МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004474-280917
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

**ВИАГРА®**

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование лекарственного средства:** Виагра®

**Международное непатентованное наименование**: силденафил

**Лекарственная форма**: таблетки, диспергируемые в полости рта

**Состав**

1 таблетка содержит:

Действующее вещество:

Силденафил 50 мг в виде силденафила цитрата 70,225 мг

Вспомогательные вещества:

лудифлеш 343,525 мг (содержит маннитол ~ 302,30 мг, кросповидон ~ 17,18 мг, поливинилацетат ~ 16,32 мг, повидон ~ 1,46 мг), кроскармеллоза натрия 25,000 мг, целлюлоза микрокристаллическая 25,000 мг, кремния диоксид коллоидный 3,750 мг, сукралоза 5,000 мг, индигокармин (30-36 %) 2,500 мг, подсластитель (Sweetness Enhancer) 5,000 мг (содержит мальтодекстрин 3,565 мг, ароматизатор 0,790 мг, декстрин 0,395 мг, вода остаточная 0,250 мг), ароматизатор натуральный (Natural Special) 5,000 мг (содержит мальтодекстрин 4,300 мг, пропиленгликоль 0,185 мг, глицерол 0,180 мг, ароматизатор 0,085 мг, вода остаточная 0,250 мг), ароматизатор лимонный (Lemon Flavour) 5,000 мг (содержит мальтодекстрин 4,0000 мг, ароматизатор 0,7500 мг, альфа-токоферол 0,0003 мг, вода остаточная 0,2500 мг), магния стеарат 10,000 мг.

**Описание**

Таблетки голубого цвета ромбовидной формы с гравировкой «V50» на одной стороне и гладкие с другой стороны.

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

**Код АТХ**: G04BE03



102573

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004474-280917
СОГЛАСОВАНО

**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 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



102573

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004474-280917
СОГЛАСОВАНО

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 переменой дозы силденафила (до 100 мг) у мужчин (n = 568) с эректильной дисфункцией и артериальной гипертензией, принимающих более двух антигипертензивных препаратов. Силденафил улучшил эрекцию у 71 % мужчин по сравнению с 18 % в группе плацебо. Частота неблагоприятных эффектов была сравнима с таковой в других группах пациентов, так же как у лиц, принимающих более трех антигипертензивных препаратов.

*Исследования зрительных нарушений*

У некоторых пациентов через 1 час после приема силденафила в дозе 100 мг с помощью теста Фарнсворта-Мунселя 100 выявлено легкое и преходящее нарушение способности различать оттенки цвета (синего/зеленого). Через 2 часа после приема препарата эти изменения отсутствовали. Считается, что нарушение цветового зрения вызывается ингибированием ФДЭ6, которая участвует в процессе передачи света в сетчатке глаза. Силденафил не оказывал влияния на остроту зрения, восприятие контрастности, электроретинограмму, внутриглазное давление или диаметр зрачка.

В плацебоконтролируемом перекрестном исследовании пациентов с доказанной ранневозрастной макулярной дегенерацией (n = 9) силденафил в однократной дозе 100 мг переносился хорошо. Не было выявлено никаких клинически значимых изменений зрения, оцениваемых по специальным визуальным тестам (острота зрения, решетка Амслер, цветовое восприятие, моделирование прохождения цвета, периметр Хэмфри и фотостресс).

*Эффективность*

Эффективность и безопасность силденафила оценивали в 21 рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании продолжительностью до 6



102573

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004474-280917
СОГЛАСОВАНО

месяцев у 3000 пациентов в возрасте от 19 до 87, с эректильной дисфункцией различной этиологии (органической, психогенной или смешанной). Эффективность препарата оценивали глобально с использованием дневника эрекций, международного индекса эректильной функции (валидированный опросник о состоянии сексуальный функции) и опроса партнера.

