

# СИЛДЕНАФИЛ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

## Клинико-фармакологическая группа

Препарат для лечения эректильной дисфункции. Ингибитор ФДЭ-5

## Форма выпуска, состав и упаковка

**Таблетки, покрытые пленочной оболочкой** голубого цвета, ромбовидные, слегка двояковыпуклые, со срезанными и закругленными краями, с гравировкой "Pfizer" на одной стороне и "VGR 25" - на другой.

	<b>1 таб.</b>
силденафил (в форме цитрата)	25 мг

*Вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, кальция гидрофосфат, кроскармеллоза натрия, магния стеарат.

*Состав пленочной оболочки\*:* опадрай голубой OY-LS-20921 (гипромеллоза, лактоза, триацетин, титана диоксид (E171), алюминиевый лак на основе индигокармина (E132)) и опадрай прозрачный YS-2-19114-A (гипромеллоза, триацетин).

1 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.

**Таблетки, покрытые пленочной оболочкой** голубого цвета, ромбовидные, слегка двояковыпуклые, со срезанными и закругленными краями, с гравировкой "Pfizer" на одной стороне и "VGR 50" - на другой.

	<b>1 таб.</b>
силденафил (в форме цитрата)	50 мг

*Вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, кальция гидрофосфат, кроскармеллоза натрия, магния стеарат.

*Состав пленочной оболочки\*:* опадрай голубой OY-LS-20921 (гипромеллоза, лактоза, триацетин, титана диоксид (E171), алюминиевый лак на основе индигокармина (E132)) и опадрай прозрачный YS-2-19114-A (гипромеллоза, триацетин).

1 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.

2 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.

4 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.

**Таблетки, покрытые пленочной оболочкой** голубого цвета, ромбовидные, слегка двояковыпуклые, со срезанными и закругленными краями, с гравировкой "Pfizer" на одной стороне и "VGR 100" - на другой.

	<b>1 таб.</b>
силденафил (в форме цитрата)	100 мг

*Вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, кальция гидрофосфат, кроскармеллоза натрия, магния стеарат.

*Состав пленочной оболочки\*:* опадрай голубой OY-LS-20921 (гипромеллоза, лактоза, триацетин, титана диоксид (E171), алюминиевый лак на основе индигокармина (E132)) и опадрай прозрачный YS-2-19114-A (гипромеллоза, триацетин).

1 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.

2 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.

4 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.

\* к пленочному покрытию может быть добавлено до 30 мкг/г ванилина и/или биотина; при этом содержание одного или обоих компонентов в пленочном покрытии составит до 0.75 мкг, 1.5 мкг и 3 мкг для дозировок 25 мг, 50 мг и 100 мг соответственно.

## **Фармакологическое действие**

Силденафил является мощным селективным ингибитором цГМФ-специфической фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ5).

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 у человека, но усиливает эффект 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.

## **Клинические данные**

### *Кардиологические исследования*

Применение силденафила в дозах до 100 мг не приводило к клинически значимым изменениям ЭКГ у здоровых добровольцев. Максимальное снижение систолического АД

в положении лежа после приема силденафила в дозе 100 мг составило 8.3 мм рт.ст., а диастолического АД – 5.3 мм рт.ст. Более выраженное, но также преходящее действие на АД отмечалось у пациентов, принимавших нитраты.

В исследовании гемодинамического эффекта силденафила в однократной дозе 100 мг у 14 пациентов с тяжелой ИБС (более чем у 70% пациентов был стеноз, по крайней мере, одной коронарной артерии), систолическое и диастолическое АД в состоянии покоя уменьшалось на 7% и 6% соответственно, а легочное систолическое давление снижалось на 9%. Силденафил не влиял на сердечный выброс и не нарушал кровотоки в стенозированных коронарных артериях, а также приводил к увеличению (примерно на 13%) аденозин-индуцированного коронарного кровотока как в стенозированных, так и в интактных коронарных артериях.

В двойном слепом плацебо-контролируемом 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 сек; 0.9-38.9 сек) у пациентов, принимавших силденафил в однократной дозе 100 мг по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучали эффект переменной 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 ч после приема силденафила в дозе 100 мг с помощью теста Фарнворта-Мунселя 100 выявлено легкое и преходящее нарушение способности различать оттенки цвета (синего/зеленого). Через 2 ч 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 плацебо-контролируемом 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 плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью до 6 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 эрекции, международного индекса эректильной функции (валидированный опросник о состоянии сексуальной 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 (по сравнению с 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 40% (25-63%). In vitro силденафил в концентрации примерно 1.7 нг/мл (3.5 нМ) подавляет ФДЭ5 человека на 50%. После однократного приема 100 мг препарата внутрь средняя  $C_{max}$  свободного силденафила составляет 18 нг/мл (38 нМ) и достигается при приеме натощак в среднем в течение 60 мин (30-120 мин).

