

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ВІАГРА®
(VIAGRA®)

Загальна характеристика:

міжнародна назва: sildenafil; 5-[2-етокси-5-(4-метилпіперазин-1-ілсульфоніл)феніл]-1-метил-3-пропіл-1,6-дігідро-7Н-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он;

основні фізико-хімічні властивості: блакитні, заокругленої форми діаманту таблетки, вкриті оболонкою, з відповідним маркуванням;

склад: 1 таблетка містить силденафілу цитрату в дозах, еквівалентних 25, 50 чи 100 мг силденафілу;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кальцію гідрофосфат (безводний), натрію кроскармелоза, магнію стеарат; Opadry® блакитний (OY-LS-20921), вода очищена, Opadry® прозорий (YS-2-19114-A).

Форма випуску. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакологічна група. Інгібітор фосфодіестерази 5-го типу.

Фармакотерапевтична група: Препарати для лікування еректильної дисфункції. Код АТС G04В E03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Віагра є пероральним препаратом, що застосовується для лікування порушень ерекції у чоловіків. Препарат являє собою цитратну сіль силденафілу, селективний інгібітор циклічної гуанозинмонофосфат (цГМФ)специфічної фосфодіестерази типу 5 (ФДЕ5).

Механізм дії – фізіологічний механізм ерекції статевого члена полягає у звільненні окису азоту (NO) в кавернозному тілі при сексуальній стимуляції. NO активує фермент гуанілатциклазу, що спричиняє підвищення рівня циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), розслаблення гладких м'язів кавернозного тіла і посилення припливу до них крові.

Силденафіл не має прямої розслаблюючої дії на ізольоване кавернозне тіло людини, але посилює ефективність азотного окису (NO), пригнічуючи фосфодіестеразу типу 5 (ФДЕ5), що відповідає за деградацію цГМФ у кавернозному тілі.

Коли при сексуальній стимуляції відбувається локальне вивільнення NO, пригнічення ФДЕ5 силденафілом спричиняє підвищення рівня цГМФ у кавернозному тілі, у результаті чого настає розслаблення гладеньких м'язів і посилюється приплив крові до кавернозного тіла.

Застосування силденафілу у рекомендованих дозах неефективно при відсутності сексуальної стимуляції.

Дослідження *in vitro* продемонстрували, що силденафіл є селективним відносно ФДЕ5. Його вплив на ФДЕ5 сильніший, ніж інших відомих фосфодіестераз (вдесятеро сильніший, ніж ФДЕ6, у 80 разів – ніж ФДЕ1, у 700 разів – ніж ФДЕ2, ФДЕ3, ФДЕ4, ФДЕ7 – ФДЕ11). Зокрема, силденафіл має у 400 разів кращу селективність відносно ФДЕ5, ніж ФДЕ3, цГМФ специфічної ізоформи фосфодіестерази, яка бере участь у процесах регуляції серцевих скорочень.

Порушення зору

При застосуванні силденафілу в дозі 100 мг у деяких пацієнтів через 1 год виявлено (за допомогою тесту «Farnsworth-Munsell 100») легке, мінливе порушення розрізнення кольору (синього/зеленого); через 2 год після прийому препарату ці зміни минали. Ймовірним механізмом порушення кольорового зору вважають пригнічення ФДЕ6, яка бере участь у процесі передачі світла в сітківці. Результати дослідження *in vitro* показують, що ефект силденафілу на ФДЕ6 у 10 разів поступається його активності відносно ФДЕ5. Силденафіл не впливає на гостроту зору, контрастність сприйняття,

електроретинограми, внутрішньоочний тиск або пупілометрію.

Ефективність. Ефективність силденафілу, яку оцінювали стосовно здатності препарату забезпечувати настання і збереження ерекції, достатньої для проведення статевого акту, була продемонстрована та зберігалася при тривалому застосуванні препарату (один рік).

У дослідженні при прийомі силденафілу у дозах 25мг 50мг 100мг покращання ерекції відмічено у 62%, 74%, 82% відповідно. Крім поліпшення еректильної функції, аналіз МІЕФ (міжнародний індекс еректильної функції) показав, що лікування силденафілом підвищує також оргазм і задоволення від статевого акту.

