

Для использования только зарегистрированными врачами в медицинских учреждениях, таких как больница или лаборатория

SILDENAFIL TABLETS IP  
VISTAGRA 50 & 100

### **Описание**

Действующим веществом препарата Vistagra-50 и Vistagra-100 является Силденафила цитрат (1•[3•(5,7-дигидро-1-метил-7-оксо-3-пропил-1H-пиразол[4,3-d]пиримидин-5-yl]-4-этоксифен]сульфонил]-4-метилпиперазин цитрат). Оно представляет собой белый кристаллический порошок с растворимостью 3,5 мг/мл воды и молекулярной массой 666,7.

### **Состав**

VISTAGRA-50

В каждой таблетке, покрытой оболочкой, содержится:

- Sildenafil citrate 50 мг;
- красители Indigo Carmine Lake и Titanium Dioxide.

VISTAGRA-100

В каждой таблетке, покрытой оболочкой, содержится:

- Sildenafil citrate 100 мг;
- красители Indigo Carmine Lake и Titanium Dioxide.

## **СВОЙСТВА ПРЕПАРАТА**

### **Фармакодинамика**

Активный компонент препарата Vistagra является селективным ингибитором фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5). Он предназначен для лечения эректильной дисфункции. Ингибирование ФДЭ-5 даёт положительный результат при пониженном уровне (цГМФ). Циклический гуанозинмонофосфат отвечает за выделение оксида азота (NO), который является вазодилататором. Оксид азота способствует местной вазодилатации и расширению сосудов в кавернозных телах, что приводит к появлению эрекции во время сексуального стимулирования.

Действующее вещество препарата не оказывает прямого расслабляющего действия на гладкую мускулатуру кавернозных тел. Силденафила цитрат способствует увеличению цГМФ за счёт ингибирования фермента ФДЭ-5, ответственного за его метаболизм. В обычной дозе Силденафил не проявляет никакого эффекта при отсутствии сексуального стимулирования.

Исследования in-vitro показали, что Силденафил избирательно действует на фосфодиэстеразу 5 типа. Действующее вещество имеет почти 4000-кратную селективность к ФДЭ-5 по сравнению с ферментом ФДЭ-3, задействованным в процессе контроля сократительной способности сердечной мышцы.

Силденафил имеет почти 10-кратную избирательность к ФДЭ-5 по сравнению с ферментом ФДЭ-6, присутствующим в сетчатке глаза. Более низкая избирательность к фосфодиэстеразе 6 типа может стать причиной нарушения цветового зрения. В основном это происходит из-за превышения дозы и увеличения уровня Силденафила в плазме крови.

Фосфодиэстераза 5 типа в небольших количествах содержится также в тромбоцитах, гладкой мускулатуре сосудистой и висцеральной системы, скелетных мышцах. При лабораторном изучении ингибирования ФДЭ-5 Силденафилом в этих тканях наблюдалась антиагрегантная активность тромбоцитов по отношению к оксиду азота. Имеются сведения о том, что Силденафил может тормозить процесс формирования тромбов и вызывать артериальную дилатацию. Клиническое значение этого эффекта пока неизвестно.

### **Влияние на эректильную реакцию**

Для изучения влияния действующего вещества на эректильную реакцию проводился ряд двойных слепых плацебо-контролируемых исследований. Изучение действия препарата проводилось на пациентах с эректильной дисфункцией различной этиологии. Результаты воздействия Силденафила оценивались по объективным параметрам жёсткости полового члена и продолжительности эффекта. В большинстве исследований результат оценивался через 60 мин после введения препарата. С помощью компьютеризованной системы Rigiscan было установлено, что эректильная реакция организма усиливается с увеличением дозы Силденафила и увеличением концентрации действующего вещества в плазме крови. Действие препарата на половую систему продолжалось в течение 4 ч.

### **Влияние на кровяное давление**

Разовые пероральные дозы Силденафила (100 мг) вводились здоровым добровольцам, находящимся в спокойном состоянии. В среднем было отмечено снижение на 8,4 мм рт.ст. систолического и 5,5 мм рт.ст. диастолического кровяного давления. Наиболее сильно снижение давления было заметно через 1-2 ч после приёма лекарства при средней продолжительности эффекта 4 ч. Аналогичный результат был получен после применения дозы в 25, 50 и 100 мг Силденафила. Это говорит о том, что влияние на кровяное давление не связано с дозой и концентрацией действующего вещества в плазме крови. У пациентов, одновременно с Силденафилом принимавших нитрат-содержащие лекарства, падение давления было более существенным.

