МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

# ИНСТРУКЦИЯ
# ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**Виатайл®**

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003514-020421
СОГЛАСОВАНО

**Регистрационный номер:** ЛП-003514

**Торговое наименование**: Виатайл®

**Международное непатентованное наименование:** силденафил

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Состав:**

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

***Дозировка 25 мг***

*Действующее вещество:*

силденафила цитрат 35,12 мг,

эквивалентный силденафилу 25 мг.

*Вспомогательные вещества*: микрокристаллическая целлюлоза* - 84,38 мг, кальция гидрофосфат безводный – 25,00 мг, кроскармеллоза натрия – 3,00 мг, магния стеарат – 2,50 мг, опадрай красный (06В 55000) – 4,50 мг,

***Дозировка 50 мг***

*Действующее вещество:*

силденафила цитрат 70,24 мг,

эквивалентный силденафилу 50 мг.

*Вспомогательные вещества*: микрокристаллическая целлюлоза* - 168,76 мг, кальция гидрофосфат безводный – 50,00 мг, кроскармеллоза натрия – 6,00 мг, магния стеарат – 5,00 мг, опадрай красный (06В 55000) – 9,00 мг,

***Дозировка 100 мг***

*Действующее вещество:*

силденафила цитрат 140,48 мг,

эквивалентный силденафилу 100 мг.

*Вспомогательные вещества*: микрокристаллическая целлюлоза* - 337,52 мг, кальция гидрофосфат безводный – 100,00 мг, кроскармеллоза натрия – 12,00 мг, магния стеарат – 10,00 мг, опадрай красный (06В 55000) – 18,00 мг,

*Состав Опадрая красного (06В 55000):* гипромеллоза 15 сР – 29,50 %, гипромеллоза 6 сР– 29,50 %, краситель пунцовый [Понсо 4R] (Е124) – 19,712 %, макрогол – 400 – 11,00 %, титана диоксид – 8,846 %, краситель железа оксид красный – 0,824 %, индигокармин – 0,618 %).

*корректируют количество в соответствии с добавленным количеством силденафила цитрата, чтобы поддержать среднюю массу таблетки.

**Описание**

***25 мг:***

Таблетки треугольной формы с закругленными краями, покрытые пленочной оболочкой, красного цвета, с гравировкой «S21» на одной стороне и гладкие на другой.

***50 мг:***

Таблетки треугольной формы с закругленными краями, покрытые пленочной оболочкой, красного цвета, с гравировкой «S22» на одной стороне и гладкие на другой.

***100 мг:***

Таблетки треугольной формы с закругленными краями, покрытые пленочной оболочкой, красного цвета, с гравировкой «S23» на одной стороне и гладкие на другой.

**Фармакотерапевтическая 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 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 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 электрокардиограммы (ЭКГ) у здоровых добровольцев. Максимальное снижение систолического давления в положении лежа после приема силденафила в дозе 100 мг составило 8,3 мм рт. ст., а диастолического давления - 5,3 мм рт. ст. Более выраженный, но также преходящий эффект на артериальное давление (АД) отмечался у пациентов, принимавших нитраты.

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

При приеме силденафила выносливость к физическим нагрузкам у пациентов с эректильной дисфункцией и стабильной стенокардией, принимающих антиангинальные препараты (кроме нитратов), достоверно выше.

Силденафил улучшает эрекцию у мужчин с эректильной дисфункцией и артериальной гипертензией, принимающих более 2 гипотензивных препаратов. Частота нежелательных реакций сравнима с таковой в других группах пациентов, также как у пациентов, принимающих более 3 гипотензивных препаратов.

*Исследования зрительных нарушений*

У некоторых пациентов через 1 час после приема силденафила в дозе 100 мг с помощью теста Фарнсворта-Мунселя 100 выявляется легкое и преходящее нарушение способности различать оттенки цвета (синего/зеленого). Через 2 часа после приема препарата эти изменения исчезают. 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.