При лікуванні силденафілом покращання було відмічено у 59% хворих на цукровий діабет; у хворих, що перенесли радикальну простатектомію, – 43%, хворих з травмою спинного мозку – 83% .

Фармакокінетика. У межах рекомендованого діапазону доз фармакокінетика силденафілу є пропорційною дозі. Препарат видаляється з організму переважно шляхом біотрансформації у печінці (в основному, за участі цитохрому P₄₅₀ 3A4) з утворенням активного метаболіту із властивостями, подібними до силденафілу.

Всмоктування. Силденафіл швидко всмоктується після вживання внутрішньо з абсолютною біодоступністю, **близько в середньому 40-41%** (25% - 63%). Силденафіл пригнічує ФДЕ5 фермент *in vitro* до 50% при концентрації 3,5 nM. Середня концентрація в плазмі після вживання силденафілу у дозі 100 мг є приблизно 18 ng/mL або 38 nM. Максимальні концентрації, які спостерігалися в плазмі, реєструвалися через 30 - 120 хв (у середньому 60 хв) після перорального прийому натщесерце. У випадках, коли препарат приймають разом із дуже жирною їжею, швидкість всмоктування зменшується, і затримка T_{max} дорівнює в середньому 60 хвилин, а зменшення C_{max} - в середньому 29%, **однак ступінь абсорбції не порушується (AUC знижувалась на 11 %):**

Розподіл. Середній об'єм розподілу силденафілу у рівноважному стані (V_{ss}) дорівнює 105 л, що свідчить про його проникнення у тканини. Як силденафіл, так і його головний циркулюючий N-дисметиловий метаболіт, приблизно на 96% зв'язаний з білками плазми. Зв'язування з білками не залежить від загальних концентрацій препарату.

У здорових добровольців, які отримували силденафіл (один раз у дозі 100 мг), через 90 хв після прийому препарату в еякуляті було зареєстровано менше ніж 0,0002% речовини (у середньому 188 нг) від прийнятої дози.

Метаболізм. Силденафіл метаболізується, головним чином, із ферментами печінки, локалізованими в мікросомах, CYP3A4 (головний шлях) та CYP2C9 (другорядний шлях). Головний циркулюючий метаболіт утворюється в результаті N-диметиляції силденафілу. Цей метаболіт характеризується селективністю до ФДЕ5, подібною до силденафілу, але його активність відносно ФДЕ5 *in vitro* становить приблизно 50% від селективності вихідного препарату. Концентрації цього метаболіту в плазмі становлять приблизно 40% від відповідних концентрацій силденафілу. N-дисметиловий метаболіт метаболізується і далі, його кінцевий час напівжиття дорівнює приблизно 4 год.

Виведення. Загальний кліренс силденафілу становить 41 л/год, із кінцевим терміном напівжиття 3-5 год. При пероральному застосуванні силденафіл екскретується у вигляді метаболітів, головним чином з фекаліями (приблизно 80% прийнятої дози), і меншою мірою з сечею (приблизно 13% прийнятої дози).

Фармакокінетика у пацієнтів спеціальних груп.

Пацієнти похилого віку. Здорові добровольці похилого віку (65 років і більше) мали знижені показники кліренсу силденафілу, а концентрації силденафілу та його N-дисметилового метаболіту були приблизно на 90% більшими, ніж у здорових молодих ~~добровольців~~ осіб (18 - 45 років). **Враховуючи вікову залежність у зв'язуванні з білками, відповідне підвищення концентрації вільного сиденафілу в плазмі становило майже 40 %.**

Пацієнти з недостатністю функції нирок. У добровольців з легкою (кліренс креатиніну 50–80 мл/хв) та помірною (кліренс креатиніну 30–49 мл/хв) недостатністю функції нирок фармакокінетика силденафілу не змінювалась після його прийому внутрішньо в разовій дозі 50 мг. У добровольців з тяжкою (кліренс креатиніну 30 мл/хв) недостатністю функції нирок кліренс силденафілу знижувався,

що призводило до збільшення AUC (100%) та C_{max} (88%), у порівнянні з добровольцями, такими ж за віком, які не мали порушень функції нирок. Крім того, значення AUC та C_{max} для N-дисметилового метаболіту значно підвищувалися (відповідно на 200 % та 79 %) у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок.

