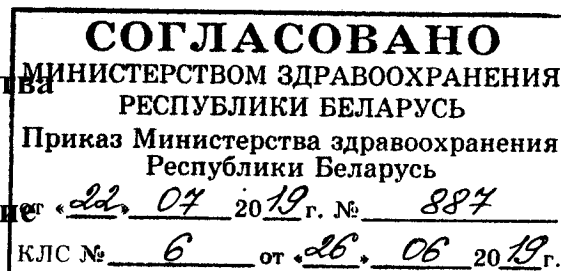


ИНСТРУКЦИЯ
(информация для пациентов)
по медицинскому применению лекарственного средства
В-КАР

Торговое название лекарственного средства
В-кар, V-care.

Международное непатентованное название
Sildenafil



Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Качественный и количественный состав

В-кар 50 мг

Каждая таблетка содержит:

действующее вещество - силденафил 50 мг (в виде силденафила цитрата);
вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза рН 101, магния стеарат, кроскармеллоза натрия, кремния диоксид коллоидный безводный, опадрай II синий: лактозы моногидрат, гипромеллоза, титана диоксид, полиэтиленгликоль/макрогол, FD&C синий №2/ алюминиевый лак на основе индигокармина E132, FD&C синий №2/ алюминиевый лак на основе синего блестящего E133, железа оксид черный E125.

В-кар 100 мг

Каждая таблетка содержит:

действующее вещество - силденафил 100 мг (в виде силденафила цитрата);
вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза рН 101, магния стеарат, кроскармеллоза натрия, кремния диоксид коллоидный безводный, опадрай II синий: лактозы моногидрат, гипромеллоза, титана диоксид, полиэтиленгликоль/макрогол, FD&C синий №2/ алюминиевый лак на основе индигокармина E132, FD&C синий №2/ алюминиевый лак на основе синего блестящего E133, железа оксид черный E125.

Краткая характеристика готовой лекарственной формы

В-кар 50 мг

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, треугольной формы, голубого цвета.

В-кар 100 мг

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в форме ромба, голубого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Средства, применяемые при эректильной дисфункции.

Код АТХ: G04BE03

21.08.18

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Фармакологические свойства

При сексуальном возбуждении происходит ингибирование фосфодиэстеразы типа 5 силденафилом, повышается уровень цГМФ, что приводит к расслаблению гладких мышц и повышению кровотока в половом члене.

Применение силденафила неэффективно при отсутствии сексуальной активности.

Фармакодинамические свойства

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.

Фармакокинетические свойства

Всасывание

21.08.18



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

21.08.18



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 равен 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 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

Нарушение эрекции, характеризующееся неспособностью к достижению, или сохранению эрекции полового члена, достаточной для проведения удовлетворительного полового акта.

Препарат эффективен только при наличии сексуальной стимуляции.

Способ применения и дозы

Таблетки лекарственного средства В-кар принимают внутрь.

Применение у взрослых пациентов

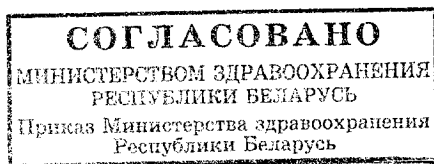
Для большинства пациентов рекомендуемая доза составляет 50 мг, применяется за 1 час до полового акта. В зависимости от эффективности и переносимости препарата, доза может быть увеличена до максимальной рекомендуемой дозы 100 мг или уменьшена до 25 мг. Максимальная рекомендуемая частота применения - один 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.

21.08.18



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

В-кар не показан для применения у пациентов моложе 18 лет.

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 ($\geq 1/10\ 000$); частота неизвестна (невозможно определить исходя из имеющихся данных).

Со стороны нервной системы:

очень часто - головная боль;

часто - головокружение;

нечасто - сонливость, гипестезия;

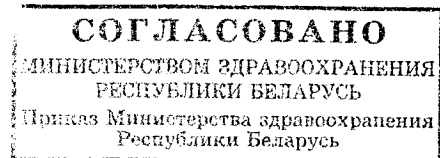
редко - острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака, судороги, рецидив судорог, обморок.

