



Министерство здравоохранения
Российской Федерации

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)**

РУКОВОДИТЕЛЬ

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109074

Телефон: (499) 578 02 30; (495) 698 15 74

23.06.2016 № 0111-1235/16

На № _____ от _____

О новых данных по безопасности
лекарственного препарата Максигра



Субъекты обращения
лекарственных средств

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения в рамках исполнения государственной функции по мониторингу безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, доводит до сведения специалистов в области здравоохранения письмо АО «Акрихин» о новых данных по безопасности лекарственного препарата «Максигра, таблетки покрытые пленочной оболочкой, 25 мг, 50 мг, 100 мг», производства Фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша (регистрационное удостоверение ЛП-000529 от 13.05.2016).

Приложение: на 12 л. в 1 экз.

М.А. Мурашко

31/05/2016 № 151/05

на № _____ от _____

Информационное письмо о новых данных по безопасности лекарственного препарата Максигра таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг, 50 мг, 100 мг.

Уважаемые специалисты здравоохранения!

Компания АО «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» выражает вам свое почтение и информирует о новых данных по безопасности лекарственного препарата Максигра таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг, 50 мг, 100 мг, производства Фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша, внесенных в регистрационное досье на основании Решения Министерства Здравоохранения Российской Федерации о продлении регистрации от 13.05.2016.

Сведения об изменениях, внесенных в инструкцию по применению лекарственного препарата Максигра, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг, 50 мг, 100 мг, представлены в таблице ниже и выделены жирным шрифтом.

Старая редакция	Новая редакция
<p>Показания к применению Нарушения эрекции различной этиологии (органические, психогенные, смешанные), характеризующиеся неспособностью к достижению или сохранению эрекции полового члена, достаточной для удовлетворительного полового акта.</p>	<p>Показания к применению Лечение эректильной дисфункции, характеризующейся неспособностью к достижению или сохранению эрекции полового члена, достижению или сохранению эрекции полового члена, достаточной для удовлетворительного полового акта. Препарат эффективен только при сексуальной стимуляции.</p>
<p>Противопоказания Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; Одновременный прием донаторов оксида азота или нитратов в любых формах.</p>	<p>Противопоказания Повышенная чувствительность к силденафилу или к любому другому компоненту препарата. Применение у пациентов, получающих постоянно или с перерывами донаторы оксида азота, органические нитраты или нитриты в любых формах, поскольку силденафил усиливает гипотензивное действие нитратов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); Безопасность и эффективность силденафила при совместном применении с другими средствами лечения нарушений эрекции не</p>

Старая редакция	Новая редакция
	<p>изучались, поэтому применение подобных комбинаций не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»).</p> <p>По зарегистрированному показанию силденафил не предназначен для применения у детей до 18 лет.</p> <p>По зарегистрированному показанию силденафил не предназначен для применения у женщин.</p>
<p>С осторожностью 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 кровоточивостью, при обострении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, наследственном пигментном ретините, сердечной недостаточности, нестабильной стенокардии, перенесенном в последние 6 месяцев 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.).</p>	<p>С осторожностью Анатомическая деформация полового члена (в т.ч. при ангуляции, кавернозном фиброзе или болезни Пейрони) (см. раздел «Особые указания»).</p> <p>Заболевания, предрасполагающие к развитию приапизма (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкоз, тромбоцитопения) (см. раздел «Особые указания»).</p> <p>Пациенты с эпизодами развития передней ишемической невропатии зрительного нерва невоспалительного генеза в анамнезе.</p> <p>Заболевания, сопровождающиеся кровотечением.</p> <p>Обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.</p> <p>Наследственный пигментный ретинит (см. раздел «Особые указания»)</p> <p>Сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, перенесенные в последние 6 месяцев инфаркт миокарда, инсульт или жизнеугрожающие аритмии, артериальная гипертензия (АД > 170/100 мм рт. ст.) или гипотония (АД < 90/50 мм рт. ст.) (см. раздел «Особые указания»).</p> <p>Одновременный прием альфа-адреноблокаторов.</p>
<p>Применение при беременности и в период лактации Силденафил не предназначен для применения у женщин.</p>	<p>Применение при беременности и в период грудного вскармливания Силденафил не предназначен для применения у женщин.</p>
<p>Способ применения и дозы Внутрь, примерно за 1 ч до планируемой сексуальной активности. Максимальная рекомендуемая кратность применения один раз в сутки. Разовая доза для взрослых - 50 мг 1 раз в сутки. С учетом эффективности и переносимости доза может быть увеличена</p>	<p>Способ применения и дозы Внутрь, примерно за 1 ч до планируемой сексуальной активности. Максимальная рекомендуемая кратность применения – один раз в сутки. Разовая доза для взрослых – 50 мг 1 раз в сутки. С учетом эффективности и переносимости доза может быть увеличена</p>

