

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
11.01.2019 № 79
Реєстраційне посвідчення
№ UA/17197/02/01
UA/17197/02/02

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

СИЛАГРА

Склад:

діюча речовина: sildenafil;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить силденафілу (у формі силденафілу цитрату) 50 мг;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить силденафілу (у формі силденафілу цитрату) 100 мг;

допоміжні речовини: лактоза моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, повідон К (29–32), натрію кроскармелоза, магнію стеарат, Opadry Blue 03F20404: гіпромелоза (6 СР), титану діоксид (Е 171), макрогол 6000, індигокарміну алюмінієвий лак (Е 132).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, блакитного кольору, еліптичної форми, двоопуклі, з гравіруванням «SL50» або «SL100» на одній із сторін.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються при еректильній дисфункції. Силденафіл. Код АТХ G04В E03.

Фармакологічні властивості.

Фармакокінетика.

Механізм дії. Силденафіл є лікарським засобом для перорального застосування, призначеним для лікування еректильної дисфункції. При сексуальному збудженні лікарський засіб 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 (ФДЕ-5) у кавернозних тілах, де ФДЕ-5 відповідає за розпад цГМФ. Ефекти силденафілу на ерекцію мають периферичний характер. Силденафіл не чинить 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 сексуальній стимуляції, інгібування силденафілом ФДЕ-5 призводить до підвищення рівня цГМФ у кавернозних тілах. Таким чином, для того, щоб силденафіл викликав потрібний фармакологічний ефект, необхідне сексуальне збудження.

Вплив на фармакодинаміку. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що силденафіл є селективним до ФДЕ-5, що бере активну участь у процесі ерекції. Ефект силденафілу на ФДЕ-5 потужніший, ніж на інші відомі фосфодіестерази. Цей ефект у 10 разів потужніший, ніж ефект на ФДЕ-6, що бере участь у процесах фотоперетворення у сітківці. При застосуванні максимальних рекомендованих доз селективність силденафілу до ФДЕ-5 у 80 разів перевищує його селективність до ФДЕ-1, у 700 разів вища, ніж до ФДЕ-2, ФДЕ-3, ФДЕ-4, ФДЕ-7, ФДЕ-8, ФДЕ-9, ФДЕ-10 та ФДЕ-11. Зокрема, селективність силденафілу до ФДЕ-5 у 4000 разів перевищує його селективність до ФДЕ-3 – цАМФ-специфічної ізоформи фосфодіестерази, що бере участь у регуляції серцевої скоротливості.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Силденафіл швидко абсорбується. Максимальні плазмові концентрації лікарського засобу 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 лікарського засобу 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.

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

Біотрансформація. 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 ФДЕ-5 порівнянна з селективністю силденафілу, а активність метаболіту відносно ФДЕ-5 становить приблизно 50 % активності вихідної речовини. Плазмові концентрації цього метаболіту становлять приблизно 40 % 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, зумовлюючи 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 % введеної пероральної дози) та меншою мірою з сечею (приблизно 13 % отриманої дози).

Фармакокінетика у особливих груп пацієнтів.

Пацієнти літнього віку. 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 добровольців із порушеннями функції нирок легкого та середнього ступеня (кліренс креатиніну 30–80 мл/хв) фармакокінетика силденафілу

залишалася незміненою після його однократного перорального застосування у дозі 50 мг. Середні AUC та $C_{\max}$ N-деметильованого метаболіту підвищувалися на максимум 126 % та максимум 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 200 % та 79 % 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.

Рекомендується застосовувати чоловікам із еректильною дисфункцією, яка визначається як нездатність досягти або підтримати ерекцію статевго члена, необхідну для успішного статевго акту.

Для ефективної дії лікарського засобу Силагра потрібне сексуальне збудження.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до активної речовини або будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу.
- Одночасне застосування із донорами оксиду азоту (такими як амілнітрит) або нітратами у будь-якій формі протипоказане, оскільки відомо, що силденафіл має вплив на шляхи метаболізму оксиду азоту/циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) та потенціює гіпотензивний ефект нітратів.
- Одночасне застосування інгібіторів ФДЕ-5 (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 сексуальна активність (наприклад, тяжкі серцево-судинні розлади, такі як нестабільна стенокардія або серцева недостатність тяжкого ступеня).
- Втрата зору на одне око внаслідок неартеріальної передньої ішемічної невропатії зорового нерву незалежно від того, пов'язана ця патологія із попереднім застосуванням інгібіторів ФДЕ-5 чи ні.
- Наявність таких захворювань, як 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.

Ефекти інших лікарських засобів на силденафіл.

Дослідження *in vitro*. 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, а індуктори цих ізоферментів можуть підвищувати кліренс силденафілу.

Дослідження *in vivo*. Популяційний фармакокінетичний аналіз даних клінічних

досліджень продемонстрував 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, слід розглянути можливість застосування початкової дози силденафілу 25 мг.

Одночасне застосування інгібітору ВІІ-протеази ритонавіру, дуже потужного інгібітору 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 (див. розділ «Особливості застосування»); в будь-якому випадку максимальна доза силденафілу за жодних обставин не повинна перевищувати 25 мг протягом 48 годин.

Одночасне застосування інгібітору ВІІ-протеази саквінавіру, інгібітору 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 (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Передбачається, що більш потужні інгібітори CYP3A4, такі як кетоконазол та ітраконазол, будуть мати більш виражений вплив.

При застосуванні силденафілу (100 мг разово) та еритроміцину, помірного інгібітору 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 рівнів силденафілу у плазмі крові.

Однократне застосування антацидів (магнію гідроксиду/алюмінію гідроксиду) не впливало 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 β-адренорецепторів або індукторів метаболізму CYP₄₅₀ (таких як рифампіцин, барбітурати).

У ході дослідження за участю здорових добровольців-чоловіків одночасне застосування антагоніста ендотеліну босентану (помірний індуктор CYP3A4, CYP2C9 та, можливо, CYP2C19) у рівноважному стані (125 мг двічі на добу) та силденафілу у рівноважному стані (80 мг тричі на добу) призводило до зниження AUC та C_{max} силденафілу на 62,6 % та 55,4 % відповідно. Тому одночасне застосування таких потужних індукторів CYP3A4, як рифампін, може призводити до більш вираженого зниження концентрації силденафілу в плазмі крові.

Нікорандил являє собою гібрид активатора кальцієвих каналів та нітрату. Нітратний

компонент зумовлює можливість його серйозної взаємодії з силденафілом.

Ефекти силденафілу на інші лікарські засоби.

Дослідження *in vitro*. Силденафіл – слабкий інгібітор ізоформ 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 та 3A4 цитохрому P₄₅₀ (IC₅₀ > 150 мкмоль). Оскільки пікові плазмові концентрації силденафілу дорівнюють приблизно 1 мкмоль, вплив лікарського засобу Силагра на кліренс субстратів цих ізоферментів малоймовірний.

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

Дослідження *in vivo*. Оскільки відомо, що силденафіл має вплив на метаболізм оксиду азоту/циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), було встановлено, що силденафіл потенціює гіпотензивну дію нітратів, тому його одночасне застосування з донорами оксиду азоту або з нітратами в будь-якій формі протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Ріоцигуат. Доклінічні дослідження продемонстрували адитивний системний ефект зниження артеріального тиску, при одночасному застосуванні інгібіторів ФДЕ-5 з ріоцигуатом. Клінічні дослідження продемонстрували, що ріоцигуат посилює гіпотензивну дію інгібіторів ФДЕ-5. У пацієнтів, які брали участь у дослідженні не спостерігалось позитивного клінічного ефекту від одночасного застосування інгібіторів ФДЕ-5 з ріоцигуатом. Протипоказане одночасне застосування ріоцигуату з інгібіторами ФДЕ-5 (у тому числі силденафілом) (див. розділ «Протипоказання»).

