

УТВЕРЖДАЮ  
Заместитель директора  
Департамента лекарственных  
средств и медицинских изделий  
Министерства здравоохранения  
Кыргызской Республики  
Абдиев М.К.  
«21» августа 2020г.

## ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МАКСИГРА®

**Торговое наименование**  
Максигра®

**Международное непатентованное название**  
Силденафил

**Лекарственная форма**  
Таблетки, покрытые оболочкой.

### Описание

Таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые оболочкой голубого цвета.

### Состав

Одна таблетка содержит

*активное вещество* - силденафила цитрат 70,24 мг или 140,48 мг (эквивалентно силденафилу 50 мг или 100 мг соответственно)

*вспомогательные вещества*: маннитол, кросповидон (тип А), повидон (К 30), кремния диоксид коллоидный, крахмал кукурузный, магния стеарат, натрия лаурилсульфат,

*состав оболочки*: гипромеллоза (15 mPas), макрогол 6000, титана диоксид Е171, тальк, индигокармин Е132.

### Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения урологических заболеваний. Другие препараты для лечения урологических заболеваний, включая спазмолитики. Препараты для лечения нарушений эрекции. Силденафил.

Код АТХ G04BE03

### Фармакологические свойства

#### Фармакодинамика

Силденафил является пероральным препаратом для лечения эректильной дисфункции. В естественных условиях, например при сексуальной стимуляции, препарат восстанавливает нарушенную эректильную функцию путем усиления притока крови к половому члену.

Физиологический механизм, с помощью которого происходит эрекция полового члена, включает высвобождение оксида азота (NO) в кавернозном теле во время сексуальной стимуляции. Далее оксид азота активизирует фермент гуанилатциклазу, что приводит к

повышению уровня циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), который вызывает расслабление гладких мышц в кавернозном теле и способствует притоку крови. Силденафил является селективным ингибитором цГМФ-специфической фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ5) в кавернозном теле, где ФДЭ5 ответственна за распад цГМФ. Силденафил обладает периферическим типом действия на эрекцию. Силденафил не оказывает прямого расслабляющего действия на изолированное кавернозное тело человека, но активно усиливает расслабляющий эффект NO на пещеристую ткань. При активации пути NO/цГМФ, как в случае сексуальной стимуляции, ингибирование ФДЭ5 под влиянием силденафила приводит к повышению уровня цГМФ в кавернозном теле. Поэтому для того, чтобы силденафил оказывал ожидаемое эффективное фармакологическое действие, необходима сексуальная стимуляция. Силденафил селективен в отношении ФДЭ5, которая участвует в процессе эрекции. Его активность в отношении ФДЭ5 превосходит активность в отношении других известных фосфодиэстераз. Эта активность в 10 раз превосходит активность в отношении ФДЭ6, который участвует в процессе передачи света в сетчатке. Силденафил вызывает незначительное и преходящее снижение артериального давления, которое в большинстве случаев не проявляется клинически. Среднее максимальное снижение систолического артериального давления в положении лежа на спине после перорального приема силденафила в дозе 100 мг составляло 8,4 мм рт.ст. Соответствующее изменение диастолического артериального давления в положении лежа на спине составляло 5,5 мм рт.ст. Такое снижение артериального давления согласуется с вазодилатирующим действием силденафила, вероятно связанным с повышением уровня цГМФ в гладких мышцах сосудов. Однократное пероральное введение силденафила в дозе до 100 мг не оказывало клинически значимого влияния на параметры ЭКГ.

После однократного приема силденафила в дозе 100 мг воздействия на подвижность или морфологию сперматозоидов не отмечалось.

### **Фармакокинетика**

#### *Всасывание*

Силденафил быстро всасывается. Максимальные концентрации в плазме крови после перорального приема препарата натошак достигаются в течение от 30 до 120 минут. Средняя абсолютная биодоступность при пероральном приеме составляет 41% (диапазон 25-63%). После перорального приема силденафила AUC и  $C_{max}$  увеличиваются пропорционально дозе при приеме в рекомендуемом диапазоне доз (25-100 мг).

При приеме силденафила вместе с пищей скорость всасывания снижается, при этом средняя задержка  $T_{max}$  составляет 60 минут и среднее снижение  $C_{max}$  - 29%.