Эффективность силденафила, определенная как способность достигать и поддерживать эрекцию, достаточную для удовлетворительного полового акта, была продемонстрирована во всех проведенных исследованиях и была подтверждена в долгосрочных исследованиях продолжительностью 1 год. В исследованиях с применением фиксированной дозы соотношение пациентов, сообщивших, что терапия улучшила их эрекцию, составляло: 62 % (доза силденафила 25 мг), 74 % (доза силденафила 50 мг) и 82 % (доза силденафила 100 мг) по сравнению с 25 % в группе плацебо. Анализ международного индекса эректильной функции показал, что дополнительно к улучшению эрекции лечение силденафилом также повышало качество оргазма, позволяло достичь удовлетворения от полового акта и общего удовлетворения.

Согласно обобщенным данным, среди пациентов, сообщивших об улучшении эрекции при лечении силденафилом были 59 % больных диабетом, 43 % пациентов, перенесших радикальную простатэктомию и 83 % пациентов с повреждениями спинного мозга (против 16 %, 15 % и 12 % в группе плацебо, соответственно).

***Фармакокинетика***

Фармакокинетика силденафила в рекомендуемом диапазоне доз носит линейный характер.

*Всасывание*

После приема внутрь силденафил быстро всасывается. Абсолютная биодоступность в среднем составляет около 40 % (от 25 % до 63 %). *In vitro* силденафил в концентрации около 1,7 нг/мл (3,5 нМ) подавляет активность ФДЭ5 человека на 50 %. После однократного приема силденафила в дозе 100 мг средняя максимальная концентрация свободного силденафила в плазме крови ($C_{max}$) мужчин составляет около 18 нг/мл (38 нМ). $C_{max}$ при приеме силденафила внутрь натощак достигается в среднем в течение 60 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.



102573

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.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004474-280917
СОГЛАСОВАНО

*Метаболизм*

Силденафил метаболизируется, главным образом, в печени под действием изофермента цитохрома CYP3A4 (основной путь) и изофермента цитохрома CYP2C9 (минорный путь). Основной циркулирующий активный метаболит, образующийся в результате N-деметилирования силденафила, подвергается дальнейшему метаболизму. Селективность действия этого метаболита в отношении ФДЭ сопоставима с таковой силденафила, а его активность в отношении ФДЭ5 *in vitro* составляет около 50 % активности силденафила. Концентрация метаболита в плазме крови здоровых добровольцев составляла около 40 % от концентрации силденафила. N-деметильный метаболит подвергается дальнейшему метаболизму; период его полувыведения ($T_{1/2}$) составляет около 4 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 пожилых пациентов (старше 65 лет) клиренс силденафила снижен, а концентрация свободного силденафила в плазме крови примерно на 40 % выше, чем у молодых (18-45 лет). Возраст не оказывает клинически значимого влияния на частоту развития побочных эффектов.

*Нарушения функции почек*

При легкой (клиренс креатинина (КК) 50-80 мл/мин) и умеренной (КК 30-49 мл/мин) степени почечной недостаточности фармакокинетика силденафила после однократного приема внутрь в дозе 50 мг не изменяется. При тяжелой почечной недостаточности (КК ≤ 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



102573

силденафила снижается, что приводит к повышению значения AUC (84 %) и $C_{max}$ (47 %) по сравнению с таковыми показателями при нормальной функции печени у пациентов той же возрастной группы. Фармакокинетика силденафила у больных с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) не изучалась.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004474-280917
СОГЛАСОВАНО

**Показания к применению**

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

***Силденафил эффективен только при сексуальной стимуляции.***

**Противопоказания**

Повышенная чувствительность к силденафилу или к любому другому компоненту препарата.

Применение у пациентов, получающих постоянно или с перерывами донаторы оксида азота, органические нитраты или нитриты в любых формах, поскольку силденафил усиливает гипотензивное действие нитратов (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 препарата Виагра® при совместном применении с другими средствами лечения нарушений эрекции не изучались, поэтому применение подобных комбинаций не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»).

Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Тяжелая печеночная недостаточность (класс С по классификации Чайлд-Пью).

Одновременный прием ритонавира.

Тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (тяжелая сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, перенесенные в течение последних шести месяцев инсульт или инфаркт миокарда, жизнеугрожающие аритмии, гипертензия (АД > 170/100 мм рт. ст.) или артериальная гипотензия (АД менее 90/50 мм рт.ст.)) (см. раздел «Особые указания»).

