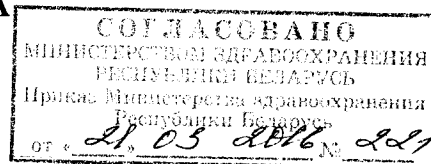


**ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА
(информация для специалиста)**

1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Максигра



2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Международное непатентованное название: Силденафил

Краткая характеристика готовой лекарственной формы

Таблетки круглые, двояковыпуклые, голубые

3. СОСТАВ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Одна таблетка покрытая оболочкой содержит:

действующее вещество: 50 мг или 100 мг силденафила (в форме цитрата)

вспомогательные вещества: *ядро таблетки* - маннитол, кросповидон, повидон, кукурузный крахмал, кремния диоксид коллоидный, натрия лаурилсульфат, магния стеарат; *оболочка* - гипромеллоза, макрогол 6000, титана диоксид, тальк, лак индигокармина (E132).

4. ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки покрытые оболочкой 50 мг и 100 мг

5. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Средства, применяемые при эректильной дисфункции

Код АТХ: G04B E03

6. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

Силденафил является пероральным препаратом, предназначенным для лечения нарушений эрекции. В естественных условиях, т.е. при сексуальной стимуляции, препарат восстанавливает нарушенную эректильную функцию путем увеличения притока крови к половому члену.

Физиологический механизм эрекции полового члена предполагает высвобождение оксида азота (NO) в кавернозном теле при сексуальной стимуляции. Оксид азота активирует фермент гуанилатциклазу, что приводит к повышению уровня циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), расслаблению гладких мышц кавернозного тела и усилению кровотока в половом члене.

Силденафил является мощным и селективным ингибитором цГМФ-специфической фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ5), которая ответственна за распад цГМФ в кавернозном теле. Силденафил оказывает периферическое действие на эрекцию. Силденафил не оказывает прямого расслабляющего влияния на кавернозное тело, но активно усиливает расслабляющий эффект NO на эту ткань. При активации пути NO/цГМФ, наблюдающейся при сексуальном возбуждении, угнетение ФДЭ5 под влиянием силденафила приводит к увеличению уровня цГМФ в кавернозном теле. В связи с этим для проявления благоприятного фармакологического эффекта силденафила необходима сексуальная стимуляция.

Фармакологические эффекты

Исследования *in vitro* свидетельствуют о том, что силденафил избирательно действует на ФДЭ5, которая принимает участие в процессе эрекции. Действие силденафила на ФДЭ5 намного сильнее, чем на любые другие известные изоформы фосфодиэстеразы. Его селективность к ФДЭ5 превосходит таковую к ФДЭ6, участвующую в механизме фототрансдукции в сетчатке глаза, в 10 раз. В максимальной рекомендуемой дозе селективность силденафила к ФДЭ5 превосходит селективность к ФДЭ1 более чем в 80 раз, а к ФДЭ2, 3, 7, 8, 9, 10, 11 - более чем в 700 раз. В частности, селективность силденафила к ФДЭ5 более чем в 4 000 раз превосходит его селективность к ФДЭ3 - цАМФ-специфической фосфодиэстеразе, участвующей в регуляции сократимости миокарда.

Клиническая эффективность и безопасность

Два клинических исследования были специально разработаны для определения промежутка времени после приема силденафила, необходимого для появления эрекции в ответ на сексуальную стимуляцию. По данным плетизмографии полового члена (на приборе RigiScan) у пациентов, принимавших силденафил натоцак, было установлено, что эрекция с ригидностью 60% (достаточная для осуществления полового акта), регистрировалась в среднем через 25 минут (12-37 минут) после приема препарата. В другом исследовании с использованием прибора RigiScan было продемонстрировано, что эффект силденафила может способствовать появлению эрекции в ответ на сексуальную стимуляцию в течение 4-5 часов после приема препарата.

Силденафил вызывает небольшое транзиторное снижение артериального давления, что в большинстве случаев не сопровождается появлением клинических симптомов гипотензии. Максимальное снижение систолического артериального давления в положении лежа при применении препарата внутрь в дозе 100 мг составляло в среднем 8,4 мм рт. ст. Соответствующее снижение диастолического артериального давления в положении лежа составляло 5,5 мм рт. ст. Снижение артериального давления объясняется вазодилатирующими эффектами силденафила, возможно, за счет повышения уровня цГМФ в гладких мышцах сосудов. Однократный прием силденафила внутрь в дозах до 100 мг не приводил к клинически значимым изменениям ЭКГ у здоровых добровольцев.