### **Влияние на деятельность сердца**

В дозировках до 100 мг включительно Силденафил не внёс значимых изменений в ЭКГ здоровых добровольцев мужского пола. В неконтролируемом изучении восьми пациентам со стабильной ишемической болезнью сердца вводили суммарно по 40 мг Силденафила путём внутривенных инъекций. В результате концентрация Силденафила в плазме крови оказалась в 2-5 раз выше, чем при разовом пероральном приёме 100 мг действующего вещества здоровыми добровольцами мужского пола.

По сравнению с базовыми показателями среднее изменение систолического и диастолического давления составило 7 и 10% соответственно. Среднее значение ночного (в состоянии покоя) кровяного давления, лёгочного давления и кровяного выброса изменялось на 28%, 20% и 7% соответственно. Гемодинамическая реакция при выполнении физических упражнений сохранялась.

### **Влияние на зрение**

При однократном пероральном приёме Силденафила цитрата в дозе 100 или 200 мг может наблюдаться изменение цветового зрения, связанное с дискриминацией синего или зелёного цветов. Это происходит из-за ингибирования ФДЭ-6. Тем не менее даже при увеличении максимальной дозировки в 2 раза не наблюдалось никакого влияния на остроту зрения, внутриглазное давление и другие параметры, которые измерялись при помощи пупиллометрии.

### **Фармакокинетика**

После приёма Силденафил быстро всасывается в кровь (биодоступность ок. 40%). Фармакокинетические свойства препарата зависят от дозировки. Максимальной концентрации в плазме крови лекарство достигает через 30-120 мин (в среднем через 60 мин) после перорального приёма натощак. Скорость абсорбции снижается, если принимать препарат вместе с едой, содержащей большое количество жира (в среднем задержка составляет до 80 мин). Средний устойчивый объём распределения Силденафила составляет 105 л, что является доказательством широкого распространения в тканях.

Действующее вещество препарата метаболизируется микросомальными ферментами печени. Они преобразуют Силденафил в активный метаболит. При исследовании *in vitro* его активность ингибирования ФДЭ-5 составила 50% от первоначального показателя. Концентрация этого метаболита в плазме крови достигает около 40% соответствующей дозировки силденафила. Следовательно, метаболит получает примерно 20% фармакологических свойств Силденафила.

После перорального приёма либо внутривенного введения Силденафил выводится в виде метаболита преимущественно с калом (примерно 80% от принятой дозы препарата) и в меньшей степени с мочой (примерно 13% от принятой пероральной дозы препарата). Аналогичные значения фармакологических параметров были зарегистрированы как у здоровых добровольцев, так и у больных пациентов.

В возрасте более 65 лет, а также у пациентов с печёночной и тяжёлой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) уровень концентрации Силденафила в плазме крови был в 3-8 раз больше, чем у здоровых добровольцев. Поэтому у таких пациентов начальная доза должна составлять 25 мг.

### **Клинические исследования**

Действие Силденафила оценивалось в 21 рандомизированном двойном слепом исследовании. Плацебо-контролируемые испытания препарата в дозах 25-100 мг продолжались до 6 мес. Изучение действия лекарства осуществлялось на 300 пациентах,

имевших в течение 5 лет (в среднем) эректильную дисфункцию различной этиологии. Возраст пациентов находился в пределах 19-87 лет. Во всех исследованиях в группах с Силденафилом показатели были гораздо выше, чем в контрольных группах с плацебо. По окончании долгосрочного (1 год) изучения действия препарата 83% пациентов сообщили об улучшении эректильной функции.

Основным критерием оценки Силденафила были опросники (Международный индекс эректильной функции — МИЭФ). Участники исследования отвечали на вопросы о способности к достижению эрекции, достаточной для совершения полового акта, а также о способности к поддержанию эрекции после проникновения. Кроме того, в большинстве исследований участники вели ежедневные дневники. Анализ опросников и дневников показал, что лечение положительно повлияло на деятельность половой системы у 66% пациентов.

В одном рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании участвовали только пациенты со вторичной эректильной дисфункцией, связанной с сахарным диабетом. В основной группе 57% участников заявили об улучшении деятельности половой системы в глобальном масштабе. В группе с плацебо об успешном результате заявили 10% участников.