Со стороны органа зрения:

часто - нарушение восприятия цвета (хлоропсия, хроматопсия, цианопсия, эритропсия, ксантопсия), нарушение зрения, нечеткость зрения;

нечасто - нарушения слезоотделения (сухость глаз, нарушение слезоотделения

21.08.18



и повышенное слезоотделение), боль в области глаза, фотофобия, фотопсия, гиперемия глаз, яркость зрительного восприятия, конъюнктивит;

редко - передняя ишемическая нейропатия зрительного нерва, не обусловленная ангиитом, окклюзия сосудов сетчатки, кровоизлияние в сетчатку глаза, ангиосклеротическая ретинопатия, поражение сетчатки, глаукома, дефект поля зрения, диплопия, снижение остроты зрения, миопия, астигматизм, плавающие помутнения стекловидного тела, поражение радужной оболочки, миозия, 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.

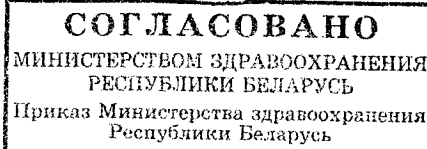
Со стороны почек и мочевыводящих путей:

нечасто - гематурия.

Со стороны половых органов и молочной железы:

редко - кровотечение из полового члена, приапизм, гематоспермия, повышенная эрекция.

21.08.18



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.

Противопоказания

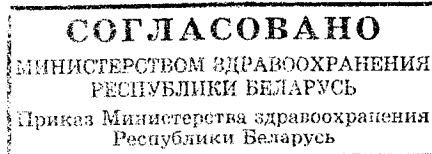
- повышенная чувствительность к любому компоненту препарата.
- препарат противопоказан к применению у больных, получающих постоянно или с перерывами донаторы оксида азота, органические нитраты или нитраты в любых формах, т.к. силденафил усиливает гипотензивное действие нитратов.
- средства для лечения эректильной дисфункции, в том числе силденафил, не должны использоваться у мужчин, которым не рекомендуется сексуальная активность (например, пациенты с тяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы, такими как нестабильная стенокардия или тяжелая сердечная недостаточность).
- силденафил противопоказан больным с потерей зрения на один глаз, связанной с передней ишемической оптической невропатией не связанной с артериитом, независимо от того, был ли этот эпизод связан с предыдущими приемом ингибитора ФДЭ-5 (см. раздел «Меры предосторожности»).
- безопасность силденафила не изучалась в следующих подгруппах пациентов и поэтому его использование противопоказано: тяжелая печеночная недостаточность, артериальная гипотензия (артериальное давление <90/50 мм рт. ст.), недавно перенесенный инсульт или инфаркт миокарда, установленный диагноз наследственного дегенеративного заболевания сетчатки, например пигментный ретинит (у части этих пациентов наблюдаются генетические нарушения фосфодиэстеразы сетчатки).

С осторожностью препарат следует применять при:

- анатомической деформации полового члена (в том числе ангуляции, кавернозном фиброзе или болезни Пейрони);
- заболеваниях, предрасполагающих к развитию приапизма (таких как серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкоз, тромбоцитемия);
- заболеваниях, сопровождающихся кровотечением, обострении язвенной болезни, сердечной недостаточности;
- перенесенной в последние 6 месяцев жизнеугрожающей аритмии, артериальной гипертензии (артериальное давление (АД) > 170/100 мм рт. ст.).

Меры предосторожности

21.08.18



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

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

Сексуальная активность представляет определенный риск при наличии заболеваний сердца, поэтому перед началом любой терапии по поводу нарушений эрекции врач может посчитать нужным провести обследование сердечно-сосудистой системы пациента.

Силденафил оказывает вазодилатирующее действие, приводящее к небольшому транзиторному снижению артериального давления. До назначения силденафила 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 пациентов с затруднением оттока из левого желудочка (например, при стенозе аорты, гипертрофической обструктивной кардиомиопатии), а также с редко встречающимся синдромом множественной системной атрофии, проявляющимся тяжелым нарушением регуляции артериального давления со стороны вегетативной нервной системы.

