества

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 11.
Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63

www.canonpharma.ru