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

Эффективность силденафила определяется как способность достигать и поддерживать эрекцию достаточную для удовлетворительного полового акта. Фиксированная доза улучшает эрекцию в 62 % (доза силденафила 25 мг), 74 % (доза силденафила 50 мг) и 82 % (доза силденафила 100 мг) случаях. Анализ международного индекса эректильной функции показывает, что дополнительно к улучшению эрекции при лечении силденафилом также повышается качество оргазма, достигается удовлетворение от полового акта и общее удовлетворение.

Согласно обобщенным данным, среди пациентов, сообщивших об улучшении эрекции на фоне применения силденафила, 59 % - пациенты с сахарным диабетом, 43 % - пациенты, перенесшие радикальную простатэктомию и 83 % - пациенты с повреждениями спинного мозга.

***Фармакокинетика***

Фармакокинетика силденафила в рекомендуемом диапазоне доз носит линейный характер.

*Всасывание*

После приема внутрь силденафил быстро всасывается. Абсолютная биодоступность в среднем составляет около 40 % (от 25 % до 63 %). *In vitro* силденафил в концентрации около

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

*Распределение*

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

*Метаболизм*

Силденафил метаболизируется, главным образом, в печени под действием изоферментов системы цитохрома P450: CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (дополнительный 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 составляет около 40 % от концентрации силденафила. N-деметильный метаболит подвергается дальнейшему метаболизму; период его полувыведения ($T_{1/2}$) составляет около 4 часов.

*Выведение*

Общий клиренс силденафила составляет 41 л/час, а $T_{1/2}$ - 3-5 часов. После приема внутрь также как после внутривенного введения силденафил выводится в виде метаболитов, в основном, кишечником (около 80 % пероральной дозы) и, в меньшей степени, почками (около 13 % пероральной дозы).

***Фармакокинетика у особых групп пациентов***

*Пожилые пациенты*

У здоровых пожилых пациентов (старше 65 лет) клиренс силденафила снижен, а концентрация свободного силденафила в плазме крови примерно на 40 % выше, чем у

молодых (18-45 лет). Возраст не оказывает клинически значимого влияния на частоту возникновения нежелательных реакций.

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

**Противопоказания**

Гиперчувствительность к силденафилу и/или 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.

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.

Печеночная недостаточность тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью).

Одновременный прием ритонавира.

Препарат не следует применять у мужчин, которым не рекомендуется сексуальная активность (например, у пациентов с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как нестабильная стенокардия или хроническая сердечная недостаточность тяжелой степени).

Перенесенные в течение последних 6 месяцев инфаркт миокарда или инсульт, жизнеугрожающие аритмии, артериальная гипотензия (АД менее 90/50 мм рт. ст.) или артериальная гипертензия (АД более 170/100 мм рт. ст.).

У пациентов с эпизодами развития передней неартериитной 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 заболевания сетчатки, в том числе пигментный ретинит.

По зарегистрированному показанию силденафил не предназначен для применения у детей и подростков до 18 лет.

По зарегистрированному показанию силденафил не предназначен для применения у женщин.

**С осторожностью**

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

Заболевания, предрасполагающие к развитию приапизма (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 эпизодом развития передней неартериитной ишемической нейропатии зрительного нерва в анамнезе.

Одновременный прием блокаторов альфа-адренорецепторов.

**Применение во время беременности и в период грудного вскармливания**

По зарегистрированному показанию силденафил не предназначен для применения у женщин.

**Способ применения и дозы**

Внутрь.

Рекомендуемая доза для большинства взрослых пациентов составляет 50 мг примерно за 1 час до сексуальной активности. С учетом эффективности и переносимости доза может быть увеличена до 100 мг или снижена до 25 мг. Максимальная рекомендуемая доза составляет 100 мг. Максимальная рекомендуемая кратность приема - 1 раз в сутки.

*Совместное применение с другими лекарственными средствами*

При совместном применении с ингибиторами изофермента CYP3A4 (эритромицин, саквинавир, кетоконазол, итраконазол, циметидин) начальная доза препарата **Виатайл®** должна составлять 25 мг.

Чтобы свести к минимуму риск развития постуральной гипотензии у пациентов, принимающих α-адреноблокаторы, прием препарата **Виатайл®** следует начинать только после достижения стабилизации гемодинамики у этих пациентов. Следует также рассмотреть целесообразность снижения начальной дозы силденафила.

