

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
19.08.2016 № 872
Реєстраційне посвідчення
№ UA/15398/01/01
№ UA/15398/01/02

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
07.11.2018 № 2032

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

СИЛДЕНАФІЛ 50 АНАНТА
СИЛДЕНАФІЛ 100 АНАНТА

(SILDENAFIL 50 ANANTA)
(SILDENAFIL 100 ANANTA)

Склад:

діюча речовина: силденафіл;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить силденафілу цитрату еквівалентно силденафілу 50 мг або 100 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кальцію гідрофосфат безводний, натрію кроскармелоза, магнію стеарат, OraSolve II блакитний 31K80956 (лактози моногідрат, гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), триацетин, індигокармін (Е 132)), OraSolve прозорий 02K19253 (гіпромелоза, триацетин), вода очищена.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 50 мг: сині, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням «125» з одного боку та тисненням «J» і лінією розлому – з іншого;

таблетки по 100 мг: сині, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням «126» з одного боку та тисненням «J» і лінією розлому – з іншого.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються при еректильній дисфункції. Силденафіл. Код АТХ G04B E03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Силденафіл є препаратом для перорального застосування, призначеним для лікування еректильної дисфункції. При сексуальному збудженні препарат відновлює знижену еректильну функцію шляхом посилення притоку крові до пеніса.

Фізіологічний механізм, що зумовлює ерекцію, включає вивільнення оксиду азоту (NO) у кавернозних тілах під час сексуального збудження. Вивільнений оксид азоту активує фермент гуанілатциклазу, що стимулює підвищення рівня циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), що, у свою чергу, викликає розслаблення гладкої мускулатури кавернозних тіл, сприяючи притоку крові.

Силденафіл є потужним та селективним інгібітором цГМФ-специфічної фосфодіестерази 5

(ФДЕ5) у кавернозних тілах, де ФДЕ5 відповідає за розпад цГМФ. Ефекти силденафілу на ерекцію мають периферичний характер. Силденафіл не спричиняє безпосередньої релаксуючої дії на ізольовані кавернозні тіла людини, але потужно посилює розслаблюючу дію NO на дану тканину. При активації метаболічного шляху NO/цГМФ, що відбувається при статевій стимуляції, інгібування силденафілом ФДЕ5 призводить до підвищення рівня цГМФ у кавернозних тілах. Таким чином, для того, щоб силденафіл викликав необхідний фармакологічний ефект, необхідне сексуальне збудження.

Дослідження *in vitro* показали селективність впливу силденафілу на ФДЕ5, що бере активну участь у процесі ерекції. Ефект силденафілу на ФДЕ5 потужніший, ніж на інші відомі фосфодіестерази. Цей ефект у 10 разів потужніший, ніж ефект на ФДЕ6, що бере участь у процесах фотоперетворення у сітківці. При застосуванні максимальних рекомендованих доз селективність силденафілу до ФДЕ5 у 80 разів перевищує його селективність до ФДЕ1, у 700 разів вища, ніж до ФДЕ2, ФДЕ3, ФДЕ4, ФДЕ7, ФДЕ8, ФДЕ9, ФДЕ10 та ФДЕ11. Зокрема, селективність силденафілу до ФДЕ5 у 4000 разів перевищує його селективність до ФДЕ3 – цГМФ-специфічної ізоформи фосфодіестерази, що бере участь у регуляції серцевої скоротливості.

Існують дані, що для оцінки часу, впродовж якого застосування силденафілу призводить до виникнення ерекції у відповідь на статеву стимуляцію, було проведено спеціальні клінічні дослідження. У клінічних дослідженнях за участю пацієнтів, які застосовували силденафіл натще, при проведенні фалоплетизмографії медіана часу до початку ерекції у пацієнтів, які досягли ерекції із ригідністю 60 % (достатньою для здійснення статевого контакту), становила 25 хвилин (у діапазоні значень 12-37 хвилин). В іншому дослідженні із використанням RigiScan силденафіл все ще був здатний викликати ерекцію через 4-5 годин після застосування.

