

**ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ
(ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ)**

Виагра (VIAGRA)

(Силденафил цитрат)

Регистрационный номер: П-8-242-N 010344 от 16.07.98 г.

1. Наименование лекарственного средства

ВИАГРА

2. Количественный и качественный состав

Активный компонент: силденафил цитрат

ВИАГРА 25 мг: в таблетке содержится силденафил цитрат в дозе, эквивалентной 25 мг силденафила.

ВИАГРА 50 мг: в таблетке содержится силденафил цитрат в дозе, эквивалентной 50 мг силденафила.

ВИАГРА 100 мг: в таблетке содержится силденафил цитрат в дозе, эквивалентной 100 мг силденафила.

Перечень неактивных компонентов

Микrokристаллическая целлюлоза, кальция гидрофосфат (безводный), натрия кроскармеллоза, магния стеарат, гипромеллоза, титана двуокись (E171), лактоза, триацетин, индиго кармин алюминиевый лак (E132).

3. Фармакологические свойства

Силденафил; АТС Код G04B E

3.1. Фармакодинамические свойства

ВИАГРА является новым пероральным препаратом, предназначенным для лечения нарушений эрекции. Он восстанавливает нарушенную эректильную функцию и обеспечивает естественный ответ на сексуальное возбуждение.

Физиологический механизм эрекции полового члена предполагает высвобождение окиси азота (NO) в кавернозном теле при сексуальной стимуляции. Окись азота активирует фермент гуанилатциклазу, что приводит к повышению уровня

циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), расслаблению гладких мышц кавернозного тела и усилению кровотока в половом члене.

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

При однократном приеме ВИАГРЫ внутрь в дозах до 100 мг у здоровых добровольцев препарат не вызывал клинически значимых изменений ЭКГ. Максимальное снижение систолического артериального давления в положении лежа при применении препарата внутрь в дозе 100 мг составляло в среднем 8,4 мм рт. ст. Соответствующее снижение диастолического артериального давления в положении лежа составляло 5,5 мм рт. ст. Снижение артериального давления объясняется вазодилатирующими эффектами силденафила, возможно, за счет повышения уровня цГМФ в гладких мышцах сосудов.

ВИАГРА не влияет на остроту зрения и контрастность восприятия. У некоторых пациентов через 1 ч после приема препарата в дозе 100 мг выявлено легкое и преходящее нарушение различения цвета (синего/зеленого) с помощью теста Farnsworth-Munsell 100; через 2 ч после приема препарата эти изменения отсутствовали. Предполагаемым механизмом нарушения цветного зрения считают угнетение ФДЭ6, которая участвует в процессе передачи света в сетчатке. Исследования *in vitro* показали, что эффект силденафила на ФДЭ6 в 10 раз уступает его активности в отношении ФДЭ5.

Исследования *in vitro* свидетельствуют о том, что активность силденафила в отношении ФДЭ5 в 10–10 000 раз превосходит его активность в отношении других изоформ фосфодиэстеразы (ФДЭ 1, 2, 3, 4 и 6). В частности активность силденафила в отношении ФДЭ5 в 4 000 раз превосходит его активность в отношении ФДЭ3 - цАМФ-специфической фосфодиэстеразы, участвующей в сокращении сердца.

3.1.1. Дополнительная информация о клинических исследованиях

Эффективность и безопасность ВИАГРЫ изучалась в 21 рандомизированном, двойном слепом, плацебоконтролируемом исследовании длительностью до 6 мес. ВИАГРУ применяли более, чем у 3000 больных с нарушениями эрекции различной этиологии (органическими, психогенными, смешанными) в возрасте от 19 до 87 лет. Эффективность определяли на основании общей оценки, дневников, регистрации эрекции, оценки международного индекса эректильной функции (ИИЭФ, анкета, предназначенная для оценки сексуальной функции) и опроса партнеров.