В исследовании гемодинамического эффекта силденафила в однократной дозе 100 мг перорально у 14 пациентов с тяжелой ишемической болезнью сердца (ИБС) (стеноз более чем на 70%, по крайней мере, одной коронарной артерии), систолическое и диастолическое АД в состоянии покоя уменьшалось в среднем на 7% и 6% соответственно по сравнению с исходными показателями. Систолическое давление в

легочной артерии снижалось в среднем на 9%. Силденафил не влиял на сердечный выброс и не нарушал кровоток в стенозированных коронарных артериях.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 144 пациентов с эректильной дисфункцией и стабильной стенокардией, принимавших антиангинальные препараты (кроме нитратов), оценивали переносимость физической нагрузки. По результатам исследования не было выявлено клинически значимых различий между силденафилом и плацебо по времени возникновения приступа стенокардии при тесте с физической нагрузкой.

У некоторых пациентов через 1 ч после приема силденафила в дозе 100 мг с помощью теста Фарнsworth-Мунселя 100 выявлено легкое и преходящее нарушение способности различать оттенки цвета (синего/зеленого). Через 2 ч после приема препарата эти изменения отсутствовали. Считается, что нарушение цветового зрения вызывается ингибированием ФДЭ6, которая участвует в процессе фототрансдукции в сетчатке глаза. Силденафил не оказывал влияния на остроту зрения или восприятие контрастности. В небольшом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании пациентов с диагностированной возрастной макулярной дегенерацией (n=9) силденафил в однократной дозе 100 мг не вызывал никаких клинически значимых изменений зрения, оцениваемых по специальным визуальным тестам (острота зрения, решетка Амслер, цветовое восприятие, тест на различение цветов светофора, периметр Хэмфри и фотостресс).

В исследованиях с участием здоровых добровольцев установлено, что однократный прием 100 мг силденафила перорально не оказывает влияния на подвижность и морфологию сперматозоидов (см. раздел 12).

Дополнительная информация о клинических исследованиях

В клинических исследованиях силденафила принимало участие более 8 000 пациентов в возрасте от 19 до 87 лет. Были представлены следующие группы пациентов: пожилые (19,9%), пациенты с артериальной гипертензией (30,9%), сахарным диабетом (20,3%), ишемической болезнью сердца (5,8%), гиперлипидемией (19,8%), повреждением спинного мозга (0,6%), депрессией (5,2%), трансуретральной резекцией простаты (3,7%), радикальной простатэктомией (3,3%). Следующие группы пациентов не были хорошо представлены в клинических исследованиях либо были исключены из них: пациенты после операций на органах малого таза, пациенты после лучевой терапии, пациенты с тяжелой почечной или печеночной недостаточностью и пациенты с некоторыми сердечно-сосудистыми патологиями (см. раздел 10).

По данным исследований с фиксированной дозой процент пациентов, которые сообщали об улучшении эрекции, составлял 62% (25 мг), 74% (50 мг) и 82% (100 мг) по сравнению с 25% на фоне плацебо. В контролируемых клинических исследованиях процент пациентов, досрочно выбывших из исследования в группах, получавших силденафил, был небольшим и сопоставимым с таковым в группах, получавших плацебо.

По данным всех клинических исследований, процент пациентов, отмечавших улучшение на фоне терапии силденафилом, составлял: при психогенной эректильной дисфункции - 84%, эректильной дисфункции смешанного генеза - 77%, эректильной дисфункции органического генеза - 68%, у пожилых - 67%, у пациентов с сахарным

диабетом - 59%, ишемической болезнью сердца - 69%, артериальной гипертензией - 68%, после трансуретральной резекции простаты - 61%, радикальной простатэктомии - 43%, повреждения спинного мозга - 83%, у пациентов с депрессией - 75%.
Безопасность и эффективность применения силденафила была подтверждена в долгосрочных клинических исследованиях.

Дети и подростки

Европейское агентство по лекарственным средствам отказалось от требования предоставить результаты исследований по применению силденафила для лечения эректильной дисфункции у детей всех возрастных групп и подростков. См. раздел 8 - информация по применению у детей и подростков.

Фармакокинетика

Всасывание

Силденафил быстро всасывается. Максимальная концентрация препарата в плазме после приема его внутрь натощак достигается в течение 30-120 мин (в среднем 60 мин). Абсолютная биодоступность при приеме внутрь в среднем составляет 41% (25-63%). При приеме силденафила внутрь в рекомендуемом диапазоне доз (25-100 мг) параметры AUC и C_{max} увеличиваются пропорционально увеличению дозы. При приеме силденафила вместе с пищей скорость всасывания снижается; T_{max} увеличивается на 60 мин, а C_{max} снижается в среднем на 29%.