Силденафіл спричинює легке та короточасне зниження артеріального тиску, що в більшості випадків не має клінічних проявів. Середнє максимальне зниження систолічного артеріального тиску в положенні лежачи після перорального застосування силденафілу в дозі 100 мг становило 8,4 мм рт. ст. Відповідна зміна діастолічного артеріального тиску в положенні лежачи становила 5,5 мм рт. ст. Ці зниження артеріального тиску добре узгоджуються із судинорозширювальною дією силденафілу, можливо, внаслідок підвищення рівнів цГМФ у гладкій мускулатурі судин. Однократне пероральне застосування силденафілу в дозах до 100 мг у здорових добровольців не викликало жодних клінічно значущих змін на електрокардіограмі.

Існують дані з дослідження гемодинамічних ефектів внаслідок однократного перорального застосування силденафілу в дозі 100 мг у пацієнтів із тяжкою ішемічною хворобою серця (зі стенозом щонайменше однієї коронарної артерії більше ніж 70 %): середній систолічний та діастолічний артеріальний тиск у стані спокою знизився на 7 % та 6 % відповідно відносно вихідного рівня. Середній легеневий систолічний тиск знизився на 9 %. Силденафіл не призводив до зміни показників серцевого викиду та не зменшував кровотік по стенозованих коронарних артеріях.

Жодних клінічно значущих відмінностей не було продемонстровано для часу до виникнення лімітуючої стенокардії при застосуванні силденафілу порівняно з плацебо у дослідженнях із використанням тесту з фізичним навантаженням за участю пацієнтів з еректильною дисфункцією та хронічною стабільною стенокардією, які постійно застосовували антиангінальні лікарські засоби (за винятком нітратів).

Легкі та тимчасові порушення здатності розрізняти кольори (блакитний/зелений) були виявлені у деяких пацієнтів через 1 годину після застосування силденафілу в дозі 100 мг. Ці ефекти повністю зникали через 2 години після застосування препарату. Можливий механізм цієї зміни в розпізнаванні кольорів пов'язаний з інгібуванням ФДЕ6, що бере участь у фотоперетворювальному каскаді реакцій у сітківці. Силденафіл не впливає на гостроту зору або контрастну чутливість. У дослідженнях за участю пацієнтів із документально підтвердженою макулярною дистрофією застосування силденафілу

(однократно у дозі 100 мг) не викликало достовірних змін у результатах проведених досліджень зору (гострота зору, сітка Амслера, моделювання розпізнавання кольорів світлофора, периметр Хамфрі і фотострес).

Однократне пероральне застосування силденафілу в дозі 100 мг здоровими добровольцями не впливало на рухливість або морфологію сперматозоїдів.

Існують дані клінічних досліджень про застосування силденафілу пацієнтами віком від 19 до 87 років. Були представлені такі групи пацієнтів: пацієнти літнього віку, пацієнти з артеріальною гіпертензією, пацієнти з цукровим діабетом, ішемічною хворобою серця, гіперліпідемією, травмами спинного мозку, депресією, трансуретральною резекцією передміхурової залози, радикальною простатектомією. Групи пацієнтів, які не були представлені достатньою мірою або не включалися до клінічних досліджень: пацієнти після хірургічного втручання на органах таза, пацієнти після променевої терапії, пацієнти із тяжкою нирковою або печінковою недостатністю та пацієнти з деякими серцево-судинними захворюваннями.

У дослідженнях застосування фіксованої дози кількість пацієнтів, які повідомляли про покращення еректильної функції, була вищою, ніж в групі плацебо. У контрольованих клінічних дослідженнях кількість випадків відміни силденафілу була низькою та подібною до такої в групі плацебо.

В усіх цих дослідженнях пацієнти повідомляли про покращення при застосуванні силденафілу при психогенній еректильній дисфункції, змішаній еректильній дисфункції, органічній еректильній дисфункції, пацієнти літнього віку, при цукровому діабеті, ішемічній хворобі серця, гіпертензії, трансуретральній резекції передміхурової залози, радикальній простатектомії, травмах спинного мозку, депресії. Безпека та ефективність силденафілу були підтверджені даними цих довгострокових досліджень.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Силденафіл швидко абсорбується. Максимальні плазмові концентрації препарату досягаються протягом 30-120 хвилин (із медіаною 60 хвилин) після його перорального застосування натще. Середня абсолютна біодоступність після перорального застосування становить 41 % (з діапазоном значень від 25 до 63 %). У рекомендованому діапазоні доз (від 25 до 100 мг) показники AUC та C_{max} силденафілу після його перорального застосування підвищуються пропорційно до дози.