Пациенты с эпизодами развития неартериитной передней ишемической нейропатии зрительного нерва с потерей зрения в одном глазу.

Наследственный пигментный ретинит (см. раздел «Особые указания»).



102573

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004474-280817
СОГЛАСОВАНО

По зарегистрированному показанию препарат Виагра® не предназначен для применения у детей до 18 лет.

По зарегистрированному показанию препарат Виагра® не предназначен для применения у женщин.

**С осторожностью**

Анатомическая деформация полового члена (ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони) (см. раздел «Особые указания»).

Заболевания, предрасполагающие к развитию приапизма (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкоз, тромбоцитемия) (см. раздел «Особые указания»).

Заболевания, сопровождающиеся кровотечением.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения.

Нарушения функции печени.

Тяжелая почечная недостаточность (КК менее 30 мл/мин).

Пациенты с эпизодом развития передней неартериитной ишемической нейропатии зрительного нерва в анамнезе (см. раздел «Особые указания).

Одновременный прием блокаторов альфа-адренорецепторов.

**Беременность и период лактации**

По зарегистрированному показанию препарат не предназначен для применения у женщин

**Способ применения и дозы**

Внутрь. Таблетки, диспергиркуемые в полости рта можно принимать запивая водой или без нее.

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 (следует принимать только таблетки, покрытые пленочной оболочкой соответствующей дозировки). Максимальная рекомендуемая доза составляет 100 мг. Пациентам, которым рекомендована доза силденафила 100 мг, необходимо принимать две таблетки. диспергируемые в полости рта дозировкой 50 мг последовательно одну за другой. Максимальная рекомендуемая кратность применения - один раз в сутки. Следует учитывать, что абсорбция силденафила значительно замедляется при его применении в сочетании с жирной пищей.



102573

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.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004474-280917
СОГЛАСОВАНО

*Нарушения функции почек*

При легкой и среднетяжелой степени почечной недостаточности (КК 30-80 мл/мин) корректировка дозы не требуется, при тяжелой почечной недостаточности (КК < 30 мл/мин) – дозу силденафила следует снизить до 25 мг.

*Нарушения функции печени*

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

*Совместное применение с другими лекарственными средствами*

Совместное применение с ритонавиром не рекомендуется. В любом случае максимальная доза препарата Виагра® ни при каких обстоятельствах не должна превышать 25 мг, а кратность применения – 1 раз в 48 час (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

При совместном применении с ингибиторами изофермента цитохрома CYP3A4 (эритромицин, саквинавир, кетоконазол, итраконазол) начальная доза препарата Виагра® 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 Виагра® 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»).

*Пожилые пациенты*

Корректировка дозы препарата Виагра® не требуется.

**Побочное действие**

Наиболее частыми побочными эффектами были головная боль и «приливы».

Обычно побочные эффекты препарата Виагра® слабо или умеренно выражены и носят преходящий характер.

В исследованиях с применением фиксированной дозы показано, что частота некоторых нежелательных явлений повышается с увеличением дозы.



102573

Частота нежелательных реакций представлена по следующей классификации:

| | |
|---|---|
| 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 |

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004474-280917
СОГЛАСОВАНО

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

***Со стороны органа зрения:*** *часто* - затуманенное зрение, нарушение зрения, цианопсия; *нечасто* - боль в глазах, фотофобия, фотопсия, хроматопсия, покраснение глаз/инъекции склер, изменение яркости световосприятия, мидриаз, конъюнктивит, кровоизлияние в ткани глаза, катаракта, нарушение работы слезного аппарата; *редко* - отек век и прилегающих тканей, ощущение сухости в глазах, наличие радужных кругов в поле зрения вокруг источника света повышенная утомляемость глаз, видение предметов в желтом цвете (ксантопсия), видение предметов в красном цвете (эритропсия), гиперемия конъюнктивы, раздражение слизистой оболочки глаз, неприятные ощущения в глазах; *частота неизвестна* - неартериитная передняя ишемическая невропатия зрительного нерва, окклюзия вен сетчатки, дефект полей зрения, диплопия*, временная потеря зрения или снижение остроты зрения, повышение внутриглазного давления, отек сетчатки, заболевания сосудов сетчатки, отслойка стекловидного тела/витреальная тракция.