При приеме в сочетании с жирной пищей скорость всасывания снижается;  $T_{max}$  увеличивается на 60 мин, а  $C_{max}$  снижается в среднем на 29%. Однако степень абсорбции достоверно не изменяется (AUC снижается на 11%).

### *Распределение*

$V_d$  силденафила в равновесном состоянии составляет в среднем 105 л.

Связывание с белками силденафила и его основного циркулирующего N-десметильного метаболита с белками плазмы составляет около 96% и не зависит от общей концентрации силденафила. Менее 0.0002% дозы (в среднем 188 нг) обнаружено в сперме через 90 мин после приема препарата.

### *Метаболизм*

Силденафил метаболизируется, главным образом, в печени под действием изоферментов CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (второстепенный путь).

Основной циркулирующий активный метаболит, который образуется в результате N-деметилирования силденафила, подвергается дальнейшему метаболизму.

По селективности действия на ФДЭ метаболит сопоставим с силденафилом, а его активность в отношении ФДЭ5 *in vitro* составляет примерно 50% активности силденафила.

Концентрация метаболита в плазме крови составляет примерно 40% от таковой силденафила.

N-деметильный метаболит подвергается дальнейшему метаболизму; его  $T_{1/2}$  составляет около 4 ч.

#### *Выведение*

Общий клиренс силденафила из организма равен 41 л/ч, а конечный  $T_{1/2}$  - 3-5 ч. После приема внутрь силденафил выводится в виде метаболитов, в основном, с калом (примерно 80% дозы) и в меньшей степени - с мочой (примерно 13% дозы).

#### *Фармакокинетика в особых клинических случаях*

У здоровых людей пожилого возраста (старше 65 лет) клиренс силденафила снижен, а концентрация свободного активного вещества в плазме примерно на 40% превышает его концентрацию у молодых (18-45 лет) пациентов.

При почечной недостаточности легкой (КК 50-80 мл/мин) и средней (КК 30-49 мл/мин) степени тяжести фармакокинетические параметры силденафила после приема внутрь в дозе 50 мг не изменяются.

При почечной недостаточности тяжелой степени (КК  $\leq 30$  мл/мин) клиренс силденафила снижается, что приводит к примерно двукратному увеличению AUC (100%) и  $C_{max}$  (88%) по сравнению с таковыми показателями при нормальной функции почек у пациентов той же возрастной группы.

У пациентов с циррозом печени (класс А и В по шкале Чайлд-Пью) клиренс силденафила снижается, что приводит к повышению 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 тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) не изучалась.

## **Дозировка**

Препарат принимают внутрь.

Для большинства пациентов рекомендуемая доза составляет 50 мг примерно за 1 ч до сексуальной активности. С учетом эффективности и переносимости доза может быть увеличена до 100 мг или снижена до 25 мг.

Максимальная рекомендуемая доза составляет 100 мг. Максимальная рекомендуемая кратность применения – 1 раз/сут.

У **пациентов пожилого возраста** коррекции дозы не требуется.

При **почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести (КК 30-80 мл/мин)** коррекции дозы не требуется, при **почечной недостаточности тяжелой степени (КК<30 мл/мин)** дозу снижают до 25 мг.

Поскольку выведение силденафила нарушается у **пациентов с повреждением печени (например, циррозе)**, дозу препарата можно снизить до 25 мг.

#### *Совместное применение с другими препаратами*

При совместном применении с ритонавиром максимальная разовая доза препарата Виагра должна составлять 25 мг, кратность применения - 1 раз в 48 ч.

При совместном применении с ингибиторами изофермента СYP3A4 (эритромицин, саквинавир, кетоконазол, итраконазол) начальная доза препарата Виагра должна составлять 25 мг.

Чтобы свести к минимуму риск развития постуральной гипотензии у пациентов, принимающих альфа-адреноблокаторы, начинать принимать силденафил следует только после того, как будет достигнута стабилизация гемодинамики у этих пациентов. Следует рассмотреть целесообразность снижения начальной дозы препарата Виагра.

## **Передозировка**

При однократном приеме препарата в дозе до 800 мг нежелательные явления были сопоставимы с таковыми при приеме силденафила в более низких дозах, но встречались чаще.