В другом двойном слепом исследовании участвовали пациенты с эректильной дисфункцией, появившейся в результате повреждения спинного мозга. Об улучшении деятельности половой системы заявили 83% (в основной группе) и 12% (в группе с плацебо) пациентов.

Силденафил эффективен при лечении эректильной дисфункции различной этиологии. В частности, положительных результатов удаётся достичь при наличии коронарных заболеваний, гипертонии, других болезней сердца, заболеваний периферической сосудистой системы, сахарного диабета, аортокоронарного шунтирования, радикальной простатэктомии, трансуретральной резекции простаты, травмы спинного мозга. Препарат также помогал справиться с эректильной дисфункцией пациентам, принимавшим антидепрессанты, нейролептики, гипотензивные и мочегонные средства.

### **Показания к применению**

Vistagra 50 mg и Vistagra 100 mg предназначены для лечения эректильной дисфункции любой этиологии.

### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

Vistagra 50 mg и Vistagra 100 mg противопоказаны:

- пациентам, принимающим нитратсодержащие препараты (например, нитроглицерин) постоянно либо с перерывами в любой форме (таблетки, пластыри, инъекции и т.д.);
- мужчинам с повышенной чувствительностью к любому компоненту препарата.

### **ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ**

В настоящее время нет данных о безопасности и эффективности Силденафила для мужчин, имеющих следующие заболевания:

- перенесенный в течение последних 6 мес инфаркт миокарда, инсульт или угрожающую жизни аритмию;
- гипотония (артериальное давление <90/50 мм рт.ст.) либо гипертония (артериальное давление >170/110 мм рт.ст.);
- сердечная недостаточность или ишемическая болезнь сердца, вызывающая нестабильную стенокардию;
- пигментный ретинит.

Если лекарство назначено людям с перечисленными выше заболеваниями, оно должно приниматься с осторожностью.

## **МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ**

Прежде чем назначить Sildenafil citrate, врач должен учесть следующее. Одновременный приём Силденафила и антигипертензивных препаратов вызывает падение артериального давления на 8 (систолическое) и 7 (диастолическое) мм рт.ст. Степень безопасности препарата не изучена у пациентов с повышенной кровоточивостью и активной язвенной болезнью. Следует соблюдать осторожность при назначении его пациентам с анатомической деформацией полового органа (например, болезнь Пейрони) или заболеваниями, являющимися причиной предрасположенности к приапизму (например, серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкемия). Безопасность и эффективность Силденафила в комплексе с другими средствами для потенции не изучалась. Поэтому рекомендуется избегать подобных комбинаций. Одновременное использование Гепарина и Силденафила усилило кровотечение у кролика. Однако взаимодействие этих препаратов у человека не изучено.

Перед использованием препарата Vistagra рекомендуется пройти тщательное обследование людям, у которых наблюдается боль в груди или другие признаки плохого кровоснабжения сердца, сердечная недостаточность, низкая кровяное давление, заболевания почек или печени. Обследование также необходимо пациентам, принимающим лекарства от давления и препараты, способные взаимодействовать с Силденафилом.

## **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ**

Силденафил метаболизируется главным образом с помощью изоформы цитохрома P450 (CYP). Поэтому ингибиторы этого изофермента могут уменьшить степень безопасности препарата. Циметидин при совместном употреблении приводит к увеличению на 56% концентрации Силденафила в плазме крови. При применении Силденафила (100 мг однократно) и эритромицина (специфического ингибитора CYP 3A4) в равновесном состоянии (500 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней) отмечали повышение системной экспозиции Силденафила (AUC) на 182%. Более мощные ингибиторы CYP 3A4 (кетоназол, итраконазол), видимо, будут оказывать ещё более сильное влияние. Можно

также ожидать, что совместное введение с индукторами CYP (например, рифампицин) повлечёт снижение уровня содержания Силденафила в плазме крови. При одновременном введении с пероральными дозами амлодипина у 5% пациентов в спокойном состоянии наблюдалось снижение кровяного давления на 8 мм рт.ст. (систолическое) и 7 мм рт.ст. (диастолическое). Дозировка в 5 или 10 мг у пациентов с гипертонией кровяное давление снижалось в среднем на 8 мм рт.ст. (систолическое) и 7 мм рт.ст. (диастолическое).