#### *Распределение*

Средний объем распределения силденафила в состоянии равновесной концентрации ( $V_d$ ) составляет 105 л, что свидетельствует о его распределении в тканях. После однократного перорального приема в дозе 100 мг средняя максимальная общая концентрация силденафила в плазме составляет приблизительно 440 нг/мл. Поскольку силденафил (и его основной циркулирующий метаболит N-десметил) на 96% связывается с белками плазмы, средняя максимальная концентрация свободного силденафила в плазме составляет 18 нг/мл (38 нМ). Связывание с белками не влияет на общую концентрацию препарата.

У здоровых добровольцев, получающих силденафил (однократный прием в дозе 100 мг), через 90 минут после введения в семенной жидкости определялось менее чем 0,0002% (в среднем 188 нг) введенной дозы.

#### *Метаболизм*

Силденафил метаболизируется преимущественно микросомальными изоферментами печени CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (второстепенный путь). Основной циркулирующий метаболит образуется из силденафила путем N-деметилирования. Этот метаболит обладает профилем селективности в отношении фосфодиэстераз, сходным с таковым силденафила, и его активность в отношении ФДЭ5 *in vitro* составляет

приблизительно 50% активности исходного препарата. Концентрация этого метаболита в плазме составляет приблизительно 40% от концентрации силденафила. В дальнейшем метаболит N-десметил метаболизируется, при этом его период полувыведения составляет около 4 ч.

#### *Выведение*

Общий клиренс силденафила составляет 41 л/ч, при этом терминальный период полувыведения составляет 3-5 ч. После перорального или внутривенного введения силденафил выводится в виде метаболитов преимущественно с калом (приблизительно 80% введенной пероральной дозы) и в меньшем количестве с мочой (приблизительно 13% введенной пероральной дозы).

#### *Фармакокинетика препарата в отдельных группах пациентов*

##### *Пожилые*

У здоровых добровольцев пожилого возраста (старше 65 лет) отмечалось снижение клиренса силденафила, что приводило к повышению концентрации силденафила и активного метаболита N-десметила в плазме до 90% по сравнению со здоровыми добровольцами более молодого возраста (18-45 лет). Вследствие возрастных различий в связывании с белками плазмы, соответствующее повышение концентрации свободного силденафила в плазме составляло приблизительно 40%.

##### *Пациенты с почечной недостаточностью*

У добровольцев с нарушением функции почек легкой и умеренной степени тяжести (клиренс креатинина = 30-80 мл/мин) после однократного перорального введения силденафила в дозе 50 мг его фармакокинетические параметры не изменялись. Средние значения AUC и  $C_{max}$  метаболита N-десметила повышались до 126% и 73% соответственно по сравнению с добровольцами того же возраста без нарушения функции почек. Однако вследствие высокой межиндивидуальной вариабельности эти различия не являлись статистически значимыми. У добровольцев с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) клиренс силденафила снижался, что приводило к повышению средних значений AUC и  $C_{max}$  до 100% и 88% соответственно по сравнению с добровольцами того же возраста без нарушения функции почек. Кроме того, значения AUC и  $C_{max}$  для метаболита N-десметила были значительно повышены до 79% и 200% соответственно.

##### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

У добровольцев с легкой и умеренной степенью цирроза печени (А и В класс по классификации Чайлд-Пью) отмечалось снижение клиренса силденафила, что приводило к повышению значений AUC (84%) и  $C_{max}$  (47%) по сравнению с добровольцами того же возраста без нарушения печеночной функции. Фармакокинетические параметры силденафила у пациентов с тяжелым нарушением функции печени не изучались.

### **Показания к применению**

– эректильная дисфункция, характеризующаяся неспособностью к достижению или сохранению эрекции полового члена, достаточной для удовлетворительного полового акта.

Препарат Максигра® эффективен только при сексуальной стимуляции.

### **Способ применения и дозы**

Для перорального применения.

Препарат Максигра® можно принимать с пищей или без. Тем не менее, для начала действия препарата Максигра® может потребоваться больше времени в случае приема с пищей.

#### *Режим дозирования*

#### *Применение у взрослых*

Рекомендуемая доза препарата Максигра® составляет 50 мг внутрь примерно за 1 час до полового акта. С учетом эффективности и переносимости доза может быть увеличена до 100 мг или уменьшена до 25 мг. Максимальная рекомендуемая доза составляет 100 мг.