***Применение препарата в особых группах пациентов***

*У детей и подростков до 18 лет*

Применение препарата **Виатайл®** не показано у детей и подростков до 18 лет.

*У пожилых пациентов*

Рекомендуемая начальная доза препарата **Виатайл®** для пациентов в возрасте от 65 лет и старше – 25 мг. Учитывая эффективность и переносимость начальной дозы, при необходимости, возможно пошаговое увеличение дозы до 50 мг или 100 мг.

*У пациентов с нарушением функции почек*

При легкой и средней степени тяжести почечной недостаточности (КК 30-89 мл/мин) корректировка дозы не требуется, при почечной недостаточности тяжелой степени (КК <30 мл/мин) начальная доза препарата **Виатайл®** должна составлять 25 мг.

*У пациентов с нарушением функции печени*

Поскольку выведение силденафила нарушается у пациентов с повреждением печени (в частности, при циррозе), начальная доза препарата **Виатайл®** должна составлять 25 мг.

**Побочное действие**

Наиболее частыми нежелательными реакциями при применении силденафила были головная боль и «приливы». Как правило, нежелательные реакции бывают легкой или средней степени тяжести и носят преходящий характер. Частота некоторых нежелательных реакций является дозозависимой.

Возможные нежелательные реакции на фоне приема силденафила распределены по

системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 и <1/10), нечасто (≥1/1000 и <1/100), редко (≥1/10000 и <1/1000), очень редко (<1/10000, включая отдельные случаи) и частота неизвестна – невозможно определить на основании имеющихся данных.

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

*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 – инсульт, обморок, нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака, судороги, повторные судороги.

*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, 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 нейропатия зрительного нерва, окклюзия вен сетчатки, дефекты 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 и лабиринтные нарушения*: нечасто – внезапное снижение или потеря слуха, шум в ушах, боль в ушах.

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

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

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

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*: часто – тошнота, диспепсия; нечасто – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рвота, боль в области живота, сухость слизистой оболочки полости рта, глоссит, гингивит, колит, дисфагия, гастрит, 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*: часто – боль в спине; нечасто – миалгия, боль в конечностях, артрит, артроз, разрыв сухожилий, теносиновит, боль в костях, миастения, синовит.

*Нарушения со стороны половых органов и грудной железы:* 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, кровотечение из полового члена.

*Нарушения 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 (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 силденафила

*Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы*

В ходе пострегистрационного периода наблюдения 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, артериальная гипертензия и гипотензия), которые имели временную связь с применением силденафила. Большинство этих пациентов 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.

*Нарушения со стороны органа зрения*

В редких случаях во время пострегистрационного периода наблюдения применения всех ингибиторов ФДЭ5, в том числе силденафила, сообщалось о неартериитной передней ишемической нейропатии зрительного нерва (НПИНЗН) – редком заболевании и причине снижения или потери зрения. У большинства 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. Результаты обсервационного исследования для оценки связи применения препаратов класса ингибиторов ФДЭ5 с острым началом НПИНЗН указывают на приблизительно 2-кратное повышение риска НПИНЗН в пределах 5 периодов полувыведения после применения ингибитора ФДЭ5. Годичная частота возникновения НПИНЗН составляет 2,5 – 11,8 случаев на 100 000 мужчин в возрасте ≥ 50 лет в общей популяции. В случае внезапной потери зрения следует 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 применении препаратов, содержащих силденафил в дозах, превышающих рекомендуемые, нежелательные реакции были сходными с отмеченными выше, но обычно встречались чаще.

