



ИНСТРУКЦИЯ

(информация для специалистов)
по применению лекарственного средства
ВИАСИЛ

Торговое название

Виасил.

Международное непатентованное название

Sildenafil.

Описание

Таблетки, покрытые оболочкой, голубого цвета, двояковыпуклые.

Состав

Каждая таблетка содержит:

активное вещество: силденафил (в виде силденафила цитрата) – 50 мг или 100 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, картофельный крахмал, магния стеарат, лактоза моногидрат, опадрай II голубой (тальк, полиэтиленгликоль, титана диоксид, поливиниловый спирт, Е 110, Е 132, Е 133).

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа

Мочеполовая система и половые гормоны. Средства для лечения урологических заболеваний. Средства, применяемые при эректильной дисфункции.

Код АТХ

G04BE03.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Силденафил предназначен для пероральной терапии эректильной дисфункции. В естественных условиях, т.е. при наличии сексуальной стимуляции, он восстанавливает нарушенную эректильную функцию за счет усиления притока крови к половому члену.

Физиологический процесс, лежащий в основе эрекции полового члена, включает в себя высвобождение оксида азота (NO) в кавернозном теле под действием сексуальной стимуляции. Оксид азота активирует фермент гуанилатциклазу и повышает содержание циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), который расслабляет гладкие мышцы в кавернозном теле и способствует увеличению притока крови.

Силденафил – мощный селективный ингибитор цГМФ-специфической фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5), которая ответственна за распад цГМФ в кавернозном теле. Силденафил оказывает периферическое воздействие на эрекцию. Силденафил не обладает прямым расслабляющим действием на изолированное кавернозное тело у человека, но усиливает релаксирующее действие NO в этой ткани. При активации связи NO/цГМФ, которое происходит под действием сексуальной стимуляции, подавление ФДЭ-5 силденафилом приводит к повышению уровня цГМФ в кавернозном теле. Таким образом, для развития желаемого фармакологического действия силденафила необходима сексуальная стимуляция.

Фармакодинамические эффекты

Исследования *in vitro* показали, что силденафил селективен в отношении ФДЭ-5, участвующей в

процессе развития эрекции. Его активность в отношении ФДЭ-5 превосходит активность в отношении других известных фосфодиэстераз. Он в 10 раз менее эффективен в отношении ФДЭ-6, которая принимает участие в процессе фотопреобразования в сетчатке. В максимальных рекомендуемых дозах он в 80 раз менее селективен в отношении ФДЭ-1, в 700 раз – в отношении ФДЭ-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 и 11. Селективность силденафила в отношении ФДЭ-5 примерно в 4 000 раз превосходит его селективность в отношении ФДЭ-3, цАМФ-специфической фосфодиэстеразы, участвующей в регуляции сердечных сокращений.

Фармакокинетика

Всасывание

Силденафил быстро всасывается. $C_{\max}$ при приеме внутрь натошак достигается в течение 30-120 минут (в среднем 60 минут). Абсолютная биодоступность в среднем составляет около 41 % (25-63 %). После приема лекарственного средства внутрь в рекомендованном диапазоне доз (25-100 мг) AUC и $C_{\max}$ силденафила повышаются пропорционально дозе. При приеме силденафила с пищей скорость всасывания снижается, $T_{\max}$ увеличивается в среднем на 60 минут, а $C_{\max}$ уменьшается в среднем на 29 %. Фармакокинетика в диапазоне доз 25-100 мг является линейной.

Распределение

Объем распределения силденафила в равновесном состоянии (V_d) составляет в среднем 105 л, что указывает на его распределение в тканях. После однократного приема 100 мг силденафила средняя максимальная концентрация свободного силденафила в плазме крови примерно составляет 440 нг/мл (коэффициент вариации – 40 %). Силденафил и его основной циркулирующий N-десметилловый метаболит примерно на 96 % связываются с белками плазмы, средняя максимальная концентрация свободного силденафила в плазме крови составляет примерно 18 нг/мл (38 нМ).

При измерении концентрации силденафила в сперме здоровых добровольцев через 90 минут после приема лекарственного средства показано, что в сперму проникает менее 0,0002 % (в среднем 188 нг) принимаемой дозы.

