

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**(информация для специалистов)**  
**по медицинскому применению препарата**

**ВИАГРА® / VIAGRA®**

**Регистрационный номер:** *AN № 015875/01*

**Торговое название:** ВИАГРА®

**Международное непатентованное название:** силденафил

**Химическое название:** 1-[4-этоксигидро-3-(6,7-дигидро-1-метил-7-оксо-3-пропил-1H-пирозоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)фенилсульфонил]-4-метил-пиперазина цитрат.

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые оболочкой.

**Состав**

**Активное вещество:** силденафил (в виде силденафила цитрата) 25, 50 или 100 мг;  
**вспомогательные вещества:** целлюлоза микрокристаллическая, кальция гидрофосфат (безводный), натрия кроскармеллоза, магния стеарат, пленочное покрытие Opadry® голубой и Opadry® прозрачный.

**Описание**

Голубые покрытые пленочной оболочкой таблетки ромбовидной формы, слегка двояковыпуклые со срезанными и закругленными краями, на одной стороне нанесено "Pfizer", на другой - "VGR 25", "VGR 50" или "VGR 100", соответственно.

**Фармакотерапевтическая группа**

Эректильной дисфункции средство лечения – фосфодиэстеразы-5 ингибитор.

**Код АТХ:** G04BE03.

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

Силденафил, мощный селективный ингибитор циклогуанозинмонофосфат (цГМФ)-специфической фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ5).

**Фармакодинамика.**

**Механизм действия.** Силденафил не оказывает прямого расслабляющего действия на изолированное кавернозное тело, но усиливает расслабляющий эффект NO, посредством ингибирования ФДЭ5, которая ответственна за распад цГМФ в кавернозном теле.

Под влиянием силденафила ингибирование ФДЭ5 приводит к повышению уровня цГМФ в

кавернозном теле, в результате чего происходит расслабление гладких мышц и усиление кровотока в кавернозном теле.

При отсутствии сексуальной стимуляции применение силденафила в рекомендуемых дозах неэффективно.

Силденафил селективен в отношении ФДЭ5 *in vitro*, его активность в отношении ФДЭ5 превосходит активность в отношении других известных изоферментов фосфодиэстеразы: ФДЭ6 - в 10 раз; ФДЭ1 - более чем в 80 раз; ФДЭ2, ФДЭ4, ФДЭ7-ФДЭ11 - более чем в 700 раз. Активность силденафила в отношении ФДЭ5 примерно в 4 000 раз превосходит его активность в отношении ФДЭ3, цАМФ-специфической фосфодиэстеразы, участвующей в сокращении сердца. У некоторых пациентов через 1 час после приема препарата в дозе 100 мг с помощью теста Farnsworth-Munsell 100 выявлено легкое и преходящее нарушение способности различать оттенки цвета (синего/зеленого); через 2 часа после приема препарата эти изменения отсутствовали. Считается, что нарушение цветового зрения вызвано ингибированием ФДЭ6, которая участвует в процессе передачи света в сетчатке. Силденафил не оказывает влияния на остроту зрения, восприятие контрастности, электроретинограммы, внутриглазное давление или диаметр зрачка.

#### **Фармакокинетика.**

Фармакокинетика силденафила зависит от дозы при приеме внутрь в рекомендуемом диапазоне доз.

#### **Всасывание**

После приема внутрь силденафил быстро всасывается. Абсолютная биодоступность в среднем составляет около 40% (25-63%). *In vitro* силденафил в концентрации примерно 1,7 нг/мл (3,5 нМ) подавляет ФДЭ5 человека на 50%. После однократного приема 100 мг силденафила средняя максимальная концентрация свободного силденафила в плазме крови ( $C_{max}$ ) составляет примерно 18 нг/мл (38 нМ).  $C_{max}$  при приеме внутрь натощак достигается в течение 30-120 мин (в среднем 60 мин). При приеме в сочетании с жирной пищей скорость всасывания снижается;  $C_{max}$  уменьшается в среднем на 29%, а время достижения максимальной концентрации ( $T_{max}$ ) увеличивается на 60 мин.

#### **Распределение**

Объем распределения силденафила в равновесном состоянии составляет в среднем 105 л.

Связь с белками плазмы силденафила и его основного циркулирующего N-деметильного метаболита составляет примерно 96% и не зависит от общей концентрации препарата. Менее 0,0002% дозы (в среднем 188 нг) обнаружено в сперме через 90 мин после приема силденафила.



### *Метаболизм*

Силденафил метаболизируется главным образом в печени под действием микросомальных изоферментов цитохрома P450: CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9. Основным циркулирующим активным метаболитом, образующимся в результате N-деметилирования силденафила, подвергается дальнейшему метаболизму. Селективность действия этого метаболита на ФДЭ сопоставима с таковой силденафила, а его активность в отношении ФДЭ5 *in vitro* составляет около 50% активности силденафила. Концентрация метаболита в плазме составляет около 40% концентрации силденафила. N-деметильный метаболит подвергается дальнейшему метаболизму; конечный период его полувыведения составляет около 4 час.

### *Выведение*

Общий клиренс силденафила из организма составляет 41 л/час, а конечный период полувыведения - 3-5 час. После приема внутрь силденафил выводится в виде метаболитов в основном с калом (примерно 80% дозы) и в меньшей степени с мочой (примерно 13% дозы).

### *Пожилые пациенты*

У пожилых (65 лет и старше) клиренс силденафила снижен, а концентрация свободного силденафила в плазме примерно на 40% выше, чем у молодых (18-45 лет). Возраст не оказывает клинически значимого влияния на частоту развития побочных эффектов.

### *Почечная недостаточность*

При легкой (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) и умеренной (клиренс креатинина 30-49 мл/мин) степени почечной недостаточности фармакокинетика силденафила после однократного приема внутрь 50 мг не изменяется. При тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина  $\leq 30$  мл/мин) клиренс силденафила снижается, что приводит к примерно двукратному увеличению площади под фармакокинетической кривой концентрация-время (AUC на 100%) и  $C_{max}$  (88%) по сравнению с таковыми показателями при нормальной функции почек у пациентов той же возрастной группы.

### *Печеночная недостаточность*

У пациентов с циррозом печени (Чайлд-Пью А и В) клиренс силденафила снижается, что приводит к повышению AUC (84%) и  $C_{max}$  (47%) по сравнению с таковыми показателями при нормальной функции печени у пациентов той же возрастной группы.

## **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

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

Силденафил эффективен только при наличии сексуальной стимуляции.

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата.

Силденафил усиливает гипотензивное действие нитратов, поэтому его применение противопоказано у больных, получающих постоянно или с перерывами донаторы оксида азота, органические нитраты или нитриты в любых формах (см. «ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ»).

**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, множественная миелома, лейкоз, тромбоцитемия), заболевания, сопровождающиеся кровотечением, обострение язвенной болезни, наследственный пигментный ретинит, сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, перенесенные в последние 6 месяцев инфаркт миокарда, инсульт или жизнеугрожающие аритмии, артериальная гипертензия (артериальное давление (АД) > 170/100 мм рт. ст.) или гипотония (АД < 90/50 мм рт. ст.).

### *Возраст до 18 лет*

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

### *Применение при беременности и лактации*

По зарегистрированному показанию препарат не предназначен для применения у женщин.

## СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

*Во избежание осложнений применять строго по назначению врача!*

Рекомендуемая доза для большинства пациентов - **50 мг внутрь** примерно за 1 час до сексуальной активности. С учетом эффективности и переносимости доза может быть увеличена до 100 мг или снижена до 25 мг. Максимальная рекомендуемая кратность применения - один раз в сутки.

### ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

При легкой и среднетяжелой степени недостаточности функции почек (клиренс креатинина 30-80 мл/мин) корректировка дозы не требуется, при тяжелой (клиренс креатинина < 30 мл/мин) – дозу снижают до **25 мг**.

### ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

У пациентов с недостаточностью функции печени дозу силденафила можно снизить до **25 мг**.

## СОВМЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

При совместном применении с ритонавиром максимальная разовая доза должна составлять **25 мг** силденафила, не чаще чем, 1 раз в **48 час** (см. «ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ



ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ»).

При совместном применении с ингибиторами цитохрома Р450 3А4 (такими как, эритромицин, саквинавир, кетоконазол, итраконазол) начальная доза составляет 25 мг (см. «ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ»).

**ПОЖИЛЫЕ ПАЦИЕНТЫ** - Корректировка дозы не требуется.

## ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нежелательные явления обычно преходящие и легкие или умеренно выраженные.

Частота нежелательных явлений повышается с увеличением дозы.

Органы и системы органов	Побочные явления	Силденафил (%)
Наиболее частые побочные явления ( $\geq 1/10$ )		
Нервная система	Головная боль	10,8
Сердечно-сосудистая система	Вазодилатация («приливы» крови к лицу)	10,9
Частые побочные явления ( $\geq 1/100$ и $< 1/10$ )		
Нервная система	Головокружение	2,9
Глаза	Изменение зрения (затуманенное зрение, изменение чувствительности к свету)	2,5
	Хроматопсия (легкая и преходящая, главным образом изменение восприятия оттенков цвета)	1,1
Сердечно-сосудистая система	Учащенное сердцебиение	1,0
Дыхательная система	Ринит (заложенность носа)	2,1
Пищеварительная система	Диспепсия	3,0

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

Иммунная система: реакции повышенной чувствительности (в т.ч. кожная сыпь).

Сердечно-сосудистая система: тахикардия, снижение АД, обмороки, носовое кровотечение.

Пищеварительная система: рвота.

Глаза: боль в глазах, покраснение глаз/инъекции склер.

Мочеполовая система: длительная эрекция и/или приапизм.

## ПЕРЕДОЗИРОВКА

При однократных приемах препарата в дозе до 800 мг нежелательные явления были

сопоставимы с таковыми при приеме силденафила в более низких дозах, но встречались чаще. Лечение симптоматическое. Диализ не ускоряет клиренс силденафила, так как последний активно связывается с белками плазмы и не выводится с мочой.

## **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**

### *Влияние других лекарственных средств на силденафил*

Метаболизм силденафила происходит в основном под действием изоферментов цитохрома P450 (CYP) 3A4 (основной путь) и 2C9, поэтому ингибиторы этих изоферментов могут уменьшить клиренс силденафила. Отмечено снижение клиренса силденафила при одновременном применении ингибиторов CYP3A4 (таких как кетоконазол, эритромицин, циметидин). Циметидин (800 мг), неспецифический ингибитор CYP3A4, при совместном приеме с силденафилом (50 мг) вызывает повышение концентрации силденафила в плазме на 56%. Однократный прием 100 мг силденафила совместно с эритромицином (по 500 мг/сутки 2 раза в день в течение 5 дней), специфическим ингибитором CYP3A4, на фоне достижения постоянной концентрации эритромицина в крови, приводит к увеличению AUC силденафила на 182%. При совместном приеме силденафила (однократно 100 мг) и саквинавира (1200 мг/день 3 раза в день), ингибитора ВИЧ-протеазы и CYP3A4, на фоне достижения постоянной концентрации саквинавира в крови C<sub>max</sub> силденафила повышалась на 140%, а AUC увеличивалась на 210%. Силденафил не оказывает влияния на фармакокинетику саквинавира. Более сильные ингибиторы CYP3A4, такие как кетоконазол и итраконазол, могут вызывать и более сильные изменения фармакокинетики силденафила.

Одновременное применение силденафила (однократно 100 мг) и ритонавира (по 500 мг 2 раза в день), ингибитора ВИЧ-протеазы и сильного ингибитора цитохрома P450, на фоне достижения постоянной концентрации ритонавира в крови приводит к увеличению C<sub>max</sub> силденафила на 300% (в 4 раза), а AUC на 1000% (в 11 раз). Через 24 часа концентрация силденафила в плазме крови составляет около 200 нг/мл (после однократного применения одного силденафила - 5 нг/мл).

Если силденафил принимают в рекомендуемых дозах пациенты, получающие одновременно сильные ингибиторы CYP3A4, то C<sub>max</sub> свободного силденафила не превышает 200 нМ, и препарат хорошо переносится.

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

Ингибиторы CYP2C9 (такие как толбутамид, варфарин), CYP2D6 (такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты), тиазидные и тиазидоподобные диуретики, ингибиторы АПФ и антагонисты кальция, не оказывают



влияния на фармакокинетику силденафила.

Азитромицин (500 мг/сут в течение 3 дней) не оказывает влияния на AUC, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, константу скорости выведения и период полувыведения силденафила или его основного циркулирующего метаболита.