При застосуванні силденафілу під час прийому їжі ступінь абсорбції знижується із середнім подовженням T_{max} до 60 хвилин і середнім зниженням C_{max} на 29 %.

Розподіл. Середній рівноважний об'єм розподілу (V_d) становить 105 літрів, що свідчить про розподіл препарату в тканинах організму. Після однократного перорального застосування силденафілу в дозі 100 мг середня максимальна загальна плазмова концентрація силденафілу становить приблизно 440 нг/мл (коефіцієнт варіації становить 40 %). Оскільки зв'язування силденафілу та його головного N-десметил-метаболіту з білками плазми досягає 96 %, середня максимальна плазмова концентрація вільного силденафілу досягає 18 нг/мл (38 нмоль). Ступінь зв'язування з білками плазми не залежить від загальних концентрацій силденафілу.

Є дані, що у здорових добровольців, які застосовували силденафіл однократно в дозі 100 мг, через 90 хвилин в еякуляті визначалося менше 0,0002 % (в середньому 188 нг) від застосованої дози.

Метаболізм. Метаболізм силденафілу здійснюється, головним чином, за участю мікосомальних ізоферментів печінки CYP3A4 (головний шлях) та CYP2C9 (другорядний шлях). Головний циркулюючий метаболіт утворюється шляхом N-деметилування силденафілу. Селективність метаболіту відносно ФДЕ5 порівнянна з селективністю силденафілу, а активність метаболіту відносно ФДЕ5 становить приблизно 50 % від активності вихідної речовини. Плазмова концентрація цього метаболіту становить приблизно 40 % від концентрації силденафілу у плазмі крові. N-деметильований метаболіт зазнає подальшого метаболізму, а період його напіввиведення становить приблизно

4 години.

Елімінація. Загальний кліренс силденафілу становить 41 л/год, що зумовлює період його напіввиведення тривалістю 3-5 годин. Як після перорального, так і після внутрішньовенного застосування, екскреція силденафілу у вигляді метаболітів здійснюється, головним чином, із калом (приблизно 80 % від введеної пероральної дози) та меншою мірою – з сечею (приблизно 13 % від введеної пероральної дози).

Пацієнти літнього віку. Існують дані, що у здорових добровольців літнього віку (віком від 65 років) відзначалося зниження кліренсу силденафілу, що зумовлювало підвищення плазмових концентрацій силденафілу та його активного N-деметильованого метаболіту приблизно на 90 % порівняно з відповідними концентраціями у здорових добровольців молодшого віку (18-45 років). У зв'язку із віковими відмінностями у зв'язуванні з білками плазми крові відповідне підвищення плазмової концентрації вільного силденафілу становило приблизно 40 %.

Ниркова недостатність. У пацієнтів із порушеннями функції нирок легкого та помірного ступеня (кліренс креатиніну від 30 до 80 мл/хв) фармакокінетика силденафілу залишалася незмінною після його однократного перорального застосування у дозі 50 мг. Середні AUC та C_{max} N-деметильованого метаболіту підвищувалися на 126 % та 73 % відповідно порівняно з такими показниками у добровольців такого ж віку без порушень функції нирок. Однак через високу індивідуальну варіабельність ці відмінності не були статистично значущими. У добровольців із тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв) кліренс силденафілу знижувався, що призводило до середніх підвищень AUC та C_{max} на 100 % та 88 % відповідно порівняно із добровольцями такого ж віку без порушень функції нирок. Крім того, значення AUC та C_{max} N-деметильованого метаболіту значуще підвищувалися на 79 % та 200 % відповідно.

Печінкова недостатність. У добровольців із цирозом печінки легкого та помірного ступеня (класів А та В за класифікацією Чайлда-П'ю) кліренс силденафілу знижувався, що призводило до підвищення AUC (84 %) та C_{max} (47 %) порівняно з добровольцями такого ж віку без порушень функцій печінки. Фармакокінетика силденафілу у пацієнтів із порушеннями функцій печінки тяжкого ступеня не вивчалася.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування порушень ерекції, що визначаються як нездатність досягти та підтримати ерекцію статевого члена, необхідну для успішного статевого акту.

Для ефективної дії препарату потрібне сексуальне збудження.

Протипоказання.

– Підвищена чутливість до активної речовини або будь-якої з допоміжних речовин препарату.