Распределение

Объем распределения (V_d) силденафила в равновесном состоянии составляет в среднем 105 л, что указывает на его распределение в тканях. После однократного приема препарата в дозе 100 мг максимальная общая концентрация силденафила в плазме крови составляет в среднем 440 нг/мл (CV 40%). Поскольку силденафил (и его основной циркулирующий N-десметилловый метаболит) на 96% связываются с белками плазмы, максимальная концентрация свободной фракции силденафила составляет 18 нг/мл (38 нМ). Связывание с белками не зависит от общей концентрации препарата. У здоровых добровольцев, получавших силденафил (однократно в дозе 100 мг), через 90 мин после приема в сперме обнаруживали менее 0,0002% (в среднем 188 нг) дозы.

Биотрансформация

Силденафил метаболизируется главным образом под действием изоформ CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (дополнительный путь) микросомальных ферментов печени. Основной циркулирующий метаболит образуется в результате N-десметилирования силденафила. По селективности действия на ФДЭ метаболит сопоставим с силденафилом, а его активность в отношении ФДЭ5 составляет примерно 50% активности самого препарата. Концентрации метаболита в плазме составляют примерно 40% от таковых силденафила. N-десметилловый метаболит подвергается дальнейшему метаболизму; терминальный период его полувыведения составляет около 4 ч.

Выведение

Общий клиренс силденафила из организма равен 41 л/ч, а терминальный период полувыведения - 3-5 ч. После приема внутрь или внутривенного введения силденафил выводится в виде метаболитов в основном с калом (примерно 80% принятой пероральной дозы) и в меньшей степени с мочой (примерно 13% принятой пероральной дозы).

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пожилые пациенты

У здоровых пожилых добровольцев (65 лет и старше) клиренс силденафила снижен, что приводит к повышению концентрации препарата (силденафила и его активного N-десметилового метаболита) в плазме крови примерно на 90% по сравнению с таковой у более молодых здоровых добровольцев (18-45 лет). Однако в связи с возрастными особенностями связывания с белками в плазме крови итоговая концентрация свободной фракции силденафила возрастает примерно на 40%.

Пациенты с почечной недостаточностью

У добровольцев с легкой и умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-80 мл/мин) фармакокинетика силденафила после однократного приема внутрь в дозе 50 мг не менялась. Средние значения AUC и C_{max} N-десметилового метаболита повышались на 126% и 73% соответственно, по сравнению с добровольцами того же возраста без почечной недостаточности. Однако в связи с большой вариабельностью показателей между добровольцами данные различия были статистически недостоверны. У добровольцев с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) клиренс силденафила снижался, что приводило к увеличению AUC и C_{max} на 100% и 80% соответственно по сравнению с соответствующими показателями у добровольцев того же возраста без почечной недостаточности. Кроме того, значения AUC и C_{max} N-десметилового метаболита статистически значимо повышались на 79% и 200% соответственно.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У добровольцев с циррозом печени с легкими и умеренными нарушениями функции печени (классы А и В по шкале Чайлд-Пью) клиренс силденафила снижался, что приводило к увеличению AUC (на 84%) и C_{max} (на 47%) по сравнению с таковыми у добровольцев того же возраста без печеночной недостаточности. Фармакокинетика силденафила у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не изучалась.

Доклинические данные о безопасности применения

По данным доклинических исследований не было выявлено потенциальной угрозы для здоровья человека на основании стандартных фармакологических исследований безопасности, токсичности повторных доз, генотоксичности, канцерогенности, репродуктивной токсичности и токсического влияния на рост и развитие.

7. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

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

Силденафил эффективен только при сексуальной стимуляции.

8. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗИРОВКА

Для перорального применения.

Дозы

Применение у взрослых пациентов

Рекомендуемая доза 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/сут. В случае если силденафил принимается одновременно с приемом пищи, начало действия может быть отсрочено во времени по сравнению с состоянием натощак (см. раздел 6 - *Фармакокинетика*).

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

У пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет) коррекции дозы не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-80 мл/мин) препарат применяется в средней терапевтической дозе, рекомендуемой для взрослых пациентов.