Проглатывать таблетку необходимо целиком, запивая стаканом воды.

Максимальная рекомендуемая частота приема - 1 раз в сутки.

#### *Особые группы пациентов*

##### *Пациенты пожилого возраста*

У пациентов пожилого возраста ( $\geq 65$  лет) коррекции дозы не требуется.

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

При легкой и умеренной степени нарушения функции почек (клиренс креатинина 30-80 мл/мин) коррекция дозы не требуется. В связи со снижением клиренса силденафила у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин), следует рассмотреть возможность применения препарата Максигра® в дозе 25 мг. Исходя из эффективности и переносимости препарата при необходимости, его дозу можно увеличивать поэтапно до 50 мг и до 100 мг.

##### *Пациенты с нарушением функции печени*

В связи с тем, что клиренс силденафила понижен у пациентов с нарушением функции печени (например, циррозом), следует рассмотреть возможность применения препарата в дозе 25 мг. Исходя из эффективности и переносимости препарата при необходимости, его дозу можно увеличивать поэтапно до 50 мг и до 100 мг.

##### *Пациенты детского и подросткового возраста*

Силденафил не показан для применения у детей ( $< 18$  лет).

##### *Применение у пациентов, принимающих другие лекарственные средства*

За исключением ритонавира, который не рекомендуется принимать одновременно с силденафилом, следует рассмотреть возможность применения препарата в начальной дозе 25 мг у пациентов, получающих сопутствующую терапию ингибиторами СУРЗА4.

С целью снижения риска развития постуральной артериальной гипотензии у пациентов, проходящих лечение альфа-адреноблокаторами, следует стабилизировать состояние пациентов, получающих альфа-адреноблокаторы, прежде чем начинать лечение силденафилом. Кроме того, следует рассмотреть возможность применения силденафила, начиная с дозы 25 мг.

## **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ
- одновременный прием препаратов, являющихся донаторами оксида азота (амилнитрит) или нитратов в любой форме
- одновременный прием со стимуляторами гуанилатциклазы (риоцигуат)
- тяжелая печеночная недостаточность
- наследственные дегенеративные заболевания сетчатки глаза (например, наследственный пигментный ретинит (у небольшого числа этих пациентов имеются наследственные нарушения функций фосфодиэстераз сетчатки))
- потеря зрения на один глаз вследствие передней неартериитной ишемической нейропатии зрительного нерва, вне зависимости от того, был ли этот эпизод связан с предшествующим применением ингибитора ФДЭ-5 или нет
- артериальная гипотензия (АД  $< 90/50$  мм рт. ст.)
- тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (например, тяжелая сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия)
- перенесенный в последние 6 месяцев инфаркт миокарда
- перенесенный в последние 6 месяцев инсульт

*С осторожностью:*

- анатомическая деформация полового члена (в том числе, ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони)
- заболевания, предрасполагающие к развитию приапизма (такие как серповидно - клеточная анемия (аномалия красных кровяных телец), множественная миелома (рак костного мозга) или лейкемия (рак клеток крови))
- проблемы со свертываемостью крови (гемофилия)
- заболевания, сопровождающиеся кровотечением
- обострения язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки
- одновременный прием с препаратами группы альфа-адреноблокаторов

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

**Побочные действия**

При применении силденафила зарегистрированы нежелательные эффекты, которые были классифицированы по частоте их проявления следующим образом: *очень часто* ( $\geq 1/10$ ), *часто* (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), *нечасто* (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ) и *редко* (от  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ).

*Очень часто*

- головная боль

*Часто*

- головокружение
- заложенность носа
- цветовые искажения зрения (хлоропсия, хроматопсия, цианопсия, эритропсия, ксантопсия), расстройство зрения, нечеткость зрения
- гиперемия, приливы
- диспепсия, тошнота