Одночасне застосування силденафілу та блокаторів α -адренорецепторів може призвести до розвитку симптоматичної гіпотензії у деяких схильних до цього пацієнтів. Така реакція найчастіше виникала протягом 4 годин після застосування силденафілу (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»). У ході 3 досліджень специфічної взаємодії лікарських засобів блокатор α -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 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 CYP2C9.

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 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 β -адренорецепторів, інгібітори АПФ, антагоністи ангіотензину II, антигіпертензивні лікарські засоби (судинорозширювальні та центральної дії), блокатори адренергічних нейронів, блокатори кальцієвих каналів та блокатори α -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 (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Силденафіл в дозі 100 мг не впливав на фармакокінетичні показники інгібіторів ВІЛ-протеази, саквінавіру та ритонавіру, які є субстратами CYP3A4.

У здорових добровольців чоловічої статі застосування силденафілу у рівноважному стані (80 мг тричі на добу) призводило до підвищення AUC та $C_{\max}$ босентану (125 мг двічі на день) на 49,8 % 42 % відповідно.

Особливості застосування.

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

Фактори ризику серцево-судинних захворювань. 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 чинить судинорозширювальну дію, що проявляється легким та короточасним зниженням артеріального тиску (див. розділ «Фармакодинаміка»).

До призначення силденафілу лікар має ретельно зважити, чи може такий ефект несприятливо впливати на пацієнтів із певними основними захворюваннями, особливо у комбінації із сексуальною активністю. До пацієнтів із підвищеною чутливістю до вазодилататорів 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.

Силденафіл потенціює гіпотензивний ефект нітратів (див. розділ «Протипоказання»).

У постмаркетинговому періоді 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 силденафілу. 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 силденафілу без сексуальної активності. Тому неможливо визначити, чи пов'язаний розвиток таких побічних реакцій безпосередньо із факторами ризику, чи їх розвиток зумовлений іншими чинниками.

Пріянізм. 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 лейкоз).

Після виходу силденафілу на ринок повідомлялося про випадки подовженої ерекції та пріапізму. Якщо ерекція триває більш ніж 4 години, пацієнтам слід негайно звернутись за медичною допомогою. За відсутності негайного лікування пріапізм може призвести до пошкодження тканин пеніса та до стійкої втрати потенції.

Одночасне застосування з іншими інгібіторами ФДЕ-5 або іншими засобами для лікування еректильної дисфункції. Безпека та ефективність одночасного застосування силденафілу з іншими інгібіторами ФДЕ-5 або іншими лікарськими засобами для лікування гіпертензії легеневої артерії, які містять силденафіл (наприклад Ревацио), чи з іншими лікарськими засобами для лікування еректильної дисфункції не вивчалися. Тому застосування таких комбінацій не рекомендоване.

Вплив на зір. Спонтанні повідомлення про виникнення дефектів зору надходили асоційовано із застосуванням силденафілу та інших інгібіторів ФДЕ-5 (див. розділ «Побічні реакції»). Про випадки неартеріальної передньої ішемічної невропатії зорового нерву, що є рідкісним станом, надходили спонтанні повідомлення та повідомлялося у

наглядовому дослідженні асоційовано із застосуванням силденафілу та інших інгібіторів ФДЕ-5 (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтів слід попередити, що у разі раптового порушення зору застосовування лікарського засобу Силагра слід припинити та негайно звернутися до лікаря (див. розділ «Протипоказання»).

Одночасне застосування з ритонавіром. Одночасне застосування силденафілу та ритонавіру не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування з блокаторами α -адренорецепторів. Пацієнтам, які застосовують блокатори α -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. З метою мінімізації можливого розвитку постуральної гіпотензії у пацієнтів, які застосовують блокатори α -адренорецепторів, їх стан потрібно стабілізувати за допомогою блокаторів α -адренорецепторів до початку застосовування силденафілу. Також слід розглянути можливість застосування початкової дози 25 мг (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Крім того, слід проінформувати пацієнтів, як діяти у разі появи симптомів ортостатичної гіпотензії.

Вплив на кровотечі. Дослідження тромбоцитів людини продемонстрували, що *in vitro* силденафіл потенціює антиагрегаційні ефекти натрію нітроприсуїду. 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.

Після застосування дози 100 мг здоровими добровольцями не спостерігалось впливу на морфологію чи рухомість сперматозоїдів (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Втрата слуху. Лікарям слід порадити пацієнтам припинити застосування інгібіторів ФДЕ-5, включаючи лікарський засіб Силагра, та негайно звернутися за медичною допомогою у випадках 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 ФДЕ-5, включаючи силденафіл. Визначити, чи ці явища прямо пов'язані із застосуванням інгібіторів ФДЕ-5 чи з іншими факторами неможливо.

Одночасне застосування із гіпотензивними лікарськими засобами. Силагра чинить системну судинорозширювальну дію та може в подальшому знижувати артеріальний тиск у пацієнтів, які застосовують гіпотензивні лікарські засоби. У окремому дослідженні лікарської взаємодії одночасне застосування 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 лікарського засобу Силагра 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.

Допоміжні речовини.

Лікарський засіб містить лактозу. Тому лікарський засіб протипоказаний пацієнтам із рідкісними спадковими захворюваннями, пов'язаними з непереносимістю галактози, недостатністю лактази Лаппа або порушенням всмоктування глюкози-галактози.

Цей лікарський засіб містить менше 10,4/20,8 мг/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Лікарський засіб Силагра не призначений для застосування жінками.

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

Досліджень впливу лікарського засобу на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами не проводилося. Оскільки у ході клінічних досліджень застосування 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 лікарського засобу Силагра.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб застосовують перорально.

Дорослі. Рекомендована доза становить 50 мг та застосовується у разі необхідності приблизно за годину до сексуальної активності. Залежно від ефективності та переносимості лікарського засобу дозу можна збільшити до 100 мг або знизити до 25 мг (застосовується лікарський засіб у відповідному дозуванні). Максимальна рекомендована доза становить 100 мг. Частота застосування максимальної рекомендованої дози лікарського засобу становить 1 раз на добу. При застосуванні лікарського засобу Силагра під час прийому їжі дія може наставати пізніше, ніж при його застосуванні натще.

Пацієнти літнього віку. Необхідність у корекції дози пацієнтам літнього віку (≥ 65 років) відсутня.

Пацієнти із нирковою недостатністю. Пацієнтам із нирковою недостатністю легкого та помірного ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 30–80 мл/хв) рекомендована доза лікарського засобу є такою ж, як наведено вище у розділі «Дорослі».

Оскільки у пацієнтів з нирковою недостатністю тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) кліренс силденафілу знижений, слід розглянути можливість застосування дози 25 мг. Залежно від ефективності та переносимості лікарського засобу при необхідності дозу можна збільшити поступово до 50 мг та до 100 мг.

Пацієнти із печінковою недостатністю. Оскільки у пацієнтів із печінковою недостатністю (наприклад цирозом) кліренс силденафілу знижений, слід розглянути можливість застосування дози 25 мг. Залежно від ефективності та переносимості лікарського засобу при необхідності дозу можна збільшити поступово до 50 мг та до 100 мг.

Пацієнти, які застосовують інші лікарські засоби. Якщо пацієнти одночасно застосовують інгібітори CYP3A4 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), слід розглянути можливість застосування початкової дози 25 мг (за винятком ритонавіру, застосування якого одночасно із силденафілом не рекомендується, див. розділ «Особливості застосування»).

З метою мінімізації можливого розвитку постуральної гіпотензії у пацієнтів, які застосовують блокатори α -адренорецепторів, їх стан потрібно стабілізувати за допомогою блокаторів α -адренорецепторів до початку застосування силденафілу. Також слід розглянути можливість застосування початкової дози 25 мг (див. розділ «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти.

Лікарський засіб не показаний до застосування особами віком до 18 років.

Передозування.

У ході клінічних досліджень за участю добровольців під час 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, приливів крові, запаморочення, диспепсії, закладеності носа, порушень з

боку органів зору).