Поскольку при почечной недостаточности тяжелой степени (клиренс креатинина <30 мл/мин) снижается скорость выведения силденафила, дозу силденафила следует снизить до 25 мг. Исходя из эффективности и переносимости препарата, доза может быть пошагово увеличена до 50 мг и 100 мг в случае необходимости.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Поскольку при печеночной недостаточности (например, при циррозе печени) снижается скорость выведения силденафила, дозу силденафила следует снизить до 25 мг. Исходя из эффективности и переносимости препарата, доза может быть пошагово увеличена до 50 мг и 100 мг в случае необходимости.

Дети и подростки

Силденафил не предназначен для применения у лиц, на достигших возраста 18 лет.

Использование у пациентов, принимающих другие лекарственные препараты

За исключением ритонавира, прием которого совместно с силденафилом не рекомендуется (см. раздел 12), у пациентов, принимающих ингибиторы СYP3A4, начальную дозу силденафила следует снизить до 25 мг (см. раздел 13).

Для снижения риска развития ортостатической гипотензии у пациентов, получающих альфа-адреноблокаторы, подбор оптимальной дозы альфа-адреноблокаторов следует осуществлять до начала приема силденафила. Кроме того, начальную дозу силденафила следует снизить до 25 мг (см. разделы 12 и 13).

9. ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Краткий обзор профиля безопасности

Профиль безопасности силденафила базируется на данных 74 двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований с участием 9570 пациентов. Наиболее часто встречавшимися побочными эффектами силденафила в клинических исследованиях с применением силденафила были головная боль, приливы, диспепсия, заложенность носа, головокружение, тошнота, приливы жара, нарушения зрения, цианопсия и затуманенность зрения. Были собраны данные о побочных реакциях в ходе

пострегистрационного наблюдения за безопасностью применения силденафила за анализируемый период более 10 лет. Поскольку сообщается не обо всех побочных реакциях и не все данные включаются в базу данных по безопасности, рассчитать частоту встречаемости указанных реакций не представляется возможным.

Перечень побочных реакций

В приведенной ниже таблице указаны все клинически значимые побочные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях с частотой, превышавшей таковую в группах плацебо, классифицированные по системно-органному классам и частоте встречаемости (очень частые ($\geq 1/10$), частые ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечастые ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редкие ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), с неизвестной частотой (частота не может быть рассчитана на основании имеющихся данных). Кроме того, были включены также клинически значимые нежелательные реакции, отмечавшиеся по данным пострегистрационных наблюдений как побочные реакции с неизвестной частотой. В рамках каждой группы по частоте встречаемости нежелательные эффекты приведены в порядке убывания их тяжести.

Таблица 1: Клинически значимые нежелательные реакции, регистрировавшиеся в контролируемых клинических исследованиях с большей частотой по сравнению с плацебо, а также клинически значимые нежелательные реакции, отмечавшиеся по данным пострегистрационных наблюдений

Системно-органный класс	Очень частые	Частые	Нечастые	Редкие	С неизвестной частотой
Инфекционные и паразитарные заболевания			Ринит		
Нарушения со стороны иммунной системы			Гиперчувствительность		
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Головокружение	Сонливость, гипестезия	Нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака, судороги*, возвратные судороги*, обморок	Внутричерепное кровоизлияние
Нарушения со стороны органа зрения		Нарушение цветовосприятия**, нарушение зрения,	Нарушения со стороны слезных желез, *** боль в	Неартериальная передняя ишемическая	

		затуманенность зрения	глазах, фотофобия, фотопсия, гиперемия глаза, увеличение яркости зрения, конъюнктивит	нейропатия зрительного нерва*, окклюзия сосудов сетчатки*, кровоизлияние в сетчатку глаза, атеросклеротическая ретинопатия, нарушения со стороны сетчатки, глаукома, дефекты полей зрения, двоение в глазах, миопия, астигматизм, плавающие помутнения стекловидного тела, нарушения со стороны радужки, мидриаз, наличие в поле зрения радужных кругов вокруг источника света, отек глаза, расстройство зрения, гиперемия конъюнктивы, раздражение глаз, нарушение чувствительности в глазу, отек	
--	--	-----------------------	---	--	--

				век, изменение окраски склеры	
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия			Вертиго, тиннит	Глухота	
Нарушения со стороны сердца			Тахикардия, сердцебие- ние	Внезапная сердечная смерть*, инфаркт миокарда, желудочко- вые наруше- ния ритма*, фибрилля- ция предсер- дий, неста- бильная стенокардия	
Нарушения со стороны сосудов		Гиперемия, приливы жара	Артериаль- ная гипер- тензия, гипотензия		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов средостения и грудной клетки		Заложен- ность носа	Эпистаксис, заложен- ность пазух носа	Чувство сжатия горла, отек слизистой носа, сухость в носу	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Тошнота, диспепсия	Гастроэзофа- геальный рефлюкс, рвота, боль в верхних отделах живота, сухость во рту	Снижение чувствитель- ности во рту	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей					Гепатоток- сичность (поврежде- ние печени и повышение уровня трансами- наз)