#### Влияние силденафила на другие лекарственные средства

Силденафил является слабым ингибитором изоферментов цитохрома P450 - 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 (ИК<sub>50</sub>>150 мкмоль). При приеме силденафила в рекомендуемых дозах его C<sub>max</sub> составляет около 1 мкмоль, поэтому маловероятно, что силденафил может повлиять на клиренс субстратов этих изоферментов.

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

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

Силденафил (100 мг) не оказывает влияния на фармакокинетику ингибиторов ВИЧ-протеазы, саквинавира и ритонавира, являющихся субстратами CYP3A4, при их постоянном уровне в крови.

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

Силденафил (50 мг) не усиливает гипотензивное действие алкоголя у здоровых добровольцев при максимальной концентрации алкоголя в крови в среднем 0,08% (80 мг/дл).

У больных с артериальной гипертонией признаков взаимодействия силденафила (100 мг) с амлодипином не выявлено. Среднее дополнительное снижение АД в положении лежа составляет 8 мм рт. ст. (систолического) и 7 мм рт. ст. (диастолического).

При одновременном приеме альфа-адреноблокатора доксазозина (4 мг) и силденафила (25 мг) у пациентов с доброкачественной гиперплазией простаты как систолическое, так и диастолическое АД в положении лежа дополнительно снижается в среднем на 7 мм рт. ст.

Применение более высоких доз силденафила совместно с доксазозином (4 мг) изредка приводило к развитию ортостатической гипотонии спустя 1-4 часа после приема препаратов.

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

Применение силденафила в сочетании с антигипертензивными средствами не приводит к возникновению дополнительных побочных эффектов.

## ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

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

Сексуальная активность представляет определенный риск при наличии заболеваний сердца, поэтому перед началом любой терапии по поводу нарушений эрекции врачу следует направить пациента на обследование сердечно-сосудистой системы. Сексуальная активность является нежелательной у больных с сердечной недостаточностью, нестабильной стенокардией, перенесенным в последние 6 месяцев инфарктом миокарда или инсультами, жизнеугрожающими аритмиями, артериальной гипертензией (АД > 170/100 мм рт. ст.) или гипотонией (АД < 90/50 мм рт. ст.).

Силденафил оказывает системное вазодилатирующее действие, приводящее к преходящему снижению АД, что не является клинически значимым явлением и не приводит к каким-либо последствиям у большинства пациентов. Тем не менее, до назначения 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 больных с обструкцией выходного тракта левого желудочка (в том числе, аортальным стенозом, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией), а также с редко встречающимся синдромом множественной системной атрофии, проявляющимся тяжелым нарушением регуляции АД со стороны вегетативной нервной системы.

Силденафил усиливает антиагрегационный эффект нитропруссид натрия (донатора оксида азота) на тромбоциты человека *in vitro*.

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.

У небольшого числа пациентов с наследственным пигментным ретинитом имеются нарушения функций фосфодиэстераз сетчатки. Сведения о безопасности применения силденафила у таких больных отсутствуют, поэтому силденафил у этих больных следует применять с осторожностью.

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

Безопасность и эффективность силденафила в комбинации с другими средствами,



предназначенными для лечения нарушений эрекции, не изучались, поэтому применение подобных комбинаций не рекомендуется.

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

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

### **ФОРМА ВЫПУСКА**

- блистеры из ПВХ/полиэтилен/аклар/алюминиевой фольги по 1, 2, 4, 8 и 12 штук;
- флаконы из полиэтилена высокой плотности по 4, 8 и 12 штук;
  - по 1, 2, 3 блистера и 1 флакону с инструкцией по применению в картонной пачке.

### **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

При температуре не выше 30°C в сухом недоступном для детей месте. Список Б.

**СРОК ГОДНОСТИ: 5 лет**

***Не применять по истечении срока годности!***

### **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК**

По рецепту.

**ИЗГОТОВИТЕЛЬ: «ПФАЙЗЕР ПГМ», Франция**

Адрес представительства: 109147 Москва, ул. Таганская, 21, тел.: 258-5535, факс: 258-5538

Директор ИДКЭЛС, профессор

В.В.Чельцов

Специалист по регистрации

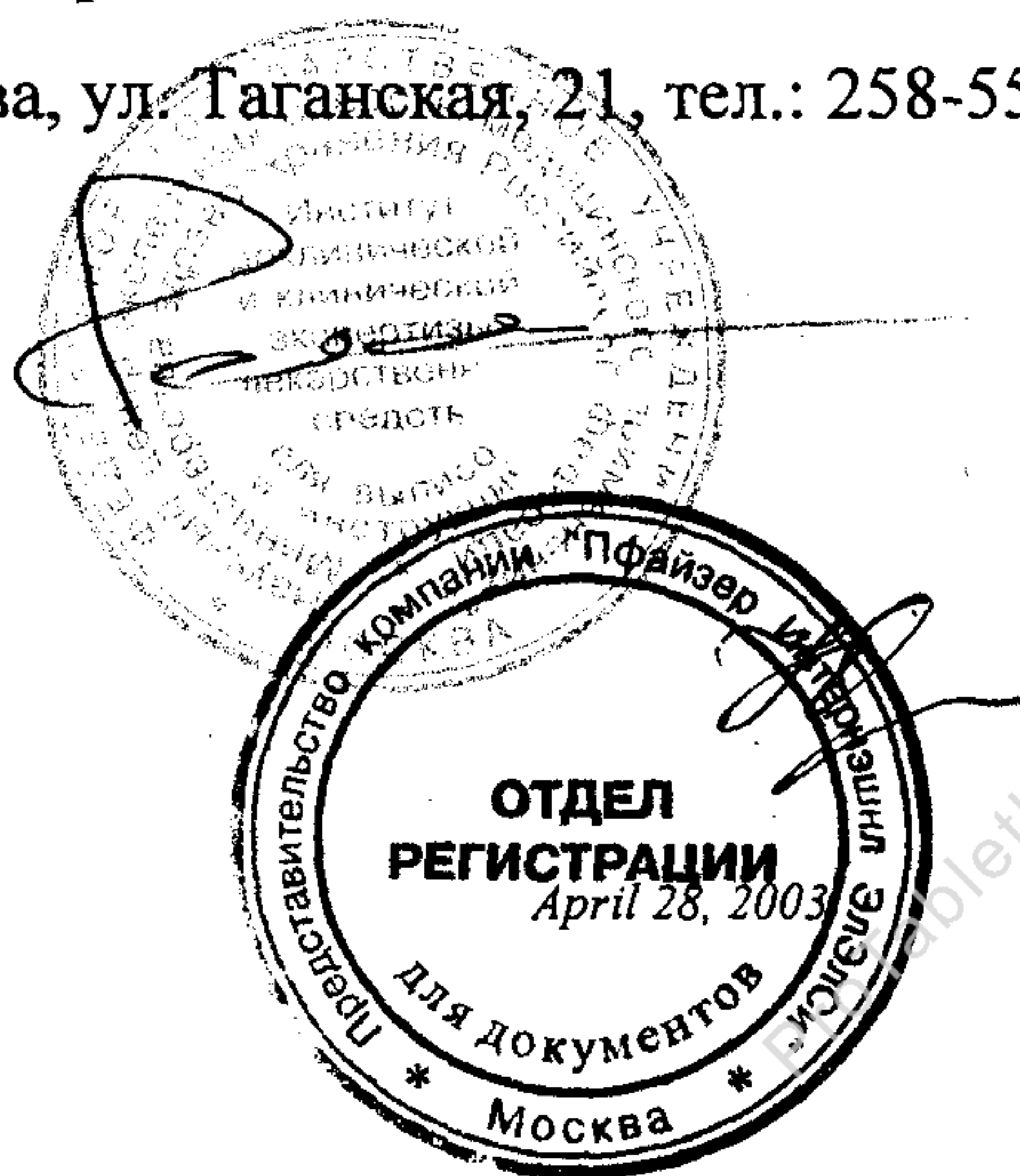
Н.Н. Юрченко

® Торговая марка Pfizer Inc., Нью-Йорк, США

RUS/VIAG 1-06

12/04/04

IPI 190



**ИНСТРУКЦИЯ**  
(информация для специалистов)  
по медицинскому применению препарата  
**ВИАГРА® / VIAGRA®**

**Регистрационный номер:** П №015875/01

**Торговое название:** ВИАГРА®

**Международное непатентованное название:** силденафил

**Химическое название:** 1-[4-этокси-3-(6,7-дигидро-1-метил-7-оксо-3-пропил-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)фенилсульфонил]-4-метил-пиперазина цитрат.

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые оболочкой.

**Состав**

**Активное вещество:** силденафил (в виде силденафила цитрата) 25, 50 или 100 мг;  
**вспомогательные вещества:** целлюлоза микрокристаллическая, кальция гидрофосфат (безводный), натрия кроскармеллоза, магния стеарат, пленочное покрытие Opadry® голубой и Opadry® прозрачный.

**Описание**

Голубые покрытые пленочной оболочкой таблетки ромбовидной формы, слегка двояковыпуклые со срезанными и закругленными краями, на одной стороне нанесено "Pfizer", на другой - "VGR 25", "VGR 50" или "VGR 100", соответственно.

**Фармакотерапевтическая группа**

Эректильной дисфункции средство лечения – фосфодиэстеразы-5 ингибитор.

**Код АТХ:** G04BE03.

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

Силденафил, мощный селективный ингибитор циклогуанозинмонофосфат (цГМФ)-специфической фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ5).

**Фармакодинамика.**

**Механизм действия.** Силденафил не оказывает прямого расслабляющего действия на изолированное кавернозное тело, но усиливает расслабляющий эффект NO, посредством ингибирования ФДЭ5, которая ответственна за распад цГМФ в кавернозном теле.

Под влиянием силденафила ингибирование ФДЭ5 приводит к повышению уровня цГМФ в кавернозном теле, в результате чего происходит расслабление гладких мышц и усиление кровотока в кавернозном теле.

При отсутствии сексуальной стимуляции применение силденафила в рекомендуемых дозах неэффективно.



Силденафил селективен в отношении ФДЭ5 *in vitro*, его активность в отношении ФДЭ5 превосходит активность в отношении других известных изоферментов фосфодиэстеразы: ФДЭ6 - в 10 раз; ФДЭ1 - более чем в 80 раз; ФДЭ2, ФДЭ4, ФДЭ7-ФДЭ11 - более чем в 700 раз. Активность силденафила в отношении ФДЭ5 примерно в 4 000 раз превосходит его активность в отношении ФДЭ3, цАМФ-специфической фосфодиэстеразы, участвующей в сокращении сердца. У некоторых пациентов через 1 час после приема препарата в дозе 100 мг с помощью теста Farnsworth-Munsell 100 выявлено легкое и преходящее нарушение способности различать оттенки цвета (синего/зеленого); через 2 часа после приема препарата эти изменения отсутствовали. Считается, что нарушение цветового зрения вызвано ингибированием ФДЭ6, которая участвует в процессе передачи света в сетчатке. Силденафил не оказывает влияния на остроту зрения, восприятие контрастности, электроретинограммы, внутриглазное давление или диаметр зрачка.

#### **Фармакокинетика.**

Фармакокинетика силденафила зависит от дозы при приеме внутрь в рекомендуемом диапазоне доз.

#### **Всасывание**

После приема внутрь силденафил быстро всасывается. Абсолютная биодоступность в среднем составляет около 40% (25-63%). *In vitro* силденафил в концентрации примерно 1,7 нг/мл (3,5 нМ) подавляет ФДЭ5 человека на 50%. После однократного приема 100 мг силденафила средняя максимальная концентрация свободного силденафила в плазме крови ( $C_{max}$ ) составляет примерно 18 нг/мл (38 нМ).  $C_{max}$  при приеме внутрь натощак достигается в течение 30-120 мин (в среднем 60 мин). При приеме в сочетании с жирной пищей скорость всасывания снижается;  $C_{max}$  уменьшается в среднем на 29%, а время достижения максимальной концентрации ( $T_{max}$ ) увеличивается на 60 мин.

#### **Распределение**

Объем распределения силденафила в равновесном состоянии составляет в среднем 105 л.

Связь с белками плазмы силденафила и его основного циркулирующего N-деметильного метаболита составляет примерно 96% и не зависит от общей концентрации препарата. Менее 0,0002% дозы (в среднем 188 нг) обнаружено в сперме через 90 мин после приема силденафила.