***Со стороны органа слуха:*** *нечасто* - внезапное снижение или потеря слуха, шум в ушах, боль в ушах.

***Со стороны сердечно-сосудистой системы:*** *часто* - «приливы»; *нечасто* - тахикардия, ощущение сердцебиения, снижение артериального давления, увеличение частоты сердечных сокращений, нестабильная стенокардия, атриовентрикулярная блокада, инфаркт миокарда, тромбоз сосудов головного мозга, остановка сердца, сердечная недостаточность, отклонения в показаниях электрокардиограммы, кардиомиопатия; *редко* - фибрилляция предсердий, внезапная сердечная смерть*, желудочковая аритмия*.

***Со стороны крови и лимфатической системы:*** *нечасто* - анемия, лейкопения.

***Со стороны обмена веществ и питания:*** *нечасто* – ощущение жажды, отеки, подагра, некомпенсированный сахарный диабет, гипергликемия, периферические отеки, гиперурикемия, гипогликемия, гипернатриемия.


102573

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004474-280917
СОГЛАСОВАНО

***Со стороны дыхательной системы:*** *часто* - заложенность носа; *нечасто* - носовое кровотечение, ринит, астма, диспноэ, ларингит, фарингит, синусит, бронхит, увеличение объема отделяемой мокроты, усиление кашля; *редко* - чувство стеснения в горле, сухость слизистой оболочки полости носа, отек слизистой оболочки полости носа.

***Со стороны желудочно-кишечного тракта:*** *часто* - тошнота, диспепсия; *нечасто* - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рвота, боль в области живота, сухость слизистой оболочки полости рта, глоссит, гингивит, колит, дисфагия, гастрит, гастроэнтерит, эзофагит, стоматит, отклонение «печеночных» функциональных тестов от нормы, ректальное кровотечение; *редко* - гипестезия слизистой оболочки полости рта.

***Со стороны опорно-двигательного аппарата:*** *часто* - боль в спине; *нечасто* - миалгия, боль в конечностях, артрит, артроз, разрыв сухожилия, теносиновит, боль в костях, миастения, синовит.

***Со стороны мочеполовой системы:*** *нечасто* - цистит, никтурия, увеличение молочных желез, недержание мочи, гематурия, нарушение эякуляции, отек гениталий, аноргазмия, гематоспермия, повреждение тканей полового члена; *редко* - длительная эрекция и/или приапизм.

***Со стороны центральной и периферической 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.

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

***Прочие:*** *нечасто* - ощущение жара, отек лица, реакция фоточувствительности, шок, астения, повышенная утомляемость, боль различной локализации, озноб, случайные падения, боль в области грудной клетки, случайные травмы; *редко* - раздражительность.

* Побочные эффекты выявленные во время постмаркетинговых исследований.

*Сердечно-сосудистые осложнения*

В ходе постмаркетингового применения силденафила для лечения эректильной дисфункции сообщалось о таких нежелательных явлениях, как тяжелые сердечно-сосудистые осложнения (в т.ч. инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, внезапная сердечная смерть, желудочковая аритмия, геморрагический инсульт, транзиторная



102573

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004474-280917
СОГЛАСОВАНО

ишемическая атака, гипертензия и гипотензия), которые имели временную связь с применением силденафила. Большинство этих пациентов, но не все из них, имели факторы риска сердечно-сосудистых осложнений. Многие из указанных нежелательных явлений наблюдались вскоре после сексуальной активности, и некоторые из них отмечались после приема силденафила без последующей сексуальной активности. Не представляется возможным установить наличие прямой связи между отмечавшимися нежелательными явлениями и указанными или иными факторами.