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			Сыпь	Синдром Стивенса-Джонсона*, токсический эпидермолиз *	
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани			Миалгия, боль в конечностях		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			Гематурия		
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы				Кровотечение из полового члена, приапизм*, гематоспермия, усиленная эрекция	
Общие расстройства и нарушения в месте введения			Боль в груди, слабость, ощущение жара	Раздражительность	
Лабораторные и инструментальные данные			Увеличение частоты сердечных сокращений		

* Регистрировались лишь по данным пострегистрационных наблюдений

** Нарушения цветовосприятия: хлоропсия, хроматопсия, цианопсия, эритропсия, ксантопсия

*** Нарушения со стороны слезных желез: сухость глаз, нарушения слезообразования, повышенное слезообразование

10. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к силденафилу или к любому компоненту препарата, указанному в разделе «Состав лекарственного средства».

В связи с тем, что препарат действует через оксид азота/циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) (см. раздел 6 - *Фармакодинамика*), было показано, что силденафил потенцирует гипотензивный эффект нитратов, поэтому совместное

применение силденафила с донаторами оксида азота (такими как амилнитрит) или нитратами в любой форме противопоказано.

Препараты для лечения эректильной дисфункции, включая силденафил, не следует применять у мужчин, которым противопоказана сексуальная активность (например, у пациентов с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как нестабильная стенокардия или тяжелая сердечная недостаточность).

Силденафил противопоказан пациентам, у которых была потеря зрения одного глаза в связи с передней неартериитной ишемической нейропатией зрительного нерва, независимо от того, был ли этот эпизод связан с предшествующим применением ингибиторов ФДЭ5 (см. раздел 12).

Не была продемонстрирована безопасность применения силденафила у следующих подгрупп пациентов, в связи с чем применение препарата у таких пациентов противопоказано: пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью, гипотензией (артериальное давление < 90/50 мм рт.ст.), недавно перенесенным инсультом или инфарктом миокарда в анамнезе, диагностированной наследственной дегенеративной патологией сетчатки, такой как пигментный ретинит (меньшая часть таких пациентов имеют генетический дефект фосфодиэстеразы в сетчатке).

11. ПЕРЕДОЗИРОВКА

В исследованиях у здоровых добровольцев при однократном приеме препарата в дозах до 800 мг нежелательные реакции были сопоставимы с таковыми при приеме силденафила в более низких дозах, но встречались чаще, кроме того, возрастала их тяжесть. Увеличение дозы до 200 мг не сопровождалось повышением эффективности, однако частота развития нежелательных реакций (головная боль, приливы, головокружение, диспепсия, заложенность носа, изменения зрения) увеличивалась. В случае передозировки при необходимости следует принять стандартные поддерживающие меры. Диализ не ускоряет выведение силденафила, так как последний в большой степени связывается с белками плазмы и не выводится с мочой.

12. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Для диагностики эректильной дисфункции, определения возможных ее причин и выбора фармакотерапии необходимо собрать полный медицинский анамнез и провести тщательное физикальное обследование.

Сердечно-сосудистые факторы риска

Поскольку сексуальная активность при наличии заболеваний сердца представляет определенный риск, перед началом любой терапии по поводу эректильной дисфункции врач должен учитывать состояние сердечно-сосудистой системы пациента. Силденафил оказывает вазодилатирующее действие, приводящее к преходящему снижению артериального давления (см. раздел 6 - *Фармакодинамика*). До назначения препарата силденафила врач должен тщательно оценить риск возможных нежелательных проявлений вазодилатирующего действия у пациентов с соответствующими заболеваниями, особенно на фоне сексуальной активности. Повышенная восприимчивость к вазодилататорам наблюдается у пациентов с обструкцией

выходного тракта левого желудочка (например, при стенозе аорты, гипертрофической обструктивной кардиомиопатии), а также с редко встречающимся синдромом множественной системной атрофии, проявляющимся тяжелым нарушением вегетативной регуляции артериального давления.

Силденафил потенцирует гипотензивный эффект нитратов (см. раздел 10).

В ходе пострегистрационных наблюдений за применением 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, артериальная гипертензия и гипотензия), которые имели временную связь с применением силденафила. Большинство этих пациентов, но не все из них, имели факторы риска сердечно-сосудистых осложнений. Многие из указанных нежелательных 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.