#### **Метаболизм**

Силденафил метаболизируется главным образом в печени под действием микросомальных изоферментов цитохрома P450: CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9. Основным циркулирующим активным метаболитом, образующимся в результате N-деметилирования силденафила, подвергается дальнейшему метаболизму. Селективность действия этого



метаболита на ФДЭ сопоставима с таковой силденафила, а его активность в отношении ФДЭ5 *in vitro* составляет около 50% активности силденафила. Концентрация метаболита в плазме составляет около 40% концентрации силденафила. N-деметильный метаболит подвергается дальнейшему метаболизму; конечный период его полувыведения составляет около 4 час.

#### *Выведение*

Общий клиренс силденафила из организма составляет 41 л/час, а конечный период полувыведения - 3-5 час. После приема внутрь силденафил выводится в виде метаболитов в основном с калом (примерно 80% дозы) и в меньшей степени с мочой (примерно 13% дозы).

#### *Пожилые пациенты*

У пожилых (65 лет и старше) клиренс силденафила снижен, а концентрация свободного силденафила в плазме примерно на 40% выше, чем у молодых (18-45 лет). Возраст не оказывает клинически значимого влияния на частоту развития побочных эффектов.

#### *Почечная недостаточность*

При легкой (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) и умеренной (клиренс креатинина 30-49 мл/мин) степени почечной недостаточности фармакокинетика силденафила после однократного приема внутрь 50 мг не изменяется. При тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина  $\leq 30$  мл/мин) клиренс силденафила снижается, что приводит к примерно двукратному увеличению площади под фармакокинетической кривой концентрация-время (AUC на 100%) и  $C_{max}$  (88%) по сравнению с таковыми показателями при нормальной функции почек у пациентов той же возрастной группы.

#### *Печеночная недостаточность*

У пациентов с циррозом печени (Чайлд-Пью А и В) клиренс силденафила снижается, что приводит к повышению AUC (84%) и  $C_{max}$  (47%) по сравнению с таковыми показателями при нормальной функции печени у пациентов той же возрастной группы.

### **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

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

Силденафил эффективен только при наличии сексуальной стимуляции.

### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата.

Силденафил усиливает гипотензивное действие нитратов, поэтому его применение противопоказано у больных, получающих постоянно или с перерывами донаторы оксида азота, органические нитраты или нитриты в любых формах (см. «ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ»).



**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, множественная миелома, лейкоз, тромбоцитемия), заболевания, сопровождающиеся кровотечением, обострение язвенной болезни, наследственный пигментный ретинит, сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, перенесенные в последние 6 месяцев инфаркт миокарда, инсульт или жизнеугрожающие аритмии, артериальная гипертензия (артериальное давление (АД) > 170/100 мм рт. ст.) или гипотония (АД < 90/50 мм рт. ст.).

#### ***Возраст до 18 лет***

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

#### ***Применение при беременности и лактации***

По зарегистрированному показанию препарат не предназначен для применения у женщин.

### **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

*Во избежание осложнений применять строго по назначению врача!*

Рекомендуемая доза для большинства пациентов - 50 мг **внутри** примерно за 1 час до сексуальной активности. С учетом эффективности и переносимости доза может быть увеличена до 100 мг или снижена до 25 мг. Максимальная рекомендуемая кратность применения - один раз в сутки.

#### **ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ**

При легкой и среднетяжелой степени недостаточности функции почек (клиренс креатинина 30-80 мл/мин) корректировка дозы не требуется, при тяжелой (клиренс креатинина < 30 мл/мин) – дозу снижают до 25 мг.

#### **ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ**

У пациентов с недостаточностью функции печени дозу силденафила можно снизить до 25 мг.

#### **СОВМЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**

При совместном применении с ритонавиром максимальная разовая доза должна составлять 25 мг силденафила, не чаще чем, 1 раз в 48 час (см. «ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ»).

При совместном применении с ингибиторами цитохрома P450 3A4 (такими как, эритромицин, саквинавир, кетоконазол, итраконазол) начальная доза составляет 25 мг (см.

«ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ»).

Чтобы свести к минимуму риск развития постуральной гипотензии у пациентов,

принимающих альфа-адреноблокаторы, начинать принимать силденафил следует только



после того, как будет достигнута стабилизация гемодинамики у этих пациентов. Кроме того, следует рассмотреть целесообразность снижения начальной дозы силденафила (см. «ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ» и «ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ»).

**ПОЖИЛЫЕ ПАЦИЕНТЫ** - Корректировка дозы не требуется.

## ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нежелательные явления обычно преходящие и легкие или умеренно выраженные.

Частота нежелательных явлений повышается с увеличением дозы.

Органы и системы органов	Побочные явления	Силденафил (%)
Наиболее частые побочные явления ( $\geq 1/10$ )		
Нервная система	Головная боль	10,8
Сердечно-сосудистая система	Вазодилатация («приливы» крови к лицу)	10,9
Частые побочные явления ( $\geq 1/100$ и $< 1/10$ )		
Нервная система	Головокружение	2,9
Глаза	Изменение зрения (затуманенное зрение, изменение чувствительности к свету)	2,5
	Хроматопсия (легкая и преходящая, главным образом изменение восприятия оттенков цвета)	1,1
Сердечно-сосудистая система	Учащенное сердцебиение	1,0
Дыхательная система	Ринит (заложенность носа)	2,1
Пищеварительная система	Диспепсия	3,0

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

Иммунная система: реакции повышенной чувствительности (в т.ч. кожная сыпь).

Сердечно-сосудистая система: тахикардия, снижение АД, обмороки, носовое кровотечение.

Пищеварительная система: рвота.

Глаза: боль в глазах, покраснение глаз/инъекции склер.

Мочеполовая система: длительная эрекция и/или приапизм.

## ПЕРЕДОЗИРОВКА

При однократных приемах препарата в дозе до 800 мг нежелательные явления были



сопоставимы с таковыми при приеме силденафила в более низких дозах, но встречались чаще. Лечение симптоматическое. Диализ не ускоряет клиренс силденафила, так как последний активно связывается с белками плазмы и не выводится с мочой.

## **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ**

### Влияние других лекарственных средств на силденафил

Метаболизм силденафила происходит в основном под действием изоферментов цитохрома P450 (CYP) 3A4 (основной путь) и 2C9, поэтому ингибиторы этих изоферментов могут уменьшить клиренс силденафила. Отмечено снижение клиренса силденафила при одновременном применении ингибиторов CYP3A4 (таких как кетоконазол, эритромицин, циметидин). Циметидин (800 мг), неспецифический ингибитор CYP3A4, при совместном приеме с силденафилом (50 мг) вызывает повышение концентрации силденафила в плазме на 56%. Однократный прием 100 мг силденафила совместно с эритромицином (по 500 мг/сутки 2 раза в день в течение 5 дней), специфическим ингибитором CYP3A4, на фоне достижения постоянной концентрации эритромицина в крови, приводит к увеличению AUC силденафила на 182%. При совместном приеме силденафила (однократно 100 мг) и саквинавира (1200 мг/день 3 раза в день), ингибитора ВИЧ-протеазы и CYP3A4, на фоне достижения постоянной концентрации саквинавира в крови C<sub>max</sub> силденафила повышалась на 140%, а AUC увеличивалась на 210%. Силденафил не оказывает влияния на фармакокинетику саквинавира. Более сильные ингибиторы CYP3A4, такие как кетоконазол и итраконазол, могут вызывать и более сильные изменения фармакокинетики силденафила.

Одновременное применение силденафила (однократно 100 мг) и ритонавира (по 500 мг 2 раза в день), ингибитора ВИЧ-протеазы и сильного ингибитора цитохрома P450, на фоне достижения постоянной концентрации ритонавира в крови приводит к увеличению C<sub>max</sub> силденафила на 300% (в 4 раза), а AUC на 1000% (в 11 раз). Через 24 часа концентрация силденафила в плазме крови составляет около 200 нг/мл (после однократного применения одного силденафила - 5 нг/мл).

Если силденафил принимают в рекомендуемых дозах пациенты, получающие одновременно сильные ингибиторы CYP3A4, то C<sub>max</sub> свободного силденафила не превышает 200 нМ, и препарат хорошо переносится.

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

Ингибиторы CYP2C9 (такие как толбутамид, варфарин), CYP2D6 (такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты), тиазидные и тиазидоподобные диуретики, ингибиторы АПФ и антагонисты кальция, не оказывают



влияния на фармакокинетику силденафила.

Азитромицин (500 мг/сут в течение 3 дней) не оказывает влияния на AUC, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, константу скорости выведения и период полувыведения силденафила или его основного циркулирующего метаболита.

#### Влияние силденафила на другие лекарственные средства

Силденафил является слабым ингибитором изоферментов цитохрома P450 - 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 (ИК<sub>50</sub>>150 мкмоль). При приеме силденафила в рекомендуемых дозах его C<sub>max</sub> составляет около 1 мкмоль, поэтому маловероятно, что силденафил может повлиять на клиренс субстратов этих изоферментов.

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

При одновременном приеме альфа-адреноблокатора доксазозина (4 мг и 8 мг) и силденафила (25 мг, 50 мг и 100 мг) у пациентов с доброкачественной гиперплазией простаты со стабильной гемодинамикой среднее дополнительное снижение систолического/диастолического АД в положении лежа на спине составляло 7/7 мм рт. ст., 9/5 мм рт. ст. и 8/4 мм рт. ст., соответственно, а в положении стоя - 6/6 мм рт. ст., 11/4 мм рт. ст. и 4/5 мм рт. ст., соответственно. Сообщается о редких случаях развития у таких пациентов симптоматической постуральной гипотензии, проявлявшейся в виде головокружений (без обморока). У отдельных чувствительных пациентов, получающих альфа-адреноблокаторы, одновременное применение силденафила может привести к симптоматической гипотензии.

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

Силденафил (100 мг) не оказывает влияния на фармакокинетику ингибиторов ВИЧ-протеазы, саквинавира и ритонавира, являющихся субстратами CYP3A4, при их постоянном уровне в крови.

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

Силденафил (50 мг) не усиливает гипотензивное действие алкоголя у здоровых добровольцев при максимальной концентрации алкоголя в крови в среднем 0,08% (80 мг/дл).

У больных с артериальной гипертонией признаков взаимодействия силденафила (100 мг) с амлодипином не выявлено. Среднее дополнительное снижение АД в положении лежа составляет 8 мм рт. ст. (систолического) и 7 мм рт. ст. (диастолического).

Применение силденафила в сочетании с антигипертензивными средствами не приводит к возникновению дополнительных побочных эффектов.



## ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

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

Сексуальная активность представляет определенный риск при наличии заболеваний сердца, поэтому перед началом любой терапии по поводу нарушений эрекции врачу следует направить пациента на обследование сердечно-сосудистой системы. Сексуальная активность является нежелательной у больных с сердечной недостаточностью, нестабильной стенокардией, перенесенным в последние 6 месяцев инфарктом миокарда или инсультами, жизнеугрожающими аритмиями, артериальной гипертензией (АД > 170/100 мм рт. ст.) или гипотонией (АД < 90/50 мм рт. ст.).

Силденафил оказывает системное вазодилатирующее действие, приводящее к преходящему снижению АД, что не является клинически значимым явлением и не приводит к каким-либо последствиям у большинства пациентов. Тем не менее, до назначения 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 больных с обструкцией выходного тракта левого желудочка (в том числе, аортальным стенозом, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией), а также с редко встречающимся синдромом множественной системной атрофии, проявляющимся тяжелым нарушением регуляции АД со стороны вегетативной нервной системы.

Поскольку совместное применение силденафила и альфа-адреноблокаторов может привести к симптоматической гипотензии у отдельных чувствительных пациентов, силденафил следует назначать с осторожностью пациентам, принимающим альфа-адреноблокаторы. (см. «ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ»). Чтобы свести к минимуму риск развития постуральной гипотензии у пациентов, принимающих альфа-адреноблокаторы, начинать принимать силденафил следует только после того, как будет достигнута стабилизация гемодинамики у этих пациентов. Следует рассмотреть целесообразность снижения начальной дозы силденафила (см. «СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ»). Кроме того, врач должен проинформировать пациентов о том, какие действия следует предпринять в случае появления симптомов постуральной гипотензии.

Силденафил усиливает антиагрегационный эффект нитропруссид натрия (донатора оксида азота) на тромбоциты человека *in vitro*.

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.

У небольшого числа пациентов с наследственным пигментным ретинитом имеются нарушения функций фосфодиэстераз сетчатки. Сведения о безопасности применения силденафила у таких больных отсутствуют, поэтому силденафил у этих больных следует применять с осторожностью.