Метаболизм

Силденафил метаболизируется главным образом под действием цитохрома CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (дополнительный путь) микросомальных изоферментов печени. Основной циркулирующий метаболит образуется путем N-десметилирования силденафила. Данный метаболит обладает селективным действием на ФДЭ, подобно силденафилу. Его ингибирующее действие на ФДЭ-5 при исследовании *in vitro* составляет около 50 % активности самого силденафила. Концентрация метаболита в плазме составляет около 40 % от концентрации силденафила. N-десметилловый метаболит подвергается дальнейшему метаболизму, его конечный период полувыведения приблизительно равен 4 часам.

Выведение

Общий клиренс силденафила в организме составляет 41 л/час, конечный период полувыведения – 3-5 часов. При приеме внутрь или внутривенно силденафил выводится в виде метаболитов в основном с калом (около 80 % принятой внутрь дозы) и в меньшей степени с мочой (около 13 % принятой внутрь дозы).

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты пожилого возраста

У здоровых пожилых добровольцев (65 лет и старше) клиренс силденафила был снижен, а концентрация силденафила и активного N-десметилового метаболита в плазме была приблизительно на 90 % выше ее уровня у здоровых молодых добровольцев (18-45 лет). Вследствие возрастного различия в связывании препарата с белками плазмы, наблюдаемое повышение концентрации свободного силденафила в плазме крови составило 40 %.

Почечная недостаточность

У добровольцев с легкой и умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина = 30-80 мл/мин) фармакокинетика силденафила при его однократном приеме внутрь (в дозе 50 мг) не изменялась. Средние значения AUC и $C_{\max}$ N-десметилового метаболита повышались до 126 % и 73 % соответственно по сравнению с добровольцами того же возраста без нарушения функции почек. У добровольцев с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин)

клиренс силденафила был снижен, что привело к увеличению AUC (100 %) и C_{max} (88 %) по сравнению с этими же показателями у добровольцев такого же возраста без нарушения функции почек. Кроме того, значения AUC и C_{max} N-десметилового метаболита были значительно выше у лиц с тяжелой почечной недостаточностью, на 200 % и 79 % соответственно, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек.

Печеночная недостаточность

У добровольцев с легкой и умеренной формами цирроза печени (классы А и В по Чайлд-Пью) клиренс силденафила был снижен, что привело к увеличению AUC (84 %) и C_{max} (47 %) по сравнению с этими показателями у добровольцев такого же возраста без нарушения функции печени. Фармакокинетика силденафила у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью не изучалась.

Показания к применению

Эректильная дисфункция, характеризующаяся неспособностью достигать или сохранять уровень эрекции, достаточный для удовлетворительного полового акта.

Для эффективного действия силденафила необходима сексуальная стимуляция.

Способ применения и дозировка

Таблетки лекарственного средства Виасил принимают внутрь.

Применение у взрослых пациентов

Для большинства пациентов рекомендуемая доза составляет 50 мг, применяется за 1 час до полового акта. В зависимости от эффективности и переносимости препарата, доза может быть увеличена до максимальной рекомендуемой дозы 100 мг или уменьшена до 25 мг. Максимальная рекомендуемая частота применения – один раз в день. Время проявления активности лекарственного средства может увеличиваться при приеме с пищей по сравнению с приемом натощак.

Особые категории пациентов

Применение у пациентов пожилого возраста

У пациентов старше 65 лет коррекция дозы не требуется.

Применение у пациентов с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек легкой и умеренной степени тяжести (клиренс креатинина в пределах 30-80 мл/мин) коррекция дозы не требуется.

В связи со снижением клиренса силденафила у больных с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) следует применять дозу 25 мг. Исходя из эффективности и переносимости доза лекарственного средства, при необходимости, может поэтапно увеличиваться до 50 мг и до 100 мг.

Применение у пациентов с нарушением функции печени

Поскольку у больных с нарушением функции печени (например, при циррозе) клиренс силденафила снижен, рекомендуется использовать дозу 25 мг. Исходя из эффективности и переносимости доза лекарственного средства, при необходимости, может поэтапно увеличиваться до 50 мг и до 100 мг.