Пацієнти з недостатністю функції печінки. У добровольців з легким та помірним цирозом печінки (Чайлд-Пьюдж А і В) кліренс силденафілу зменшувався, що було причиною збільшення AUC (84%) та C_{max} (47%), у порівнянні з такими ж добровольцями, однаковими за віком, у яких не діагностована печінкова недостатність. Фармакокінетика силденафілу у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки (Чайлд-Пьюдж С) не досліджувалася.

Дані доклінічних досліджень, що базувались на загальноприйнятих дослідженнях безпеки, токсичності доз, що повторюються, генотоксичності, канцерогенності та токсичного впливу на репродукцію, не показали особливого ризику для людини.

Показання для застосування.

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

Спосіб застосування та дози. Таблетки призначені для перорального прийому. Для реалізації ефекту силденафілу необхідне статеве збудження.

Застосування дорослими. Рекомендована доза дорослим становить 50 мг, дозу приймають за необхідності, приблизно за годину до сексуальних дій. Враховуючи ефективність і переносимість, дозу можна збільшити до 100 мг або зменшити до 25 мг. Максимальна рекомендована доза становить 100 мг. Максимальна рекомендована частота використання - один раз на добу. Активність Віагри може виявлятися через більший строк при прийомі з їжею, порівняно з прийомом натщесерце.

Застосування пацієнтами з порушеннями функції нирок. Пацієнтам з нирковою недостатністю легкого та середнього ступеня тяжкості (кліренс креатиніну становить 30 - 80 мл/хв) режим дозування не змінюється. Оскільки у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) кліренс силденафілу знижений, застосування препарату потрібно починати з дози 25 мг.

Застосування пацієнтами з порушеннями функції печінки. Оскільки у пацієнтів з печінковою недостатністю кліренс силденафілу знижений, наприклад, при цирозі, застосування препарату потрібно починати з дози 25 мг.

Застосування у пацієнтів, що використовують інші види лікування. Враховуючи ступінь взаємодії у пацієнтів, що отримують супутню терапію ритонавіром, рекомендується не перевищувати максимальну одноразову дозу 25 мг силденафілу протягом 48 год. Стартова доза 25 мг повинна рекомендуватися пацієнтам, що отримують супутнє лікування інгібіторами СYP3A4 (наприклад, еритроміцин, саквінавір, кетоконазол, ітраконазол).

З метою зменшення ризику розвитку постуральної гіпотензії, слід досягти стабілізації стану пацієнтів на фоні терапії альфа-блокаторами до застосування Віагри®. Крім того, слід розпочати призначення препарату з найменших доз.

Застосування дітьми. Віагра не показана для використання особами, молодше 18 років.

Застосування пацієнтами похилого віку. Для пацієнтів похилого віку зміна дозування не потрібна.

Побічна дія.

Побічні явища були транзиторними, легкими та помірними. Під час досліджень частота і тяжкість зростали при збільшенні дози. Природа побічних ефектів у дослідженнях з варіабельною дозою, що більше відображає рекомендований режим дозування, була подібною до досліджень фіксованою дозою. Найчастішими побічними ефектами були головний біль і припливи.

Дуже часті побічні прояви – частота понад 1/10:

Розлади нервової системи – головний біль;

Порушення з боку серцево-судинної системи – вазодилатація (припливи);

Часті – частота 1/100-1/10:

Розлади нервової системи – запаморочення;

Розлади зору – затуманення зору, підвищена чутливість до світла, хроматопсія (помірного ступеня, тразиторна, головним чином кольоровий зір);

Порушення з боку серцево-судинної системи: пальпітація (відчуття серцебиття);

Порушення з боку дихальної системи – риніт (закладеність носа);

Розлади травного тракту – диспепсія;

При використанні препарату в дозах, що перевищують рекомендовані, небажані ефекти були подібні, але виникали частіше.

Застосування силденафілу не впливало на частоту захворюваності на інфаркт міокарда та показник летальності від серцево-судинних захворювань.

У післяреєстраційний період спостерігалися нетипові або малорозповсюджені реакції на фоні прийому препарату:

імунна система - реакції гіперчутливості (включаючи шкірні висипання);

серцево-судинні – тахікардія, гіпотензія, синкопи, носові кровотечі;

травний тракт - блювання;

розлади зору - біль в очах, почервоніння очей;

репродуктивна система - пролонгована ерекція та/або пріапізм.