– Одночасне застосування із донорами оксиду азоту (такими як амілнітрил) або нітратами у будь-якій формі протипоказане, оскільки відомо, що силденафіл має вплив на шляхи метаболізму оксиду азоту/циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) та потенціє гіпотензивний ефект нітратів.

– Одночасне застосування інгібіторів ФДЕ5 (у тому числі силденафілу) зі стимуляторами гуанілатциклази, такими як ріоцигуат, протипоказане, оскільки може призвести до симптоматичної гіпотензії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

– Стани, при яких не рекомендована статеві активність (наприклад, тяжкі серцево-судинні розлади, такі як нестабільна стенокардія та серцева недостатність тяжкого ступеня).

– Втрата зору на одне око внаслідок неартеріальної передньої ішемічної нейропатії зорового нерва незалежно від того, пов'язана ця патологія із попереднім застосуванням інгібіторів ФДЕ5 чи ні.

– Порушення функції печінки тяжкого ступеня, артеріальна гіпотензія (артеріальний тиск нижче 90/50 мм рт. ст.), нещодавно перенесений інсульт або інфаркт міокарда та відомі спадкові дегенеративні захворювання сітківки, такі як пігментний ретиніт (невелика кількість таких пацієнтів має генетичні розлади фосфодіестераз сітківки), оскільки безпека силденафілу не досліджувалася у таких підгрупах пацієнтів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на силденафіл.

Метаболізм силденафілу відбувається переважно за участю ізоформи 3A4 (головний шлях) та ізоформи 2C9 (другорядний шлях) цитохрому P450 (CYP). Тому інгібітори цих ізоферментів можуть знижувати кліренс силденафілу.

Було продемонстровано зниження кліренсу силденафілу при його одночасному застосуванні з інгібіторами CYP3A4 (такими як кетоконазол, еритроміцин, циметидин). Хоча при одночасному застосуванні силденафілу та інгібіторів CYP3A4 зростання частоти побічних явищ не спостерігалось, рекомендована початкова доза силденафілу становить 25 мг.

Одночасне застосування інгібітора ВІЛ-протеази ритонавіру, дуже потужного інгібітора P450, у стані рівноважної концентрації (500 мг 1 раз на добу) та силденафілу (разова доза 100 мг) призводило до підвищення C_{max} силденафілу на 300 % (у 4 рази) та підвищення плазмової AUC силденафілу на 1000 % (у 11 разів). Через 24 години плазмові рівні силденафілу все ще становили приблизно 200 нг/мл порівняно з рівнем приблизно 5 нг/мл, характерним для застосування силденафілу окремо, що відповідає значному впливу ритонавіру на широкий спектр субстратів P450. Силденафіл не впливає на фармакокінетику ритонавіру. З огляду на ці фармакокінетичні дані одночасне застосування силденафілу та ритонавіру не рекомендується; в будь-якому випадку максимальна доза силденафілу за жодних обставин не повинна перевищувати 25 мг протягом 48 годин.

Одночасне застосування інгібітора ВІЛ-протеази саквінавіру, інгібітора CYP3A4, у дозі, що забезпечує рівноважну концентрацію (1200 мг тричі на добу), та силденафілу (100 мг разово) призводило до підвищення C_{max} силденафілу на 140 % та збільшення системної експозиції (AUC) силденафілу на 210 %. Не виявлено впливу силденафілу на фармакокінетику саквінавіру. Передбачається, що більш потужні інгібітори CYP3A4, такі як кетоконазол та ітраконазол, будуть мати більш виражений вплив.

При застосуванні силденафілу (100 мг разово) та еритроміцину, специфічного інгібітора CYP3A4, у рівноважному стані (500 мг двічі на добу протягом 5 днів) спостерігалось підвищення системної експозиції силденафілу на 182 % (AUC). У здорових добровольців чоловічої статі не спостерігалось впливу азитроміцину (500 мг на добу протягом 3 діб) на AUC, C_{max} , T_{max} , константу швидкості елімінації та подальший період напіввиведення силденафілу або його головного циркулюючого метаболіту. Циметидин (інгібітор цитохрому P450 та неспецифічний інгібітор CYP3A4) у дозі 800 мг при одночасному застосуванні із силденафілом у дозі 50 мг у здорових добровольців призводив до підвищення плазмових концентрацій силденафілу на 56 %.

Грейпфрутовий сік є слабким інгібітором CYP3A4 у стінці кишечника і може викликати помірне підвищення плазмових рівнів силденафілу.