У разі передозування при необхідності вдаються до звичайних підтримуючих заходів. Прискорення кліренсу силденафілу при гемодіалізі мало ймовірно внаслідок високого ступеня зв'язування лікарського засобу з білками плазми крові та відсутності елімінації силденафілу із сечею.

Побічні реакції.

Згідно даних літературних джерел, найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції, як головний біль, приливи крові, диспепсія, закладеність носа, біль у спині, запаморочення, нудота, приливи жару, порушення зору, ціанопсія та затьмарення зору.

Усі клінічно значущі побічні реакції, наведено нижче відповідно до класифікації «Система-орган-клас» та частоти: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$) та рідко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$). У межах кожної частотної групи побічні реакції наведені у порядку зменшення їх серйозності.

Інфекційні та інвазивні захворювання.

Нечасто: риніт.

З боку імунної системи.

Нечасто: гіперчутливість.

З боку нервової системи.

Дуже часто: головний біль.

Часто: запаморочення.

Нечасто: сонливість, гіпестезія.

Рідко: інсульт, транзиторна ішемічна атака, судоми*, рецидиви судом*, синкопе.

З боку органів зору.

Часто: порушення сприйняття кольору**, розлади зору, затьмарення зору.

Нечасто: розлади слюзовиділення***, біль в очах, фотофобія, фотопсія, гіперемія очей, яскравість зору, кон'юнктивіт.

Рідко: неартеріальна передня ішемічна нейропатія зорового нерва*, оклюзія судин сітківки*, ретинальний крововилив, артеріосклеротична ретинопатія, порушення з боку сітківки, глаукома, дефекти поля зору, диплопія, зниження гостроти зору, міопія, астенопія, плаваючі помутніння скловидного тіла, порушення з боку райдужної оболонки, мідріаз, поява сяючих кругів навколо джерела світла (гало) у полі зору, набряк очей, припухлість очей, порушення з боку очей, гіперемія кон'юнктиви, подразнення очей, аномальні відчуття в очах, набряк повік, знебарвлення склери.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату.

Нечасто: запаморочення, дзвін у вухах.

Рідко: глухота.

З боку серця.

Нечасто: тахікардія, посилене серцебиття.

Рідко: раптова серцева смерть*, інфаркт міокарда, шлуночкова аритмія*, фібриляція передсердь, нестабільна стенокардія.

З боку судин.

Часто: приливи крові до обличчя, приливи жару.

Нечасто: гіпертензія, гіпотензія.

З боку респіраторної системи, грудної клітки та середостіння.

Часто: закладеність носа.

Нечасто: носова кровотеча, закладеність придаткових пазух носа.

Рідко: відчуття стиснення у горлі, набряк слизової оболонки носа, сухість у носі.

З боку шлунково-кишкового тракту.

Часто: нудота, диспепсія.

Нечасто: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, блювання, біль у верхній частині живота, сухість у роті.

Рідко: гіпестезія ротової порожнини.

З боку шкіри та підшкірної тканини.

Нечасто: висипання.

Рідко: синдром Стівенса-Джонсона*, токсичний епідермальний некроліз*.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини.

Нечасто: міалгія, біль у кінцівках.

З боку сечовидільної системи.

Нечасто: гематурія.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз.

Рідко: кровотеча зі статевого члена, пріапізм*, гематоспермія, подовжена ерекція.

Загальні розлади та реакції у місці введення.

Нечасто: біль у грудях, підвищена стомлюваність, відчуття жару.

Рідко: подразнення.

Обстеження.

Нечасто: підвищена частота серцевих скорочень.

* Повідомлялося лише під час досліджень після виходу силденафілу на ринок.

** Порушення сприйняття кольору: хлоропсія, хроматопсія, ціанопсія, еритропсія, ксантопсія.

*** Порушення слюзовиділення: сухість в очах, порушення слюзовиділення та підвищення слюзовиділення.

Нижчезазначені явища спостерігалися у < 2 % пацієнтів у ході контрольованих клінічних досліджень; причинний взаємозв'язок не визначений. Повідомлення включали явища, що мали вірогідний зв'язок із застосуванням лікарського засобу. Явища, які не були зазначені, були легкими та повідомлення були дуже неточними, щоб мати значення.

Загальні. набряк обличчя, реакції фоточутливості, шок, астения, біль, раптове падіння, біль у животі, раптове пошкодження.

З боку серцево-судинної системи: стенокардія, АВ-блокада, мігрень, постуральна гіпотензія, ішемія міокарда, тромбоз судин головного мозку, раптова зупинка серця, порушення результатів на ЕКГ, кардіоміопатія.

З боку шлунково-кишкового тракту: глосит, коліт, дисфагія, гастрит, гастроентерит, езофагіт, стоматит, порушення результатів печінкових проб, ректальна кровотеча, гінгівіт.

З боку системи крові та лімфатичної системи: анемія, лейкопенія.

З боку обміну речовин, метаболізму: спрага, набряк, подагра, нестабільний діабет, гіперглікемія, периферичні набряки, гіперурикемія, гіпоглікемія, гіпернатріємія.

З боку скелетно-м'язової системи: артрит, артроз, розрив сухожилля, теносиновіт, біль у кістках, міастенія, синовіт.

З боку нервової системи: атаксія, невралгія, нейропатія, парестезія, тремор, вертиго, депресія, безсоння, аномальні сновидіння, зниження рефлексів.

З боку дихальної системи: астма, диспное, ларингіт, фарингіт, синусит, бронхіт, посилене слиновиділення, посилення кашлю.

З боку шкіри: кропив'янка, герпес, свербіж, пітливість, виразки шкіри, контактний дерматит, ексfolіативний дерматит.

Специфічні відчуття: раптове зниження чи втрата слуху, біль у вухах, крововилив у око, катаракта, сухість в очах.

З боку уrogenітальної системи: цистит, ніктурія, підвищена частота сечовипускань, збільшення молочних залоз, нетримання сечі, порушення еякуляції, набряк статевих органів, аноргазмія.

Досвід застосування після виходу на ринок. Після виходу силденафілу на ринок були ідентифіковані нижчезазначені побічні реакції. Оскільки про такі реакції повідомляють добровільно та повідомлення надходять від популяції невідомого розміру, не завжди можна достовірно оцінити їх частоту та встановити причинний зв'язок із експозицією лікарського засобу. Ці явища були зазначені як через їх серйозність, частоту повідомлення, відсутність чіткого альтернативного зв'язку, так і через комбінацію цих факторів.

Серцево-судинні та цереброваскулярні явища. Повідомлялося про серйозні серцево-судинні, цереброваскулярні та судинні явища, включаючи цереброваскулярну кровотечу, субарахноїдальну та внутрішньочеребральну кровотечу та легеневу кровотечу, що були пов'язані у часі із застосуванням силденафілу. Більшість пацієнтів, але не всі, мали існуючі фактори серцево-судинного ризику. Повідомлялося, що багато з цих явищ виникли під час або відразу після сексуальної активності, та декілька явищ виникли відразу під час застосування силденафілу без сексуальної активності. Інші явища виникли протягом наступних годин чи днів після застосування силденафілу та сексуальної активності. Неможливо встановити, чи мають ці явища прямий зв'язок із застосуванням лікарського засобу, із сексуальною активністю, із наявними факторами ризику чи із комбінацією цих факторів, чи з іншими факторами.

Кровоносна та лімфатична системи: вазооклюзивний криз. У невеликому завчасно припиненому дослідженні застосування лікарського засобу Ревацио (силденафіл) для пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією, вторинною щодо серпоподібноклітинної анемії, при застосуванні силденафілу про розвиток вазооклюзивних кризів, що потребували госпіталізації повідомлялося частіше, ніж при застосовуванні плацебо. Клінічне значення цієї інформації для пацієнтів, які застосовують лікарський засіб Сілагру з метою лікування еректильної дисфункції, є невідомим.

Нервова система: тривога, транзиторна глобальна амнезія.