Эффективность ВИАГРЫ, которую оценивали по способности препарата обеспечивать наступление и сохранение эрекции, достаточной для полового акта, была

продемонстрирована во всех 21 исследовании и сохранялась при длительном лечении (один год). При использовании препарата в фиксированных дозах доля больных, отметивших улучшение эректильной функции, составила 62% (25 мг), 74% (50 мг) и 82% (100 мг), а при приеме плацебо – 25%. Помимо улучшения эректильной функции, анализ ПЭФ показал, что лечение ВИАГРОЙ улучшает также оргазм, удовлетворение от полового акта и общее удовлетворение.

Во всех исследованиях доля больных сахарным диабетом, отметивших улучшение при лечении ВИАГРОЙ, составила 59%, больных, перенесших радикальную простатэктомию – 43%, больных с травмой спинного мозга – 83% (против 16%, 15% и 12% больных, получавших плацебо, соответственно).

3.2. Фармакокинетические свойства

Всасывание

ВИАГРА быстро всасывается. Концентрация препарата в плазме после приема его внутрь натощак достигает пика в течение 30-120 мин (в среднем 60 мин). Абсолютная биодоступность при приеме внутрь в среднем составляет 41% (25-63%).

Фармакокинетика ВИАГРЫ при приеме внутрь в рекомендуемом диапазоне доз (25-100 мг) является линейной.

При приеме ВИАГРЫ в сочетании с жирной пищей скорость всасывания снижается; T_{max} увеличивается на 60 мин, а C_{max} снижается в среднем на 29%.

Распределение

Объем распределения (V_{ss}) силденафила в равновесном состоянии составляет в среднем 105 л, что указывает на его распределение в тканях. Силденафил и его основной циркулирующий N-десметилловый метаболит примерно на 96% связываются с белками плазмы. Связывание с белками не зависит от общей концентрации препарата.

У здоровых добровольцев, получавших ВИАГРУ (однократно по 100 мг), менее 0,0002% (в среднем 188 нг) дозы обнаруживали в сперме через 90 мин после приема.

Метаболизм

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

Выведение

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

Фармакокинетика у особых групп больных:

Пожилые люди

У здоровых пожилых добровольцев (65 лет и старше) клиренс силденафила снижен, а концентрация свободного лекарственного вещества в плазме примерно на 40% превышает уровень его у здоровых молодых добровольцев (18-45 лет). Однако анализ данных о безопасности показал, что возраст не оказывает влияния на частоту нежелательных явлений.

Почечная недостаточность

У добровольцев с легкой (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) и умеренной (клиренс креатинина 30-49 мл/мин) почечной недостаточностью фармакокинетика ВИАГРЫ после однократного приема внутрь (50 мг) не менялась. У добровольцев с тяжелой (клиренс креатинина \leq 30 мл/мин) почечной недостаточностью клиренс силденафила снижался, что приводило к увеличению AUC (100%) и C_{max} (88%) по сравнению с таковыми у добровольцев, подобранных по возрасту, которые не страдали нарушением функции почек.

4. Клиническая часть.

4.1. Показания к применению

ВИАГРУ применяют для лечения нарушений эрекции.

Противопоказания

ВИАГРА противопоказана больным с гиперчувствительностью к любому компоненту таблетки.

Благодаря известному эффекту на обмен окиси азота/цГМФ (см. Фармакодинамические свойства). ВИАГРА усиливает гипотензивное действие нитратов, поэтому его применение противопоказано у больных, получающих донаторы окиси азота или нитраты в любых формах.

4.3 Способ применения и дозы

Таблетки ВИАГРЫ принимают внутрь.

Применение у взрослых

Рекомендуемую дозу 50 мг принимают при необходимости примерно за один час до планируемой 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 частота применения - один раз в день.

- Применение у пожилых людей и больных с нарушенной функцией почек или печени

У пожилых людей и больных с нарушенной функцией почек или печени рекомендуемая схема применения та же.

Применение у детей

ВИАГРУ не следует назначать детям.

4.4. Особые предостережения и особые меры предосторожности

Для диагностики нарушений эрекции, определения возможных их причин и выбора адекватного лечения необходимо собрать полный медицинский анамнез и провести тщательное физикальное обследование.