<p>до 100 мг или снижена до 25 мг. Максимальная разовая доза - 100 мг.</p> <p>При приеме силденафила совместно с жирной пищей начало его действия может быть отсрочено по сравнению с приемом натошак.</p> <p><i>Применение у пациентов пожилого возраста</i></p> <p>У пожилых пациентов коррекции дозы не требуется.</p> <p><i>Применение у пациентов с нарушением функции почек</i></p> <p>При почечной недостаточности тяжелой степени (КК <30 мл/мин) дозу снижают до 25 мг. С учетом эффективности и переносимости доза может быть повышена до 50 мг и 100 мг.</p> <p><i>Применение у пациентов с нарушением функции печени</i></p> <p>При нарушениях функции печени дозу препарата следует снизить до 25 мг. С учетом эффективности и переносимости доза может быть повышена до 50 мг и 100 мг.</p> <p><i>Применение у пациентов, получающих другие лекарственные препараты</i></p> <p>За исключением ритонавира, с которым совместное введение силденафила не рекомендуется, у пациентов, получающих сопутствующее лечение ингибиторами СУРЗА4, начальная доза должна составлять 25 мг.</p> <p>Чтобы свести к минимуму возможность развития ортостатической гипотензии у пациентов, принимающих альфа-блокаторы, лечение силденафилом следует начинать после стабилизации гемодинамики у этих пациентов. Кроме того, следует рассмотреть целесообразность назначения силденафила в начальной дозе 25 мг.</p>	<p>до 100 мг или снижена до 25 мг. Максимальная разовая доза – 100 мг.</p> <p>При приеме силденафила совместно с жирной пищей начало его действия может быть отсрочено по сравнению с приемом натошак.</p> <p><i>Применение у пациентов пожилого возраста</i></p> <p>У пожилых пациентов коррекции дозы не требуется.</p> <p><i>Применение у пациентов с нарушением функции почек</i></p> <p>При почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести (КК 30-80 мл/мин) коррективка дозы не требуется, при почечной недостаточности тяжелой степени тяжести (КК < 30 мл/мин) дозу силденафила следует снизить до 25 мг.</p> <p>С учетом эффективности и переносимости доза может быть повышена до 50 мг и 100 мг.</p> <p><i>Применение у пациентов с нарушением функции печени</i></p> <p>При нарушениях функции печени дозу препарата следует снизить до 25 мг. С учетом эффективности и переносимости доза может быть повышена до 50 мг и 100 мг.</p> <p><i>Применение у пациентов, получающих другие лекарственные препараты</i></p> <p>За исключением ритонавира, с которым совместное введение силденафила не рекомендуется, у пациентов, получающих сопутствующее лечение ингибиторами изофермента СУРЗА4, начальная доза должна составлять 25 мг.</p> <p>Чтобы свести к минимуму возможность развития ортостатической гипотензии у пациентов, принимающих альфа-адреноблокаторы, лечение силденафилом следует начинать после стабилизации гемодинамики у этих пациентов. Кроме того, следует рассмотреть целесообразность назначения силденафила в начальной дозе 25 мг.</p>
<p>Побочное действие</p> <p>Указанные ниже побочные эффекты даются в соответствии со следующими градациями частоты их возникновения: очень часто (> 1/10); часто (> 1/100, < 1/10); иногда (> 1/1 000, < 1/100); редко (> 1/10</p>	<p>Побочное действие</p> <p>Частота побочных эффектов приведена в соответствии со следующей классификацией: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100, < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000, < 1/100$), редко ($\geq 1/10000, < 1/1000$), очень</p>

000, < 1/1 000). В рамках каждой частоты встречаемости нежелательные явления указаны в последовательности согласно уменьшению их тяжести. Побочные эффекты, зарегистрированные в постмаркетинговом периоде, в связи с отсутствием точных данных об их частоте, отмечены как «неизвестно».

Со стороны нервной системы. Очень часто: головная боль. Часто: головокружение. Иногда: сонливость, гипестезия. Редко: острое нарушение мозгового кровообращения, обморок. Неизвестно: транзиторная ишемическая атака, судороги, повторные судороги.