Специфічні відчуття.

Слух. Повідомлялося про випадки раптового зниження чи втрати слуху, пов'язані у часі із застосуванням силденафілу. У деяких випадках повідомлялося про наявність медичних станів та інших факторів, що могли відіграти роль у розвитку побічних реакцій з боку слуху. У багатьох випадках інформація щодо подальшого медичного спостереження відсутня. Визначити, чи ці явища прямо пов'язані із застосуванням силденафілу, з наявними факторами ризику втрати слуху, з комбінацією цих факторів чи з іншими факторами, неможливо.

Зір: тимчасова втрата зору, почервоніння очей, печія в очах, підвищення внутрішньоочного тиску, набряк сітківки, судинні захворювання сітківки чи кровотеча, відшарування склоподібного тіла.

Рідко повідомлялося про випадки неартеріальної передньої ішемічної невропатії зорового нерву, що є причиною зниження зору, включаючи постійну втрату зору, які були пов'язані у часі із застосуванням інгібіторів ФДЕ-5, включаючи силденафіл. Багато з пацієнтів, але не всі, мали наявні анатомічні або судинні фактори ризику розвитку неартеріальної передньої ішемічної невропатії зорового нерва, включаючи (але необов'язково обмежуючись) такі: низьке співвідношення діаметру екскавації та диску зорового нерва (застійний диск зорового нерва), вік більше ніж 50 років, гіпертензія, захворювання коронарних артерій, гіперліпідемія та паління. Неможливо визначити, чи ці явища прямо пов'язані із застосуванням інгібіторів ФДЕ-5 чи з наявними анатомічними або судинними факторами ризику, чи з комбінацією цих всіх факторів, чи з іншими факторами.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 1 або по 4 таблетки у блістері; по 1 блістеру в пачці.

По 1 таблетці у блістері; по 2 блістери в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Заявник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження заявника та його адреса місця провадження діяльності.
Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

Виробник. Актавіс Лтд.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
БЛБ 016, Булебель Індастріал Естейт, Зейтун ЗТН3000, Мальта.

Дата останнього перегляду.

тепер узгоджено
Сіраков І.О.
02.01.19

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
11.01.2019 № 79
Регистрационное удостоверение
№ UA/17197/01/01
UA/17197/01/02

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

СИЛАГРА

Состав:

действующее вещество: sildenafil;

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит силденафила (в форме силденафила цитрата) 50 мг;

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит силденафила (в форме силденафила цитрата) 100 мг;

вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, повидон (29–32), натрия кроскармеллоза, магния стеарат, Opadry Blue 03F20404: гипромеллоза (6 CP), титана диоксид (E 171), макрогол 6000, индигокармина алюминиевый лак (E 132).

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, голубого цвета, эллиптической формы, двояковыпуклые, с гравировкой «SL50» или «SL100» на одной из сторон.

Фармакотерапевтическая группа. Средства, применяемые при эректильной дисфункции. Силденафил. Код АТХ G04B E03.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Механизм действия. Силденафил является лекарственным средством для перорального применения, предназначенным для лечения эректильной дисфункции. При сексуальном возбуждении лекарственное средство восстанавливает пониженную эректильную функцию путем усиления притока крови к пенису.

Физиологический механизм, приводящий к эрекции, включает высвобождение оксида азота (NO) в кавернозных телах во время сексуального возбуждения. Освободившийся оксид азота активирует фермент гуанилатциклазу, что стимулирует повышение уровня циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), что, в свою очередь, вызывает расслабление гладкой мускулатуры кавернозных тел, способствуя притоку крови.

Силденафил является мощным и селективным ингибитором цГМФ-специфической фосфодиэстеразы 5 (ФДЭ-5) в кавернозных телах, где ФДЭ-5 отвечает за распад цГМФ. Эффекты силденафила на эрекцию имеют периферический характер. Силденафил не оказывает непосредственного релаксирующего действия на изолированные кавернозные тела человека, но мощно усиливает расслабляющее действие NO на эту ткань. При активации метаболического пути NO/цГМФ, что происходит при сексуальной стимуляции, ингибирование силденафилом ФДЭ-5 приводит к повышению уровня цГМФ в кавернозных

телах. Таким образом, для того, чтобы силденафил вызвал нужный фармакологический эффект, необходимо сексуальное возбуждение.

Влияние на фармакодинамику. Исследования *in vitro* показали, что силденафил является селективным к ФДЭ-5, что активно участвует в процессе эрекции. Эффект силденафила на ФДЭ-5 мощнее, чем на другие известные фосфодиэстеразы. Этот эффект в 10 раз мощнее, чем эффект на ФДЭ-6, участвующий в процессах фотопревращения в сетчатке.

При применении максимальных рекомендованных доз селективность силденафила в ФДЭ-5 в 80 раз превышает его селективность к ФДЭ-1, в 700 раз выше, чем в ФДЭ-2, ФДЭ-3, ФДЭ-4, ФДЭ-7, ФДЭ-8, ФДЭ-9, ФДЭ-10 и ФДЭ-11. В частности, селективность силденафила в ФДЭ-5 в 4000 раз превышает его селективность к ФДЭ-3 – цАМФ-специфической изоформы фосфодиэстеразы, участвующий в регуляции сердечной сократимости.

Фармакокинетика.

Абсорбция. Силденафил быстро абсорбируется. Максимальные плазменные концентрации лекарственного средства достигаются в течение 30–120 минут (с медианой 60 минут) после его перорального применения натощак. Средняя абсолютная биодоступность после перорального применения составляет 41 % (с диапазоном значений от 25 % до 63 %).

В рекомендованном диапазоне доз (от 25 до 100 мг) показатели AUC и максимальной концентрации силденафила после его перорального применения повышаются пропорционально дозе.

При применении силденафила во время приема пищи степень абсорбции снижается со средним удлинением T_{max} до 60 минут и средним снижением C_{max} на 29 %.

Распределение. Средний равновесный объем распределения (V_d) составляет 105 литров, что свидетельствует о распределении лекарственного средства в тканях организма.

После однократного перорального применения силденафила в дозе 100 мг средняя максимальная общая плазменная концентрация силденафила составляет примерно 440 нг/мл (коэффициент вариации составляет 40 %). Поскольку связывание силденафила и его главного N-десметил-метаболита с белками плазмы достигает 96 %, средняя максимальная плазменная концентрация свободного силденафила достигает 18 нг/мл (38 нмоль). Степень связывания с белками плазмы не зависит от общих концентраций силденафила.

У здоровых добровольцев, получавших силденафил однократно в дозе 100 мг, через 90 минут в эякуляте определялось меньше 0,000 2% (в среднем 188 нг) примененной дозы.

Биотрансформация. Метаболизм силденафила осуществляется главным образом с участием микросомальных изоферментов печени CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (второстепенный путь). Главный циркулирующий метаболит образуется путем N-деметиляции силденафила. Селективность метаболита относительно ФДЭ-5 сравнима с селективностью силденафила, а активность метаболита относительно ФДЭ-5 составляет примерно 50 % активности исходного вещества. Плазменные концентрации этого метаболита составляют примерно 40 % концентрации силденафила в плазме крови. N-деметилованный метаболит подвергается дальнейшему метаболизму, а период его полувыведения составляет примерно 4 часа.

Элиминация. Общий клиренс силденафила составляет 41 л/час, вызывая период его полувыведения продолжительностью 3–5 часов. Как после перорального приема, так и после внутривенного применения экскреция силденафила в виде метаболитов осуществляется главным образом с калом (примерно 80 % введенной внутрь дозы) и в меньшей степени с мочой (примерно 13 % полученной дозы).

Фармакокинетика в особых группах пациентов.

Пациенты пожилого возраста. У здоровых добровольцев пожилого возраста (старше 65 лет) отмечалось снижение клиренса силденафила, что приводило к повышению плазменных концентраций силденафила и его активного N-деметилованного метаболита примерно на 90 % по сравнению с соответствующими концентрациями у здоровых добровольцев молодого возраста (18–45 лет). В связи с возрастными различиями в связывании с белками плазмы крови соответствующее повышение плазменной концентрации свободного силденафила составляло примерно 40 %.