Применение у пациентов, принимающих другие препараты

За исключением ритонавира, который не рекомендуется принимать одновременно с силденафилом, у пациентов, принимающих одновременно ингибиторы СYP3A4, следует рассмотреть возможность применения лекарственного средства в начальной дозе 25 мг.

С целью минимизации риска развития ортостатической гипотензии состояние пациентов, применяющих альфа-адреноблокаторы, должно быть стабилизировано до начала применения силденафила. Кроме этого, в таких случаях рекомендуется начинать применение силденафила с дозы 25 мг.

Применение у детей

Виасил не показан для применения у пациентов моложе 18 лет.

Противопоказания

Гиперчувствительность к силденафилу или любому другому компоненту лекарственного средства.

Благодаря известному влиянию на обмен оксида азота / циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), силденафил усиливает гипотензивное действие нитратов, поэтому его применение противопоказано у пациентов, получающих донаторы оксида азота (такие, как амилнитрит) или нитраты в любых формах.

Одновременный прием ингибиторов ФДЭ-5, включая силденафил, со стимуляторами гуанилатциклазы, такими как риоцигуат, противопоказан, так как потенциально может привести к симптоматической артериальной гипотензии.

Средства для лечения эректильной дисфункции, в том числе силденафил, не должны использоваться у мужчин, которым сексуальная активность не рекомендуется (например, пациентов с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как нестабильная стенокардия или тяжелая сердечная недостаточность).

Противопоказан у пациентов с потерей зрения на один глаз вследствие передней ишемической оптической нейропатии зрительного нерва, не обусловленной артериитом (NAION), независимо от того, связана ли эта патология с предыдущим применением ингибиторов ФДЭ-5 или нет.

Безопасность силденафила не изучалась в следующих подгруппах пациентов и поэтому его использование противопоказано при: тяжелой печеночной недостаточности, артериальной гипотензии (АД <90/50 мм рт. ст.), недавно перенесенном инсульте или инфаркте миокарда и наследственных дегенеративных заболеваниях сетчатки, таких как пигментный ретинит (небольшое количество таких пациентов имеют генетические расстройства фосфодиэстеразы сетчатки).

Побочное действие

Частота побочных реакций установлена с использованием следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); очень редко ($< 1/10\,000$); частота неизвестна (невозможно определить исходя из имеющихся данных).

Со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; часто – головокружение; нечасто – сонливость, гипестезия; редко – острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака, судороги, рецидив судорог, обморок.

Со стороны органа зрения: часто – нарушение восприятия цвета (хлоропсия, хроматопсия, цианопсия, эритропсия, ксантопсия), нарушение зрения, нечеткость зрения; нечасто – нарушения слезоотделения (сухость глаз, нарушение слезоотделения и повышенное слезоотделение), боль в области глаза, фотофобия, фотопсия, гиперемия глаз, яркость зрительного восприятия, конъюнктивит; редко – передняя ишемическая нейропатия зрительного нерва, не обусловленная артериитом, окклюзия сосудов сетчатки, кровоизлияние в сетчатку глаза, артериосклеротическая ретинопатия, поражение сетчатки, глаукома, дефект поля зрения, диплопия, снижение остроты зрения, миопия, астигматизм, плавающие помутнения стекловидного тела, поражение радужной оболочки, мидриаз, наличие в поле зрения радужных кругов вокруг источников света, отек глаза, припухлость глаза, нарушение со стороны органа зрения, гиперемия конъюнктивы, раздражение глаза, необычное ощущение в глазу, отек век, изменение цвета склеры.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто – головокружение, шум в ушах; редко – глухота.

Инфекционные и паразитарные заболевания: нечасто – ринит.

Со стороны иммунной системы: нечасто – гиперчувствительность.

Со стороны сердца: нечасто – тахикардия, ощущение сердцебиения; редко – внезапная коронарная смерть, инфаркт миокарда, желудочковая аритмия, фибрилляция предсердий, нестабильная стенокардия.