*Лечение:* при необходимости проводят симптоматическую терапию. Гемодиализ не ускоряет клиренс силденафила, т.к. последний активно связывается с белками плазмы и не выводится с мочой.

## **Лекарственное взаимодействие**

#### *Влияние других лекарственных средств на метаболизм силденафила*

Метаболизм силденафила происходит, в основном, в печени под действием изоферментов СYP3A4 (основной путь) и СYP2C9, поэтому ингибиторы этих изоферментов могут снижать клиренс силденафила, а индукторы, соответственно, увеличивать клиренс силденафила.

При одновременном применении ингибиторов СYP3A4 (таких как кетоконазол, эритромицин, циметидин) отмечено снижение клиренса силденафила.

Циметидин (в дозе 800 мг), являющийся неспецифическим ингибитором СYP3A4, при одновременном приеме с силденафилом (в дозе 50 мг) вызывает повышение концентрации силденафила в плазме на 56%.

Однократный прием силденафила в дозе 100 мг одновременно с эритромицином - специфическим ингибитором СYP3A4 (при приеме эритромицина по 500 мг 2 раза/сут в течение 5 дней) - на фоне достижения постоянного уровня эритромицина в крови приводит к увеличению AUC силденафила на 182%.

При одновременном применении силденафила (однократно в дозе 100 мг) и саквинавира (в дозе 1200 мг 3 раза/сут), являющегося как ингибитором ВИЧ-протеазы, так и ингибитором СYP3A4, на фоне достижения постоянного уровня саквинавира в крови,  $C_{max}$  силденафила в крови повышалась на 140%, а AUC увеличивалась на 210%. Силденафил не оказывал влияния на фармакокинетические параметры саквинавира.

Более сильные ингибиторы изофермента СYP3A4, такие как кетоконазол или итраконазол, могут вызывать более выраженные изменения фармакокинетики силденафила.

Одновременное применение силденафила (однократно в дозе 100 мг) и ритонавира (по 500 мг 2 раза/сут), являющегося ингибитором ВИЧ-протеазы и сильным ингибитором изоферментов системы цитохрома P450, на фоне достижения постоянного уровня ритонавира в крови приводит к увеличению  $C_{max}$  силденафила на 300% (в 4 раза), а AUC на 1000% (в 11 раз). Через 24 ч концентрация силденафила в плазме крови приблизительно составляла 200 нг/мл (при однократном применении одного силденафила - 5 нг/мл).

Если силденафил принимают в рекомендуемых дозах пациенты, получающие одновременно сильные ингибиторы СYP3A4, 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.

Ингибиторы изофермента СYP2C9 (такие как толбутамид, варфарин), изофермента СYP2D6 (такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты), тиазиды и тиазидоподобные диуретики, ингибиторы АПФ и антагонисты кальция не оказывают влияния на фармакокинетику силденафила.

Одновременный прием азитромицина (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 системы цитохрома P450 - 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 ( $IC_{50} > 150$  мкмоль). Маловероятно, что силденафил может повлиять на клиренс субстратов этих изоферментов.

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

При одновременном приеме альфа-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

альфа-адреноблокаторы, одновременное применение силденафила может привести к симптоматической гипотензии.

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

Силденафил в дозе 100 мг не оказывает влияния на фармакокинетические параметры ингибиторов ВИЧ-протеазы при их постоянной концентрации в крови, таких как саквинавир и ритонавир, одновременно являющихся субстратами CYP3A4.

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

Силденафил (в дозе 50 мг) не усиливает гипотензивное действие этанола у здоровых добровольцев при максимальном уровне этанола в крови в среднем 0.08% (80 мг/дл).

У пациентов с артериальной гипертензией признаков взаимодействия силденафила (в дозе 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.

## Беременность и лактация

По зарегистрированному показанию препарат не предназначен для применения у женщин.

## Побочные действия

Побочные эффекты обычно преходящие и легкие или умеренно выраженные. Возраст не оказывает клинически значимого влияния на частоту развития побочных эффектов.

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

Органы и системы органов	Побочные эффекты	Силденафил (%)	Плацебо (%)
<i>Наиболее часто (&gt;1/10)</i>			
Нервная система	головная боль	10.8	2.8
Сердечно-сосудистая система	вазодилатация (приливы крови к лицу)	10.9	1.4
<i>Часто (&gt;1/100 и &lt; 1/10)</i>			
Нервная система	головокружение	2.9	1.0
Орган зрения	изменения зрения (затуманенное зрение, изменение чувствительности к свету)	2.5	0.4
	хроматопсия (легкая и преходящая, главным образом изменение восприятия оттенков цвета)	1.1	0.03

Сердечно-сосудистая система	учащенное сердцебиение	1.0	0.2
Дыхательная система	ринит (заложенность носа)	2.1	0.3
Пищеварительная система	диспепсия	3.0	0.4

При применении препарата в дозах, превышавших рекомендуемые, побочные эффекты были сходными с отмеченными выше, но обычно встречались чаще.