Сексуальная активность представляет определенный риск при наличии заболеваний сердца. В связи с этим перед началом любой терапии по поводу нарушений эрекции врач может посчитать нужным обследование сердечно-сосудистой системы.

Препараты, предназначенные для лечения нарушений эрекции, необходимо использовать с осторожностью у больных с анатомической деформацией полового члена (например, ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейронье) и людей, страдающих заболеваниями, которые предрасполагают к развитию приапизма (такими как серповидно-клеточная анемия, множественная миелома или лейкомия).

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

Безопасность и эффективность ВИАГРЫ в комбинации с другими средствами, предназначенными для лечения нарушений эрекции, не изучались. В связи с этим применение подобных комбинаций не рекомендуется.

ВИАГРА не влияет на время кровотечения, в том числе при назначении в комбинации с аспирином. Исследования тромбоцитов человека *in vitro* свидетельствуют о том, что силденафил усиливает антиагрегационный эффект натрия нитропруссид (донатора окиси азота). Сведений о безопасности применения ВИАГРЫ у больных с заболеваниями, сопровождающимися кровоточивостью, или обострением язвенной болезни нет. В связи с этим у таких больных ВИАГРУ следует использовать с осторожностью.

У небольшого числа больных с наследственным пигментным ретинитом имеются наследственные нарушения активности фосфодиэстераз сетчатки. Сведений о безопасности применения ВИАГРЫ у больных с пигментным ретинитом нет. В связи с этим у таких больных ВИАГРУ следует применять с осторожностью.

4.5. Взаимодействие с другими препаратами и другие формы взаимодействия

Влияние других препаратов на ВИАГРУ

Исследования in vitro:

Метаболизм силденафила происходит главным образом под влиянием изоформ 3A4 (основной путь) и 2C9 (менее значимый путь) цитохрома P450. Следовательно, ингибиторы этих изоферментов могут уменьшить клиренс силденафила.

Исследования in vivo:

Циметидин (800 мг), являющийся неспецифическим ингибитором CYP3A4, при одновременном приеме с ВИАГРОЙ вызывал повышение концентрации силденафила плазмы на 56% у здоровых добровольцев.

Популяционный фармакокинетический анализ результатов клинического исследования продемонстрировал снижение клиренса силденафила при одновременном применении ингибиторов CYP3A4 (таких как кетоконазол, эритромицин, циметидин). Однако частота нежелательных явлений у этих пациентов не увеличилась.

Однократный прием антацида (магния гидроксида/алюминия гидроксида) не влиял на биодоступность ВИАГРЫ.

По данным популяционного фармакокинетического анализа, ингибиторы CYP2C9 (такие как толбутамид, варфарин), CYP2D6 (такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты), тиазиды и тиазидоподобные диуретики, петлевые и калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция, бета-адреноблокаторы и индукторы метаболизма CYP450 (такие как рифампицин, барбитураты) не оказывали влияния на фармакокинетику силденафила.

Влияние ВИАГРЫ на другие препараты

Исследования in vitro:

Силденафил является слабым ингибитором изоферментов цитохрома P450 - 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 ($IC_{50} > 150$ мкмоль). При применении силденафила в рекомендуемых дозах максимальная концентрация его в плазме составляет около 1 мкмоль, поэтому мало вероятно, что ВИАГРА способен повлиять на клиренс субстратов этих изоферментов.

Исследования in vivo:

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

ВИАГРА (50 мг) не вызывал дополнительного увеличения времени кровотечения при приеме аспирина (150 мг).

ВИАГРА (50 мг) не усиливал гипотензивное действие алкоголя у здоровых добровольцев при максимальном уровне алкоголя в крови в среднем 80 мг/дл.

У больных с артериальной гипертонией признаков взаимодействия ВИАГРЫ (100 мг) с амлодипином не выявлено. Среднее дополнительное снижение артериального давления в положении лежа (систолического - на 8 мм рт. ст., диастолического - на 7 мм рт. ст.) было сопоставимо с таковым при приеме одной ВИАГРЫ у здоровых добровольцев (см. Фармакодинамические свойства).