Однократне застосування антацидних засобів (магнію гідроксиду/алюмінію гідроксиду) не впливає на біодоступність силденафілу.

Хоча досліджень специфічної взаємодії з усіма лікарськими засобами не проводилося, за даними популяційного фармакокінетичного аналізу фармакокінетика силденафілу не змінювалася при його одночасному застосуванні із лікарськими засобами, що належать до групи інгібіторів CYP2C9 (толбутамід, варфарин, фенітоїн), групи інгібіторів CYP2D6 (таких як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, трициклічні антидепресанти), групи тіазидних та тіазидоподібних діуретиків, петльових та калійзберігаючих діуретиків, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту,

антагоністів кальцію, антагоністів бета-адренорецепторів або індукторів метаболізму СYP450 (таких як рифампіцин, барбітурати).

Нікорандил являє собою гібрид активатора кальцієвих каналів та нітрату. Нітратний компонент зумовлює можливість його серйозної взаємодії з силденафілом.

Вплив силденафілу на інші лікарські засоби.

Силденафіл – слабкий інгібітор ізоформ 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 та 3A4 ($IC_{50} > 150$ мкмоль) цитохрому P450. Оскільки пікові плазмові концентрації силденафілу дорівнюють приблизно 1 мкмоль, вплив препарату на кліренс субстратів цих ізоферментів мало ймовірний.

Відсутні дані щодо взаємодії силденафілу та таких неспецифічних інгібіторів фосфодіестерази, як теофілін та дипіридамола.

Оскільки відомо, що силденафіл має вплив на метаболізм оксиду азоту/циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), було встановлено, що цей препарат потенціює гіпотензивну дію нітратів, тому його одночасне застосування з донорами оксиду азоту або з нітратами в будь-якій формі протипоказане.

Одночасне застосування силденафілу та блокаторів альфа-адренорецепторів може призвести до розвитку симптоматичної гіпотензії у деяких схильних до цього пацієнтів.

Така реакція найчастіше виникає протягом 4 годин після застосування силденафілу. У ході досліджень специфічної взаємодії лікарських засобів блокатор альфа-адренорецепторів доксазозин (4 мг та 8 мг) та силденафіл (25 мг, 50 мг та 100 мг) застосовувалися одночасно пацієнтам із доброякісною гіперплазією передміхурової залози, стабілізація стану яких була досягнута при застосуванні доксазозину. У цих популяціях спостерігалось середнє додаткове зниження артеріального тиску у положенні пацієнта лежачи на 7/7 мм рт. ст., 9/5 мм рт. ст. та 8/4 мм рт. ст. та середнє зниження артеріального тиску у положенні стоячи на 6/6 мм рт. ст., 11/4 мм рт. ст., 4/5 мм рт. ст. відповідно. При одночасному застосуванні силденафілу та доксазозину у пацієнтів, стабілізація стану яких була досягнута при застосуванні доксазозину, іноді повідомлялося про розвиток симптоматичної ортостатичної гіпотензії. У цих повідомленнях йшлося про випадки запаморочення та стан перед непритомністю, але без синкопе.

Не спостерігалось жодних значущих взаємодій при одночасному застосуванні силденафілу (50 мг) і толбутаміду (250 мг) або варфарину (40 мг), що метаболізуються СYP2C9.

Силденафіл (50 мг) не призводив до подовження часу кровотечі, спричиненої застосуванням ацетилсаліцилової кислоти (150 мг).

Силденафіл (50 мг) не потенціював гіпотензивну дію алкоголю у здорових добровольців при середніх максимальних рівнях етанолу в крові 80 мг/дл.

У пацієнтів, які застосовували силденафіл, не спостерігалось жодних відмінностей профілю побічних ефектів порівняно з плацебо при одночасному застосуванні таких класів гіпотензивних лікарських засобів, як діуретики, блокатори бета-адренорецепторів, інгібітори АПФ, антагоністи ангіотензину II, антигіпертензивні лікарські засоби (судинорозширювальні та центральної дії), блокатори адренергічних нейронів, блокатори кальцієвих каналів та блокатори альфа-адренорецепторів. У спеціальному дослідженні взаємодії при одночасному застосуванні силденафілу (100 мг) та амлодипіну пацієнтам із артеріальною гіпертензією спостерігалось додаткове зниження систолічного артеріального тиску в положенні лежачи на 8 мм рт. ст. Відповідне зниження діастолічного артеріального тиску становило 7 мм рт. ст. За величиною ці додаткові зниження артеріального тиску були порівнянними із тими, що спостерігалися при застосуванні лише силденафілу у здорових добровольців.