*Зрительные нарушения*

В редких случаях во время пострегистрационного применения всех ингибиторов ФДЭ5, в том числе силденафила, сообщали о неартериитной передней ишемической невропатии зрительного нерва (НПИНЗН) – редком заболевании и причине снижения или потери зрения. У большинства из этих пациентов были факторы риска, в частности снижение отношения диаметров экскавации и диска зрительного нерва («застойный диск»), возраст старше 50 лет, сахарный диабет, гипертензия, ишемическая болезнь сердца, гиперлипидемия и курение. В обсервационном исследовании оценивали, связано ли недавнее применение препаратов класса ингибиторов ФДЭ5 с острым началом НПИНЗН. Результаты указывают на приблизительно 2-кратное повышение риска НПИНЗН в пределах 5 периодов полувыведения после применения ингибитора ФДЭ5. Согласно опубликованным литературным данным, годичная частота возникновения НПИНЗН составляет 2,5–11,8 случаев на 100 000 мужчин в возрасте ≥ 50 лет в общей популяции. Следует рекомендовать пациентам в случае внезапной потери зрения прекратить терапию силденафилом и немедленно проконсультироваться с врачом. Лица, у которых уже был случай НПИНЗН, имеют повышенный риск рецидива НПИНЗН. Поэтому врачу следует обсудить данный риск с такими пациентами, а также обсудить с ними потенциальный шанс неблагоприятного воздействия ингибиторов ФДЭ5. Ингибиторы ФДЭ5, в том числе силденафил, у таких пациентов следует применять с осторожностью и только в ситуациях, когда ожидаемая польза перевешивает риск.

При использовании препарата Виагра® в дозах, превышавших рекомендуемые, нежелательные явления были сходными с отмеченными выше, но обычно встречались чаще.

**Передозировка**

При однократном приеме препарата Виагра® в дозе до 800 мг нежелательные явления были такими же, как и при приеме препарата в более низких дозах, но встречались чаще. Применение дозы 200 мг не приводило к повышению эффективности препарата, однако,



102573

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004474-260517
СОГЛАСОВАНО

частота побочных реакций (головная боль, «приливы», головокружение, диспепсия, заложенность носа, нарушение зрения) увеличивалась.

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

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

*Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику силденафила*

Метаболизм силденафила происходит в основном под действием изоферментов цитохрома CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9, поэтому ингибиторы этих изоферментов могут уменьшить клиренс силденафила, а индукторы, соответственно, увеличить клиренс силденафила. Отмечено снижение клиренса силденафила при одновременном применении ингибиторов изофермента цитохрома CYP3A4 (кетоконазол, эритромицин, циметидин). Циметидин (800 мг), неспецифический ингибитор изофермента цитохрома CYP3A4, при совместном приеме с силденафилом (50 мг) вызывает повышение концентрации силденафила в плазме на 56 %. Однократный прием 100 мг силденафила совместно с эритромицином (по 500 мг/сутки 2 раза в день в течение 5 дней), умеренным ингибитором изофермента цитохрома CYP3A4, на фоне достижения постоянной концентрации эритромицина в крови, приводит к увеличению AUC силденафила на 182%. При совместном приеме силденафила (однократно 100 мг) и саквинавира (1200 мг/день 3 раза в день), ингибитора ВИЧ-протеазы и изофермента цитохрома CYP3A4, на фоне достижения постоянной концентрации саквинавира в крови $C_{max}$ силденафила повышалась на 140 %, а AUC увеличивалась на 210 %. Силденафил не оказывает влияния на фармакокинетику саквинавира. Более сильные ингибиторы изофермента цитохрома CYP3A4, такие как кетоконазол и итраконазол, могут вызывать и более сильные изменения фармакокинетики силденафила.