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

Безопасность и эффективность силденафила в комбинации с другими средствами, предназначенными для лечения нарушений эрекции, не изучались, поэтому применение подобных комбинаций не рекомендуется.

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

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

#### **ФОРМА ВЫПУСКА**

- блистеры из ПВХ/полиэтилен/аклар/алюминиевой фольги по 1, 2, 4, 8 и 12 штук;
- флаконы из полиэтилена высокой плотности по 4, 8 и 12 штук;
  - по 1, 2, 3 блистера и 1 флакону с инструкцией по применению в картонной пачке.

#### **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

При температуре не выше 30°C в сухом недоступном для детей месте. Список Б.

**СРОК ГОДНОСТИ: 5 лет**

***Не применять по истечении срока годности!***

#### **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК**

По рецепту.

**ИЗГОТОВИТЕЛЬ: «ПФАЙЗЕР ПГМ», Франция**

Адрес представительства: 109147 Москва, ул. Таганская, 21; тел.: 258-5535, факс: 258-5538

Директор ИДКЭЛС, профессор

Специалист по регистрации

® Торговая марка Pfizer Inc., Нью-Йорк, США  
RUS/VIAG 11-07 24/12/04



В.В.Чельцов

Н.Н. Юрченко

November 30, 2004



**ИНСТРУКЦИЯ**  
**по медицинскому применению препарата**  
**ВИАГРА® / VIAGRA®**

**Регистрационный номер:** П №015875/01

**Торговое название:** ВИАГРА®

**Международное непатентованное название:** силденафил

**Химическое название:** 1-[4-этокси-3-(6,7-дигидро-1-метил-7-оксо-3-пропил-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)фенилсульфонил]-4-метил-пиперазина цитрат.

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые оболочкой.

**Состав**

**Активное вещество:** силденафил (в виде силденафила цитрата) 25, 50 или 100 мг;  
**вспомогательные вещества:** целлюлоза микрокристаллическая, кальция гидрофосфат (безводный), натрия кроскармеллоза, магния стеарат, пленочное покрытие Opadry® голубой и Opadry® прозрачный.

**Описание**

Голубые покрытые пленочной оболочкой таблетки ромбовидной формы, слегка двояковыпуклые со срезанными и закругленными краями, на одной стороне нанесено "Pfizer", на другой - "VGR 25", "VGR 50" или "VGR 100", соответственно.

**Фармакотерапевтическая группа**

Эректильной дисфункции средство лечения – фосфодиэстеразы-5 ингибитор.

**Код АТХ:** G04BE03.

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

Силденафил, мощный селективный ингибитор циклогуанозинмонофосфат (цГМФ)-специфической фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ5).

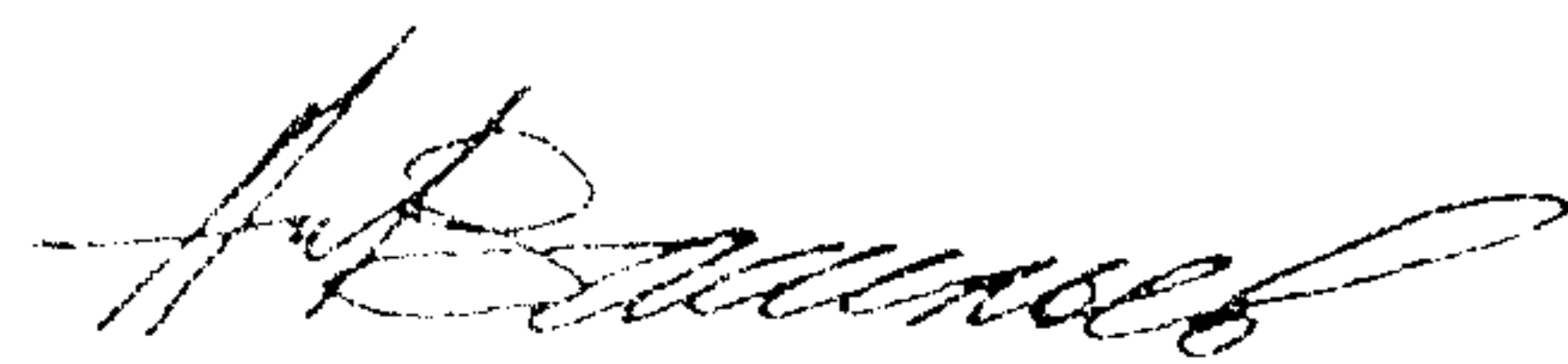
**Фармакодинамика.**

**Механизм действия.** Силденафил не оказывает прямого расслабляющего действия на изолированное кавернозное тело, но усиливает расслабляющий эффект NO, посредством ингибирования ФДЭ5, которая ответственна за распад цГМФ в кавернозном теле.

Под влиянием силденафила ингибирование ФДЭ5 приводит к повышению уровня цГМФ в кавернозном теле, в результате чего происходит расслабление гладких мышц и усиление кровотока в кавернозном теле.

При отсутствии сексуальной стимуляции применение силденафила в рекомендуемых дозах неэффективно.

Силденафил селективен в отношении ФДЭ5 *in vitro*, его активность в отношении ФДЭ5 превосходит активность в отношении других известных изоферментов фосфодиэстеразы: ФДЭ6 - в 10 раз; ФДЭ1 - более чем в 80 раз; ФДЭ2, ФДЭ4, ФДЭ7-ФДЭ11 - более чем в 700 раз. Активность силденафила в отношении ФДЭ5 примерно в 4 000 раз превосходит его активность в отношении ФДЭ3, цАМФ-специфической фосфодиэстеразы, участвующей в сокращении сердца. У некоторых пациентов через 1 час после приема препарата в дозе 100 мг с помощью теста Farnsworth-Munsell 100 выявлено легкое и преходящее нарушение способности различать оттенки цвета (синего/зеленого); через 2 часа после приема препарата эти изменения отсутствовали. Считается, что нарушение цветового зрения вызвано ингибированием ФДЭ6, которая участвует в процессе передачи света в сетчатке. Силденафил не оказывает влияния на остроту зрения, восприятие контрастности, электроретинограммы, внутриглазное давление или диаметр зрачка.



### **Фармакокинетика.**

Фармакокинетика силденафила зависит от дозы при приеме внутрь в рекомендуемом диапазоне доз.

#### **Всасывание**

После приема внутрь силденафил быстро всасывается. Абсолютная биодоступность в среднем составляет около 40% (25-63%). *In vitro* силденафил в концентрации примерно 1,7 нг/мл (3,5 нМ) подавляет ФДЭ5 человека на 50%. После однократного приема 100 мг силденафила средняя максимальная концентрация свободного силденафила в плазме крови ( $C_{max}$ ) составляет примерно 18 нг/мл (38 нМ).  $C_{max}$  при приеме внутрь натощак достигается в течение 30-120 мин (в среднем 60 мин). При приеме в сочетании с жирной пищей скорость всасывания снижается;  $C_{max}$  уменьшается в среднем на 29%, а время достижения максимальной концентрации ( $T_{max}$ ) увеличивается на 60 мин.

#### **Распределение**

Объем распределения силденафила в равновесном состоянии составляет в среднем 105 л. Связь с белками плазмы силденафила и его основного циркулирующего N-деметильного метаболита составляет примерно 96% и не зависит от общей концентрации препарата. Менее 0,0002% дозы (в среднем 188 нг) обнаружено в сперме через 90 мин после приема силденафила.

#### **Метаболизм**

Силденафил метаболизируется главным образом в печени под действием микросомальных изоферментов цитохрома P450: CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9. Основной циркулирующий активный метаболит, образующийся в результате N-деметилирования силденафила, подвергается дальнейшему метаболизму. Селективность действия этого метаболита на ФДЭ сопоставима с таковой силденафила, а его активность в отношении ФДЭ5 *in vitro* составляет около 50% активности силденафила. Концентрация метаболита в плазме составляет около 40% концентрации силденафила. N-деметильный метаболит подвергается дальнейшему метаболизму; конечный период его полувыведения составляет около 4 час.

#### **Выведение**

Общий клиренс силденафила из организма составляет 41 л/час, а конечный период полувыведения - 3-5 час. После приема внутрь силденафил выводится в виде метаболитов в основном с калом (примерно 80% дозы) и в меньшей степени с мочой (примерно 13% дозы).

#### **Пожилые пациенты**

У пожилых (65 лет и старше) клиренс силденафила снижен, а концентрация свободного силденафила в плазме примерно на 40% выше, чем у молодых (18-45 лет). Возраст не оказывает клинически значимого влияния на частоту развития побочных эффектов.

#### **Почечная недостаточность**

При легкой (клиренс креатинина 50-80 мл/мин) и умеренной (клиренс креатинина 30-49 мл/мин) степени почечной недостаточности фармакокинетика силденафила после однократного приема внутрь 50 мг не изменяется. При тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина  $\leq 30$  мл/мин) клиренс силденафила снижается, что приводит к примерно двукратному увеличению площади под фармакокинетической кривой концентрация-время (AUC на 100%) и  $C_{max}$  (88%) по сравнению с таковыми показателями при нормальной функции почек у пациентов той же возрастной группы.

#### **Печеночная недостаточность**

У пациентов с циррозом печени (Чайлд-Пью А и В) клиренс силденафила снижается, что приводит к повышению AUC (84%) и  $C_{max}$  (47%) по сравнению с таковыми показателями при нормальной функции печени у пациентов той же возрастной группы.

### **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

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

Силденафил эффективен только при наличии сексуальной стимуляции.





## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата.

Силденафил усиливает гипотензивное действие нитратов, поэтому его применение противопоказано у больных, получающих постоянно или с перерывами донаторы оксида азота, органические нитраты или нитриты в любых формах (см. «ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ»).

**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, множественная миелома, лейкоз, тромбоцитемия), заболевания, сопровождающиеся кровотечением, обострение язвенной болезни, наследственный пигментный ретинит, сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, перенесенные в последние 6 месяцев инфаркт миокарда, инсульт или жизнеугрожающие аритмии, артериальная гипертензия (артериальное давление (АД) > 170/100 мм рт. ст.) или гипотония (АД < 90/50 мм рт. ст.).

### **Возраст до 18 лет**

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

### **Применение при беременности и лактации**

По зарегистрированному показанию препарат **не предназначен** для применения у женщин.

## СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

*Во избежание осложнений применять строго по назначению врача!*

Рекомендуемая доза для большинства пациентов - **50 мг внутрь** примерно за 1 час до сексуальной активности. С учетом эффективности и переносимости доза может быть увеличена до 100 мг или снижена до 25 мг. Максимальная рекомендуемая кратность применения - один раз в сутки.

### ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

При легкой и среднетяжелой степени недостаточности функции почек (клиренс креатинина 30-80 мл/мин) коррективка дозы не требуется, при тяжелой (клиренс креатинина < 30 мл/мин) – дозу снижают до **25 мг**.

### ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

У пациентов с недостаточностью функции печени дозу силденафила можно снизить до **25 мг**.

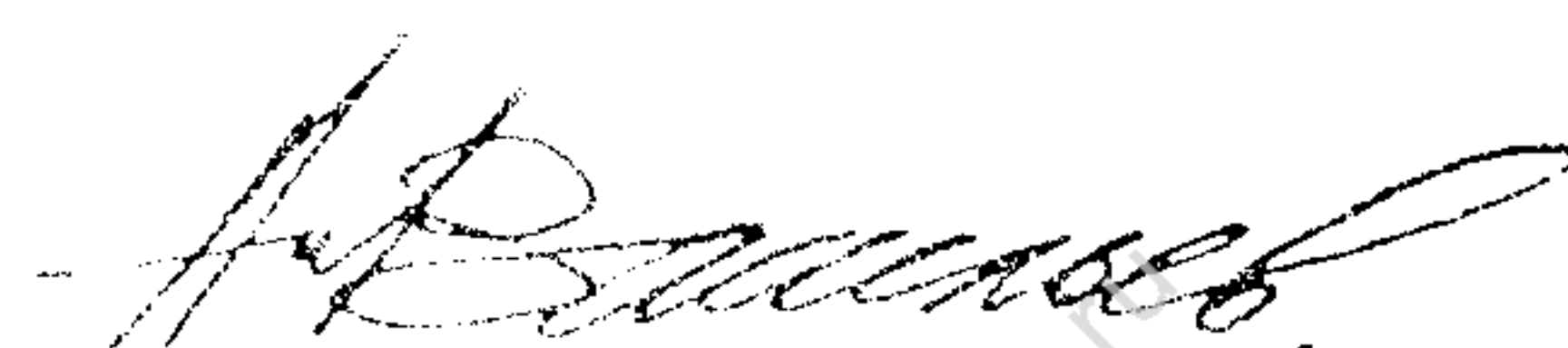
### СОВМЕСТНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

При совместном применении с ритонавиром максимальная разовая доза должна составлять **25 мг** силденафила, не чаще чем, 1 раз в **48 час** (см. «ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ»).