Со стороны сердечно-сосудистой системы. Часто: приливы крови к лицу. Иногда: сердцебиение, тахикардия. Редко: гипертензия, гипотензия, инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий. Неизвестно: желудочковая аритмия, нестабильная стенокардия, внезапная сердечная смерть.

Со стороны органов зрения. Часто: нарушения зрения, изменение восприятия цвета. Иногда: нарушения со стороны конъюнктивы, нарушения слезоотделения, другие нарушения со стороны глаз. Неизвестно: передняя ишемическая нейропатия зрительного нерва, невоспалительного генеза (NAION), окклюзия сосудов сетчатки, дефект полей зрения.

Со стороны дыхательной системы. Часто: заложенность носа. Редко: носовое кровотечение.

Со стороны желудочно-кишечного тракта. Часто: диспепсия. Иногда: рвота, тошнота, сухость во рту.

Со стороны органов слуха. Иногда: головокружение, звон в ушах. Редко: глухота.

Со стороны кожных покровов и подкожной клетчатки. Иногда: кожная сыпь.

Со стороны иммунной системы. Редко: реакции гиперчувствительности.

Заболевания опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани. Иногда: миалгия.

Со стороны половой системы. Неизвестно: приапизм, длительная эрекция.

редко (<1/10000), частота неизвестна (по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным).

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – реакция гиперчувствительности.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; часто – головокружение; **нечасто** – гипестезия, сонливость; редко – **инсульт**, обморок; **частота неизвестна** – **внутричерепное кровоизлияние**, транзиторная ишемическая атака, судороги, **в т.ч. рецидивирующие.**

Нарушения со стороны органа зрения: часто – нарушение зрения, изменение восприятия цвета; **нечасто** – **конъюнктивит**, нарушение слезоотделения, **боль в глазах**, **фотофобия**, **фотопсия**, **покраснение глаз/ инъекции склер**, **изменение яркости световосприятия**; частота неизвестна – передняя ишемическая нейропатия зрительного нерва невоспалительного генеза (NAION), окклюзия сосудов сетчатки, дефекты полей зрения.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: **нечасто** – вертиго, шум в ушах; редко – глухота.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – «**приливы**» крови к лицу; нечасто – **ощущение сердцебиения**, тахикардия; редко – **артериальная гипертензия**, **артериальная гипотензия**, инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий; частота неизвестна – желудочковая аритмия, нестабильная стенокардия, внезапная сердечная смерть.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – заложенность носа; редко – носовое кровотечение.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – диспепсия; **нечасто** – рвота, тошнота, сухость во рту.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: **частота неизвестна** – **гепатотоксичность (поражение печени и повышение уровня**

<p><i>Общие.</i> Редко: боль в грудной клетке, утомляемость.</p>	<p>трансаминаз). <i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:</i> нечасто – кожная сыпь, частота неизвестна – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз. <i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:</i> нечасто – миалгия. <i>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:</i> нечасто – гематоспермия, кровотечение из полового члена; частота неизвестна – приапизм, длительная эрекция. <i>Общие расстройства и нарушения в месте введения:</i> редко – боль в грудной клетке, утомляемость.</p>
<p>Передозировка При однократном приеме препарата в дозе до 800 мг в исследованиях на здоровых добровольцах нежелательные явления были сопоставимы с таковыми при приеме силденафила в более низких дозах, но их частота и тяжесть возрастали. Дозы 200 мг не приводили к повышению эффективности, однако повышалась частота нежелательных явлений (головная боль, приливы крови к лицу, головокружение, диспепсия, заложенность носа, нарушение зрения). <i>Лечение:</i> симптоматическое. Не выводится при гемодиализе.</p>	<p>Передозировка При однократном приеме препарата в дозе до 800 мг в исследованиях на здоровых добровольцах нежелательные явления были сопоставимы с таковыми при приеме силденафила в более низких дозах, но их частота и тяжесть возрастали. Применение силденафила в дозе 200 мг не приводило к повышению эффективности, однако повышалась частота нежелательных явлений (головная боль, «приливы» крови к лицу, головокружение, диспепсия, заложенность носа, нарушение зрения). <i>Лечение:</i> симптоматическое. Не выводится при гемодиализе.</p>
<p>Взаимодействие с другими лекарственными средствами <i>Влияние других лекарственных средств на метаболизм силденафила</i> Метаболизм силденафила происходит, в основном, в печени под действием изоферментов CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (второстепенный путь), поэтому ингибиторы этих изоферментов могут снижать клиренс силденафила. При совместном применении с ингибиторами CYP3A4 (таких, как кетоконазол, эритромицин, циметидин) отмечено снижение клиренса силденафила. Однократный прием силденафила в дозе 100 мг совместно с эритромицином, специфическим ингибитором CYP3A4 (в дозе по 500 мг 2 раза в сутки в течение 5</p>	<p>Взаимодействие с другими лекарственными средствами <i>Влияние других лекарственных средств на метаболизм силденафила</i> Метаболизм силденафила происходит, в основном, в печени под действием изоферментов CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (второстепенный путь), поэтому ингибиторы этих изоферментов могут снижать клиренс силденафила. При совместном применении с ингибиторами изофермента CYP3A4 (таких, как кетоконазол, эритромицин, циметидин) отмечено снижение клиренса силденафила. Однократный прием силденафила в дозе 100 мг совместно с эритромицином, специфическим ингибитором</p>