Одновременное применение силденафила (однократно 100 мг) и ритонавира (по 500 мг 2 раза в сутки), ингибитора ВИЧ-протеазы и сильного ингибитора цитохрома $P_{450}$, на фоне достижения постоянной концентрации ритонавира в крови приводит к увеличению $C_{max}$ силденафила на 300 % (в 4 раза), а AUC на 1000 % (в 11 раз). Через 24 часа концентрация силденафила в плазме крови составляет около 200 нг/мл (после однократного применения одного силденафила - 5 нг/мл). Это согласуется с эффектом ритонавира на широкий диапазон субстратов цитохрома $P_{450}$. Силденафил не влияет на фармакокинетику ритонавира. Учитывая эти данные, одновременный прием ритонавира и силденафила не рекомендуется. В любом случае максимальная доза силденафила ни при каких обстоятельствах не должна превышать 25 мг в течение 48 часов.



102573

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004474-280917
СОГЛАСОВАНО

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

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

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 силденафила в равновесной концентрации (80 мг три раза в сутки) отмечалось снижение AUC и $C_{max}$ силденафила на 62,6 % и 52,4 %, соответственно. Силденафил увеличивал AUC и $C_{max}$ бозентана на 49,8 % и 42 %, соответственно. Предполагается, что одновременное применение силденафила с мощными индукторами изофермента CYP3A4, такими как рифампицин, может приводить к большему снижению концентрации силденафила в плазме крови.

Ингибиторы изофермента цитохрома CYP2C9 (толбутамид, варфарин), изофермента цитохрома CYP2D6 (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты), тиазидные и тиазидоподобные диуретики, ингибиторы АПФ и антагонисты кальция, не оказывают влияния на фармакокинетику силденафила.

Азитромицин (500 мг/сут в течение 3 дней) не оказывает влияния на AUC, $C_{max}$, $T_{max}$, константу скорости выведения и $T_{1/2}$ силденафила или его основного циркулирующего метаболита.

*Влияние силденафила на другие лекарственные средства*

Силденафил является слабым ингибитором изоферментов цитохрома $P_{450}$ - 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 ($ИК_{50}$>150 мкмоль). При приеме силденафила в рекомендуемых дозах его $C_{max}$ составляет около 1 мкмоль, поэтому маловероятно, что силденафил может повлиять на клиренс субстратов этих изоферментов.

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

При одновременном приеме $\alpha$-адреноблокатора доксазозина (4 мг и 8 мг) и силденафила (25 мг, 50 мг и 100 мг) у пациентов с доброкачественной гиперплазией простаты со стабильной гемодинамикой среднее дополнительное снижение систолического/диастолического АД в положении лежа на спине составляло 7/7 мм рт. ст., 9/5 мм рт. ст. и 8/4 мм рт. ст., соответственно, а в положении стоя - 6/6 мм рт. ст., 11/4 мм рт. ст. и 4/5 мм рт. ст., соответственно. Сообщается о редких случаях развития у таких


102573

пациентов симптоматической постуральной гипотензии, проявлявшейся в виде головокружений (без обморока). У отдельных чувствительных пациентов, получающих $\alpha$-адреноблокаторы, одновременное применение силденафила может привести к симптоматической гипотензии.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004474-280917
СОГЛАСОВАНО

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

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

Одновременное применение силденафила 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.

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

Силденафил (50 мг) не усиливает гипотензивное действие алкоголя у здоровых добровольцев при максимальной концентрации алкоголя в крови в среднем 0,08 % (80 мг/дл).

У пациентов с гипертензией признаков взаимодействия силденафила (100 мг) с амлодипином не выявлено. Среднее дополнительное снижение АД в положении лежа составляет 8 мм рт. ст. (систолического) и 7 мм рт. ст. (диастолического).

Применение силденафила в сочетании с антигипертензивными средствами не приводит к возникновению дополнительных побочных эффектов.

**Особые указания**

Для диагностики нарушений эрекции, определения их возможных причин и выбора адекватного лечения необходимо собрать полный медицинский анамнез и провести тщательное физикальное обследование. Средства лечения эректильной дисфункции должны 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) (см. раздел «С осторожностью»).

Во время постмаркетинговых исследований сообщалось о случаях развития длительной эрекции и приапизма. В случае сохранения эрекции в течение более 4 часов следует немедленно обратиться за медицинской помощью. Если терапия приапизма не была проведена немедленно, это может привести к повреждению тканей полового члена и



№ П: 102573

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004474-280917
СОГЛАСОВАНО

необратимой утрате потенции.