Приапизм

Средства для лечения эректильной дисфункции, в том числе силденафил, должны использоваться с осторожностью у пациентов с анатомической деформацией полового члена (ангуляция, кавернозный фиброз, болезнь Пейрони) и у пациентов с факторами риска развития приапизма (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкомия). По данным пострегистрационных наблюдений, при применении силденафила наблюдались такие побочные эффекты, как пролонгированная эрекция и приапизм. Если продолжительность эрекции превышает 4 часа, пациенту необходимо незамедлительно оказать медицинскую помощь. Если медицинская помощь при приапизме не будет оказана своевременно, то может наступить необратимое повреждение тканей полового органа, в результате чего может быть полностью утрачена потенция.

Совместное применение с другими ингибиторами ФДЭ5 или другими препаратами для лечения эректильной дисфункции

Безопасность и эффективность комбинированной терапии силденафилом совместно с другими ингибиторами ФДЭ5, препаратами для лечения легочной гипертензии, содержащими силденафил, и с другими препаратами для лечения эректильной дисфункции не изучалась. В связи с этим применение подобных комбинаций не рекомендуется.

Влияние на зрение

По данным спонтанных сообщений, отмечались случаи нарушений зрения в связи с применением силденафила и других ингибиторов ФДЭ5 (см. раздел 9). По данным спонтанных сообщений и результатам обсервационных исследований, отмечались случаи развития неартериитической передней ишемической нейропатии зрительного нерва в связи с применением силденафила и других ингибиторов ФДЭ5 (см. раздел 9). Пациентов необходимо проинформировать о том, что в случае развития внезапных нарушений зрения им следует прекратить прием силденафила и незамедлительно обратиться к врачу (см. раздел 10).

Совместное применение с ритонавиром

Совместное применение силденафила с ритонавиром не рекомендуется (см. раздел 13).

Совместное применение с альфа-адреноблокаторами

Следует соблюдать осторожность при использовании силденафила у пациентов, принимающих альфа-адреноблокаторы, поскольку данная комбинация может приводить к развитию симптоматической артериальной гипотензии у ряда восприимчивых пациентов (см. раздел 13). Наиболее высока вероятность возникновения гипотензии в течение 4 часов после приема силденафила. Для того чтобы снизить у пациентов риск развития ортостатической гипотензии, до начала терапии силденафилом следует достигнуть стабилизации гемодинамики на фоне применения альфа-адреноблокаторов. Начальную дозу силденафила следует снизить до 25 мг (см. раздел 8). Кроме того, врач должен проинформировать пациента о том, что следует делать в случае появления симптомов ортостатической гипотензии.

Влияние на кровоточивость

Исследования тромбоцитов человека *in vitro* свидетельствуют о том, что силденафил потенцирует антиагрегационный эффект натрия нитропруссид. Сведений о безопасности применения силденафила у пациентов с заболеваниями, сопровождающимися повышенной кровоточивостью или обострением язвенной болезни, нет. В связи с этим у таких пациентов силденафил следует использовать с осторожностью, только после тщательной оценки потенциальной пользы и риска терапии.

Применение у женщин

Силденафил не предназначен для применения у женщин.

Применение во время беременности и в период кормления грудью

Силденафил не предназначен для применения у женщин.

Соответствующих строго контролируемых клинических исследований с участием беременных или кормящих грудью женщин не проводилось. При проведении доклинических исследований пероральное введение силденафила не оказывало значимого негативного влияния на репродукцию у крыс и кроликов.

В исследованиях с участием здоровых добровольцев установлено, что однократный прием 100 мг силденафила перорально не оказывает влияния на подвижность и морфологию сперматозоидов (см. раздел 6 - *Фармакодинамика*).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и обслуживать механизмы

Исследований по влиянию силденафила на способность управлять транспортным средством и использовать механизмы не проводилось.

Поскольку по данным клинических исследований силденафил может вызывать головокружение и влиять на зрение, прежде чем сесть за руль или использовать механизмы, пациентам следует убедиться, как они переносят силденафил.

13. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Влияние других лекарственных препаратов на силденафил

Исследования *in vitro*:

Метаболизм силденафила происходит главным образом под влиянием изоформ CYP 3A4 (основной путь) и CYP 2C9 (менее значимый путь) цитохрома P450.

Следовательно, ингибиторы этих изоферментов могут уменьшать клиренс силденафила, в то время как их индукторы могут увеличивать клиренс силденафила.