Протипоказання. Використання силденафілу протипоказано пацієнтам з відомою гіперчутливістю до будь-якого компонента таблетки. Оскільки силденафіл посилював гіпотензивну дію нітратів, його спільне призначення з донорами оксиду азоту (такими як, амілнітри) або нітратами у будь-якій формі протипоказано.

Передозування.

У дослідженнях на здорових добровольцях при разовому прийомі препарату у дозах до 800 мг небажані ефекти були подібними до тих, які спостерігалися при більш низьких дозах Віагри, але частота їх виникнення та ступінь тяжкості збільшувалися.

У випадках передозування треба, за необхідності, застосовувати симптоматичну терапію. Слід відмітити, що діаліз не може прискорити виведення препарату, тому що силденафіл міцно зв'язаний з білками плазми і не виводиться з сечею.

Особливості застосування.

Для діагностики порушень ерекції, визначення можливих причин захворювання та призначення адекватного лікування необхідно ретельно вивчити історію хвороби пацієнта та провести ретельні медичні обстеження.

Для ефективності дії Віагри необхідна сексуальна стимуляція.

Із сексуальною активністю пов'язаний певний ступінь ризику через з можливість серцевого нападу. Отже, перш ніж розпочати курс будь-якого лікування порушень ерекції, лікар повинен перевірити стан серцево-судинної системи пацієнта. Препарати, призначені для лікування еректильної дисфункції, не повинні застосовуватися у пацієнтів, для яких сексуальна активність небажана.

У період після впровадження препарату у широку медичну практику повідомлялося про серйозні серцево-судинні ускладнення, які за часом збігаються з прийомом силденафілу. До них належать інфаркт міокарда, раптова серцева смерть, вентрикулярна аритмія, цереброваскулярна геморагія та транзиторна ішемічна атака. Більшість, але не всі, з цих пацієнтів мали попередні серцево-судинні фактори ризику. Переважна кількість таких випадків спостерігалася протягом або відразу після сексуального навантаження, незначна частина – через короткий період після прийому силденафілу без сексуальної активності. Інші випадки траплялися через години або дні після використання силденафілу та сексуального навантаження. Таким чином, неможливо встановити пряму залежність таких випадків з застосуванням силденафілу, сексуальним навантаженням, з супутніми серцево-судинними захворюваннями, комбінацією цих факторів або іншими факторами.

У здорових добровольців при разовому прийомі силденафілу у дозах до 100 мг не виявлено клінічно

суттєвих змін ЕКГ. Середнє максимальне зниження систолічного тиску у горизонтальному положенні після перорального прийому препарату у дозі 100 мг становило 8,34 мм рт. ст. Відповідна зміна діастолічного тиску у горизонтальному положенні становила 5,5-3 мм рт. ст. Нижче, ніж звичайно, але короткочасно, артеріальний тиск знижувався у пацієнтів, які одночасно приймали нітрати.

У клінічних дослідженнях силденафіл виявляв системну вазодилатуючу дію, що призводила до минушого зменшення артеріального тиску. Цей ефект має невелике значення або взагалі не призводить до будь-яких наслідків у більшості пацієнтів. Проте до призначення силденафілу лікар повинен ретельно зважувати ризик небажаних проявів вазодилатуючої дії у пацієнтів з певними супутніми захворюваннями, особливо на фоні сексуальної активності. Підвищена чутливість до вазодилаторів спостерігається у хворих із лівошлуночковою обструкцією (аортальний стеноз, обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія), а також із множинними проявами системної атрофії, що зустрічається в поодиноких випадках і проявляється тяжким порушенням автономного контролю артеріального тиску.

Віагра у дозі 100 мг один раз на день при пероральному прийомі у пацієнтів з тяжкими захворюваннями серця (стеноз > 70% що найменше однієї коронарної артерії) знижує показники середнього систолічного тиску спокою та діастолічного тиску на 7% та 6% відповідно, порівняно з вихідним рівнем. Середній легеневий систолічний тиск знизився на 9%. Силденафіл не чинив ніякого ефекту на серцевий викид та кровотік у стенозованих коронарних артеріях, внаслідок покращання (приблизно на 13%) аденозин-стимульованого резерву кровотоку (у коронарних артеріях з та без стенозу).