**Передозировка**

При однократном приеме препарата в дозе до 800 мг нежелательные реакции были сопоставимы с таковыми при приеме препарата в более низких дозах, но встречались чаще. Применение дозы 200 мг не приводило к повышению эффективности препарата, однако,

частота нежелательных 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 CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9, поэтому ингибиторы этих изоферментов могут уменьшать клиренс силденафила, а индукторы, соответственно, увеличивать клиренс силденафила. Отмечено снижение клиренса силденафила при одновременном применении ингибиторов изофермента CYP3A4 (кетоконазол, итраконазол, саквинавир, эритромицин, циметидин). Циметидин (800 мг), неспецифический ингибитор изофермента CYP3A4, при совместном приеме с силденафилом (50 мг) вызывает повышение концентрации силденафила в плазме на 56 %. Однократный прием 100 мг силденафила совместно с эритромицином (по 250 мг 2 раза в день в течение 5 дней), умеренным ингибитором изофермента 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 (по 400 мг/день 3 раза в день), ингибитора ВИЧ-протеазы и изофермента 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 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 изоферментов системы цитохрома Р450 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 системы цитохрома Р450. Силденафил не влияет на фармакокинетику ритонавира. Учитывая эти данные, одновременный прием ритонавира и силденафила противопоказан.

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

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

Одновременное применение силденафила и бозентана, индуктора изоферментов CYP3A4 и CYP2C9, приводит к снижению AUC и $C_{max}$ силденафила на 62,6 % и 52,4 % соответственно.

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

*Влияние силденафила на другие лекарственные средства*

Силденафил является слабым ингибитором изоферментов системы цитохрома P450 - 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 α-адреноблокатора доксазозина (4 мг и 8 мг) и силденафила (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 силденафила может привести к симптоматической гипотензии.

Одновременное применение силденафила и бозентана приводит к увеличению AUC и Cmax бозентана на 49.8 % и 42 % соответственно.

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

Силденафил (100 мг) не оказывает влияния на фармакокинетику ингибиторов ВИЧ-протеазы, саквинавира и ритонавира, являющихся субстратами изофермента CYP3A4, при их постоянном уровне в крови.

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

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

Сексуальная активность представляет определенный риск при наличии заболеваний сердца, поэтому перед началом любой терапии по поводу нарушений эрекции врачу следует направить пациента на обследование состояния сердечно-сосудистой системы. Сексуальная активность нежелательна у пациентов с сердечной недостаточностью, нестабильной стенокардией, перенесенным в последние 6 месяцев инфарктом миокарда или

инсультом, жизнеугрожающими аритмиями, артериальной гипертензией (АД >170/100 мм рт. ст.) или артериальной гипотензией (АД < 90/50 мм рт. ст.). Прием силденафила у таких пациентов противопоказан. 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 силденафил, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

*Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы*

В ходе пострегистрационного применения силденафила для лечения эректильной дисфункции сообщалось о таких нежелательных реакциях, как тяжелые осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (в т.ч. инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, внезапная сердечная смерть, желудочковая аритмия, геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака, артериальная гипертензия и артериальная гипотензия), которые имели временную связь с применением силденафила. Большинство этих пациентов, но не все из них, имели факторы риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Многие из указанных нежелательных реакций 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 реакциями 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 силденафила врач должен тщательно оценить риск возможных нежелательных явлений вазодилатирующего действия у пациентов с соответствующими заболеваниями, особенно на фоне сексуальной активности. Повышенная восприимчивость к вазодилататорам наблюдается у пациентов с обструкцией выходного отверстия 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. Поскольку совместное применение силденафила и α-адреноблокаторов может привести к симптоматической гипотензии у отдельных чувствительных пациентов, препарат 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

силденафила следует начинать только после достижения стабилизации показателей гемодинамики у этих пациентов. Следует также рассмотреть целесообразность снижения начальной дозы силденафила. Врач должен проинформировать пациентов о том, какие действия следует предпринять в случае появления симптомов постуральной гипотензии.

*Нарушения со стороны органа зрения*

В редких случаях во время применения всех ингибиторов ФДЭ5, в том числе силденафила, сообщалось о возникновении неартериитной передней ишемической нейропатии 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, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, гиперлипидемия и курение. 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 превышает риск. У пациентов с эпизодами развития НПИНЗН с потерей зрения в одном глазу прием силденафила противопоказан. У небольшого числа пациентов с наследственным пигментным ретинитом имеются генетически детерминированные нарушения функций фосфодиэстераз сетчатки глаза. Сведения о безопасности применения силденафила у пациентов с пигментным ретинитом отсутствуют, прием силденафила таким пациентам противопоказан.