Исследования *in vivo*:

Популяционный фармакокинетический анализ результатов клинических исследований продемонстрировал снижение клиренса силденафила при одновременном применении с ингибиторами CYP3A4 (такими как кетоконазол, эритромицин, циметидин). Однако частота нежелательных явлений у этих пациентов не увеличилась. В случае, если терапия силденафилом проводится на фоне применения ингибиторов CYP3A4, начальную дозу силденафила следует снизить до 25 мг.

Одновременное применение силденафила (однократно в дозе 100 мг) и ритонавира (по 500 мг 2 раза/сут), являющегося ингибитором ВИЧ-протеазы и сильным ингибитором изоферментов системы цитохрома P450, на фоне достижения постоянной концентрации ритонавира в крови приводила к увеличению C_{max} силденафила на 300% (в 4 раза), а AUC – на 1000% (в 11 раз). Через 24 ч концентрация силденафила в плазме крови приблизительно составляла 200 нг/мл (при однократном применении одного силденафила - 5 нг/мл). Эти результаты согласуются с известными данными о выраженном влиянии ритонавира на широкий круг субстратов системы цитохрома P450. Силденафил не оказывает влияние на фармакокинетику ритонавира. На основе данных фармакокинетических исследований, силденафил не рекомендуется применять совместно с ритонавиром (см. раздел 12), и в любом случае максимальная доза силденафила в комбинации с ритонавиром никогда не должна превышать 25 мг в течение 48 ч.

При одновременном применении силденафила (однократно в дозе 100 мг) и саквинавира (в дозе 1200 мг 3 раза/сут), являющегося как ингибитором ВИЧ-протеазы, так и ингибитором CYP3A4, на фоне достижения постоянной концентрации саквинавира в крови, C_{max} силденафила в крови повышалась на 140%, а AUC увеличивалась на 210%. Силденафил не оказывал влияния на фармакокинетические параметры саквинавира (см. раздел 8). Предполагается, что более сильные ингибиторы CYP3A4, такие как кетоконазол и интраконазол, будут оказывать более выраженное влияние на фармакокинетику силденафила.

Однократный прием силденафила в дозе 100 мг одновременно с эритромицином - умеренным ингибитором CYP3A4 (при приеме эритромицина по 500 мг 2 раза/сут в течение 5 дней), на фоне достижения постоянной концентрации эритромицина в крови, приводил к увеличению AUC силденафила на 182%. Одновременный прием азитромицина (500 мг /сут в течение 3 дней) у здоровых добровольцев мужского пола не оказывал влияния на AUC, C_{max} , T_{max} , константу скорости выведения и $T_{1/2}$ силденафила или его основного циркулирующего метаболита. Циметидин (в дозе 800 мг), являющийся неспецифическим ингибитором CYP3A4, при одновременном приеме с силденафилом (в дозе 50 мг) у здоровых добровольцев вызывал повышение концентрации силденафила в плазме на 56%.

Грейпфрутовый сок является слабым ингибитором CYP3A4 в стенке ЖКТ и может умеренно повышать концентрацию силденафила в плазме крови.

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

Хотя специальных клинических исследований по оценке взаимодействия со всеми лекарственными препаратами не проводилось, по данным популяционного фармакокинетического анализа установлено, что ингибиторы CYP2C9 (такие как толбутамид, варфарин, фенитоин), CYP2D6 (такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты), тиазиды и тиазидоподобные диуретики, петлевые и калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, бета-адреноблокаторы и индукторы метаболизма CYP450 (такие как рифампицин, барбитураты) не оказывали влияния на фармакокинетику силденафила. У здоровых добровольцев мужского пола прием силденафила в дозе 80 мг 3 раза в день одновременно с антагонистом эндотелина – бозентаном (являющимся умеренным индуктором CYP3A4, CYP2C9 и вероятно CYP2C19) в дозе 125 мг 2 раза в день (на фоне достижения равновесной концентрации силденафила и бозентана в крови) приводит к снижению AUC силденафила на 62,6% и C_{max} силденафила на 55,4%. В связи с этим совместное применение силденафила с более сильными индукторами CYP3A4, такими как рифампицин, может приводить к более выраженному снижению концентрации силденафила в плазме крови.

Никорандил является гибридным активатором калиевых каналов с нитратоподобным действием. В связи с наличием нитратоподобного действия никорандил может вступать в клинически значимое взаимодействие с силденафилом.