Почечная недостаточность. У добровольцев с нарушением функции почек легкой и средней степени (клиренс креатинина 30–80 мл/мин) фармакокинетика силденафила оставалась неизменной после его однократного перорального приема в дозе 50 мг. Средние AUC и $C_{\max}$ N-деметилированного метаболита повышались на максимум 126 % и максимум 73 % соответственно по сравнению с такими показателями у добровольцев такого же возраста без нарушений функции почек. Однако из-за высокой индивидуальной вариабельности эти различия не были статистически значимыми. У добровольцев с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин) клиренс силденафила снижался, что приводило к среднему повышению AUC и $C_{\max}$ на 100 % и 88 % соответственно по сравнению с добровольцами такого же возраста без нарушений функции почек. Кроме того, значение AUC и $C_{\max}$ N-деметилированного метаболита значительно повышались на 200 % и 79 % соответственно.

Печеночная недостаточность. У добровольцев с циррозом печени легкой и средней степени (классов А и В по классификации Чайлд-Пью) клиренс силденафила снижался, что приводило к повышению AUC (84 %) и $C_{\max}$ (47 %) по сравнению с добровольцами такого же возраста без нарушений функций печени. Фармакокинетика силденафила у пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени не изучалась.

Клинические характеристики.

Показания.

Рекомендуется применять мужчинам с эректильной дисфункцией, которая определяется как неспособность достичь или поддержать эрекцию полового члена, необходимую для успешного полового акта.

Для эффективного действия лекарственного средства Силагра нужно сексуальное возбуждение.

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ лекарственного средства.
- Одновременное применение с донорами оксида азота (такими как аминитрит) или нитратами в любой форме противопоказано, поскольку известно, что силденафил влияет на пути метаболизма оксида азота/циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и потенцирует гипотензивное действие нитратов.
- Одновременное применение ингибиторов ФДЭ-5 (в том числе силденафила) со стимуляторами гуанилатциклазы, такими как риоцигуат, противопоказано, поскольку может привести к симптоматической гипотензии (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).
- Состояния, при которых не рекомендуется сексуальная активность (например, тяжелые сердечно-сосудистые расстройства, такие как нестабильная стенокардия или сердечная недостаточность тяжелой степени).
- Потеря зрения на один глаз вследствие неартериальной передней ишемической невропатии зрительного нерва независимо от того, связана эта патология с предыдущим применением ингибиторов ФДЭ-5 или нет.
- Наличие таких заболеваний, как нарушение функции печени тяжелой степени, артериальная гипотензия (артериальное давление ниже 90/50 мм рт. ст.). Недавно перенесенный инсульт или инфаркт миокарда и известные наследственные дегенеративные заболевания сетчатки, такие как пигментный ретинит (небольшое количество таких пациентов имеет генетические расстройства фосфодиэстераз сетчатки), поскольку безопасность силденафила не исследовались в таких подгруппах пациентов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Эффекты других лекарственных средств на силденафил.

Исследования *in vitro*. Метаболизм силденафила происходит преимущественно с участием изоформы 3A4 (основной путь) и изоформы 2C9 (второстепенный путь) цитохрома P₄₅₀ (CYP). Поэтому ингибиторы этих изоферментов могут снижать клиренс силденафила, а индукторы этих изоферментов могут повышать клиренс силденафила.

Исследования *in vivo*. Популяционный фармакокинетический анализ данных клинических исследований продемонстрировал снижение клиренса силденафила при одновременном применении с ингибиторами CYP3A4 (такими как кетоконазол, эритромицин, циметидин). Хотя при одновременном применении силденафила и ингибиторов CYP3A4 рост частоты побочных явлений не наблюдалось, следует рассмотреть возможность применения начальной дозы силденафила 25 мг.

Одновременное применение ингибитора ВИЧ-протеазы ритонавира, очень мощного ингибитора P₄₅₀, в состоянии равновесной концентрации (500 мг 1 раз в сутки) и силденафила (разовая доза 100 мг) приводило к повышению C_{max} силденафила на 300 % (в 4 раза) и повышению плазменной AUC силденафила на 1000 % (в 11 раз). Через 24 часа плазменные уровни силденафила все еще составляли примерно 200 нг/мл по сравнению с уровнем примерно 5 нг/мл, характерным для применения силденафила отдельно, что соответствует значительному влиянию ритонавира на широкий спектр субстратов P₄₅₀. Силденафил не влияет на фармакокинетику ритонавира. Учитывая эти фармакокинетические данные одновременное применение силденафила и ритонавира не рекомендуется (см. раздел «Особенности применения»); в любом случае максимальная доза силденафила при каких либо обстоятельствах не должна превышать 25 мг в течение 48 часов.

Одновременное применение ингибитора ВИЧ-протеазы саквинавира, ингибитора CYP3A4, в дозе, обеспечивающей равновесную концентрацию (1200 мг три раза в сутки) и силденафила (100 мг однократно) приводило к повышению C_{max} силденафила на 140 % и увеличение системной экспозиции (AUC) силденафила на 210 %. Не выявлено влияния силденафила на фармакокинетику саквинавира (см. раздел «Способ применения и дозы»). Предполагается, что более мощные ингибиторы CYP3A4, такие как кетоконазол и итраконазол, будут иметь более выраженное влияние.

При применении силденафила (100 мг однократно) и эритромицина, умеренного ингибитора CYP3A4, в равновесном состоянии (500 мг дважды в сутки в течение 5 дней) наблюдалось повышение системной экспозиции силденафила на 182 % (AUC). У здоровых добровольцев мужского пола не наблюдалось влияния азитромицина (500 мг в течение 3 суток) на AUC, C_{max}, T_{max}, константу скорости элиминации и последующий период полувыведения силденафила или его основного циркулирующего метаболита. Циметидин (ингибитор цитохрома P₄₅₀ и неспецифический ингибитор CYP3A4) в дозе 800 мг при одновременном применении с силденафилом в дозе 50 мг у здоровых добровольцев приводил к повышению плазменных концентраций силденафила на 56 %.

Грейпфрутовый сок является слабым ингибитором CYP3A4 в стенке кишечника и может вызвать умеренное повышение уровней силденафила в плазме крови.

Однократное применение антацидов (магния гидроксида/алюминия гидроксида) не влияло на биодоступность силденафила.

Хотя исследований специфического взаимодействия со всеми лекарственными средствами не проводилось, по данным популяционного фармакокинетического анализа, фармакокинетика силденафила не менялась при одновременном применении с лекарственными средствами, принадлежащими к группе ингибиторов CYP2C9 (толбутамид, варфарин, фенитоин), группы ингибиторов CYP2D6 (таких как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты), группы тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, петлевых и калийсберегающих диуретиков, ингибиторов ангиотенз-превращающего фермента, антагонистов кальция, антагонистов β-адренорецепторов или индукторов метаболизма CYP₄₅₀ (таких как рифампицин, барбитураты).

В ходе исследования с участием здоровых добровольцев-мужчин одновременное применение антагониста эндотелина босентана (умеренный индуктор CYP3A4, CYP2C9 и, возможно, CYP2C19) в равновесном состоянии (125 мг дважды в сутки) и силденафила в равновесном состоянии (80 мг три раза в сутки) приводило к снижению AUC и C_{max} силденафила на 62,6 % и 55,4 % соответственно. Поэтому одновременное применение таких мощных индукторов CYP3A4, как рифампицин, может приводить к более выраженному снижению концентрации силденафила в плазме крови.

Никорандил представляет собой гибрид активатора кальциевых каналов и нитрата. Нитратный компонент предопределяет возможность его серьезного взаимодействия с силденафилом.

Эффекты силденафила на другие лекарственные средства.