При совместном применении с ингибиторами цитохрома P450 3A4 (такими как, эритромицин, саквинавир, кетоконазол, итраконазол) начальная доза составляет **25 мг** (см. «ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ»).

Чтобы свести к минимуму риск развития постуральной гипотензии у пациентов, принимающих альфа-адреноблокаторы, начинать принимать силденафил следует только после того, как будет достигнута стабилизация гемодинамики у этих пациентов. Кроме того, следует рассмотреть целесообразность снижения начальной дозы силденафила (см. «ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ» и «ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ»).

**ПОЖИЛЫЕ ПАЦИЕНТЫ** - Коррективка дозы не требуется.



## ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нежелательные явления обычно преходящие и легкие или умеренно выраженные.

Частота нежелательных явлений повышается с увеличением дозы.

Органы и системы органов	Побочные явления	Силденафил (%)
Наиболее частые побочные явления ( $\geq 1/10$ )		
Нервная система	Головная боль	10,8
Сердечно-сосудистая система	Вазодилатация («приливы» крови к лицу)	10,9
Частые побочные явления ( $\geq 1/100$ и $< 1/10$ )		
Нервная система	Головокружение	2,9
Глаза	Изменение зрения (затуманенное зрение, изменение чувствительности к свету)	2,5
	Хроматопсия (легкая и преходящая, главным образом изменение восприятия оттенков цвета)	1,1
Сердечно-сосудистая система	Учащенное сердцебиение	1,0
Дыхательная система	Ринит (заложенность носа)	2,1
Пищеварительная система	Диспепсия	3,0

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

Иммунная система: реакции повышенной чувствительности (в т.ч. кожная сыпь).

Сердечно-сосудистая система: тахикардия, снижение АД, обмороки, носовое кровотечение.

Пищеварительная система: рвота.

Глаза: боль в глазах, покраснение глаз/инъекции склер.

Мочеполовая система: длительная эрекция и/или приапизм.

## ПЕРЕДОЗИРОВКА

При однократных приемах препарата в дозе до 800 мг нежелательные явления были сопоставимы с таковыми при приеме силденафила в более низких дозах, но встречались чаще. Лечение симптоматическое. Диализ не ускоряет клиренс силденафила, так как последний активно связывается с белками плазмы и не выводится с мочой.

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

### Влияние других лекарственных средств на силденафил

Метаболизм силденафила происходит в основном под действием изоферментов цитохрома P450 (CYP) 3A4 (основной путь) и 2C9, поэтому ингибиторы этих изоферментов могут уменьшить клиренс силденафила. Отмечено снижение клиренса силденафила при одновременном применении ингибиторов CYP3A4 (таких как кетоконазол, эритромицин, циметидин). Циметидин (800 мг), неспецифический ингибитор CYP3A4, при совместном приеме с силденафилом (50 мг) вызывает повышение концентрации силденафила в плазме на 56%. Однократный прием 100 мг силденафила совместно с эритромицином (по 500 мг/сутки 2 раза в день в течение 5 дней), специфическим ингибитором CYP3A4, на фоне достижения постоянной концентрации эритромицина в крови, приводит к увеличению AUC силденафила на 182%. При совместном приеме силденафила (однократно 100 мг) и саквинавира (1200 мг/день 3 раза в день), ингибитора ВИЧ-протеазы и CYP3A4, на фоне достижения постоянной концентрации саквинавира в крови C<sub>max</sub> силденафила повышалась на 140%, а AUC увеличивалась на 210%. Силденафил не оказывает влияния на фармакокинетику саквинавира. Более сильные ингибиторы CYP3A4, такие как кетоконазол и итраконазол, могут вызывать и более сильные изменения фармакокинетики силденафила.



Одновременное применение силденафила (однократно 100 мг) и ритонавира (по 500 мг 2 раза в день), ингибитора ВИЧ-протеазы и сильного ингибитора цитохрома P450, на фоне достижения постоянной концентрации ритонавира в крови приводит к увеличению C<sub>max</sub> силденафила на 300% (в 4 раза), а AUC на 1000% (в 11 раз). Через 24 часа концентрация силденафила в плазме крови составляет около 200 нг/мл (после однократного применения одного силденафила - 5 нг/мл).

Если силденафил принимают в рекомендуемых дозах пациенты, получающие одновременно сильные ингибиторы CYP3A4, то C<sub>max</sub> свободного силденафила не превышает 200 нМ, и препарат хорошо переносится.

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

Ингибиторы CYP2C9 (такие как толбутамид, варфарин), CYP2D6 (такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты), тиазидные и тиазидоподобные диуретики, ингибиторы АПФ и антагонисты кальция, не оказывают влияния на фармакокинетику силденафила.

Азитромицин (500 мг/сут в течение 3 дней) не оказывает влияния на AUC, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, константу скорости выведения и период полувыведения силденафила или его основного циркулирующего метаболита.

#### Влияние силденафила на другие лекарственные средства

Силденафил является слабым ингибитором изоферментов цитохрома P450 - 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 (ИК<sub>50</sub> > 150 мкмоль). При приеме силденафила в рекомендуемых дозах его C<sub>max</sub> составляет около 1 мкмоль, поэтому маловероятно, что силденафил может повлиять на клиренс субстратов этих изоферментов.

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

При одновременном приеме альфа-адреноблокатора доксазозина (4 мг и 8 мг) и силденафила (25 мг, 50 мг и 100 мг) у пациентов с доброкачественной гиперплазией простаты со стабильной гемодинамикой среднее дополнительное снижение систолического/диастолического АД в положении лежа на спине составляло 7/7 мм рт. ст., 9/5 мм рт. ст. и 8/4 мм рт. ст., соответственно, а в положении стоя - 6/6 мм рт. ст., 11/4 мм рт. ст. и 4/5 мм рт. ст., соответственно. Сообщается о редких случаях развития у таких пациентов симптоматической постуральной гипотензии, проявлявшейся в виде головокружений (без обморока). У отдельных чувствительных пациентов, получающих альфа-адреноблокаторы, одновременное применение силденафила может привести к симптоматической гипотензии.

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

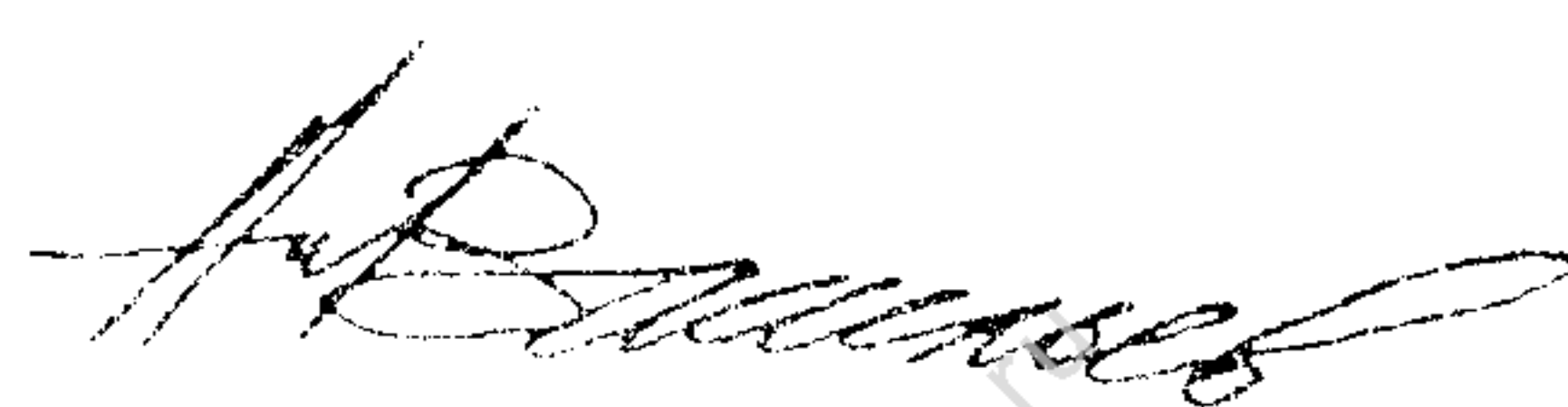
Силденафил (100 мг) не оказывает влияния на фармакокинетику ингибиторов ВИЧ-протеазы, саквинавира и ритонавира, являющихся субстратами CYP3A4, при их постоянном уровне в крови.

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

Силденафил (50 мг) не усиливает гипотензивное действие алкоголя у здоровых добровольцев при максимальной концентрации алкоголя в крови в среднем 0,08% (80 мг/дл).

У больных с артериальной гипертензией признаков взаимодействия силденафила (100 мг) с амлодипином не выявлено. Среднее дополнительное снижение АД в положении лежа составляет 8 мм рт. ст. (систолического) и 7 мм рт. ст. (диастолического).

Применение силденафила в сочетании с антигипертензивными средствами не приводит к возникновению дополнительных побочных эффектов.





## ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

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

Сексуальная активность представляет определенный риск при наличии заболеваний сердца, поэтому перед началом любой терапии по поводу нарушений эрекции врачу следует направить пациента на обследование сердечно-сосудистой системы. Сексуальная активность является нежелательной у больных с сердечной недостаточностью, нестабильной стенокардией, перенесенным в последние 6 месяцев инфарктом миокарда или инсультами, жизнеугрожающими аритмиями, артериальной гипертензией (АД > 170/100 мм рт. ст.) или гипотонией (АД < 90/50 мм рт. ст.).

Силденафил оказывает системное вазодилатирующее действие, приводящее к преходящему снижению АД, что не является клинически значимым явлением и не приводит к каким-либо последствиям у большинства пациентов. Тем не менее, до назначения 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 больных с обструкцией выходного тракта левого желудочка (в том числе, аортальным стенозом, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией), а также с редко встречающимся синдромом множественной системной атрофии, проявляющимся тяжелым нарушением регуляции АД со стороны вегетативной нервной системы.

Были отмечены редкие случаи развития передней ишемической оптической нейропатии неартериального генеза, как причина ухудшения или потери зрения, на фоне применения всех ингибиторов ФДЭ5, включая силденафил. Большинство этих пациентов имели факторы риска, такие как экскавация (углубление) головки зрительного нерва, возраст свыше 50 лет, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, гиперлипидемия, курение. Причинно-следственной связи между приемом ингибиторов ФДЭ5 и передней ишемической оптической нейропатией неартериального генеза не выявлено. Врач должен информировать пациента о повышении риска развития передней ишемической оптической нейропатии неартериального генеза, если ранее это состояние у него уже отмечалось.

Поскольку совместное применение силденафила и альфа-адреноблокаторов может привести к симптоматической гипотензии у отдельных чувствительных пациентов, силденафил следует назначать с осторожностью пациентам, принимающим альфа-адреноблокаторы. (см. «ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ»). Чтобы свести к минимуму риск развития постуральной гипотензии у пациентов, принимающих альфа-адреноблокаторы, начинать принимать силденафил следует только после того, как будет достигнута стабилизация гемодинамики у этих пациентов. Следует рассмотреть целесообразность снижения начальной дозы силденафила (см. «СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ»). Кроме того, врач должен проинформировать пациентов о том, какие действия следует предпринять в случае появления симптомов постуральной гипотензии.

Силденафил усиливает антиагрегационный эффект нитропруссиды натрия (донатора оксида азота) на тромбоциты человека *in vitro*.

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.

У небольшого числа пациентов с наследственным пигментным ретинитом имеются нарушения функций фосфодиэстераз сетчатки. Сведения о безопасности применения силденафила у таких больных отсутствуют, поэтому силденафил у этих больных следует применять с осторожностью.

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





Безопасность и эффективность силденафила в комбинации с другими средствами, предназначенными для лечения нарушений эрекции, не изучались, поэтому применение подобных комбинаций не рекомендуется.

**Влияние на способность к вождению автомобиля и управлению механизмами**

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

**ФОРМА ВЫПУСКА**

- блистеры из ПВХ/полиэтилен/аклар/алюминиевой фольги по 1, 2, 4, 8 и 12 штук;
- флаконы из полиэтилена высокой плотности по 4, 8 и 12 штук;
  - по 1, 2, 3 блистера и 1 флакону с инструкцией по применению в картонной пачке.

**УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

При температуре не выше 30°C в сухом недоступном для детей месте.

**СРОК ГОДНОСТИ: 5 лет**

**Не применять по истечении срока годности!**

**УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК**

По рецепту.

**ИЗГОТОВИТЕЛЬ:** «ПФАЙЗЕР ПГМ», Зон Эндюстриэль, 29 рут дез Эндюстри, 37530 Посэ сюр Сис, Франция.

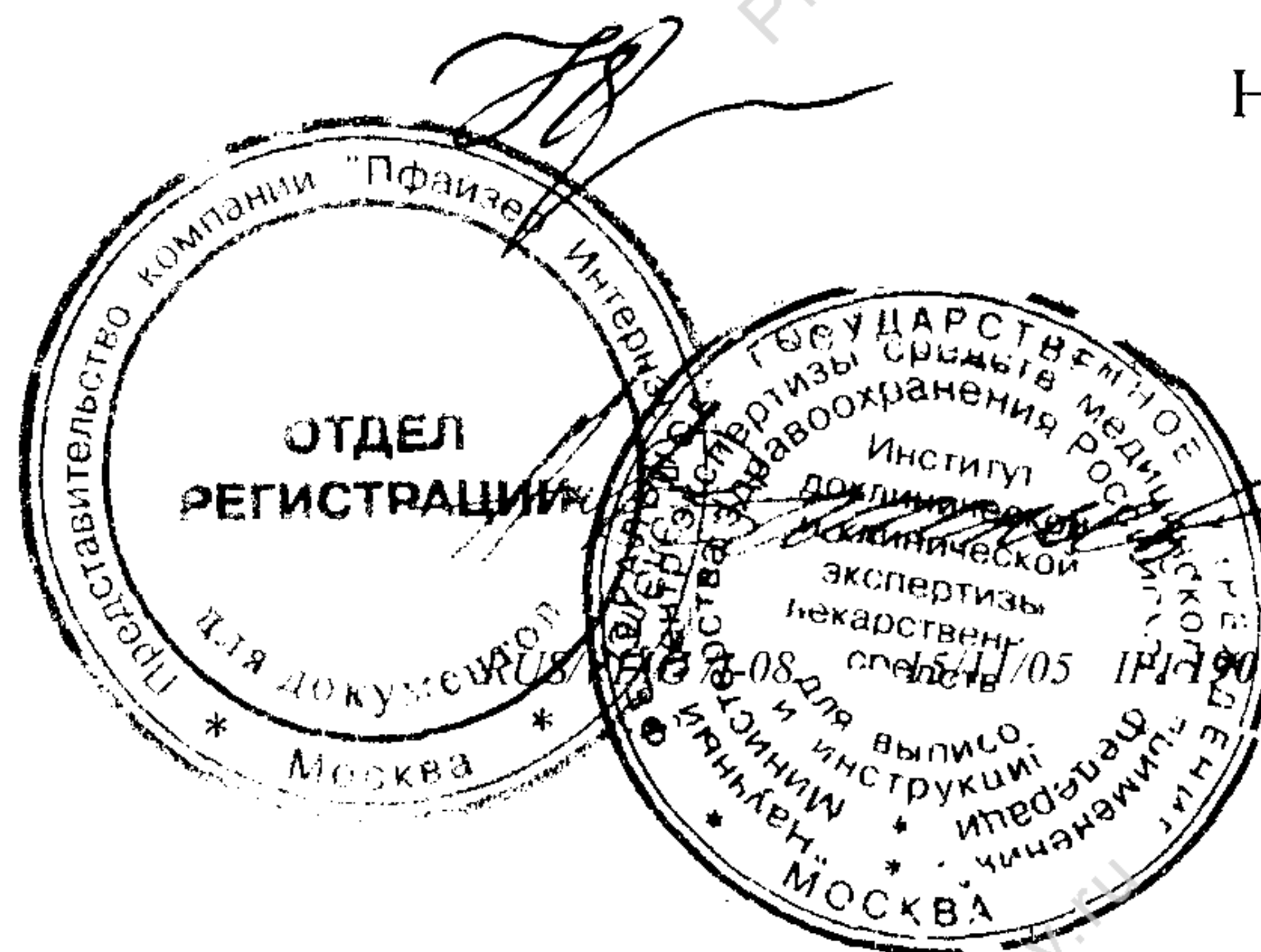
Адрес представительства: 109147 Москва, ул. Таганская, 21, тел.: 258-5535, факс: 258-5538

Специалист по регистрации

Н.Н. Юрченко

Директор ИДКЭЛС, профессор

® зарегистрированная торговая марка



В.В.Чельцов

January 23, 2006



**ИНСТРУКЦИЯ**

по медицинскому применению препарата

**ВИАГРА®****Регистрационный номер:****Торговое название лекарственного средства:** Виагра®**Международное непатентованное название:** силденафил**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой**Состав**

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

**Активное вещество:**

силденафила цитрат (эквивалентно 25 мг, 50 мг или 100 мг силденафила)

**Вспомогательные вещества:**

целлюлоза микрокристаллическая, кальция гидрофосфат, кроскармеллоза натрия, магния стеарат; пленочная оболочка: опадрай голубой OY-LS-20921 (содержит гипромеллозу, лактозу, триацетин, титана диоксид (E171) и алюминиевый лак на основе индигокармина (E132)) и опадрай прозрачный YS-2-19114-A (содержит гипромеллозу и триацетин)

К голубому пленочному покрытию может быть добавлено до 30 мкг/г ванилина и/или биотина; при этом содержание одного или обоих компонентов в пленочном покрытии составит до 0,75 мкг, 1,5 мкг и 3,0 мкг для дозировок 25 мг, 50 мг и 100 мг, соответственно.

**Описание**

Голубые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, ромбовидные, слегка двояковыпуклые, со срезанными и закругленными краями, с гравировкой «Pfizer» на одной стороне и «VGR 25», «VGR 50» или «VGR 100» на другой стороне, соответственно.

**Фармакотерапевтическая группа:** средство лечения эректильной дисфункции – ФДЭ5-ингибитор**Код АТХ:** G04BE03**Фармакологические свойства****Фармакодинамика**

Силденафил – мощный селективный ингибитор циклогуанозинмонофосфат (цГМФ)-специфической фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ5).

**Механизм действия**

Реализация физиологического механизма эрекции связана с высвобождением оксида азота (NO) в кавернозном теле во время сексуальной стимуляции. Это, в свою очередь, приводит к увеличению уровня цГМФ, последующему расслаблению гладкомышечной ткани кавернозного тела и увеличению притока крови.

Силденафил не оказывает прямого расслабляющего действия на изолированное кавернозное тело человека, но усиливает эффект оксида азота (NO) посредством ингибирования ФДЭ5, которая ответственна за распад цГМФ.

Силденафил селективен в отношении ФДЭ5 *in vitro*, его активность в отношении ФДЭ5 превосходит активность в отношении других известных изоферментов фосфодиэстеразы: ФДЭ6 - в 10 раз; ФДЭ1 - более чем в 80 раз; ФДЭ2, ФДЭ4, ФДЭ7-ФДЭ11 - более чем в 700 раз. Силденафил в 4000 раз более селективен в отношении ФДЭ5 по сравнению с ФДЭ3, что имеет важнейшее значение, поскольку ФДЭ3 является одним из ключевых ферментов регуляции сократимости миокарда.**Обязательным условием эффективности силденафила является сексуальная стимуляция.**



## **Клинические данные**

### **Кардиологические исследования**

Применение силденафила в дозах до 100 мг не приводило к клинически значимым изменениям ЭКГ у здоровых добровольцев. Максимальное снижение систолического давления в положении лежа после приема силденафила в дозе 100 мг составило 8,3 мм рт. ст., а диастолического давления – 5,3 мм рт. ст. Более выраженный, но также преходящий эффект на артериальное давление (АД) отмечался у пациентов, принимавших нитраты (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

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

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании 144 пациента с эректильной дисфункцией и стабильной стенокардией, принимающих антиангинальные препараты (кроме нитратов) выполняли физические упражнения до того момента, когда выраженность симптомов стенокардии уменьшилась. Продолжительность выполнения упражнения была достоверно больше (19,9 секунд; 0,9 - 38,9 секунд) у пациентов, принимавших силденафил в однократной дозе 100 мг по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании изучали эффект переменной дозы силденафила (до 100 мг) у мужчин (n = 568) с эректильной дисфункцией и артериальной гипертензией, принимающих более двух антигипертензивных препаратов. Силденафил улучшил эрекцию у 71 % мужчин по сравнению с 18 % в группе плацебо. Частота неблагоприятных эффектов была сравнима с таковой в других группах пациентов, так же как у лиц, принимающих более трех антигипертензивных препаратов.

### **Исследования зрительных нарушений**

У некоторых пациентов через 1 час после приема силденафила в дозе 100 мг с помощью теста Фарнворта-Мунселя 100 выявлено легкое и преходящее нарушение способности различать оттенки цвета (синего/зеленого). Через 2 часа после приема препарата эти изменения отсутствовали. Считается, что нарушение цветового зрения вызывается ингибированием ФДЭб, которая участвует в процессе передачи света в сетчатке глаза. Силденафил не оказывал влияния на остроту зрения, восприятие контрастности, электроретинограмму, внутриглазное давление или диаметр зрачка.

В плацебоконтролируемом перекрестном исследовании пациентов с доказанной ранневозрастной макулярной дегенерацией (n = 9) силденафил в однократной дозе 100 мг переносился хорошо. Не было выявлено никаких клинически значимых изменений зрения, оцениваемых по специальным визуальным тестам (острота зрения, решетка Амслер, цветовое восприятие, моделирование прохождения цвета, периметр Хэмфри и фотостресс).

### **Эффективность**

Эффективность и безопасность силденафила оценивали в 21 рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании продолжительностью до 6 месяцев у 3000 пациентов в возрасте от 19 до 87, с эректильной дисфункцией различной этиологии (органической, психогенной или смешанной). Эффективность препарата оценивали глобально с использованием дневника эрекции, международного индекса эректильной функции (валидированный опросник о состоянии сексуальной функции) и опроса партнера. Эффективность силденафила, определенная как способность достигать и поддерживать эрекцию, достаточную для удовлетворительного полового акта, была продемонстрирована во всех проведенных исследованиях и была подтверждена в долгосрочных исследованиях продолжительностью 1 год. В исследованиях с применением фиксированной дозы соотношение пациентов, сообщивших, что терапия улучшила их эрекцию, составляло: 62 %



(доза силденафила 25 мг), 74 % (доза силденафила 50 мг) и 82 % (доза силденафила 100 мг) по сравнению с 25 % в группе плацебо. Анализ международного индекса эректильной функции показал, что дополнительно к улучшению эрекции лечение силденафилом также повышало качество оргазма, позволяло достичь удовлетворения от полового акта и общего удовлетворения.

Согласно обобщенным данным, среди пациентов, сообщивших об улучшении эрекции при лечении силденафилом были 59 % больных диабетом, 43 % пациентов, перенесших радикальную простатэктомию и 83 % пациентов с повреждениями спинного мозга (против 16 %, 15 % и 12 % в группе плацебо, соответственно).

### **Фармакокинетика**

Фармакокинетика силденафила в рекомендуемом диапазоне доз носит линейный характер.

#### **Всасывание**

После приема внутрь силденафил быстро всасывается. Абсолютная биодоступность в среднем составляет около 40 % (от 25 % до 63 %). *In vitro* силденафил в концентрации около 1,7 нг/мл (3,5 нМ) подавляет активность ФДЭ5 человека на 50 %. После однократного приема силденафила в дозе 100 мг средняя максимальная концентрация свободного силденафила в плазме крови ( $C_{max}$ ) мужчин составляет около 18 нг/мл (38 нМ).  $C_{max}$  при приеме силденафила внутрь натощак достигается в среднем в течение 60 мин (от 30 мин до 120 мин). При приеме в сочетании с жирной пищей скорость всасывания снижается:  $C_{max}$  уменьшается в среднем на 29 %, а время достижения максимальной концентрации ( $T_{max}$ ) увеличивается на 60 мин, однако степень абсорбции достоверно не изменяется (площадь под фармакокинетической кривой концентрация-время (AUC) снижается на 11 %).