Не было выявлено никакого существенного взаимодействия с толбутамидом 250 мг и варфарином 40 мг. Оба лекарства метаболизируются CYP2C9. Силденафил в дозе 50 мг не способствует увеличению времени кровотечения, вызванного аспирином 150 мг. Силденафил 50 мг не усиливал гипотензивное действие алкоголя у здоровых добровольцев со средним максимальным содержанием алкоголя в крови 0,08%.

### **КАНЦЕРОГЕННОСТЬ, МУТАГЕНЕЗ, БЕСПЛОДИЕ**

Силденафил не проявлял канцерогенность при введении самцам и самкам крыс в течение 24 мес. Максимальная рекомендуемая доза Силденафила для человека (100 мг) не вызывает канцерогенных изменений при введении мышам в течение 18-21 мес. Не было обнаружено никакого нарушения фертильности крыс, получавших в сутки до 60 мг/кг веса в течение 36 (самки) и 102 (самцы) суток. Эта доза приводила к значению AUC, в 25 раз превышающее аналогичный показатель для человека. У здоровых добровольцев не было выявлено никакого влияния на морфологию и подвижность сперматозоидов после однократного перорального приёма рекомендуемой дозы Силденафила.

### **Применение Силденафила в период беременности и кормления ребёнка**

Силденафил не рекомендуется для лечения новорожденных младенцев, детей и женщин. Поэтому не проводилось адекватных, хорошо контролируемых исследований на предмет влияния препарата на беременных женщин.

### **Использование в качестве гериатрического средства**

Здоровые добровольцы пожилого возраста (65 лет и старше) принимали меньшее количество Силденафила. В связи с тем, что более высокие уровни содержания вещества в плазме крови могут привести к увеличению частоты побочных эффектов, лечение следует начинать с 25 мг/сут.

Другие ингибиторы CYP (эритромицин, кетоконазол, итраконазол) и ингибиторы протеазы (ритонавир) могут повлиять на увеличение концентрации Силденафила в плазме.

### **ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ**

### **ПРЕМАРКЕТИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В ходе клинических испытаний во всём мире Силденафил вводили более чем 3700 пациентов в возрасте от 19 до 87 лет. Более 550 участников исследований получали препарат более одного года.

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях частота прекращения приёма лекарства из-за неблагоприятных событий для Силденафила (2,5%) значимо не отличалась от плацебо (2,3%). Побочные эффекты были временными и имели силу от слабой до умеренной. В ходе испытания разных дозировок лекарства неблагоприятные события, о которых сообщали пациенты, как правило, были похожими. В исследованиях с фиксированной дозой частота появления некоторых побочных эффектов увеличивалась с повышением дозировки.

Характер нежелательных явлений в исследованиях с плавающей дозой, в которых более точно придерживались режима рекомендуемого дозирования, был таким же, как в опытах с фиксированной дозой. Во время приёма Силденафила в соответствии с рекомендациями (исследования с плавающей дозой) были зарегистрированы следующие неблагоприятные события:

	Силденафил (N=734)	Плацебо (N=725)
Головная боль	16%	4%
Покраснение лица	10%	1%
Диспепсия	7%	2%
Заложенность носа	4%	2%
Инфекция мочевыводящих путей	3%	2%
Нарушение зрения	3%	0%
Диарея	3%	1%
Головокружение	2%	1%
Кожные высыпания	2%	1%

*\*Нарушение зрения имело средний или преходящий характер. В основном оно выражалось в виде изменения цветового зрения. Встречалось также увеличение светочувствительности и затуманивание зрения. Во время проведения клинических исследований только один пациент прекратил приём Силденафила из-за нарушения зрения.*

В исследованиях с фиксированной дозой Силденафила 100 мг были зарегистрированы диспепсия (17%) и нарушение зрения (11%). При более высоких дозах побочные эффекты, подробно описанные выше, появлялись чаще. Другие нежелательные события регистрировались у менее чем 2% пациентов. В основном они проявлялись в виде отёка лица, повышенной фоточувствительности, астении, болевых ощущений, озноба, случайного падения, боли в животе.

### **Сердечно-сосудистая система**

Стенокардия, мигрень, обмороки, тахикардия, учащённое сердцебиение, гипотензия, ортостатическая гипотензия, ишемическая болезнь, тромбоз сосудов головного мозга, остановка сердца, сердечная недостаточность, нарушение электрокардиограммы, кардиомиопатия.