*Нарушения слуха*

В некоторых пострегистрационных 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 силденафил у этих пациентов следует применять с осторожностью. Частота носовых кровотечений у пациентов с легочной гипертензией, 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 силденафила совместно с другими ингибиторами ФДЭ5 или другими препаратами для лечения легочной артериальной гипертензии, содержащими силденафил или другими средствами лечения нарушений эрекции не изучалась, поэтому применение подобных комбинаций противопоказано.

**Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Поскольку при приеме силденафила возможно развитие головокружения, снижение АД, развитие хроматопсии, затуманенного зрения и других нежелательных явлений, следует внимательно относиться к индивидуальному действию препарата в указанных ситуациях, особенно в начале применения и при изменении режима дозирования. В случае развития нежелательных реакций со стороны нервной системы и органов чувств пациентам рекомендуется воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами, а также соблюдать осторожность при занятии видами деятельности, требующими концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

**Форма выпуска**

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

1 таблетка в блистере из алюминиевой фольги и ПВХ пленки.

1 блистер с инструкцией по применению в картонной пачке.

1 таблетка в блистере из алюминиевой фольги, ПВХ пленки и полиамида.

1 блистер с инструкцией по применению в картонной пачке.

1 таблетка в блистере из алюминиевой фольги и прозрачной ПВХ пленки, ламинированной полиэтиленом, покрытой пленкой из ПВДХ.

1 блистер с инструкцией по применению в картонной пачке.

2 таблетки в блистере из алюминиевой фольги и ПВХ пленки.

1 блистер с инструкцией по применению в картонной пачке.

2 таблетки в блистере из алюминиевой фольги, ПВХ пленки и полиамида.

1 блистер с инструкцией по применению в картонной пачке.

2 таблетки в блистере из алюминиевой фольги и прозрачной ПВХ пленки, ламинированной полиэтиленом, покрытой пленкой из ПВДХ.

1 блистер с инструкцией по применению в картонной пачке.

4 таблетки в блистере из алюминиевой фольги и ПВХ пленки.

1, 2 или 4 блистера с инструкцией по применению в картонной пачке.

4 таблетки в блистере из алюминиевой фольги, ПВХ пленки и полиамида.

1, 2 или 4 блистера с инструкцией по применению в картонной пачке.

4 таблетки в блистере из алюминиевой фольги и прозрачной ПВХ пленки, ламинированной полиэтиленом, покрытой пленкой из ПВДХ.

1, 2 или 4 блистера с инструкцией по применению в картонной пачке.

10 таблеток в блистере из алюминиевой фольги и ПВХ пленки.

1 блистер с инструкцией по применению в картонной пачке.

10 таблеток в блистере из алюминиевой фольги, ПВХ пленки и полиамида.

1 блистер с инструкцией по применению в картонной пачке.

10 таблеток в блистере из алюминиевой фольги и прозрачной ПВХ пленки, ламинированной полиэтиленом, покрытой пленкой из ПВДХ.

1 блистер с инструкцией по применению в картонной пачке.

**Срок годности**

2 года.

Не применять после истечения срока годности.

**Условия хранения**

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Владелец регистрационного удостоверения**

Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд., Сан Хауз, Плот № 201 Б/1, Вестерн Экспресс Хайвэй, Горегаон (Ист), Мумбаи – 400063, Махараштра, Индия.

Sun Pharmaceutical Industries Ltd., Sun House, Plot № 201 B/1, Western Express Highway, Goregaon (East), Mumbai – 400063, Maharashtra, India.

**Производитель**

Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд., Вилладж Гангувала, Паонта Сахиб, Дистрикт Сирмур–173025, Химачал Прадеш, Индия.

Sun Pharmaceutical Industries Ltd., Village Ganguwala, Paonta Sahib, District Sirmour–173025, Himachal Pradesh, India.

**Организация, принимающая претензии от потребителей:**

Претензии потребителей направлять в представительство компании Сан Фармасьютикал Индастриз Лтд., Россия, 107023, г. Москва, ул. Электрозаводская, д. 27, стр. 8, офисы 29, 30.

Тел.: +7 (495) 771-74-27.

Руководитель отдела регистрации ЛС Туниева Л. С.