*Нечасто*

- ринит
- гиперчувствительность
- сонливость, гипестезия
- нарушения, связанные со слезотечением (сухость глаз, нарушение функции слезной железы, повышенное слезотечение), боль в глазу, фотофобия, фотопсия, гиперемия сосудов глаз, яркость зрительного восприятия, конъюнктивит
- пространственная дезориентация (вертиго), шум в ушах
- тахикардия, ощущение сердцебиения
- артериальная гипертензия, артериальная гипотензия
- носовое кровотечение, заложенность придаточных пазух носа
- боль в верхней части живота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рвота, сухость во рту
- сыпь
- миалгия, боль в конечностях
- гематурия
- боль в грудной клетке, повышенная утомляемость, чувство жара

*Редко*

- острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака, судорожный приступ\*, рецидив судорожного приступа\*, обморок
- передняя неартериитная ишемическая нейропатия зрительного нерва\*, окклюзия сосудов сетчатки\*, кровоизлияние в сетчатку, артериосклеротическая ретинопатия, заболевание сетчатки, глаукома, дефект поля зрения, диплопия, снижение остроты

- зрения, миопия, астигматизм, плавающие помутнения стекловидного тела, заболевание радужной оболочки, мидриаз, наличие в поле зрения радужных кружков, отек глаза, опухание глаза, расстройство зрения, конъюнктивальная гиперемия, раздражение глаза, необычное ощущение в глазу, отек век, изменение цвета склеры
- глухота
  - внезапная сердечная смерть\*, инфаркт миокарда, желудочковая аритмия\*, фибрилляция предсердий, нестабильная стенокардия
  - чувство стеснения в горле, отек носа, сухость слизистой носа
  - оральная гипестезия
  - синдром Стивенса-Джонсона\*, токсический эпидермальный некролиз\*
  - кровотечение из пениса, приапизм\*, гематоспермия, усиление эрекции
  - раздражительность

\*побочные действия, зарегистрированные только во время пострегистрационного наблюдения.

#### *Сообщение сведений о предполагаемых нежелательных реакциях*

Сообщение сведений о предполагаемых нежелательных реакциях, выявленных после регистрации лекарственного препарата, имеет большое значение. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения пользы и риска лекарственного препарата. Медицинских работников и пациентов просят сообщать о любых нежелательных реакциях по адресу, указанному в конце данной инструкции по медицинскому применению.

#### **Особые указания**

Для диагностики эректильной дисфункции и определения ее возможных первопричин следует изучить историю болезни и провести медицинский осмотр до рассмотрения возможностей фармакологического лечения.

#### *Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний*

Перед началом лечения эректильной дисфункции лечащему врачу следует оценить сердечно-сосудистый статус своих пациентов, поскольку существует определенная степень риска сердечных осложнений, связанных с сексуальной активностью.

Перед назначением силденафила врачам следует тщательно проверить вероятность нежелательных последствий сосудорасширяющего действия этого препарата на состояние пациентов с определенными основными заболеваниями, особенно в их сочетании с сексуальной активностью. К группе повышенной чувствительности к сосудорасширяющим средствам относятся пациенты с сужением выходного отдела левого желудочка (например, стенозом аортального клапана, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией), а также пациенты с редким синдромом множественной системной атрофии, проявляющейся в виде тяжелой степени нарушения автономного контроля артериального давления.

Силденафил усиливает гипотензивный эффект нитратов.

В ходе пострегистрационного периода были зарегистрированы случаи серьезных сердечно-сосудистых осложнений, включая инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию, внезапную сердечную смерть, желудочковую аритмию, цереброваскулярное кровотечение, транзиторную ишемическую атаку, артериальную гипертензию и артериальную гипотензию во время применения силденафила. Большинство, но не все, из этих пациентов имели предшествующие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Многие из этих явлений были зарегистрированы во время или вскоре после завершения полового акта, а также несколько явлений было зарегистрировано вскоре после приема силденафила без сексуальной активности. Нет возможности определить, были ли эти явления связаны непосредственно с приемом силденафила, с сексуальной активностью, с имеющимся сердечно-сосудистым заболеванием, с комбинацией этих

факторов или с другими факторами.

#### *Приапизм*

Лекарственные препараты для лечения эректильной дисфункции, в том числе силденафил, следует с осторожностью применять у пациентов с анатомической деформацией полового члена (такой как ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони), а также у пациентов с заболеваниями, предрасполагающими к развитию приапизма (такими как серповидно-клеточная анемия, множественная миелома или лейкемия).