### **Пищеварительная система**

Рвота, колиты, дисфагия, гастрит, гастроэнтерит, эзофагит, стоматит, сухость во рту, нарушения в результатах тестов печени, ректальное кровоизлияние.

### **Кровеносная и лимфатическая система**

Анемия, лейкопения.

### **Метаболизм**

Жажда, отёчность, подагра, сахарный диабет, гипергликемия, периферические отёки, гиперурикемия.

### **Опорно-двигательный аппарат**

Артрит, артроз, миалгия, разрыв сухожилий, тендовагинит, миастения, синовит.

### **Нервная система**

Гипертония, невралгия, нейропатия, парестезия, тремор, головокружение, депрессия, бессонница, сонливость, необычные сновидения, ослабленные рефлексы.

### **Дыхательная система**

Астма, одышка, ларингит, фарингит, синусит, бронхит, увеличение мокроты, усиление кашля.

### **Кожные покровы**

Крапивница, простой герпес, зуд, потливость, язва кожи, контактный дерматит, эксфолиативный дерматит.

### **Нетипичные ощущения**

Расширенные зрачки, конъюнктивит, светобоязнь, шум в ушах, боль в глазах, глухота, ушное кровотечение, катаракта, сухость глаз.



### **Мочеполовая система**

Частый цистит, увеличение молочных желез, недержание мочи, нарушение эякуляции, генитальный отёк, аноргазмия.

## **ПОСТМАРКЕТИНГОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Сердечно-сосудистая система**

Побочные эффекты могут проявляться в виде серьёзных нарушений сердечно-сосудистой системы, включая инфаркт миокарда, внезапную остановку сердца, желудочковую аритмию, цереброваскулярное кровотечение, гипертонию. Большинство людей (но не все) из заявивших о побочных эффектах в постмаркетинговый период, имели ранее сердечно-сосудистые заболевания. Многие из перечисленных событий происходили непосредственно во время секса либо вскоре после сексуальной активности. Со слов заявителей, некоторые нежелательные события происходили вскоре после приёма Силденафила без сексуальной активности.

Не представляется возможным определить, связаны ли перечисленные побочные эффекты с приёмом Силденафила, сексуальной активностью, имевшимся ранее сердечно-сосудистым заболеванием либо с комбинацией этих факторов.

### **Другие побочные эффекты**

Нервный припадок, тревожность, длительная эрекция, приапизм, гематурия.

### **Побочные эффекты, связанные с глазами**

Диплопия, временная потеря или ухудшение зрения, покраснение глаз, налитые кровью глазные яблоки, жжение в глазах, отёк глаз, повышенное внутриглазное давление, кровотечение.

## **ДОЗИРОВАНИЕ И СПОСОБ УПОТРЕБЛЕНИЯ**

Препарат Vistagra 50 и 100 мг принимается в случае необходимости за 1 ч до сексуальной активности. Рекомендованная суточная доза составляет от 25 до 100 (максимум) мг.

Препарат следует принимать не чаще, чем один раз в сутки.

## **ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПОКУПАТЕЛЕЙ**

Пациенты, испытывающие после или во время сексуальной активности такие симптомы, как стенокардия, головокружение, тошнота, должны проконсультироваться с врачом. Приапизм (болезненная эрекция, продолжающаяся более 6 ч) в результате приёма Силденафила возникает редко. Если у мужчины эрекция длится более 4 ч, необходимо срочно обратиться за медицинской помощью. Приапизм, лечением которого не занялись сразу, может стать причиной повреждения тканей полового органа и развития постоянной импотенции. Во время секса необходимо предпринять меры для защиты от заболеваний, передающихся половым путём (включая ВИЧ).

Внимание! Препарат предназначен для продажи в розницу по рецепту уролога / психиатра / эндокринолога / дерматолога / венеролога.

**Форма выпуска**

Препарат выпускается в форме:

- таблеток с 50 мг Силденафила в блистерах по 4 шт.;
- таблеток со 100 мг Силденафила в блистерах по 4 шт.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30°C. Во время хранения защищать от света и влаги.



**Произведено**

CADILA PHARMACEUTICALC LTD.

Industrial Growth Center,

Samba - 184 121, State of J & K.