Со стороны сосудов: часто – гиперемия кожи, приливы; нечасто – артериальная гипертензия, артериальная гипотензия.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – заложенность носа; нечасто – носовое кровотечение, заложенность придаточных пазух носа; редко – чувство стеснения в горле, отек слизистой носа, сухость слизистой носа.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – тошнота, диспепсия; нечасто – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рвота, боль в верхней части живота, сухость во рту; редко – оральная гипестезия.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – сыпь; редко – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: нечасто – миалгия, боль в конечностях.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – гематурия.

Со стороны половых органов и молочной железы: редко – кровотечение из полового члена, приапизм, гематоспермия, повышенная эрекция.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: нечасто – боль в грудной клетке, повышенная утомляемость, ощущение жара; редко – раздражительность.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: нечасто – повышение частоты сердечных сокращений.

Передозировка

В исследованиях на здоровых добровольцах нежелательные явления, развивавшиеся при однократном приеме силденафила в дозах до 800 мг, были сопоставимы с таковыми при приеме лекарственного средства в более низких дозах, но частота развития и степень тяжести повышались. Применение силденафила в дозе 200 мг не приводило к повышению эффективности, но вызывало рост количества случаев развития нежелательных реакций (головной боли, приливов крови, головокружения, диспепсии, заложенности носа, нарушения зрения).

Показана стандартная поддерживающая терапия. Ускорение клиренса силденафила при гемодиализе маловероятно вследствие высокой степени связывания силденафила с белками плазмы крови и отсутствия элиминации лекарственного средства с мочой.

Меры предосторожности

С осторожностью назначать препарат при анатомической деформации полового члена, миеломной болезни, острых лейкозах, серповидно-клеточной анемии, повышенной склонности к кровотечениям, наследственном пигментном ретините, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, тяжелых формах артериальной гипертензии, анамнестических указаниях на перенесенный в предшествующие 6 месяцев инфаркт и инсульт, угрожающих жизни аритмии, сердечной недостаточности, нестабильной стенокардии.

Согласно постмаркетинговым исследованиям, транзиторные ишемические атаки совпадали во времени с использованием силденафила.

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

До начала любого лечения эректильной дисфункции врач должен учитывать состояние сердечно-сосудистой системы пациентов, так как существует определенная степень сердечного риска, связанного с сексуальной активностью. Силденафил может вызывать системное расширение сосудов, что приводит к небольшому преходящему снижению давления крови. Для большинства пациентов это практически не имеет последствий. Однако до назначения силденафила врачу следует тщательно рассмотреть возможные последствия такого сосудорасширяющего эффекта для данного конкретного пациента с учетом его состояния, особенно в сочетании с сексуальной активностью. Силденафил противопоказан пациентам с повышенной чувствительностью к вазодилаторам, включая пациентов, имеющих затрудненный отток крови из левого желудочка (например, при стенозе аорты, гипертрофической обструктивной кардиомиопатии), и пациентов с редким синдромом множественной системной атрофии, проявляющейся тяжелым нарушением автономной регуляции артериального давления со стороны вегетативной нервной системы.

Силденафил усиливает гипотензивный эффект нитратов.

В период пострегистрационного наблюдения были зарегистрированы случаи серьезных сердечно-сосудистых осложнений (в т.ч. инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, внезапной коронарной смерти, желудочковой аритмии, геморрагического инсульта, транзиторной ишемической атаки, артериальной гипертензии и гипотензии), 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. Установить наличие прямой связи между данными явлениями и указанными или иными факторами не представляется возможным.

Приапизм

Лекарственные средства для лечения эректильной дисфункции, в т.ч. силденафил, должны применяться с осторожностью у пациентов с анатомической деформацией полового члена (например, ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони) или у пациентов с заболеваниями, предрасполагающими к развитию приапизма (такими как серповидно-клеточная анемия, множественная миелома или лейкомия).

В ходе пострегистрационного применения силденафила поступали сообщения о развитии пролонгированной эрекции и приапизма. Если эрекция длится свыше 4 часов, пациенту следует обратиться за неотложной медицинской помощью. Если при приапизме не принять неотложные меры, то может произойти повреждение тканей полового члена и необратимая потеря потенции.