В период пострегистрационного применения силденафила сообщались случаи пролонгированной эрекции и приапизма. В случае эрекции, продолжающейся более 4 часов, пациенту следует обратиться за срочной медицинской помощью. При отсутствии неотложного лечения приапизм может привести к повреждению тканей пениса и необратимой потере потенции.

#### *Применение совместно с другими средствами лечения нарушений эрекции*

Безопасность и эффективность препарата Максигра® совместно с другими ингибиторами ФДЭ5 или другими препаратами для лечения легочной артериальной гипертензии, содержащими силденафил (например, Ревацио) или другими средствами для лечения нарушений эрекции не изучалось, поэтому применение подобных комбинаций не рекомендуется.

#### *Влияние на зрение*

Были случаи нарушения зрения в связи с приемом силденафила и других ингибиторов ФДЭ-5, а именно редкого заболевания - передней неартериитной ишемической нейропатии зрительного нерва. В случае возникновения любых дефектов остроты зрения необходимо прекратить прием препарата Максигра® и обратиться к врачу.

#### *Одновременный прием с альфа-адреноблокаторами*

Рекомендуется с осторожностью применять силденафил у пациентов, принимающих препарат группы альфа-адреноблокаторов, поскольку их одновременное употребление может привести к симптоматической артериальной гипотензии у некоторых чувствительных пациентов. Вероятнее всего это может наблюдаться в течение 4 часов после приема силденафила. Для снижения риска развития постуральной артериальной гипотензии следует достигнуть состояния гемодинамической стабильности пациентов, получающих лечение альфа-адреноблокаторами, прежде чем начинать лечение силденафилом. Следует рассмотреть возможность применения силденафила, начиная с дозы 25 мг. Кроме того, врачам следует проинструктировать пациентов о действиях в случае возникновения симптомов постуральной гипотензии.

#### *Влияние на свертываемость крови*

Исследования *in vitro* с использованием тромбоцитов человека свидетельствуют, что силденафил усиливает антиагрегационный эффект нитропрусида натрия. Сведения о безопасности применения силденафила у пациентов с нарушениями свертываемости крови или активной пептической язвой отсутствуют, поэтому силденафил следует применять только после тщательной оценки соотношения польза/риск.

#### *Беременность и период лактации*

Максигра® не показана для применения у женщин.

Надлежащих и строго контролируемых исследований применения силденафила у беременных и кормящих грудью женщин не проводилось.

#### *Репродуктивная функция*

Влияние препарата на подвижность сперматозоидов или их морфологию после однократного перорального приема силденафила в дозе 100 мг обнаружено не было.

#### *Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Влияние силденафила на способность управлять автотранспортными средствами или работать с потенциально опасными механизмами не исследовалось.

Перед тем как управлять автотранспортными средствами или работать с механизмами

пациентам следует выяснить как их организм реагирует на прием препарата Максигра<sup>®</sup>, в связи с побочными действиями препарата, такими как головокружение и нарушение зрительного восприятия.

### **Передозировка**

Нежелательные реакции, зарегистрированные в исследованиях с однократным приемом препарата в дозе до 800 мг с участием добровольцев, были сопоставимы с теми, которые наблюдались при использовании более низких доз препарата, но частота их возникновения и тяжесть проявления были более высокими. Прием повышенных доз препарата Максигра<sup>®</sup> (200 мг) не приводит к повышению эффективности препарата, а только к увеличению частоты нежелательных реакций (головная боль, гиперемия, головокружение, диспепсия, заложенность носа и нарушение зрительного восприятия).

В случае передозировки следует принять стандартные симптоматические меры.

Гемодиализ не ускоряет клиренс силденафила, так как силденафил активно связывается с белками плазмы крови и не выводится с мочой.

### **Лекарственные взаимодействия**

*Влияние других лекарственных средств на силденафил*

*Исследования in vivo*

При одновременном приеме силденафила с ингибиторами CYP3A4 (такими как кетоконазол, эритромицин и циметидин) наблюдается снижение клиренса силденафила. Однако частота нежелательных явлений у этих пациентов не увеличилась. В случае, если терапия силденафилом проводится на фоне применения ингибиторов CYP3A4, начальную дозу силденафила следует снизить до 25 мг.