#### **Распределение**

Объем распределения силденафила в равновесном состоянии составляет в среднем 105 л. Связь силденафила и его основного циркулирующего N-деметильного метаболита с белками плазмы крови составляет около 96 % и не зависит от общей концентрации препарата. Менее 0,0002 % дозы силденафила (в среднем 188 нг) обнаружено в сперме через 90 мин после приема препарата.

#### **Метаболизм**

Силденафил метаболизируется, главным образом, в печени под действием изофермента цитохрома CYP3A4 (основной путь) и изофермента цитохрома CYP2C9 (минорный путь). Основным циркулирующим активным метаболитом, образующимся в результате N-деметилирования силденафила, подвергается дальнейшему метаболизму. Селективность действия этого метаболита в отношении ФДЭ сопоставима с таковой силденафила, а его активность в отношении ФДЭ5 *in vitro* составляет около 50 % активности силденафила. Концентрация метаболита в плазме крови здоровых добровольцев составляла около 40 % от концентрации силденафила. N-деметильный метаболит подвергается дальнейшему метаболизму; период его полувыведения ( $T_{1/2}$ ) составляет около 4 час.

#### **Выведение**

Общий клиренс силденафила составляет 41 л/час, а конечный  $T_{1/2}$  - 3-5 час. После приема внутрь также как после внутривенного введения силденафил выводится в виде метаболитов, в основном, кишечником (около 80 % пероральной дозы) и, в меньшей степени, почками (около 13 % пероральной дозы).

### **Фармакокинетика у особых групп пациентов**

#### **Пожилые пациенты**

У здоровых пожилых пациентов (старше 65 лет) клиренс силденафила снижен, а концентрация свободного силденафила в плазме крови примерно на 40 % выше, чем у молодых (18-45 лет). Возраст не оказывает клинически значимого влияния на частоту развития побочных эффектов.

#### **Нарушения функции почек**

При легкой (клиренс креатинина (КК) 50-80 мл/мин) и умеренной (КК 30-49 мл/мин) степени почечной недостаточности фармакокинетика силденафила после однократного приема внутрь в дозе 50 мг не изменяется. При тяжелой почечной недостаточности (КК  $\leq$  30 мл/мин) клиренс силденафила снижается, что приводит к примерно двукратному увеличению



значения AUC (100 %) и  $C_{\max}$  (88 %) по сравнению с таковыми показателями при нормальной функции почек у пациентов той же возрастной группы.

#### *Нарушения функции печени*

У пациентов с циррозом печени (стадии А и В по классификации Чайлд-Пью) клиренс силденафила снижается, что приводит к повышению значения AUC (84 %) и  $C_{\max}$  (47 %) по сравнению с таковыми показателями при нормальной функции печени у пациентов той же возрастной группы. Фармакокинетика силденафила у больных с тяжелыми нарушениями функции печени (стадия С по классификации Чайлд-Пью) не изучалась.

#### **Показания к применению**

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

***Силденафил эффективен только при сексуальной стимуляции.***

#### **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 препарата **Виагра<sup>®</sup>** при совместном применении с другими средствами лечения нарушений эрекции не изучались, поэтому применение подобных комбинаций не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»)

По зарегистрированному показанию препарат **Виагра<sup>®</sup>** не предназначен для применения у детей до 18 лет

По зарегистрированному показанию препарат **Виагра<sup>®</sup>** не предназначен для применения у женщин

#### **С осторожностью**

Анатомическая деформация полового члена (ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони) (см. раздел «Особые указания»)

Заболевания, предрасполагающие к развитию приапизма (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкоз, тромбоцитемия) (см. раздел «Особые указания»)

Заболевания, сопровождающиеся кровотечением

Обострение язвенной болезни

Наследственный пигментный ретинит (см. раздел «Особые указания»)

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»)

#### **Беременность и период лактации**

По зарегистрированному показанию препарат не предназначен для применения у женщин

#### **Способ применения и дозы**

Внутрь.

Рекомендуемая доза для большинства взрослых пациентов составляет 50 мг примерно за 1 час до сексуальной активности. С учетом эффективности и переносимости доза может быть увеличена до 100 мг или снижена до 25 мг. Максимальная рекомендуемая доза составляет 100 мг. Максимальная рекомендуемая кратность применения - один раз в сутки.

#### *Нарушения функции почек*

При легкой и среднетяжелой степени почечной недостаточности (КК 30-80 мл/мин) коррективная доза не требуется, при тяжелой почечной недостаточности (КК < 30 мл/мин) - дозу силденафила следует снизить до 25 мг.



**Нарушения функции печени**

Поскольку выведение силденафила нарушается у пациентов с повреждением печени (в частности, при циррозе), дозу препарата Виагра® следует снизить до 25 мг.

**Совместное применение с другими лекарственными средствами**

При совместном применении с ритонавиром максимальная разовая доза препарата Виагра® не должна превышать 25 мг, а кратность применения – 1 раз в 48 час (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

При совместном применении с ингибиторами изофермента цитохрома CYP3A4 (эритромицин, саквинавир, кетоконазол, итраконазол) начальная доза препарата Виагра® должна составлять 25 мг (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Чтобы свести к минимуму риск развития постуральной гипотензии у пациентов, принимающих α-адреноблокаторы, прием препарата Виагра® следует начинать только после достижения стабилизации гемодинамики у этих пациентов. Следует также рассмотреть целесообразность снижения начальной дозы силденафила (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

**Пожилые пациенты**

Корректировка дозы препарата Виагра® не требуется.

**Побочное действие**

Обычно побочные эффекты препарата Виагра® слабо или умеренно выражены и носят преходящий характер.

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

Органы и системы органов	Побочные явления	Силденафил, %	Плацебо, %
<b>Наиболее частые побочные явления (&gt; 1/10)</b>			
Нервная система	Головная боль	10,8	2,8
Сердечно-сосудистая система	Вазодилатация («приливы» крови к коже лица)	10,9	1,4
<b>Частые побочные явления (&gt; 1/100 и &lt; 1/10)</b>			
Нервная система	Головокружение	2,9	1,0
Орган зрения	Изменение зрения (затуманенное зрение, изменение чувствительности к свету)	2,5	0,4
	Хроматопсия (легкая и преходящая, главным образом изменение восприятия оттенков цвета)	1,1	0,03
Сердечно-сосудистая система	Учащенное сердцебиение	1,0	0,2
Дыхательная система	Ринит (заложенность носа)	2,1	0,3
Пищеварительная система	Диспепсия	3,0	0,4

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

**Нарушения общего состояния:** реакции повышенной чувствительности (в т.ч. кожная сыпь).

**Изменения со стороны центральной и периферической нервной системы:** судороги.

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

**Желудочно-кишечные нарушения:** рвота.

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

**Нарушения со стороны репродуктивной системы:** длительная эрекция и/или приапизм.



**Передозировка**

При однократном приеме препарата Виагра® в дозе до 800 мг нежелательные явления были сопоставимы с таковыми при приеме препарата в более низких дозах, но встречались чаще. Лечение симптоматическое. Гемодиализ не ускоряет клиренс силденафила, так как последний активно связывается с белками плазмы и не выводится почками.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами***Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику силденафила*

Метаболизм силденафила происходит в основном под действием изоферментов цитохрома CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9, поэтому ингибиторы этих изоферментов могут уменьшить клиренс силденафила, а индукторы, соответственно, увеличить клиренс силденафила. Отмечено снижение клиренса силденафила при одновременном применении ингибиторов изофермента цитохрома CYP3A4 (кетоконазол, эритромицин, циметидин). Циметидин (800 мг), неспецифический ингибитор изофермента цитохрома CYP3A4, при совместном приеме с силденафилом (50 мг) вызывает повышение концентрации силденафила в плазме на 56 %. Однократный прием 100 мг силденафила совместно с эритромицином (по 500 мг/сутки 2 раза в день в течение 5 дней), специфическим ингибитором изофермента цитохрома CYP3A4, на фоне достижения постоянной концентрации эритромицина в крови, приводит к увеличению AUC силденафила на 182%. При совместном приеме силденафила (однократно 100 мг) и саквинавира (1200 мг/день 3 раза в день), ингибитора ВИЧ-протеазы и изофермента цитохрома CYP3A4, на фоне достижения постоянной концентрации саквинавира в крови  $C_{max}$  силденафила повышалась на 140 %, а AUC увеличивалась на 210 %. Силденафил не оказывает влияния на фармакокинетику саквинавира. Более сильные ингибиторы изофермента цитохрома CYP3A4, такие как кетоконазол и итраконазол, могут вызывать и более сильные изменения фармакокинетики силденафила.

Одновременное применение силденафила (однократно 100 мг) и ритонавира (по 500 мг 2 раза в сутки), ингибитора ВИЧ-протеазы и сильного ингибитора цитохрома P<sub>450</sub>, на фоне достижения постоянной концентрации ритонавира в крови приводит к увеличению  $C_{max}$  силденафила на 300 % (в 4 раза), а AUC на 1000 % (в 11 раз). Через 24 часа концентрация силденафила в плазме крови составляет около 200 нг/мл (после однократного применения одного силденафила - 5 нг/мл).

Если силденафил принимают в рекомендуемых дозах пациенты, получающие одновременно сильные ингибиторы изофермента цитохрома CYP3A4, то  $C_{max}$  свободного силденафила не превышает 200 нМ, и препарат хорошо переносится.

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

Ингибиторы изофермента цитохрома CYP2C9 (толбутамид, варфарин), изофермента цитохрома CYP2D6 (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты), тиазидные и тиазидоподобные диуретики, ингибиторы АПФ и антагонисты кальция, не оказывают влияния на фармакокинетику силденафила.

Азитромицин (500 мг/сут в течение 3 дней) не оказывает влияния на AUC,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , константу скорости выведения и  $T_{1/2}$  силденафила или его основного циркулирующего метаболита.

*Влияние силденафила на другие лекарственные средства*

Силденафил является слабым ингибитором изоферментов цитохрома P<sub>450</sub> - 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 ( $IK_{50} > 150$  мкмоль). При приеме силденафила в рекомендуемых дозах его  $C_{max}$  составляет около 1 мкмоль, поэтому маловероятно, что силденафил может повлиять на клиренс субстратов этих изоферментов.

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



При одновременном приеме  $\alpha$ -адреноблокатора доксazosина (4 мг и 8 мг) и силденафила (25 мг, 50 мг и 100 мг) у пациентов с доброкачественной гиперплазией простаты со стабильной гемодинамикой среднее дополнительное снижение систолического/диастолического АД в положении лежа на спине составляло 7/7 мм рт. ст., 9/5 мм рт. ст. и 8/4 мм рт. ст., соответственно, а в положении стоя - 6/6 мм рт. ст., 11/4 мм рт. ст. и 4/5 мм рт. ст., соответственно. Сообщается о редких случаях развития у таких пациентов симптоматической постуральной гипотензии, проявлявшейся в виде головокружений (без обморока). У отдельных чувствительных пациентов, получающих  $\alpha$ -адреноблокаторы, одновременное применение силденафила может привести к симптоматической гипотензии.

**Признаков значительного взаимодействия с толбутамидом (250 мг) или варфарином (40 мг), которые метаболизируются изоферментом цитохрома CYP2C9, не выявлено.**

Силденафил (100 мг) не оказывает влияния на фармакокинетику ингибиторов ВИЧ-протеазы, саквинавира и ритонавира, являющихся субстратами изофермента цитохрома CYP3A4, при их постоянном уровне в крови.

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

Силденафил (50 мг) не усиливает гипотензивное действие алкоголя у здоровых добровольцев при максимальной концентрации алкоголя в крови в среднем 0,08 % (80 мг/дл).

У больных с артериальной гипертензией признаков взаимодействия силденафила (100 мг) с амлодипином не выявлено. Среднее дополнительное снижение АД в положении лежа составляет 8 мм рт. ст. (систолического) и 7 мм рт. ст. (диастолического).

Применение силденафила в сочетании с антигипертензивными средствами не приводит к возникновению дополнительных побочных эффектов.