Силденафіл в дозі 100 мг не впливав на фармакокінетичні показники інгібіторів ВІЛ-протеази, саквінавіру та ритонавіру, які є субстратами СYP3A4.

Ріоцигуат. Дані досліджень продемонстрували адитивний системний ефект зниження артеріального тиску, при одночасному застосуванні інгібіторів ФДЕ5 з ріоцигуатом. У пацієнтів, які брали участь у дослідженнях не спостерігалось позитивного клінічного

ефекту від одночасного застосування інгібіторів ФДЕ5 з ріоцигуатом. Протипоказане одночасне застосування ріоцигуату з інгібіторами ФДЕ5 (у тому числі силденафілом) (див. розділ «Протипоказання»).

Особливості застосування.

До початку терапії слід зібрати медичний анамнез пацієнта та провести фізикальне обстеження для діагностики еректильної дисфункції та визначення її можливих причин.

Оскільки сексуальна активність супроводжується певним ризиком з боку серця, до початку будь-якого лікування еректильної дисфункції лікар має оцінити стан серцево-судинної системи пацієнта. Силденафіл має судинорозширювальний ефект, що проявляється легким та короточасним зниженням артеріального тиску. До призначення силденафілу лікар має ретельно зважити, чи може такий ефект чинити несприятливий вплив на пацієнтів із певними основними захворюваннями, особливо у комбінації із сексуальною активністю. До пацієнтів із підвищеною чутливістю до вазодилаторів належать пацієнти із обструкцією вивідного тракту лівого шлуночка (наприклад, стеноз аорти, гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія) або пацієнти із рідкісним синдромом мультисистемної атрофії, одним із проявів якої є тяжке порушення регуляції артеріального тиску з боку вегетативної нервової системи.

Препарат потенціює гіпотензивний ефект нітратів.

Повідомлялося про тяжкі побічні реакції з боку серцево-судинної системи, включаючи інфаркт міокарда, нестабільну стенокардію, раптову серцеву смерть, шлуночкову аритмію, цереброваскулярні крововиливи, транзиторну ішемічну атаку, артеріальну гіпертензію та артеріальну гіпотензію, які за часом збігалися із застосуванням препарату. У більшості пацієнтів, але не у всіх, існували фактори ризику серцево-судинних захворювань. Багато таких побічних реакцій спостерігалось під час або одразу після статевого акту, і лише кілька трапилося невдовзі після застосування препарату без сексуальної активності. Тому неможливо визначити, пов'язаний розвиток таких побічних реакцій безпосередньо із факторами ризику чи їх розвиток зумовлений іншими чинниками.

Засоби для лікування еректильної дисфункції, у тому числі й силденафіл, слід призначати з обережністю пацієнтам із анатомічними деформаціями пеніса (такими як ангуляція, кавернозний фіброз або хвороба Пейроні) або пацієнтам зі станами, що сприяють розвитку пріапізму (такими як серпоподібноклітинна анемія, множинна мієлома або лейкемія).

Безпека та ефективність одночасного застосування силденафілу з іншими методами лікування еректильної дисфункції не вивчалися. Тому застосування таких комбінацій не рекомендується.

Повідомлялося про розлади зору та випадки неартеріальної передньої ішемічної нейропатії зорового нерва, пов'язані із застосуванням силденафілу та інших інгібіторів ФДЕ5. Пацієнтів слід попередити, що у разі раптового порушення зору застосування препарату слід припинити та негайно звернутися до лікаря.

Одночасне застосування силденафілу та ритонавіру не рекомендується.

Пацієнтам, які застосовують блокатори альфа-адренорецепторів, застосовувати силденафіл слід з обережністю, оскільки така комбінація може призвести до симптоматичної гіпотензії у деяких схильних до цього пацієнтів. Симптоматична гіпотензія зазвичай виникає протягом 4 годин після застосування силденафілу. Для мінімізації ризику розвитку ортостатичної гіпотензії терапію силденафілом слід розпочинати лише у гемодинамічно стабільних пацієнтів, які застосовують блокатори альфа-адренорецепторів. Рекомендована початкова доза таким пацієнтам становить 25 мг силденафілу. Крім того, слід проінформувати пацієнтів, як діяти у разі появи симптомів ортостатичної гіпотензії.