дней), в условиях равновесной концентрации эритромицина приводит к увеличению AUC силденафила на 182%.

Циметидин (800 мг), являющийся ингибитором цитохрома P450 и неспецифическим ингибитором CYP3A4, при совместном применении с силденафилом (50 мг) у здоровых добровольцев вызывал повышение концентрации силденафила в плазме на 56%.

Одновременное применение силденафила (однократно в дозе 100 мг) и ингибитора ВИЧ-протеазы ритонавира (по 500 мг 2 раза в сутки), являющегося мощным ингибитором цитохрома P450, в условиях равновесных концентраций ритонавира в крови приводило к увеличению C_{max} силденафила на 300 % (в 4 раза), а AUC силденафила – на 1000% (11-кратно). Через 24 часа уровень силденафила в плазме крови составлял приблизительно 200 нг/мл по сравнению с приблизительно 5 нг/мл при применении одного силденафила. Одновременное применение силденафила (однократно в дозе 100 мг) и ингибитора ВИЧ-протеазы саквинавира, являющегося ингибитором CYP3A4, в условиях равновесной концентрации (в дозе 1200 мг 3 раза в сутки) приводило к повышению C_{max} силденафила на 140%, а AUC силденафила - на 210%. Силденафил не оказывал влияния на фармакокинетику саквинавира.

Более сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как кетоконазол и итраконазол, могут вызывать более выраженные изменения фармакокинетики силденафила. Ингибиторы CYP2C9 (такие как толбутамид, варфарин, фенитоин), ингибиторы CYP2D (например, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты), тиазиды и тиазидоподобные диуретики, петлевые и калийсберегающие диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, бета-блокаторы, антагонисты кальция и индукторы метаболизма CYP450 (например, рифампицин, барбитураты) не оказывают влияния на фармакокинетику силденафила.

изофермента CYP3A4 (в дозе по 500 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней), в условиях равновесной

концентрации

эритромицина приводит к увеличению AUC силденафила на 182%.

Циметидин (800 мг), являющийся ингибитором цитохрома P450 и неспецифическим ингибитором **изофермента CYP3A4**, при совместном применении с силденафилом (50 мг) у здоровых добровольцев вызывал повышение **концентрации** силденафила в плазме на 56%.

Одновременное применение силденафила (однократно в дозе 100 мг) и ингибитора ВИЧ-протеазы ритонавира (по 500 мг 2 раза в сутки), являющегося мощным ингибитором цитохрома P450, в условиях равновесных концентраций ритонавира в крови приводило к увеличению C_{max} силденафила на 300% (в 4 раза), а AUC силденафила – на 1000% (11-кратно). Через 24 часа концентрация силденафила в плазме крови составлял приблизительно 200 нг/мл по сравнению с приблизительно 5 нг/мл при применении одного силденафила.

Одновременное применение силденафила (однократно в дозе 100 мг) и ингибитора ВИЧ-протеазы саквинавира, являющегося ингибитором **изофермента CYP3A4**, в условиях равновесной **концентрации** (в дозе 1200 мг 3 раза в сутки) приводило к повышению C_{max} силденафила на 140%, а AUC силденафила – на 210%. Силденафил не оказывал влияния на фармакокинетику саквинавира.

Более сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как кетоконазол и итраконазол, могут вызывать более выраженные изменения фармакокинетики силденафила.