Анализ информации о безопасности продемонстрировал отсутствие различий в характере побочных эффектов у больных, получавших ВИАГРУ в сочетании с антигипертензивными средствами и без них.

ВИАГРА усиливал гипотензивное действие нитратов в острой пробе и при длительном применении последних. В связи с этим, применение ВИАГРЫ в сочетании с нитратами или донаторами окиси азота противопоказано (см. Противопоказания).

4.6. Применение при беременности и лактации

ВИАГРА не предназначена для применения у женщин.

В репродуктивных исследованиях на крысах и кроликах пероральное применение силденафила не оказывало тератогенного действия, не влияло на репродуктивную функцию и не вызывало нарушения пери/постнатального развития плода и новорожденного.

Однократный прием ВИАГРЫ внутрь в дозе 100 мг у здоровых добровольцев не сопровождался изменением подвижности или морфологии сперматозоидов.

4.7. Влияние на способность управлять автомобилем и пользоваться техникой

При управлении автомобилем или механизмами специальные меры предосторожности не требуются.

4.8. Нежелательные эффекты

В клинических исследованиях, которые проводились в различных странах мира, ВИАГРУ применяли более, чем у 3700 пациентов (в возрасте от 19 до 87 лет). Более 550 больных получали лечение в течение более одного года.

Переносимость ВИАГРЫ была хорошей. В плацебоконтролируемых клинических исследованиях частота прекращения терапии из-за нежелательных явлений была низкой и сопоставимой с таковой при приеме плацебо. Нежелательные явления обычно были преходящими и легкими или умеренно выраженными.

В исследованиях с любым дизайном характер нежелательных явлений у больных, получавших ВИАГРУ, был сходным. В исследованиях с фиксированными дозами частота нежелательных явлений повышалась при увеличении дозы. В исследованиях с подбором дозы подбирали (подобные исследования лучше отражают рекомендуемую схему применения), характер нежелательных явлений был сопоставимым с таковым в исследованиях с фиксированными дозами.

В клинических исследованиях, с индивидуальным подбором доз, чаще всего встречались следующие нежелательные явления, связь которых с приемом препарата была возможной, вероятной или неизвестной:

Сердечно-сосудистые: головная боль, приливы, головокружение.

Пищеварение: диспепсия.

Дыхание: заложенность носа.

Органы чувств: изменение зрения (легкое и преходящее; главным образом изменение цвета объектов, а также усиленное восприятие света и нарушение четкости зрения).

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

Случаи приапизма не отмечены.

4.9. Передозировка

В исследованиях у здоровых добровольцев при однократном приеме препарата в дозах до 800 мг нежелательные явления были сопоставимы с таковыми при приеме ВИАГРЫ в более низких дозах, но встречались чаще.

В случае передозировки необходимо принять стандартные симптоматические меры. Диализ не должен ускорять клиренс силденафила, так как последний активно связывается с белками плазмы и не выводится с мочой.

5. Фармацевтическая часть

5.1. Форма выпуска

ВИАГРА таблетки 25 мг: блистеры из аклар/алюминиевой фольги в картонных коробках по 1, 2, 4, 8 и 12 таблеток. Флаконы из полиэтилена высокой плотности по 4, 8 и 12 таблеток.

ВИАГРА таблетки 50 мг: блистеры из аклар/алюминиевой фольги в картонных коробках по 1, 2, 4, 8 и 12 таблеток. Флаконы из полиэтилена высокой плотности по 4, 8 и 12 таблеток.

ВИАГРА таблетки 100 мг: блистеры из аклар/алюминиевой фольги в картонных коробках по 1, 2, 4, 8 и 12 таблеток. Флаконы из полиэтилена высокой плотности по 4, 8 и 12 таблеток.

5.2. Срок годности

2 года.

5.3. Условия хранения

Хранить при температуре ниже 30°C. Перед применением препарата проверьте срок годности, указанный на упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

5.4. Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

* Торговая марка Pfizer Inc., Нью-Йорк, США
RUS/VIAG /I-01 - April 22, 1998
SmPC - September 24, 1997