Влияние силденафила на другие лекарственные препараты

Исследования *in vitro*:

Силденафил является слабым ингибитором изоферментов цитохрома P450 - 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 (ИК₅₀>150 мкмоль). При применении силденафила в рекомендуемых дозах максимальная концентрация его в плазме составляет около 1 мкмоль, поэтому маловероятно, что силденафил способен повлиять на клиренс субстратов этих изоферментов.

Отсутствуют данные по взаимодействию между силденафилом и неспецифическими ингибиторами фосфодиэстеразы, такими как теofilлин или дипиридамол.

Исследования *in vivo*:

В связи с тем, что силденафил реализует свой эффект через оксид азота/цГМФ (см. раздел Фармакодинамика), было показано, что он потенцирует гипотензивное действие нитратов, поэтому применение силденафила в сочетании с донаторами оксида азота или нитратами в любой форме противопоказано (см. раздел 10).

Использование силденафила у пациентов, принимающих альфа-адреноблокаторы, может приводить к развитию симптоматической артериальной гипотензии у ряда восприимчивых пациентов. Наиболее высока вероятность возникновения гипотензии в течение 4 часов после приема силденафила (см. разделы 8 и 12). В трех специальных клинических исследованиях, в которых изучались межлекарственные взаимодействия, у пациентов с начальной гиперплазией предстательной железы одновременно

применяли альфа-адреноблокатор доксазозин (в дозах 4 мг и 8 мг), доза которого была предварительно подобрана для достижения стабилизации гемодинамики, и силденафил (в дозах 25 мг, 50 мг или 100 мг). В данных популяциях пациентов среднее дополнительное снижение уровня артериального давления в положении лежа составляло 7/7 мм рт. ст., 9/5 мм рт. ст., и 8/4 мм рт. ст., и среднее дополнительное снижение уровня артериального давления в положении стоя составляло 6/6 мм рт. ст., 11/4 мм рт. ст., и 4/5 мм рт. ст., соответственно. Когда одновременное применение силденафила и доксазозина осуществлялось у пациентов, которым до начала терапии силденафилом была подобрана оптимальная доза доксазозина и была достигнута стабилизация гемодинамики, частота сообщений о развитии симптомов ортостатической гипотензии была низкой. Среди таковых отмечались жалобы на головокружение и легкую головную боль, но не было обморочных состояний.

Не было выявлено значимых взаимодействий при одновременном применении между силденафилом (50 мг) и толбутамидом (250 мг) или варфарином (40 мг), которые метаболизируются изоформой CYP2C9.

Силденафил в дозе 50 мг не вызывал дополнительного увеличения времени кровотечения при приеме ацетилсалициловой кислоты в дозе 150 мг.

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

Обобщенные данные по следующим классам антигипертензивных препаратов: диуретики, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, антигипертензивные вазодилататоры и центрально действующие препараты, ганглиоблокаторы, блокаторы кальциевых каналов и альфа-адреноблокаторы, свидетельствуют об отсутствии различий по профилям побочных эффектов у пациентов, принимавших силденафил, по сравнению с группой плацебо. В специальном исследовании по оценке взаимодействия у пациентов с артериальной гипертензией, в котором силденафил (в дозе 100 мг) применяли вместе с амлодипином, среднее дополнительное снижение артериального давления в положении лежа составляло 8 мм рт.ст. (систолического) и 7 мм рт.ст. (диастолического). Это дополнительное снижение артериального давления было сопоставимо с таковым, отмечавшимся на фоне монотерапии силденафилом у здоровых добровольцев (см. раздел 6 - *Фармакодинамика*).

Силденафил (100 мг) не оказывает влияния на параметры фармакокинетики в равновесном состоянии ингибиторов ВИЧ-протеазы, саквинавира и ритонавира, которые являются субстратами CYP3A4.

При одновременном применении силденафила (в дозе 80 мг 2 р/д) и бозентана (125 мг 2 р/д) на фоне достижения равновесной концентрации силденафила в крови у здоровых добровольцев мужского пола C_{max} бозентана в крови повышалась на 42%, а AUC увеличивалась на 49,8%.

14. УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ И СРОК ГОДНОСТИ

Хранить в защищенном от влаги и света месте, при температуре не выше 25°C.
Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности: 4 года.

Не применять лекарственное средство по истечении срока годности, указанного на упаковке. Срок годности означает последний день указанного месяца.

15. УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

16. УПАКОВКА

1 или 4 таблетки в упаковке; блистеры из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги в картонной коробке.

17. ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Фармацевтический завод «ПОЛЬФАРМА» АО
ул. Пельплиньска 19, 83-200 Старогард Гданьски, Польша