Препараты, предназначенные для лечения нарушений эрекции, не следует назначать мужчинам, для которых сексуальная активность нежелательна.

Сексуальная активность представляет определенный риск при наличии заболеваний сердца, поэтому перед началом любой терапии по поводу нарушений эрекции врачу следует направить пациента на обследование состояния сердечно-сосудистой системы. Сексуальная активность нежелательна у пациентов с сердечной недостаточностью, нестабильной стенокардией, перенесенным в последние 6 месяцев инфарктом миокарда или инсультом, жизнеугрожающими аритмиями, гипертензией (АД > 170/100 мм рт. ст.) или гипотонией (АД < 90/50 мм рт. ст.). Прием силденафила у таких пациентов противопоказан (см. раздел «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 препарат Виагра®, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

*Сердечно-сосудистые осложнения*

В ходе постмаркетингового применения силденафила для лечения эректильной дисфункции сообщалось о таких нежелательных явлениях, как тяжелые сердечно-сосудистые осложнения (в т.ч. инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, внезапная сердечная смерть, желудочковая аритмия, геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака, гипертензия и гипотензия), которые имели временную связь с применением силденафила. Большинство этих пациентов, но не все из них, имели факторы риска сердечно-сосудистых осложнений. Многие из указанных нежелательных явлений наблюдались вскоре после сексуальной активности, и некоторые из них отмечались после приема силденафила без последующей сексуальной активности. Не представляется возможным установить наличие прямой связи между отмечавшимися нежелательными явлениями и указанными или иными факторами.

*Гипотензия*

Силденафил оказывает системное вазодилатирующее действие, приводящее к преходящему снижению АД, что не является клинически значимым явлением и не приводит к каким-либо последствиям у большинства пациентов. Тем не менее, до назначения препарата Виагра® 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 больных с обструкцией



Код: 102573

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

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 004474 - 280917
СОГЛАСОВАНО

Поскольку совместное применение силденафила и α-адреноблокаторов может привести к симптоматической гипотензии у отдельных чувствительных пациентов, препарат Виагра® следует с осторожностью назначать больным, принимающим α-адреноблокаторы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Чтобы свести к минимуму риск развития постуральной гипотензии у пациентов, принимающих α-адреноблокаторы, прием препарата Виагра® следует начинать только после достижения стабилизации показателей гемодинамики у этих пациентов. Следует также рассмотреть целесообразность снижения начальной дозы препарата Виагра® (см. раздел «Способ применения и дозы»). Врач должен проинформировать пациентов о том, какие действия следует предпринять в случае появления симптомов постуральной гипотензии.

*Зрительные нарушения*

В редких случаях во время пострегистрационного применения всех ингибиторов ФДЭ5, в том числе силденафила, сообщали о неартериитной передней ишемической невропатии зрительного нерва (НПИНЗН) – редком заболевании и причине снижения или потери зрения. У большинства из этих пациентов были факторы риска, в частности снижение отношения диаметров экскавации и диска зрительного нерва («застойный диск»), возраст старше 50 лет, сахарный диабет, гипертензия, ишемическая болезнь сердца, гиперлипидемия и курение. В обсервационном исследовании оценивали, связано ли недавнее применение препаратов класса ингибиторов ФДЭ5 с острым началом НПИНЗН. Результаты указывают на приблизительно 2-кратное повышение риска НПИНЗН в пределах 5 периодов полувыведения после применения ингибитора ФДЭ5. Согласно опубликованным литературным данным, годичная частота возникновения НПИНЗН составляет 2,5–11,8 случаев на 100 000 мужчин в возрасте ≥ 50 лет в общей популяции. Следует рекомендовать пациентам в случае внезапной потери зрения прекратить терапию силденафилом и немедленно проконсультироваться с врачом. Лица, у которых уже был случай НПИНЗН, имеют повышенный риск рецидива НПИНЗН. Поэтому врачу следует обсудить данный риск с такими пациентами, а также обсудить с ними потенциальный шанс неблагоприятного воздействия ингибиторов ФДЭ5. Ингибиторы ФДЭ5, в том числе силденафил, у таких пациентов следует применять с осторожностью и только в ситуациях, когда ожидаемая польза перевешивает риск. У пациентов с эпизодами развития НПИНЗН с потерей зрения в одном глазу прием силденафила противопоказан (см. раздел



102573

«Противопоказания»).