Одновременный прием ингибитора ВИЧ протеазы ритонавира, являющегося сильным ингибитором цитохрома P450, в равновесном состоянии (500 мг два раза в сутки) с силденафилом (в разовой дозе 100 мг) приводит к увеличению максимальной концентрации ( $C_{max}$ ) силденафила на 300% (4-кратно), а также к увеличению AUC силденафила в плазме крови на 1000% (11-кратно). Через 24 часа уровни силденафила в плазме крови составляют приблизительно 200 нг/мл по сравнению с приблизительно 5 нг/мл после приема только силденафила. Эти данные согласуются с выраженными эффектами ритонавира на широкий спектр субстратов цитохрома P450. Основываясь на выше указанных данных, одновременное применение силденафила с ритонавиром не рекомендуется.

Силденафил не влияет на фармакокинетику ритонавира.

Максимальная доза силденафила ни при каких обстоятельствах не должна превышать 25 мг в течение 48 часов.

Одновременный прием ингибитора ВИЧ протеазы саквинавира, являющегося ингибитором CYP3A4, в равновесном состоянии (1200 мг три раза в сутки) с силденафилом (в разовой дозе 100 мг) приводит к увеличению  $C_{max}$  силденафила на 140%, а также увеличению AUC силденафила на 210%. Силденафил не влияет на фармакокинетику саквинавира. Более сильные ингибиторы CYP3A4, такие как кетоконазол и итраконазол, имеют более выраженный эффект.

При однократном приеме силденафила в дозе 100 мг вместе с эритромицином, умеренным ингибитором CYP3A4, в равновесном состоянии (500 мг два раза в сутки в течение 5 дней), наблюдается увеличение системного воздействия силденафила на 182% (определяется по значению AUC).

Азитромицин (в дозе 500 мг в сутки в течение 3 дней) не влияет на показатели AUC,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , константу скорости элиминации или последующий период полувыведения силденафила или его основного циркулирующего метаболита.

Одновременное применение циметидина (800 мг), являющегося ингибитором цитохрома P450 и неспецифическим ингибитором CYP3A4 с силденафилом (в дозе 50 мг) у здоровых



добровольцев, вызывает увеличение концентраций силденафила в плазме крови на 56%. Грейпфрутовый сок является слабым ингибитором CYP3A4-опосредованного метаболизма в стенке кишечника и может вызывать умеренное повышение уровня силденафила в плазме крови.

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

Ингибиторы CYP2C9 (толбутамид, варфарин и фенитоин), ингибиторы CYP2D6 (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты), тиазидные и тиазидоподобные диуретики, петлевые и калийсберегающие диуретики, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), блокаторы кальциевых каналов, блокаторы бета-адренергических рецепторов и индукторы метаболической активности P450 (рифампицин, барбитураты) не влияют на фармакокинетику силденафила.

Одновременное применение антагониста эндотелина бозентана (умеренного индуктора CYP3A4, CYP2C9 и, вероятно, CYP2C19) в равновесном состоянии (125 мг два раза в сутки) с силденафилом в равновесном состоянии (80 мг три раза в сутки) приводит к снижению значений AUC и  $C_{max}$  для силденафила на 62,6% и 55,4% соответственно. Таким образом, полагают, что одновременное применение с сильными индукторами CYP3A4, такими как рифампицин, обуславливает более выраженное снижение концентраций силденафила в плазме крови.

Никорандил является гибридом активатора калиевых каналов и нитрата. За счет нитратного компонента он потенциально способен вступать в серьезные взаимодействия с силденафилом.

*Влияние силденафила на другие лекарственные средства*

*Исследования in vitro*

Данные о взаимодействии силденафила с неспецифическими ингибиторами фосфодиэстераз, такими как теофиллин или дипиридамол, отсутствуют.

*Исследования in vivo*

В соответствии с известным действием силденафила на сигнальный путь NO/цГМФ, силденафил приводит к усилению гипотензивного эффекта нитратов, а именно к значительному снижению артериального давления. Поэтому его одновременное применение с донаторами оксида азота (амилнитрит) или нитратами в любой форме противопоказано.

*Риоцигуат*

В клинических исследованиях риоцигуат усиливал гипотензивное действие ингибиторов ФДЭ-5. Данные о благоприятном клиническом эффекте при применении такой комбинации в изученной популяции отсутствовали. Одновременное применение риоцигуата с ингибиторами ФДЭ-5, в том числе с силденафилом, противопоказано.