Ингибиторы CYP2C9 (такие как толбутамид, варфарин, фенитоин), ингибиторы **CYP2D6** (например, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты), тиазиды и тиазидоподобные диуретики, «петлевые» и калийсберегающие диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, **бета-адреноблокаторы**,

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

У здоровых добровольцев мужского пола одновременный прием азитромицина (500 мг в сутки 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. Грейпфрутовый сок является слабым ингибитором метаболизма изофермента CYP3A4 в стенке желудочно-кишечного тракта и может вызывать умеренное повышение уровня силденафила в плазме крови.

Влияние силденафила на другие лекарственные средства

Силденафил является слабым ингибитором изоферментов системы цитохрома P450 - 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 (ИК50150 мкмоль). Маловероятно, что силденафил может повлиять на клиренс субстратов этих изоферментов.

Силденафил усиливает гипотензивное действие нитратов, поэтому его совместное применение с донаторами оксида азота или нитратами в любых формах противопоказано. У отдельных

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

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 артериального давления 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 ортостатической гипотензии, проявлявшейся в виде головокружений (без обморока).

Признаков существенного взаимодействия силденафила (50 мг) при совместном

антагонисты кальция и индукторы метаболизма CYP450 (например, рифампицин, барбитураты) не оказывают влияния на фармакокинетику силденафила.

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

У здоровых добровольцев мужского пола одновременный прием азитромицина (500 мг в сутки 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.

Грейпфрутовый сок является слабым ингибитором метаболизма изофермента CYP3A4 в стенке желудочно-кишечного тракта и может вызывать умеренное повышение концентрации силденафила в плазме крови.

Влияние силденафила на другие лекарственные средства

Силденафил является слабым ингибитором изоферментов системы цитохрома P450 - 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 (ИК50150 мкмоль). Маловероятно, что силденафил может повлиять на клиренс субстратов этих изоферментов.

Силденафил усиливает гипотензивное действие нитратов, поэтому его совместное применение с донаторами оксида азота или нитратами в любых формах противопоказано.

У отдельных чувствительных пациентов, получающих альфа-адреноблокаторы, одновременное применение силденафила может привести к симптоматической гипотензии. 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

артериального давления 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

<p>применении с толбутамидом (250 мг) или варфарином (40 мг), которые метаболизируются CYP2C9, не выявлено. Силденафил (100 мг) не оказывал влияния на фармакокинетические параметры ингибиторов ВИЧ-протеазы в равновесном состоянии, такие как саквинавир и ритонавир, одновременно являющиеся субстратами CYP3A4.</p> <p>Силденафил (50 мг) не вызывал дополнительного увеличения времени кровотечения, вызванного приемом ацетилсалициловой кислоты (150 мг).</p> <p>Силденафил (50 мг) не усиливал гипотензивное действие алкоголя у здоровых добровольцев при максимальном уровне алкоголя в крови в среднем 80 мг/дл.</p> <p>У больных с артериальной гипертензией признаков взаимодействия силденафила (100 мг) с амлодипином не выявлено. Среднее дополнительное снижение артериального давления в положении лежа составляет: систолического - на 8 мм рт.ст., диастолического на 7 мм рт.ст.</p> <p>Применение силденафила в сочетании с антигипертензивными препаратами не приводит к возникновению дополнительных побочных эффектов.</p>	<p>таких пациентов симптоматической ортостатической гипотензии, проявлявшейся в виде головокружений (без обморока).</p> <p>Признаков существенного взаимодействия силденафила (50 мг) при совместном применении с толбутамидом (250 мг) или варфарином (40 мг), которые метаболизируются CYP2C9, не выявлено. Силденафил (100 мг) не оказывал влияния на фармакокинетические параметры ингибиторов ВИЧ-протеазы в равновесном состоянии, такие как саквинавир и ритонавир, одновременно являющиеся субстратами CYP3A4.</p> <p>Силденафил (50 мг) не вызывал дополнительного увеличения времени кровотечения, вызванного приемом ацетилсалициловой кислоты (150 мг).</p> <p>Силденафил (50 мг) не усиливал гипотензивное действие алкоголя у здоровых добровольцев при максимальной концентрации алкоголя в крови в среднем 80 мг/дл.</p> <p>У больных с артериальной гипертензией признаков взаимодействия силденафила (100 мг) с амлодипином не выявлено. Среднее дополнительное снижение артериального давления в положении лежа составляет: систолического – на 8 мм рт.ст., диастолического – на 7 мм рт.ст.</p> <p>Применение силденафила в сочетании с гипотензивными препаратами не приводит к возникновению дополнительных побочных эффектов.</p>
<p>Особые указания</p> <p>Перед назначением лечения необходимо собрать медицинский анамнез и провести физикальное обследование с целью диагностики эректильной дисфункции и определения возможных причин её развития.</p> <p>Поскольку сексуальная активность представляет определенный риск при заболеваниях сердца, перед началом любой терапии по поводу нарушения эрекции врачу следует провести обследование состояния сердечно-сосудистой системы пациентов.</p> <p>Силденафил обладает свойствами вазодилататора, что приводит к незначительному и преходящему</p>	<p>Особые указания</p> <p>Перед назначением лечения необходимо собрать медицинский анамнез и провести физикальное обследование с целью диагностики эректильной дисфункции и определения возможных причин её развития.</p> <p>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 (серповидноклеточная анемия, множественная миелома, лейкоemia) (см. раздел «С осторожностью»).</p>