Дослідження тромбоцитів людини продемонстрували, що *in vitro* силденафіл потенціює антиагрегаційні ефекти натрію нітропрусиду. Немає жодної інформації щодо безпеки застосування силденафілу пацієнтами із порушеннями згортання крові або гострою пептичною виразкою. Таким чином, застосування силденафілу пацієнтами цієї групи

можливе лише після ретельної оцінки співвідношення користі та ризиків.

Плівкова оболонка таблеток містить лактози моногідрат. Препарат не слід застосовувати чоловікам із такими рідкісними спадковими порушеннями, як непереносимість галактози, недостатність лактази Лаппа або мальабсорбція глюкози-галактози.

Втрата слуху. Лікарям слід порадити пацієнтам припинити застосування інгібіторів ФДЕ5, включаючи силденафіл, та негайно звернутися за медичною допомогою у разі раптового зниження чи втрати слуху. Про ці явища, які також можуть супроводжуватися дзвоном у вухах та запамороченням, повідомлялося з асоціацією у часі із застосуванням інгібіторів ФДЕ5, включаючи препарати силденафілу. Визначити, пов'язані ці явища із застосуванням інгібіторів ФДЕ5 чи з іншими факторами, неможливо.

Одночасне застосування із гіпотензивними препаратами. Силденафіл чинить системну судинорозширювальну дію та може в подальшому знижувати артеріальний тиск у пацієнтів, які застосовують гіпотензивні лікарські засоби. У окремому дослідженні лікарської взаємодії при одночасному застосуванні амлодипіну (5 мг або 10 мг) та силденафілу (100 мг) перорально спостерігалось середнє додаткове зниження систолічного тиску на 8 мм рт. ст. та діастолічного – на 7 мм рт. ст.

Захворювання, що передаються статевим шляхом. Застосування силденафілу не захищає від захворювань, що передаються статевим шляхом. Слід розглянути можливість проінструктувати пацієнтів щодо необхідних запобіжних засобів для захисту від захворювань, що передаються статевим шляхом, включаючи вірус імунодефіциту людини.

Фертильність. Після застосування дози 100 мг здоровими добровольцями не спостерігалось впливу на морфологію чи рухомість сперматозоїдів.

Застосування у період вагітності та годування груддю.

Препарат не призначений для застосування жінками.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Досліджень впливу препарату на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами не проводилося.

Оскільки при застосуванні силденафілу повідомлялося про випадки запаморочення та порушення з боку органів зору, перед тим як сідати за кермо транспортного засобу або працювати з механізмами, пацієнтам необхідно з'ясувати, якою є їхня індивідуальна реакція на застосування препарату.

Спосіб застосування та дози.

Препарат застосовують перорально.

Для ефективної дії препарату потрібне сексуальне збудження.

Дорослі.

Рекомендована доза препарату становить 50 мг та застосовується, у разі потреби, приблизно за годину до статевого акту. Залежно від ефективності та переносимості препарату дозу можна збільшити до 100 мг або знизити до 25 мг. Максимальна рекомендована доза становить 100 мг.

Максимальна рекомендована частота застосування препарату становить 1 раз на добу. При застосуванні препарату під час прийому їжі дія препарату може наставати пізніше, ніж при його застосуванні натще.

Пацієнти літнього віку.

Необхідність у корекції дози пацієнтам літнього віку відсутня.

Пацієнти із нирковою недостатністю.

Пацієнтам із нирковою недостатністю легкого та помірного ступеня (кліренс креатиніну від 30 до 80 мл/хв) рекомендована доза препарату є аналогічною дозі, наведеній вище у розділі «Дорослі».

Оскільки у пацієнтів з нирковою недостатністю тяжкого ступеня (кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв) кліренс силденафілу знижений, рекомендована доза препарату становить 25 мг. Залежно від ефективності та переносимості препарату дозу можна збільшити до 50 мг та 100 мг.

Пацієнти із печінковою недостатністю.

Оскільки у пацієнтів із печінковою недостатністю (наприклад цирозом) кліренс силденафілу знижений, рекомендована доза препарату становить 25 мг. Залежно від ефективності та переносимості препарату дозу можна збільшити до 50 мг та 100 мг.