Исследования *in vitro*. Силденафил – слабый ингибитор изоформ 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 цитохрома P₄₅₀ ($IK_{50} > 150$ мкмоль). Поскольку пиковые плазменные концентрации силденафила равны примерно 1 мкмоль, влияние лекарственного средства Силагра на клиренс субстратов этих изоферментов маловероятно.

Отсутствуют данные о взаимодействии силденафила и таких неспецифических ингибиторов фосфодиэстеразы, как теofilлин и дипиридамол.

Исследования *in vivo*. Поскольку известно, что силденафил влияет на метаболизм оксида азота/циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), было установлено, что силденафил потенцирует гипотензивное действие нитратов, поэтому его одновременное применение с донорами оксида азота или нитратами в любой форме противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Риоцигуат. Доклинические исследования показали аддитивный системный эффект снижения артериального давления, при одновременном применении ингибиторов ФДЭ-5 с риоцигуатом. Клинические исследования показали, что риоцигуат усиливает гипотензивное действие ингибиторов ФДЭ-5. У пациентов, участвовавших в исследовании, не наблюдалось клинического эффекта от одновременного применения ингибиторов ФДЭ-5 с риоцигуатом. Противопоказано одновременное применение риоцигуата с ингибиторами ФДЭ-5 (в том числе силденафилом) (см. раздел «Противопоказания»).

Одновременное применение силденафила и блокаторов α -адренорецепторов может привести к развитию симптоматической гипотензии у некоторых предрасположенных пациентов. Такая реакция часто возникала в течение 4 часов после применения силденафила (см. раздел «Способ применения и дозы» и «Особенности применения»). В ходе 3 исследований специфического взаимодействия лекарственных средств блокатор α -адренорецепторов доксазозин (4 мг и 8 мг) и силденафил (25 мг, 50 мг и 100 мг) применялись одновременно пациентам с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, стабилизация состояния которых была достигнута при применении доксазозина. В этих популяциях наблюдалось среднее дополнительное снижение артериального давления в положении лежа на 7/7 мм рт. ст., 9/5 мм рт. ст. и 8/4 мм рт. ст. и среднее снижение артериального давления в положении стоя на 6/6 мм рт. ст., 11/4 мм рт. ст., 4/5 мм рт. ст. в соответствии. При одновременном применении силденафила и доксазозина у пациентов, стабилизация состояния которых была достигнута при применении доксазозина, иногда сообщалось о развитии симптоматической ортостатической гипотензии. В этих сообщениях говорилось о случаях головокружение и состояние перед обмороком, но без синкопе.

Не наблюдалось никаких значимых взаимодействий при одновременном применении силденафила (50 мг) и толбутамиду (250 мг) или варфарина (40 мг), которые метаболизируются CYP2C9.

Силденафил (50 мг) не приводил бы к увеличению времени кровотечения, вызванного применением ацетилсалициловой кислоты (150 мг).

Силденафил (50 мг) не потенцировал гипотензивное действие алкоголя у здоровых добровольцев при средних максимальных уровнях этанола в крови 80 мг/дл.

У пациентов, получавших силденафил, не наблюдалось никаких различий профиля побочных эффектов по сравнению с плацебо при одновременном применении таких классов

гипотензивных лекарственных средств, как диуретики, блокаторы β -адренорецепторов, ингибиторы АПФ, антагонисты ангиотензина II, антигипертензивные лекарственные средства (сосудорасширяющие и центрального действия), блокаторы адренергических нейронов, блокаторы кальциевых каналов и блокаторы α -адренорецепторов. В специальном исследовании взаимодействия при одновременном применении силденафила (100 мг) и амлодипина пациентам с артериальной гипертензией наблюдалось дополнительное снижение систолического артериального давления в положении лежа на 8 мм рт. ст. Снижение диастолического артериального давления составило 7 мм рт.ст. По величине эти дополнительные снижение артериального давления были сопоставимы с теми, что наблюдались при применении только силденафила у здоровых добровольцев (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Силденафил в дозе 100 мг не влиял на фармакокинетические показатели ингибиторов протеазы ВИЧ, саквинавира и ритонавира, которые являются субстратами CYP3A4.

У здоровых добровольцев мужского пола применения силденафила в равновесном состоянии (80 мг три раза в сутки) приводило к повышению AUC и $C_{\max}$ босентан (125 мг дважды в день) на 49,8 % 42 % соответственно.

Особенности применения.

До начала терапии следует собрать медицинский анамнез пациента и провести физикальное обследование для диагностики эректильной дисфункции и определения ее возможных причин.

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Поскольку сексуальная активность сопровождается определенным риском со стороны сердца, до начала любого лечения эректильной дисфункции врач должен оценить состояние сердечно-сосудистой системы пациента. Силденафил оказывает сосудорасширяющее действие, проявляется легким и кратковременным снижением артериального давления (см. раздел «Фармакодинамика»).

До назначения силденафила врач должен тщательно взвесить, может ли такой эффект неблагоприятно влиять на пациентов с определенными основными заболеваниями, особенно в сочетании с сексуальной активностью. К пациентам с повышенной чувствительностью к вазодилататорам относятся пациенты с обструкцией выводяного тракта левого желудочка (например, стеноз аорты, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия) или пациенты с редким синдромом мультисистемной атрофии, одним из проявлений которой является тяжелое нарушение регуляции артериального давления со стороны вегетативной нервной системы.

Силденафил потенцирует гипотензивное действие нитратов (см. раздел «Противопоказания»).

В постмаркетинговом периоде сообщалось о тяжелых побочных реакциях со стороны сердечно-сосудистой системы, включая инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию, внезапную сердечную смерть, желудочковую аритмию, цереброваскулярные кровоизлияния, транзиторную ишемическую атаку, артериальную гипертензию и артериальную гипотензию, которые по времени совпадали с применением силденафила. У большинства пациентов, но не у всех, существовали факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Много таких побочных реакций наблюдалось во время или сразу после полового акта и только несколько случилось вскоре после применения силденафила без сексуальной активности. Поэтому невозможно определить, связано развитие таких побочных реакций непосредственно с факторами риска, или их развитие обусловлено другими факторами.

Приапизм. Средства для лечения эректильной дисфункции, в том числе и силденафил, следует назначать с осторожностью пациентам с анатомическими деформациями пениса (такими как ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони) или пациентам с состояниями, которые способствуют развитию приапизма (такими как серповидно-клеточная анемия, множественная миелома или лейкомия).

После выхода силденафила на рынок сообщалось о случаях удлиненной эрекции и приапизма. Если эрекция длится более 4 часов, пациентам следует немедленно обратиться за

медицинской помощью. При отсутствии немедленного лечения приапизм может привести к повреждению тканей пениса и к стойкой потере потенции.

Одновременное применение с другими ингибиторами ФДЭ-5 или другими средствами для лечения эректильной дисфункции. Безопасность и эффективность одновременного применения силденафила с другими ингибиторами ФДЭ-5 или другими лекарственными средствами для лечения гипертензии легочной артерии, содержащие силденафил (например, Ревацио), или с другими лекарственными средствами для лечения эректильной дисфункции не изучались. Поэтому применение таких комбинаций не рекомендуется.

Влияние на зрение. Спонтанные сообщения о возникновении дефектов зрения поступали ассоциировано с применением силденафила и других ингибиторов ФДЭ-5 (см. раздел «Побочные реакции»). О случаях неартериальной передней ишемической невропатии зрительного нерва, является редким состоянием, поступали спонтанные сообщения и сообщалось в надзорном исследовании ассоциировано с применением силденафила и других ингибиторов ФДЭ-5 (см. Раздел «Побочные реакции»). Пациентов следует предупредить, что в случае внезапного нарушения зрения применения лекарственного средства Силагра следует прекратить и немедленно обратиться к врачу (см. раздел «Противопоказания»).