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

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004474-280917
СОГЛАСОВАНО

*Нарушения слуха*

В некоторых постмаркетинговых и клинических исследованиях сообщается о случаях внезапного ухудшения или потери слуха, связанных с применением всех ингибиторов ФДЭ5, включая силденафил. Большинство этих пациентов имели факторы риска внезапного ухудшения или потери слуха. Причинно-следственной связи между применением ингибиторов ФДЭ5 и внезапным ухудшением слуха или потерей слуха не установлено. В случае внезапного ухудшения слуха или потери слуха на фоне приема силденафила следует немедленно проконсультироваться с врачом.

*Кровотечения*

Силденафил усиливает антиагрегантный эффект нитропруссида натрия, донатора оксида азота, на тромбоциты человека in vitro. Данные о безопасности применения силденафила у пациентов со склонностью к кровоточивости или обострением язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки отсутствуют, поэтому препарат Виагра® у этих пациентов следует применять с осторожностью (см. раздел «С осторожностью»). Частота носовых кровотечений у пациентов с ЛГ, связанной с диффузными заболеваниями соединительной ткани, была выше (силденафил 12,9 %, плацебо 0 %), чем у пациентов с первичной легочной артериальной гипертензией (силденафил 3,0 %, плацебо 2,4 %). У пациентов, получавших силденафил в сочетании с антагонистом витамина К, частота носовых кровотечений была выше (8,8 %), чем у пациентов, не принимавших антагонист витамина К (1,7 %).

*Применение совместно с другими средствами лечения нарушений эрекции*

Безопасность и эффективность препарата Виагра® совместно с другими ингибиторами ФДЭ5 или другими препаратами для лечения легочной артериальной гипертензии, содержащими силденафил (например, Ревацио®) или другими средствами лечения нарушений эрекции не изучались, поэтому применение подобных комбинаций не рекомендуется (см. раздел «Противопоказания»).

**Влияние на способность управлять автомобилем и управлению механизмами**

На фоне приема силденафила какого-либо отрицательного влияния на способность



102573

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004474-280917
СОГЛАСОВАНО

управлять автомобилем или другими техническими средствами не наблюдалось.

Однако поскольку при приеме силденафила возможно развитие головокружения, снижение АД, развитие хроматопсии, затуманенного зрения и т.п. побочных явлений, следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Также следует внимательно относиться к индивидуальному действию препарата в указанных ситуациях, особенно в начале лечения и при изменении режима дозирования.

**Форма выпуска**

Таблетки, диспергируемые в полости рта 50 мг

По 4 таблетки в блистер из ПА/Алюминий/ПВХ пленки и алюминиевой фольги.

1 блистер вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

На лицевую сторону картонной пачки наносится перфорированная строчка контроля первого вскрытия.

Защитный стикер располагается в правом верхнем углу задней поверхности пачки.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30 °С

Хранить в недоступном для детей месте

**Срок годности**

3 года

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту

**Держатель регистрационного удостоверения**

Пфайзер Инк., США

Адрес: 235 Ист 42-ая Стрит, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, 10017 США

**Производитель**

«Фарева Амбуаз», Франция

Зон Эндюстриэль, 29 рут дез Эндюстри, 37530 Посэ-Сюр-Сис, Франция



102573

**Претензии потребителей направлять по адресу ООО «Пфайзер»:**

123112 Москва, Пресненская наб., д. 10

БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

Телефон: + 7 (495) 287-50-00

Факс: +7 (495) 287-53-00

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004474-280917
СОГЛАСОВАНО

**Представитель фирмы** Харитонова М.В.

МЗ РФ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ
ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 4
ФГБУ НЦЭСМП



102573