В-кар усиливает гипотензивный эффект нитратов.

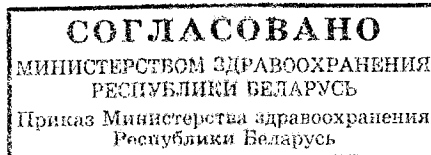
В период пострегистрационного наблюдения были зарегистрированы случаи серьезных сердечно-сосудистых осложнений (в т.ч. инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, внезапной коронарной смерти, желудочковой аритмии, геморрагического инсульта, транзиторной ишемической атаки, артериальной гипертензии и гипотензии), которые имели временную связь с применением В-кар. 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

Препараты 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

21.08.18



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 препаратами 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

Были получены спонтанные сообщения о случаях нарушения зрения при приеме силденафила и других ингибиторов ФДЭ-5. В спонтанных отчетах и наблюдательном исследовании были отмечены случаи редкого заболевания - передней ишемической нейропатии зрительного нерва, не связанной с артериитом (NAION, non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy), которые имели связь с приемом силденафила и других ингибиторов ФДЭ-5. Пациентов необходимо предупредить о том, что в случае внезапного нарушения зрения следует прекратить прием лекарственного средства и немедленно обратиться к врачу.

Совместный прием с ритонавиром

Совместное применение силденафила и ритонавира не рекомендуется.

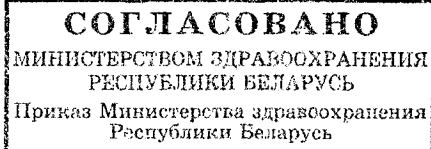
Совместный прием с альфа-адреноблокаторами

Поскольку совместное применение силденафила и альфа-адреноблокаторов может привести к развитию симптоматической гипотензии у отдельных чувствительных пациентов, следует с осторожностью назначать силденафил пациентам, принимающим альфа-адреноблокаторы. Развитие данного состояния вероятнее всего может наблюдаться в течение 4 часов после приема дозы силденафила. С целью минимизации риска развития ортостатической гипотензии терапию силденафилом можно начинать только у гемодинамически стабильных пациентов, применяющих блокаторы альфа-адренорецепторов. Следует также рассмотреть вопрос о применении силденафила в начальной дозе 25 мг. Кроме того, врачам необходимо информировать пациентов о том, какие действия следует предпринять в случае появления симптомов ортостатической гипотензии.

Влияние на свертываемость крови

В исследованиях на тромбоцитах человека *in vitro* было показано, что силденафил потенцирует антиагрегантное действие нитропруссид натрия. Сведения о безопасности применения силденафила у пациентов с

21.08.18



нарушениями свертываемости крови или острой пептической язвой отсутствуют, поэтому применение силденафила пациентами этой группы возможно лишь после тщательной оценки соотношения польза/риск.

Вспомогательные вещества

В связи с содержанием лактозы лекарственное средство не рекомендуется пациентам с врожденной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или мальабсорбцией глюкозы-галактозы.

Применение при беременности и лактации

В-кар не предназначен для применения у женщин.

Фертильность

Однократный прием препарата В-кар внутрь в дозе 100 мг у здоровых добровольцев не сопровождался изменением подвижности или морфологии сперматозоидов.

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.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и пищевыми продуктами

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,

21.08.18



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 1 000 % (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

21.08.18

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

диуретики, петлевые и калийсберегающие диуретики, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы кальциевых каналов, антагонисты Р- адренорецепторов или индукторы метаболизма СYP450 (такие как рифампицин, барбитураты) не влияют на фармакокинетику силденафила.

В исследовании с участием здоровых мужчин-добровольцев совместное применение антагониста эндотелина, бозентана (умеренный индуктор изоферментов СYP3A4, СYP2C9 и, возможно, СYP2C19) 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 СYP3A4, таких как рифампицин вызовет еще большее снижение концентрации силденафила в плазме крови.