Совместное применение с другими ингибиторами ФДЭ-5 или другими методами лечения эректильной дисфункции

Безопасность и эффективность силденафила при применении в комбинации с другими ингибиторами ФДЭ-5 или другими лекарственными средствами для лечения легочной артериальной гипертензии, содержащими силденафил, а также другими средствами для лечения эректильной дисфункции не изучались, поэтому использование таких комбинаций не рекомендуется.

Влияние на зрение

Передняя ишемическая зрительная нейропатия, не связанная с артериитом (NAION, non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy), приводящая к снижению зрения или к его потере, в редких случаях была отмечена при постмаркетинговых исследованиях при применении всех ингибиторов ФДЭ-5, включая силденафил. У большинства пациентов с данным нарушением имелись такие факторы риска, как сниженное отношение размеров чаши и диска зрительного нерва ("переполненный" диск), возраст более 50 лет, диабет, гипертензия, атеросклероз коронарных артерий, гиперлипидемия и курение. Причинной связи между применением ингибиторов ФДЭ-5 и NAION не было выявлено. Врачам следует обсуждать с пациентами повышенный риск развития данного нарушения у тех, кто уже перенес NAION ранее. Необходимо проинформировать пациентов, что в случае внезапного нарушения зрения следует прекратить прием силденафила и проконсультироваться с врачом.

Совместный прием с альфа-адреноблокаторами

Следует с осторожностью назначать силденафил пациентам, принимающим альфа-адреноблокаторы, так как у немногих более чувствительных из них это может приводить к симптоматической гипотензии. Развитие данного состояния вероятнее всего может наблюдаться в течение 4 часов после приема дозы лекарственного средства. Для снижения до минимума вероятности развития постуральной гипотензии, пациенты должны иметь устойчивое состояние гемодинамики при проведении лечения альфа-блокаторами до начала применения силденафила. Рекомендуется начинать применение силденафила с более низких доз (25 мг). Кроме того, врачам необходимо инструктировать пациентов о том, что им следует делать в случае появления симптомов постуральной гипотензии.

Влияние на свертываемость крови

В исследованиях на тромбоцитах человека *in vitro* было показано, что силденафил потенцирует антиагрегантное действие нитропрусида натрия. Нет данных о безопасности применения силденафила у пациентов с нарушениями свертываемости крови или острой пептической язвой, поэтому таким пациентам следует назначать силденафил после тщательной оценки соотношения польза/риск.

Совместный прием с ритонавиром

Совместное применение силденафила и ритонавира не рекомендуется.

Применение у женщин

Лекарственное средство не предназначено для применения женщинами.

Так как Виасил содержит лактозу, его не следует назначать мужчинам с редкими наследственными заболеваниями: врожденной галактоземией, дефицитом лактазы, синдромом мальабсорбции глюкозы/галактозы.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Влияние других лекарственных средств на силденафил

Исследования *in vitro*

Силденафил метаболизируется главным образом под действием изоферментов цитохрома P450 (CYP) 3A4 (основной путь) и 2C9 (дополнительный путь). Поэтому ингибирование данных изоферментов печени может снижать клиренс силденафила, а стимулирование данных изоферментов может повышать клиренс силденафила.

Исследования *in vivo*

Популяционный фармакокинетический анализ данных клинических исследований продемонстрировал снижение клиренса силденафила при одновременном применении ингибиторов CYP3A4 (циметидин, кетоконазол, эритромицин). Несмотря на то, что при одновременном применении силденафила и ингибиторов CYP3A4 не наблюдалось роста частоты нежелательных явлений, следует рассмотреть вопрос о применении лекарственного средства в начальной дозе 25 мг.

Одновременный прием однократной дозы (100 мг) силденафила на фоне равновесной концентрации ингибитора протеаз ВИЧ ритонавира, который является сильнодействующим ингибитором P450 (500 мг дважды в день) приводит к 300 % (в 4 раза) увеличению C_{max} силденафила и 1000 % (в 11 раз) увеличению AUC силденафила в плазме. Через 24 часа, плазменный уровень силденафила составлял около 200 нг/мл, по сравнению с примерно 5 нг/мл после введения только силденафила. Это соответствует указанному воздействию ритонавира на широкий круг субстратов P450. Силденафил не оказывает влияния на фармакокинетику ритонавира. На основании результатов фармакокинетических исследований совместное введение силденафила с ритонавиром не рекомендуется, в любом случае максимальная доза силденафила не должна ни при каких обстоятельствах превышать 25 мг в течение 48 часов.