снижению артериального давления. До назначения силденафила врач должен тщательно взвесить риск нежелательных явлений вазодилатирующего действия у пациентов с определенными сопутствующими заболеваниями, особенно в сочетании с сексуальной активностью. Повышенная восприимчивость к вазодилататорам наблюдается у пациентов с обструкцией выходного тракта левого желудочка (например, аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), а также редко встречающимся синдромом множественной системной атрофии, проявляющейся тяжелым нарушением регуляции артериального давления со стороны вегетативной нервной системы.

В редких случаях при совместном приеме силденафила и других ингибиторов ФДЭ5 отмечались нарушения зрения и случаи развития передней ишемической нейропатии зрительного нерва, невоспалительного генеза. В случае внезапного нарушения зрения пациенту следует рекомендовать прекратить прием силденафила и незамедлительно проконсультироваться с врачом.

Силденафил следует назначать с осторожностью пациентам, принимающим альфа-адреноблокаторы, поскольку их совместное применение может привести к клинически выраженной гипотензии у отдельных чувствительных пациентов. Наиболее вероятно развитие этого эффекта в течение 4 часов после приема силденафила. Чтобы свести к минимуму возможность развития ортостатической гипотензии у пациентов, принимающих альфа-блокаторы, лечение силденафилом следует начинать после стабилизации гемодинамики у этих пациентов. Следует рассмотреть целесообразность лечения силденафилом в начальной дозе 25 мг. Кроме того, врач должен информировать пациентов, какие действия следует предпринять в случае появления симптомов ортостатической гипотензии.

Силденафил усиливает антиагрегантный эффект натрия нитропруссиды на тромбоциты человека *in vitro*.

В случае сохранения эрекции более 4 часов следует немедленно обратиться за медицинской помощью. Если терапия приапизма не проведена своевременно, это может привести к повреждению тканей полового члена и необратимой утрате потенции.

Препараты, предназначенные для лечения эректильной дисфункции, не следует назначать мужчинам, для которых сексуальная активность нежелательна.

Поскольку сексуальная активность представляет определенный риск при наличии заболеваний сердца, перед началом любой терапии по поводу нарушения эрекции врачу следует направить пациента на обследование состояния сердечно-сосудистой системы пациентов.

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 силденафил, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

Сердечно-сосудистые осложнения

В ходе постмаркетингового применения силденафила для лечения эректильной дисфункции сообщалось о таких нежелательных явлениях, как тяжелые 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

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 силденафил, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

Препараты, предназначенные для лечения эректильной дисфункции, не следует назначать мужчинам, для которых сексуальная активность нежелательна.

Исследования безопасности и эффективности комбинированного применения силденафила с другими препаратами для лечения эректильной дисфункции не проводились. Поэтому применение таких комбинаций не рекомендуется.

Использование в педиатрии

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

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 артериального давления, что не является клинически значимым явлением и не приводит к каким-либо последствиям у большинства пациентов. Тем не менее, 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 обструкцией выходного тракта левого желудочка (например, аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), а также с редко встречающимся синдромом множественной системной атрофии, проявляющимся тяжелым нарушением регуляции артериального давления со стороны вегетативной нервной системы. Силденафил следует назначать с осторожностью пациентам, принимающим альфа-адреноблокаторы, поскольку их совместное применение может привести к симптоматической гипотензии у отдельных чувствительных пациентов.

Наиболее вероятно развитие этого эффекта в течение 4 часов после приема силденафила. Чтобы свести к минимуму риск развития постуральной гипотензии у пациентов, принимающих альфа-адреноблокаторы, лечение силденафилом следует начинать после стабилизации показателей гемодинамики у этих пациентов. Следует также рассмотреть