*Аллергические реакции:* реакции повышенной чувствительности (в т.ч. кожная сыпь).

*Со стороны ЦНС:* судороги.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* тахикардия, снижение АД, обмороки, носовое кровотечение.

*Со стороны пищеварительной системы:* рвота.

*Со стороны органа зрения:* боль в глазах, покраснение глаз/инъекции склер.

*Со стороны половой системы:* длительная эрекция и/или приапизм.

## Условия и сроки хранения

Список Б. Препарат следует хранить в недоступном для детей, сухом месте при температуре не выше 30°C. Срок годности – 5 лет.

## Показания

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

Силденафил эффективен только при наличии сексуальной стимуляции.

## Противопоказания

— повышенная чувствительность к силденафилу или к любому компоненту препарата;

— применение у пациентов, получающих постоянно или с перерывами донаторы оксида азота, органические нитраты или нитраты в любых формах, поскольку силденафил усиливает гипотензивное действие нитратов.

Не рекомендуется применять препарат совместно с другими средствами для лечения нарушений эрекции (безопасность и эффективность комбинированной терапии не изучена).

По зарегистрированному показанию препарат не предназначен для применения у детей и подростков в возрасте 18 лет и у женщин.

С *осторожностью* следует применять препарат при анатомической деформации полового члена (в т.ч. при ангуляции, кавернозном фиброзе или болезни Пейрони); при заболеваниях, предрасполагающих к развитию приапизма (таких как серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкоз, тромбоцитопения); при заболеваниях, сопровождающихся кровотечением; при обострении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки; наследственном пигментном ретините; сердечной недостаточности, нестабильной стенокардии, перенесенном в последние 6 мес инфаркте миокарда, инсульте, тяжелых, угрожающих жизни аритмиях, артериальной гипертензии (АД более 170/100 мм рт.ст.) или гипотензии (АД менее 90/50 мм рт.ст.).

## 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 (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкоз).

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, артериальной гипертензией (АД > 170/100 мм рт.ст.) или гипотонией (АД < 90/50 мм рт.ст.). 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 серьезные 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 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.

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

#### *Зрительные нарушения*

Были отмечены редкие случаи развития передней неартериитной ишемической невропатии зрительного нерва как причины ухудшения или потери зрения на фоне применения всех ингибиторов ФДЭ5, включая силденафил. Большинство этих пациентов имели факторы риска, такие как экскавация (углубление) диска зрительного нерва, возраст старше 50 лет, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ИБС, гиперлипидемия и курение. Причинно-следственной связи между приемом ингибиторов ФДЭ5 и развитием передней неартериитной ишемической невропатии зрительного нерва не выявлено.

Врач должен информировать пациента о повышении риска развития передней неартериитной ишемической невропатии зрительного нерва, если это состояние у него уже отмечалось. В случае внезапной потери зрения пациентам следует немедленно оказать необходимую медицинскую помощь. 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 силденафил следует применять с осторожностью.

#### *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 нитропруссид 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 двенадцатиперстной кишки отсутствуют, поэтому препарат Виагра 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 гипертензией (силденафил 3%, 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 средствами лечения нарушений эрекции не изучались, поэтому применение подобных комбинаций не рекомендуется.

#### *Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами*

На фоне приема препарата Виагра какого-либо отрицательного влияния на способность управлять автомобилем или другими техническими средствами не наблюдалось. Однако поскольку при приеме препарата возможно снижение АД, развитие хроматопсии, затуманенного зрения, следует внимательно относиться к индивидуальному действию препарата в указанных ситуациях, особенно в начале лечения и при изменении режима дозирования.

## **При нарушениях функции почек**

При почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести (КК 30-80 мл/мин) коррекции дозы не требуется, при почечной недостаточности тяжелой степени (КК < 30 мл/мин) дозу снижают до 25 мг.

## **При нарушениях функции печени**

При нарушениях функции печени дозу препарата следует снизить до 25 мг.

## **Применение в пожилом возрасте**

У пациентов пожилого возраста коррекции дозы не требуется.

## **Применение в детском возрасте**

Препарат не предназначен для применения у детей и подростков в возрасте 18 лет.

## **Условия отпуска из аптек**

Препарат отпускается по рецепту.