Пацієнти, які застосовують інші лікарські засоби (наприклад кетоконазол, еритроміцин, циметидин, ритонавір) Детальна інформація наведена у розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Рекомендована початкова доза препарату пацієнтам, які застосовують інгібітори СYP3A4, за винятком ритонавіру, застосування якого разом із силденафілом не рекомендується, становить 25 мг.

З метою мінімізації ризику розвитку ортостатичної гіпотензії стан пацієнтів, які застосовують блокатори альфа-адренорецепторів, потрібно стабілізувати до початку застосування силденафілу. Рекомендована початкова доза силденафілу становить 25 мг.

Діти.

Препарат не показаний для застосування особами віком до 18 років.

Передозування.

При застосування разової дози силденафілу до 800 мг побічні реакції були подібними до тих, що спостерігалися при застосуванні силденафілу у нижчих дозах, але зустрічалися частіше та були більш тяжкими. Застосування силденафілу у дозі 200 мг не призводило до підвищення ефективності, але спричиняло зростання кількості випадків розвитку побічних реакцій (головного болю, припливів крові, запаморочення, диспепсії, закладеності носа, порушень з боку органів зору).

У разі передозування, якщо потрібно, вдаються до звичайних підтримуючих заходів. Прискорення кліренсу силденафілу при гемодіалізі малоімовірно внаслідок високого ступеня зв'язування препарату з білками плазми крові та відсутності елімінації силденафілу із сечею.

Побічні реакції.

Найчастішими побічними реакціями були головний біль, припливи крові, диспепсія, розлади зору, закладеність носа, запаморочення та порушення сприйняття кольору.

Усі клінічно значущі побічні реакції, що спостерігалися у дослідженнях частіше, ніж при застосуванні плацебо, наведено нижче відповідно до класифікації «Система–орган–клас» та частоти: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (≥ 100 та $< 1/10$), нечасто (≥ 1000 та $< 1/100$) та рідко (≥ 10000 та $< 1/1000$). Крім того, частота клінічно значущих побічних реакцій, про які повідомлялося у рамках постмаркетингового досвіду, визначена як невідома.

З боку імунної системи: рідко – реакції гіперчутливості.

З боку нервової системи: дуже часто – головний біль; часто – запаморочення; нечасто – сонливість, гіпестезія; рідко – інсульт, непритомність; частота невідома – транзиторна ішемічна атака, судоми, рецидиви судом.

З боку органів зору: часто – розлади зору, порушення сприйняття кольору; нечасто – розлади з боку кон'юнктиви, розлади сльозовиділення, інші розлади з боку органів зору; частота невідома – неартеріальна передня ішемічна нейропатія зорового нерва, оклюзія судин сітківки, дефекти поля зору.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: нечасто – запаморочення, шум у вухах; рідко – глухота (повідомлялося про декілька випадків раптового зниження слуху або раптової втрати слуху у разі застосування ФДЕ5, у тому числі силденафілу).

З боку судин: часто – припливи крові до обличчя; рідко – гіпертензія, гіпотензія.

З боку серця: нечасто – посилене серцебиття, тахікардія; рідко – інфаркт міокарда, фібриляція передсердь; частота невідома – шлуночкова аритмія, нестабільна стенокардія, раптова серцева смерть.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: часто – закладеність носа; рідко – носова кровотеча.

З боку травної системи: часто – диспепсія; нечасто – нудота, блювання, сухість у роті.

З боку шкіри та підшкірної тканини: нечасто – висипи на шкірі; частота невідома – синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: нечасто – міалгія.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: невідомо – пріапізм, подовжена ерекція.

Загальні розлади: нечасто – біль у грудях, підвищена стомлюваність.

Обстеження: нечасто – підвищена частота серцевих скорочень.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка. По 4 таблетки у блистері, по 1 блистеру в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Гетеро Лабз Лімітед.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Юніт-V, Блок V і V-A, ТСПС - Формулейшн СЕЗ, С. №№ 439, 440, 441 і 458, Полепаллі Віледж, Джадчерла Мандал, Телангана Стейт, 509301, Індія.

Заявник.

Ананта Медікеар Лтд.

Місцезнаходження заявника.

Сьют 1, 2 Стейшн Корт, Імперіал Варф, Таунмед Род, Фулхам, Лондон, Велика Британія.

Дата останнього перегляду.

07.11.2018 р.