Одновременный прием однократной дозы (100 мг) силденафила и саквинавира (1200 мг три раза в день), ингибитора протеаз ВИЧ и ингибитора CYP3A4, на фоне достижения постоянной концентрации саквинавира в крови, приводит к увеличению C_{max} силденафила на 140 % и увеличению AUC силденафила на 210 %. Силденафил не оказывает влияния на фармакокинетику саквинавира. Более сильные ингибиторы CYP3A4, такие как кетоконазол и итраконазол, могут вызвать более выраженные изменения.

Совместное применение однократной дозы силденафила (100 мг) и эритромицина (500 мг дважды в день в течение 5 дней), умеренного ингибитора CYP3A4, на фоне достижения постоянной концентрации эритромицина в крови, приводит к увеличению AUC силденафила на 182 %. Прием азитромицина (500 мг ежедневно в течение 3 дней) здоровыми мужчинами-добровольцами не оказывал влияния на AUC, C_{max} , t_{max} , постоянную скорости выведения и период полувыведения силденафила или его основного циркулирующего метаболита. У здоровых добровольцев совместный прием циметидина (800 мг), ингибитора цитохрома P450 и неспецифического ингибитора CYP3A4 с силденафилом (50 мг) вызвал повышение концентрации силденафила в плазме на 56 %.

Грейпфрутовый сок является слабым ингибитором CYP3A4 и может вызвать незначительное повышение уровня силденафила в плазме крови.

Разовые дозы антацидов (гидроксид магния/гидроксид алюминия) не влияют на биодоступность силденафила.

Фармакокинетические данные клинических испытаний показали, что ингибиторы CYP2C9 (такие как толбутамид, варфарин), ингибиторы CYP2D6 (такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты), тиазидные и тиазидоподобные диуретики, петлевые и калийсберегающие диуретики, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы кальциевых каналов, антагонисты β -адренорецепторов или индукторы метаболизма CYP450 (такие как рифампицин, барбитураты) не влияют на фармакокинетику силденафила.

В исследовании с участием здоровых мужчин-добровольцев, совместное применение антагониста эндотелина, бозентана (умеренный индуктор изоферментов CYP3A4, CYP2C9 и, возможно, CYP2C19) в равновесном состоянии (125 мг два раза в день) и силденафила в равновесном состоянии (80 мг три раза в день) привело к снижению AUC и C_{max} силденафила на 62,6 % и 55,4 %, соответственно. Таким образом, сопутствующее применение сильных индукторов

СУР3А4, таких как рифампицин вызовет еще большее снижение концентрации сildenaфила в плазме крови.

Никорандил обладает свойствами активатора калиевых каналов и нитратоподобным действием. Нитратный компонент никорандила потенциально способен вступать в клинически значимое взаимодействие с сildenaфилом.

Влияние сildenaфила на другие лекарственные средства

Исследования *in vitro*

Сildenaфил является слабым ингибитором изоферментов цитохрома P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 ($IC_{50} > 150$ мкМ). При достижении пиковой концентрации сildenaфила в плазме около 1 мкмоль при применении рекомендуемых доз маловероятно, чтобы сildenaфил изменял клиренс субстратов данных изоферментов.

Сведения о взаимодействии сildenaфила и неспецифических ингибиторов фосфодиэстеразы, таких как теофиллин и дипиридамол, отсутствуют.

Исследования *in vivo*

В соответствии с известным воздействием на сигнальный каскад NO/цГМФ, сildenaфил потенцирует гипотензивное действие нитратов, поэтому одновременное применение с донаторами оксида азота или нитратами в любой форме противопоказано.

Риоцигуат: в доклинических исследованиях наблюдалось более сильное снижение системного артериального давления при применении ингибиторов ФДЭ-5 вместе с риоцигуатом. В клинических исследованиях риоцигуат усиливал гипотензивное действие ингибиторов ФДЭ-5. Не получено доказательств благоприятного клинического эффекта данной комбинации в исследуемой популяции. Одновременное применение риоцигуата с ингибиторами ФДЭ-5, включая сildenaфил, противопоказано.