Одновременное применение силденафила у пациентов, получающих лечение альфа-адреноблокаторами, может привести к возникновению симптоматической артериальной гипотензии у некоторых чувствительных пациентов. Наиболее вероятно, это может возникнуть в течение 4 часов после приема силденафила.

В ходе трех специальных исследований взаимодействия лекарственных препаратов альфа-адреноблокатор доксазозин (в дозе 4 мг и 8 мг) и силденафил (в дозе 25 мг, 50 мг или 100 мг) применяли одновременно у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), течение которой было стабилизировано с помощью терапии доксазозином. В этих исследуемых группах пациентов наблюдалось среднее дополнительное снижение артериального давления в положении лежа на спине на 7/7 мм рт. ст., 9/5 мм рт. ст. и 8/4 мм рт. ст., а среднее дополнительное снижение артериального давления в положении стоя составило 6/6 мм рт. ст., 11/4 мм рт. ст. и 4/5 мм рт. ст., соответственно. При одновременном применении силденафила и доксазозина у пациентов, стабилизированных при помощи терапии доксазозином,

сообщалось о редких случаях возникновения у пациентов симптоматической постуральной артериальной гипотензии. Эти сообщения также включали случаи головокружения и предобморочного состояния, но не обморока.

При одновременном применении силденафила (в дозе 50 мг) с толбутамидом (в дозе 250 мг) или варфарином (в дозе 40 мг), оба из которых метаболизируются CYP2C9, значительных взаимодействий не обнаружено.

Силденафил (в дозе 50 мг) не способствует увеличению времени кровотечения, вызванного приемом ацетилсалициловой кислоты (в дозе 150 мг).

Силденафил (в дозе 50 мг) не способствует усилению гипотензивного действия алкоголя у здоровых добровольцев при средних максимальных уровнях алкоголя в крови 80 мг/дл.

Объединение следующих классов антигипертензивных лекарственных препаратов: диуретики, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты ангиотензина II, антигипертензивные лекарственные средства (сосудорасширяющие и центрального действия), адренергические нейроблокаторы, блокаторы кальциевых каналов и блокаторы альфа-адренорецепторов - не выявило различий профиля побочных эффектов у пациентов, принимающих силденафил, по сравнению с пациентами, получающими плацебо. В специальных исследованиях взаимодействия лекарственных средств, в ходе которых силденафил (в дозе 100 мг) применялся одновременно с амлодипином у пациентов с артериальной гипертензией, дополнительное снижение систолического артериального давления в положении лежа на спине составляло 8 мм рт. ст. Соответствующее дополнительное снижение диастолического артериального давления в положении лежа на спине составляло 7 мм рт. ст. Эти дополнительные снижения артериального давления были схожими по величине с теми, которые наблюдались при использовании силденафила у здоровых добровольцев в качестве монотерапии.

Силденафил в равновесном состоянии (в дозе 100 мг) не влияет на фармакокинетику ингибиторов ВИЧ протеазы, саквинавира и ритонавира, оба из которых являются субстратами CYP3A4.

При одновременном применении с бозентаном силденафил в равновесном состоянии (80 мг три раза в сутки) вызывает повышение AUC и  $C_{max}$  бозентана (125 мг два раза в сутки) на 49,8% и 42%, соответственно у здоровых добровольцев мужского пола.

#### **Форма выпуска и упаковка**

По 1 или 4 таблетки помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 1 или 3 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

#### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

#### **Срок годности**

4 года

Не применять препарат после истечения срока годности.

#### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту

#### **Держатель регистрационного удостоверения**

«Химфарм» АО, Республика Казахстан

#### **Производитель/упаковщик**

Фармацевтический завод «Польфарма» АО  
ул. Пельплиньска 19, 83-200 Старогард Гданьски, Польша

**Наименование, адрес организации на территории Кыргызской Республики,  
принимающей претензии от потребителей по качеству лекарственного средства**

Представительство АО «Химфарм» в Кыргызской Республике

г. Бишкек 720001, ул. Токтогула 125/1 - Бизнес центр «Авангард», 6 этаж

Номер телефона +996312621251

Адрес электронной почты: [pvh-kg@santo.kz](mailto:pvh-kg@santo.kz)