### **Особые указания**

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

Сексуальная активность представляет определенный риск при наличии заболеваний сердца, поэтому перед началом любой терапии по поводу нарушений эрекции врачу следует направить пациента на обследование состояния сердечно-сосудистой системы. Сексуальная активность нежелательна у пациентов с сердечной недостаточностью, нестабильной стенокардией, перенесенным в последние 6 месяцев инфарктом миокарда или инсультом, жизнеугрожающими аритмиями, артериальной гипертензией (АД > 170/100 мм рт. ст.) или гипотонией (АД < 90/50 мм рт. ст.) (см. раздел «С осторожностью»). В клинических исследованиях показано отсутствие различий в частоте развития инфаркта миокарда (1,1 на 100 человек в год) или частоте смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (0,3 на 100 человек в год) у пациентов, получавших препарат Виагра<sup>®</sup>, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

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

Препарат Виагра<sup>®</sup> оказывает системное вазодилатирующее действие, приводящее к преходящему снижению АД, что не является клинически значимым явлением и не приводит к каким-либо последствиям у большинства пациентов. Тем не менее, до назначения препарата Виагра<sup>®</sup> врач должен тщательно оценить риск возможных нежелательных проявлений вазодилатирующего действия у пациентов с соответствующими заболеваниями, особенно на фоне сексуальной активности. Повышенная восприимчивость к вазодилататорам наблюдается у больных с обструкцией выходного тракта левого желудочка (стеноз аорты, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), а также с редко встречающимся синдромом множественной системной атрофии, проявляющимся тяжелым нарушением регуляции АД со стороны вегетативной нервной системы.



Были отмечены редкие случаи развития передней ишемической оптической нейропатии неартериального генеза как причины ухудшения или потери зрения на фоне применения всех ингибиторов ФДЭ5, включая силденафил. Большинство этих пациентов имели факторы риска, такие как экскавация (углубление) головки зрительного нерва, возраст свыше 50 лет, сахарный диабет, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (ИБС), гиперлипидемия и курение. Причинно-следственной связи между приемом ингибиторов ФДЭ5 и развитием передней ишемической оптической нейропатии неартериального генеза не выявлено. Врач должен информировать пациента о повышении риска развития передней ишемической оптической нейропатии неартериального генеза, если ранее это состояние у него уже отмечалось. Поскольку совместное применение силденафила и  $\alpha$ -адреноблокаторов может привести к симптоматической гипотензии у отдельных чувствительных пациентов, препарат **Виагра®** следует с осторожностью назначать больным, принимающим  $\alpha$ -адреноблокаторы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Чтобы свести к минимуму риск развития постуральной гипотензии у пациентов, принимающих  $\alpha$ -адреноблокаторы, прием препарата **Виагра®** следует начинать только после достижения стабилизации гемодинамики у этих пациентов. Следует также рассмотреть целесообразность снижения начальной дозы препарата **Виагра®** (см. раздел «Способ применения и дозы»). Врач должен проинформировать пациентов о том, какие действия следует предпринять в случае появления симптомов постуральной гипотензии.

У небольшого числа пациентов с наследственным пигментным ретинитом имеются генетически детерминированные нарушения функций фосфодиэстераз сетчатки глаза. Сведения о безопасности применения препарата **Виагра®** у больных с пигментным ретинитом отсутствуют, поэтому силденафил следует применять с осторожностью (см. раздел «С осторожностью»).

Силденафил усиливает антиагрегационный эффект нитропрусида натрия (донатора оксида азота) на тромбоциты человека *in vitro*. Сведения о безопасности применения препарата **Виагра®** у больных с внутренними кровотечениями или активной пептической язвой желудка отсутствуют, поэтому его следует применять с осторожностью (см. раздел «С осторожностью»).

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, лейкомия) (см. раздел «С осторожностью»).

Безопасность и эффективность препарата **Виагра®** совместно с другими средствами лечения нарушений эрекции не изучались, поэтому применение подобных комбинаций не рекомендуется (см. раздел «Противопоказания»).

В некоторых постмаркетинговых и клинических исследованиях с использованием всех ингибиторов ФДЭ5, включая силденафил, сообщалось о внезапном снижении или потере слуха у пациентов. Однако большинство этих больных имели факторы риска развития данной патологии, и не было выявлено никакой корреляции между использованием ингибиторов ФДЭ5 и внезапным снижением или потерей слуха. В случае внезапного снижения или потери слуха следует прекратить терапию силденафилом и немедленно проконсультироваться с врачом.

#### **Влияние на способность управлять автомобилем и управлению механизмами**

На фоне приема силденафила какого-либо отрицательного влияния на способность управлять автомобилем или другими техническими средствами не наблюдалось.

Однако поскольку при приеме силденафила возможно снижение АД, развитие хроматопсии, затуманенного зрения и т.п. побочных явлений, следует внимательно относиться к индивидуальному действию препарата в указанных ситуациях, особенно в начале лечения и при изменении режима дозирования.



**Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 25 мг, 50 мг или 100 мг  
1, 2, 4, 8 или 12 таблеток в блистер из ПВХ/полиэтилен/аклар/алюминиевой фольги  
1, 2 или 3 блистера в картонную пачку вместе с инструкцией по применению

На обратную сторону блистера наносится дополнительный защитный логотип (латинскими буквами «Pfizer» белым на темно-синем фоне), меняющий цвет при изменении угла зрения. По углам блистера расположены пустые круглые контурные ячейки для фиксации в производственной машине.

На лицевую сторону картонной пачки с обоих краев справа и слева наносятся перфорированные строчки контроля первого вскрытия в виде полуокружностей красного цвета. Защитный голографический стикер, меняющий цвет при изменении угла зрения, располагается в правом нижнем углу передней поверхности пачки.

Боковые поверхности пачки плотно склеиваются при упаковке препарата.

**Условия хранения**

Список Б. Хранить в сухом месте при температуре не выше 30 °С  
Хранить в недоступном для детей месте

**Срок годности**

5 лет

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Фирма-производитель:**

«Пфайзер ПГМ», Франция

Зон Эндюстриэль, 29 рут дез Эндюстри, 37530 Посэ-Сюр-Сис, Франция

**Претензии потребителей направлять**

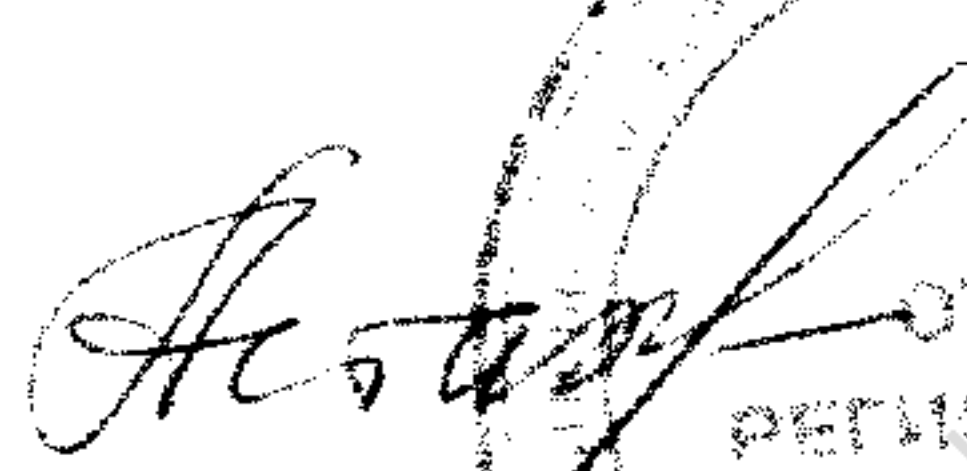
**по адресу представительства компании в Российской Федерации:**

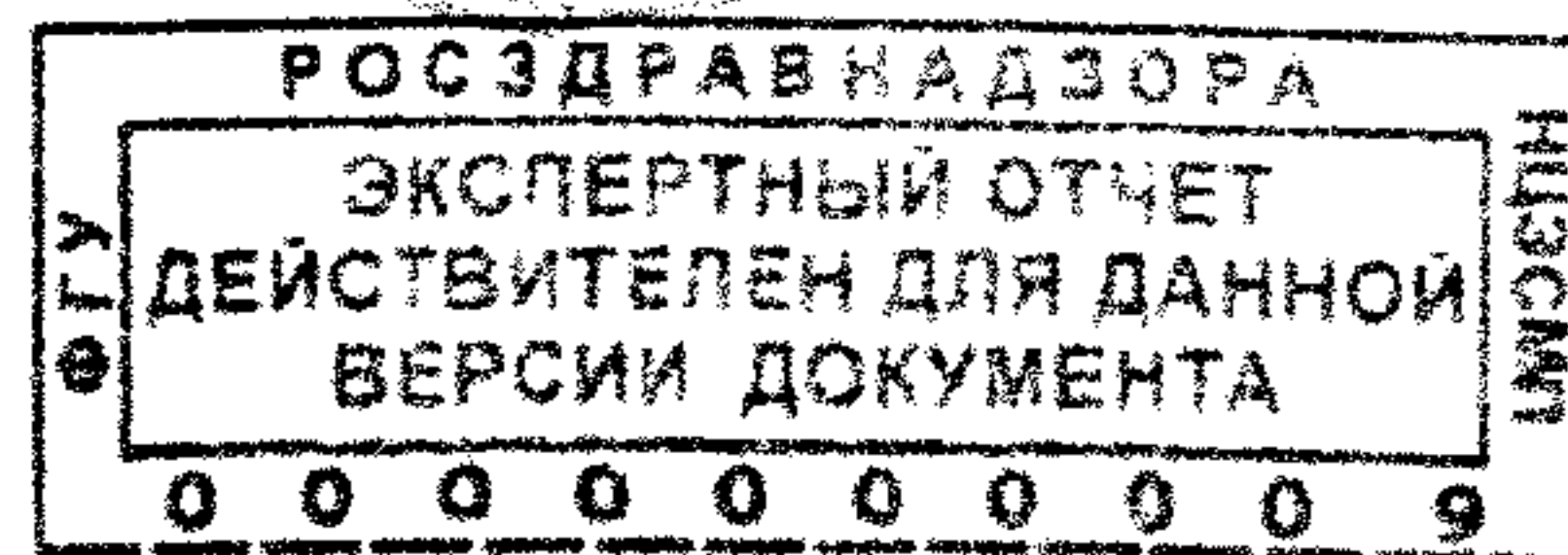
109147 Москва, Таганская улица, 21

Телефон: (+7 495) 258-5535 Факс: (+7 495) 258-5538

CDS 190 20 декабря 2007 г.

Заместитель медицинского директора  
по регистрации и контролю качества продукции

  
А.В. Астахова  
РЕГИСТРАЦИИ





**ИНСТРУКЦИЯ**  
по медицинскому применению  
препарата

**ВИАГРА®**

таблетки, покрытые пленочной оболочкой 25 мг, 50 мг и 100 мг

Регистрационный номер: П N015875/01

**Изменение № 1**

Срок введения Изменений с « 11 » 02 20 10 г.

Старая редакция	Новая редакция
<p><b>Форма выпуска</b> Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 25 мг, 50 мг или 100 мг 1, 2, 4, 8 или 12 таблеток в блистер из ПВХ/полиэтилен/аклар/алюминиевой фольги 1, 2 или 3 блистера в картонную пачку вместе с инструкцией по применению</p> <p>На обратную сторону блистера наносится дополнительный защитный логотип (латинскими буквами «Pfizer» белым на темно-синем фоне), меняющий цвет при изменении угла зрения. По углам блистера расположены пустые круглые контурные ячейки для фиксации в производственной машине.</p>	<p><b>Форма выпуска</b> Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 25 мг, 50 мг или 100 мг 1, 2, 4, 8 или 12 таблеток в блистер из ПВХ/полиэтилен/аклар/алюминиевой фольги 1, 2 или 3 блистера в картонную пачку вместе с инструкцией по применению</p>



Старая редакция	Новая редакция
<p>На лицевую сторону картонной пачки с обоих краев справа и слева наносятся перфорированные строчки контроля первого вскрытия в виде полуокружностей красного цвета.</p> <p>Защитный голографический стикер, меняющий цвет при изменении угла зрения, располагается в правом нижнем углу передней поверхности пачки.</p> <p>Боковые поверхности пачки плотно склеиваются при упаковке препарата.</p> <p><b>Претензии потребителей направлять по адресу представительства компании в Российской Федерации:</b> 109147 Москва, Таганская улица, 21 Телефон: (+7 495) 258-5535 Факс: (+7 495) 258-5538</p>	<p><b>Претензии потребителей направлять по адресу представительства корпорации «Пфайзер Эйч. Си. Пи. Корпорэйшн» в Российской Федерации:</b> 109147 Москва, Таганская улица, 17-23 Телефон: (+7 495) 258-5535 Факс: (+7 495) 258-5538</p>

Представитель фирмы



Е.В. Савицкая

« 24 » декабря 2009 г.

Больше информации об этом лекарстве на ПроТаблетки  
<https://protabletky.ru/viagra/>