Одновременное применение сildenaфила пациентами, принимающими α -адреноблокаторы, может привести к симптоматической гипотензии у отдельных предрасположенных пациентов. Вероятнее всего развитие данного состояния произойдет в течение 4 часов после приема дозы сildenaфила. В трех специальных исследованиях взаимодействия лекарств пациентам с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (BPH, benign prostatic hyperplasia) со стабильным состоянием при терапии доксазозином одновременно назначались альфа-адреноблокатор доксазозин (4 мг и 8 мг) и сildenaфил (25, 50 и 100 мг). В популяции данного исследования наблюдалось среднее дополнительное снижение давления крови в горизонтальном положении на 7/7 мм рт. ст., 9/5 мм рт. ст. и 8/4 мм рт. ст., и в вертикальном положении — на 6/6 мм рт. ст., 11/4 мм рт. ст. и 4/5 мм рт. ст., соответственно. Когда сildenaфил и доксазозин одновременно назначались пациентам со стабильным состоянием при терапии доксазозином, отмечались редкие случаи симптоматической постуральной гипотензии. В таких случаях симптомы пациентов включали головокружение, но обмороки не отмечались.

Значимых взаимодействий при совместном приеме сildenaфила (50 мг) с толбутамидом (250 мг) или варфарином (40 мг) — лекарственными средствами, которые метаболизируются СУР2С9, не выявлено.

Сildenaфил (50 мг) не увеличивает период кровотечения, вызванного ацетилсалициловой кислотой (150 мг).

Сildenaфил (50 мг) не усиливает гипотензивное воздействие алкоголя у здоровых добровольцев со средним максимальным уровнем алкоголя в крови 80 мг/дл.

У пациентов, применявших сildenaфил, не было отмечено отличий профиля безопасности по сравнению с плацебо при одновременном применении таких классов антигипертензивных лекарственных средств: диуретики, β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, антигипертензивные лекарственные средства (сосудорасширяющие и центрального действия), адреноблокаторы нейронов, блокаторы кальциевых каналов и альфа-адреноблокаторы. В специальном клиническом исследовании лекарственного взаимодействия, где сildenaфил (100 мг) принимали совместно с амлодипином, у пациентов с артериальной гипертензией наблюдалось дополнительное снижение систолического артериального давления в положении лежа на 8 мм рт. ст. Соответствующее дополнительное снижение диастолического артериального давления в положении лежа составило 7 мм рт. ст. Это дополнительное снижение

артериального давления были схоже с таковым, наблюдаемым в группе здоровых добровольцев при применении только силденафила.

Силденафил (100 мг) не влияет на фармакокинетику равновесной концентрации саквинавира и ритонавира, ингибиторов протеазы ВИЧ, являющихся субстратами изофермента CYP3A4.

У здоровых мужчин-добровольцев, прием равновесных доз силденафила (80 мг три раза в день) привел к увеличению AUC и C_{max} бозентана (125 мг два раза в день) на 49,8 % и 42 % соответственно.

Применение в период беременности и кормления грудью

Силденафил не предназначен для применения у женщин.

Адекватных и хорошо контролируемых исследований у женщин во время беременности и в период грудного вскармливания не проводилось. В исследованиях влияния силденафила, принимаемого внутрь, на репродуктивную функцию у крыс и кроликов значимых нежелательных реакций обнаружено не было.

Однократное пероральное применение силденафила в дозе 100 мг здоровыми добровольцами не влияло на подвижность или морфологию сперматозоидов.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Влияние силденафила на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами не изучалось. В клинических испытаниях силденафила были зарегистрированы случаи головокружения и снижения зрения, пациенты должны быть осведомлены об индивидуальном действии лекарственного средства на организм до вождения автомобиля или управления механизмами.

Условия хранения

Хранить в защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Упаковка

По 2, 4 или 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По одной контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке из картона.

Условия отпуска

По рецепту.

Информация о производителе

ООО «Лекфарм», Республика Беларусь, 223141, г. Логойск, ул. Минская, д. 2а/4.

Тел./факс: (01774)-53801, www.lekpharm.by