Одновременное применение с ритонавиром. Одновременное применение силденафила и ритонавира не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Одновременное применение с блокаторами α -адренорецепторов. Пациентам, принимающим блокаторы α -адренорецепторов, применять силденафил следует с осторожностью, поскольку такая комбинация может привести к симптоматической гипотензии у некоторых предрасположенных к этому пациентов. Симптоматическая гипотензия обычно возникает в течение 4 часов после применения силденафила. С целью минимизации возможного развития постуральной гипотензии у пациентов, принимающих блокаторы α -адренорецепторов, их состояние нужно стабилизировать с помощью блокаторов α -адренорецепторов до начала применения силденафила. Также следует рассмотреть возможность применения начальной дозы 25 мг (см. раздел «Способ применения и дозы»). Кроме того, следует проинформировать пациентов, как действовать в случае появления симптомов ортостатической гипотензии.

Влияние на кровотечения. Исследования тромбоцитов человека показали, что *in vitro* силденафил потенцирует антиагрегационные эффекты натрия нитропрусида. Нет никакой информации относительно безопасности применения силденафила пациентами с нарушениями свертывания крови или острой язвенной болезнью. Таким образом, применение силденафила пациентами этой группы возможно только после тщательной оценки соотношения пользы и риска.

После приема 100 мг здоровыми добровольцами не наблюдалось влияния на морфологию или подвижность сперматозоидов (см. раздел «Фармакодинамика»).

Потеря слуха. Врачам следует посоветовать пациентам прекратить применение ингибиторов ФДЭ-5, включая лекарственное средство Силагра, и немедленно обратиться за медицинской помощью в случаях внезапного снижения или потери слуха. Об этих явлениях, которые также могут сопровождаться звоном в ушах и головокружением, сообщалось с ассоциацией во времени с применением ингибиторов ФДЭ-5, включая силденафил. Определить, эти явления напрямую связаны с применением ингибиторов ФДЭ-5 или с другими факторами невозможно.

Одновременное применение с гипотензивными лекарственными средствами. Силагра оказывает системную сосудорасширяющее действие и может в дальнейшем снижать артериальное давление у пациентов, применяющих гипотензивные лекарственные средства. В отдельном исследовании лекарственного взаимодействия одновременное применение амлодипина (5 мг или 10 мг) и силденафила (100 мг) перорально наблюдалось среднее дополнительное снижение систолического давления на 8 мм рт. ст. и диастолического – на 7 мм рт. ст.

Заболевания, передающиеся половым путем. Применение лекарственного средства Силагра не защищает от заболеваний, передающихся половым путем. Следует рассмотреть возможность проинструктировать пациентов относительно необходимых мер предосторожности для защиты от заболеваний, передающихся половым путем, включая вирус иммунодефицита человека.

Вспомогательные вещества.

Лекарственное средство содержит лактозу. Поэтому лекарственное средство противопоказано пациентам с редкими наследственными заболеваниями, связанными с непереносимостью галактозы, недостаточностью лактазы Лаппа или нарушением всасывания глюкозы-галактозы.

Это лекарственное средство содержит менее 10,4/20,8 мг/дозу натрия, то есть практически свободный от натрия.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Лекарственное средство Силагра не предназначено для применения женщинами.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Исследований влияния лекарственного средства на способность управлять транспортными средствами и работать с другими механизмами не проводилось. Поскольку в ходе клинических исследований применения силденафила сообщалось о случаях головокружения и нарушения со стороны органов зрения перед тем, как садиться за руль транспортного средства или работать с механизмами, пациентам необходимо выяснить, какова их индивидуальная реакция на применение лекарственного средства Силагра.

Способ применения и дозы.

Лекарственное средство применяют перорально.

Взрослые. Рекомендуемая доза составляет 50 мг и применяется в случае необходимости примерно за час до сексуальной активности. В зависимости от эффективности и переносимости лекарственного средства дозу можно увеличить до 100 мг или снизить до 25 мг (применяется лекарственное средство в соответствующей дозировке). Максимальная рекомендованная доза составляет 100 мг. Частота применения максимальной рекомендуемой дозы лекарственного средства составляет 1 раз в сутки. При применении лекарственного средства Силагра во время приема пищи действие может наступать позднее, чем при его применении натощак.

Пациенты пожилого возраста. Необходимость в коррекции дозы пациентам пожилого возраста (≥ 65 лет) отсутствует.

Пациенты с почечной недостаточностью. Пациентам с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина 30–80 мл/мин) рекомендуемая доза такая же, как указано выше в разделе «Взрослые».

Поскольку у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина < 30 мл/мин) клиренс силденафила снижен, следует рассмотреть возможность применения дозы 25 мг. В зависимости от эффективности и переносимости лекарственного средства при необходимости дозу можно увеличить постепенно до 50 мг и до 100 мг.

Пациенты с печеночной недостаточностью. Поскольку у пациентов с печеночной недостаточностью (например, циррозом) клиренс силденафила снижен, следует рассмотреть возможность применения дозы 25 мг. В зависимости от эффективности и переносимости лекарственного средства при необходимости дозу можно увеличить постепенно до 50 мг и до 100 мг.

Пациенты, применяющие другие лекарственные средства. Если пациенты одновременно применяют ингибиторы СYP3A4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»), следует рассмотреть возможность применения

начальной дозы 25 мг (за исключением ритонавира, применение которого одновременно с силденафилом не рекомендуется, см. раздел «Особенности применения»).

С целью минимизации возможного развития постуральной гипотензии у пациентов, принимающих блокаторы α -адренорецепторов, их состояние нужно стабилизировать с помощью блокаторов α -адренорецепторов до начала применения силденафила. Также следует рассмотреть возможность применения начальной дозы 25 мг (см. раздел «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Дети.

Лекарственное средство не показано к применению лицами в возрасте до 18 лет.

Передозировка.

В ходе клинических исследований с участием добровольцев при применении разовой дозы силденафила до 800 мг побочные реакции были подобны тем, которые наблюдались при применении силденафила в более низких дозах, но встречались чаще и были более тяжелыми. Применение силденафила в дозе 200 мг не приводило к повышению эффективности, но вызывало рост количества случаев развития побочных реакций (головной боли, приливов крови, головокружение, диспепсии, заложенности носа, нарушений со стороны органов зрения).

В случае передозировки при необходимости прибегают к обычным поддерживающим мероприятиям. Ускорение клиренса силденафила при гемодиализе маловероятно вследствие высокой степени связывания лекарственного средства с белками плазмы крови и отсутствия элиминации силденафила с мочой.

Побочные реакции.

По данным литературных источников, чаще всего сообщалось о таких побочных реакциях, как головная боль, приливы крови, диспепсия, заложенность носа, боль в спине, головокружение, тошнота, приливы жара, нарушения зрения, цианопсия и помутнение зрения.

Все клинически значимые побочные реакции, приведены ниже в соответствии с классификацией «Система-орган-класс» и частоты: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$) и редко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$). В пределах каждой частотной группы побочные реакции приведены в порядке уменьшения их серьезности.

Инфекционные и инвазивные заболевания.

Нечасто: ринит.

Со стороны иммунной системы.

Нечасто: гиперчувствительность.

Со стороны нервной системы.

Очень часто: головная боль.

Часто: головокружение.

Нечасто: сонливость, гипестезия.

Редко: инсульт, транзиторная ишемическая атака, судороги*, рецидивы судорог*, синкопе.

Со стороны органов зрения.

Часто: нарушение восприятия цвета**, расстройства зрения, помутнение зрения.

Нечасто: расстройства слезоотделения***, боль в глазах, фотофобия, фотопсия, гиперемия глаз, яркость зрения, конъюнктивит.

Редко: неартериальная передняя ишемическая нейропатия зрительного нерва* окклюзия сосудов сетчатки* ретинальное кровоизлияние, артериосклеротическая ретинопатия, нарушения со стороны сетчатки, глаукома, дефекты поля зрения, диплопия, снижение остроты зрения, миопия, астигматизм, плавающие помутнения стекловидного тела, нарушения со стороны радужной оболочки, мидриаз, появление светящихся кругов вокруг источника света (гало) в поле зрения, отек глаз, припухлость глаз, нарушения со стороны глаз,

гиперемия конъюнктивы, раздражение глаз, аномальные ощущения в глазах, отек век, обесцвечивания склеры.