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

Влияние силденафила на другие лекарственные средства

Исследования *in vitro*

Силденафил является слабым ингибитором изоферментов цитохрома P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 (1C50150 мкМ). При достижении пиковой концентрации силденафила в плазме около 1 мкмоль при применении рекомендуемых доз маловероятно, чтобы силденафил изменял клиренс субстратов данных изоферментов.

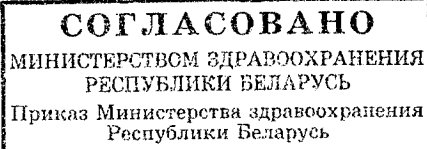
Сведения о взаимодействии силденафила и неспецифических ингибиторов фосфодиэстеразы, таких как теofilлин и дипиридамол, отсутствуют.

Исследования *in vivo*

В соответствии с известным воздействием на сигнальный каскад NO/цГМФ, силденафил 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 силденафил, противопоказано. Одновременное применение силденафила пациентами, принимающими альфа-адреноблокаторы, может привести к симптоматической гипотензии у отдельных предрасположенных пациентов. Вероятнее всего развитие данного состояния произойдет в течение 4 часов после приема дозы силденафила. В трех специальных исследованиях взаимодействия лекарств пациентам с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ВРН,

21.08.18



benign prostatic hyperplasia) со стабильным состоянием при терапии доксазозином одновременно назначались альфа-адреноблокатор доксазозин (4 мг и 8 мг) и силденафил (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 силденафил 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 силденафила (50 мг) с толбутамидом (250 мг) или варфарином (40 мг) - лекарственными средствами, которые метаболизируются CYP2C9, не выявлено.

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

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

У пациентов, применявших силденафил, не было отмечено отличий профиля безопасности по сравнению с плацебо при одновременном применении таких классов антигипертензивных лекарственных средств: диуретики, (3-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 силденафил (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 было схоже с таковым, наблюдаемым в группе здоровых добровольцев при применении только силденафила.

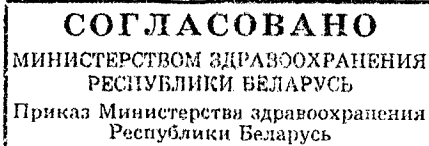
Силденафил (100 мг) не влияет на фармакокинетику равновесной концентрации саквинавира и ритонавира, ингибиторов протеазы ВИЧ, являющихся субстратами изофермента CYP3A4.

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.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Влияние силденафила на способность к вождению автотранспорта и

21.08.18



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 после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают из аптек по рецепту.

Упаковка

Таблетки 50 мг:

По 2 таблетки в контурной ячейковой упаковке из алюминиевой фольги и ПВХ вместе с инструкцией по медицинскому применению упакованы в картонную пачку.

По 4 таблетки в контурной ячейковой упаковке из алюминиевой фольги и ПВХ вместе с инструкцией по медицинскому применению упакованы в картонную пачку.

Таблетки 100 мг:

По 2 таблетки в контурной ячейковой упаковке из алюминиевой фольги и ПВХ вместе с инструкцией по медицинскому применению упакованы по 1 или 2 контурные упаковки в картонную пачку.

20 таблеток в банке из ПЭВП, упакованы вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку.

Информация о производителе

Фармакар ПЛС, Палестина для Фармакар Инт. Ко./Германо-Палестинское Совместное предприятие

Палестина, Иерусалим, п/о, а/я 51621.

Представительство компании «Фармакар ПЛС» в Республике Беларусь: г.Минск, 220020 а/я 7.

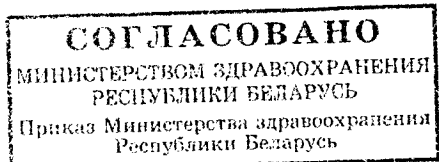
e-mail: pharmacare@pharmacare.by

Сайт: www.pharmacare.by

Упаковано: ООО «Ламира-Фармакар», Республика Беларусь

222215, Минская область, Смолевичский район, Озерицко-Слободской с/с, 10Б вблизи аг. Слобода, комната 55.

21.08.18



Тел/факс: +375(1776)44906

E-mail: info@lphc.by