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата.

Нечасто: головокружение, звон в ушах.

Редко: глухота.

Со стороны сердца.

Нечасто: тахикардия, усиленное сердцебиение.

Редко: внезапная сердечная смерть*, инфаркт миокарда, желудочковая аритмия*, фибрилляция предсердий, нестабильная стенокардия.

Со стороны сосудов.

Часто: приливы крови к лицу, приливы жара.

Нечасто: гипертензия, гипотензия.

Со стороны респираторной системы, грудной клетки и средостения.

Часто: заложенность носа.

Нечасто: носовое кровотечение, заложенность придаточных пазух носа.

Редко: ощущение сжатия в горле, отек слизистой оболочки носа, сухость в носу.

Со стороны желудочно-кишечного тракта.

Часто: тошнота, диспепсия.

Нечасто: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рвота, боль в верхней части живота, сухость во рту.

Редко: гипестезия ротовой полости.

Со стороны кожи и подкожной ткани.

Нечасто: сыпь.

Редко: синдром Стивенса-Джонсона*, токсический эпидермальный некролиз*.

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани.

Нечасто: миалгия, боль в конечностях.

Со стороны мочевыделительной системы.

Нечасто: гематурия.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез.

Редко: кровотечение из полового члена, приапизм* гематоспермия, продолжительная эрекция.

Общие нарушения и реакции в месте введения.

Нечасто: боль в груди, повышенная утомляемость, чувство жара.

Редко: раздражение.

Обследование.

Нечасто: повышенная частота сердечных сокращений.

* Сообщалось лишь во время исследований после выхода силденафила на рынок.

** Нарушение восприятия цвета: хлоропсия, хроматопсия, цианопсия, эритропсия, ксантопсия.

*** Нарушение слезотечение: сухость в глазах, нарушение слезоотделения и повышение слезотечение.

Нижеприведенные явления наблюдались у < 2 % пациентов в ходе контролируемых клинических исследований; причинная взаимосвязь не определена. Сообщение включали явления, которые имели вероятную связь с применением лекарственного средства. Явления, которые не были указаны, были легкими и сообщения были очень неточными, чтобы иметь значение.

Общие. Отек лица, фотосенсибилизация, шок, астения, боль, внезапное падение, боль в животе, внезапное повреждение.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: стенокардия, АВ-блокада, мигрень, постуральная гипотензия, ишемия миокарда, тромбоз сосудов головного мозга, внезапная остановка сердца, нарушения результатов на ЭКГ, кардиомиопатия.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: глоссит, колит, дисфагия, гастрит, гастроэнтерит, эзофагит, стоматит, нарушение результатов печеночных проб, ректальное кровотечение, гингивит.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: анемия, лейкопения.

Со стороны обмена веществ, метаболизма: жажда, отек, подагра, нестабильный диабет, гипергликемия, периферические отеки, гиперурикемия, гипогликемия, гипернатриемия.

Со стороны костно-мышечной системы: артрит, артроз, разрыв сухожилия, теносиновит, боль в костях, миастения, синовит.

Со стороны нервной системы: атаксия, невралгия, нейропатия, парестезии, тремор, вертиго, депрессия, бессонница, аномальные сновидения, снижение рефлексов.

Со стороны дыхательной системы: астма, диспноэ, ларингит, фарингит, синусит, бронхит, усиленное слюноотделение, усиление кашля.

Со стороны кожи: крапивница, герпес, зуд, потливость, язвы кожи, контактный дерматит, эксфолиативный дерматит.

Специфические ощущения: внезапное снижение или потеря слуха, боль в ушах, кровоизлияние в глаз, катаракта, сухость в глазах.

Со стороны урогенитальной системы: цистит, никтурия, повышенная частота мочеиспусканий, увеличение молочных желез, недержание мочи, нарушение эякуляции, отек половых органов, аноргазмия.

Опыт применения после выхода на рынок. После выхода силденафила на рынок были идентифицированы нижеприведенные побочные реакции. Поскольку о таких реакции сообщают добровольно и сообщения поступают от популяции неизвестного размера, не всегда можно достоверно оценить их частоту и установить причинную связь с экспозицией лекарственного средства. Эти явления были отмечены как за их серьезность, частоту сообщения, отсутствие четкой альтернативной связи, так и через комбинацию этих факторов.

Сердечно-сосудистые и цереброваскулярные явления. Сообщалось о серьезных сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и сосудистых явлениях, включая цереброваскулярное кровотечение, субарахноидальное и внутричерепное кровотечение и легочное кровотечение, которые были связаны во времени с применением силденафила. Большинство пациентов, но не все, имели существующие факторы сердечно-сосудистого риска. Сообщалось, что многие из этих явлений возникли во время или сразу после сексуальной активности, и несколько явлений возникли сразу при применении силденафила без сексуальной активности. Другие явления возникли в течение последующих часов или дней после применения силденафила и сексуальной активности. Невозможно установить, имеют ли эти явления прямую связь с применением лекарственного средства, с сексуальной активностью, с имеющимися факторами риска или с комбинацией этих факторов, или с другими факторами.

Кровеносная и лимфатическая системы: вазоокклюзивный кризис. В небольшом заблаговременно приостановленном исследовании применения лекарственного средства Ревацио (силденафил) для пациентов с легочной артериальной гипертензией, вторичной в отношении к серповидноклеточной анемии, при применении силденафила о развитии вазоокклюзивных кризов, требующие госпитализации сообщалось чаще, чем при применении плацебо. Клиническое значение этой информации для пациентов, принимающих лекарственное средство Силагру с целью лечения эректильной дисфункции, является неизвестным.

Нервная система: тревога, транзиторная глобальная амнезия.

Специфические ощущения.

Слух. Сообщалось о случаях внезапного снижения или потери слуха, связанные по времени с применением силденафила. В некоторых случаях сообщалось о наличии медицинских состояний и других факторов, которые могли сыграть роль в развитии побочных реакций со стороны слуха. Во многих случаях информация по дальнейшему медицинскому наблюдению отсутствует. Определить, эти явления напрямую связаны с применением силденафила, с

имеющимися факторами риска потери слуха, с комбинацией этих факторов или с другими факторами, невозможно.

Зрение: временная потеря зрения, покраснение глаз, жжение в глазах, повышение внутриглазного давления, отек сетчатки, сосудистые заболевания сетчатки или кровоотечение, отслойка стекловидного тела.

Редко сообщалось о случаях неартериальной передней ишемической невропатии зрительного нерва, что является причиной снижения зрения, включая постоянную потерю зрения, которые были связаны во времени с применением ингибиторов ФДЭ-5, включая силденафил. Многие из пациентов, но не все, имели имеющиеся анатомические или сосудистые факторы риска развития неартериальной передней ишемической невропатии зрительного нерва, включая (но не обязательно ограничиваясь) следующие: низкое соотношение диаметра экскавации и диска зрительного нерва (застойный диск зрительного нерва), возраст более 50 лет, гипертензия, заболевания коронарных артерий, гиперлипидемия и курение. Невозможно определить, эти явления напрямую связаны с применением ингибиторов ФДЭ-5 или с имеющимися анатомическими или сосудистыми факторами риска, или с комбинацией этих всех факторов, или с другими факторами.

Срок годности. 3 года.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 1 или по 4 таблетки в блистере; по 1 блистеру в пачке.

По 1 таблетке в блистере; по 2 блистера в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Заявитель. ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

Местонахождение заявителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13.

Производитель. Актавис Лтд.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

БЛБ 016, Булебель Индастриал Эстейт, Зейтун ЗТН3000, Мальта.

Дата последнего пересмотра.

текст согласован
Сырахов В.А.
02.01.19