У хворих, з еректильною дисфункцією та стабільною стенокардією, які регулярно приймали антиангінальні препарати (за виключенням нітратів) та застосовували силденафіл 100 мг один раз на день внутрішньо було відмічено збільшення тривалості тредміл-тесту (19,9 сек.; 95% довірчий інтервал 0,9-38,9 сек.) та середнього часу виконання вправи до загострення симптомів стенокардії 423,6 та 403,7 сек. порівняно з плацебо.

У пацієнтів з супутньою артеріальною гіпертензією, які одночасно приймають два та більше антигіпертензивних препарати, силденафіл у дозі 100 мг один раз на день внутрішньо покращував ерекцію у 71%, збільшував кількість успішних сексуальних спроб у 62%. Кількість побічних ефектів була однаковою порівняно з пацієнтами у інших популяціях, які приймали три та більше антигіпертензивних препаратів.

У всіх дослідженнях з використанням інгібіторів ФДЕ5, включаючи силденафіл, повідомлялося про неартеріальну передню ішемічну невропатію зорового нерва (NAION), що є причиною зменшення або втрати зору. Більшість цих пацієнтів мали наступні фактори ризику, як зменшене співвідношення глибина/площа («застійний диск»), вік старше 50 років, діабет, артеріальна гіпертензія, захворювання коронарних судин, гіперліпідемія і куріння. Не було встановлено жодних причинних зв'язків між застосуванням інгібіторів ФДЕ5 і виникненням NAION. Лікар повинен попередити пацієнтів, які вже мали прояви NAION, про можливий рецидив NAION. Пацієнти повинні бути попереджені про необхідність негайного звернення до лікаря у разі раптового погіршення зору.

Силденафіл рекомендується застосовувати з обережністю пацієнтам, які одночасно застосовують альфа-блокатори, оскільки в деяких випадках це може призвести до симптоматичної гіпотензії. Для того, щоб мінімізувати ризик розвитку постуральної гіпотензії, слід досягти стабілізації показників артеріального тиску за допомогою альфа-блокаторів до застосування силденафілу. Слід починати застосовувати силденафіл з низьких доз. Крім того, лікарі повинні розповісти пацієнтам, що робити у разі виникнення симптомів постуральної гіпотензії.

У деяких пацієнтів з вродженим пігментним ретинітом відзначені генетичні дефекти фосфодіестерази сітківки. Немає жодної інформації щодо безпеки призначення силденафілу пацієнтам з пігментним ретинітом, тому цій групі пацієнтів силденафіл слід призначати з обережністю.

У пацієнтів з віковою дегенерацією сітківки силденафіл у дозі 100 мг один раз на день внутрішньо був

добре переносимий та не чинив клінічного ефекту при дослідженні зорових функцій у тестах (гострота зору, сітка Амслера, розпізнання кольору, «штучний потік світла», периметр Гамфрея та фотострес). Дослідження тромбоцитів людини *in vitro* свідчать, що силденафіл посилює антиагрегаційний ефект натрію нітропрусиду (донатора NO). Немає жодної інформації з безпеки стосовно призначення силденафілу пацієнтам зі схильністю до кровотечі або з гострою виразкою шлунка, тому цій групі пацієнтів силденафіл слід призначати з обережністю.

Препарати, призначені для лікування порушень ерекції, необхідно використовувати з обережністю пацієнтам з анатомічними деформаціями пеніса (такими як ангуляції, кавернозні фібрози або хвороба Пейроні), або пацієнтам, які мають захворювання, що можуть призвести до розвитку пріапізму (такі як серпоподібно-клітинна анемія, множинна мієлома або лейкемія).

Безпека та ефективність комбінацій силденафілу з іншими видами лікування для еректильної дисфункції не вивчалися, тому використовувати такі комбінації не рекомендується.

Після перорального прийому разової дози 100 мг силденафілу не спостерігалось ніякого впливу на рухливість та морфологічні властивості сперми у здорових добровольців.

Застосування препарату під час вагітності та лактації

Віагра не призначена для застосування жінками.

Здатність керувати автомобілем та працювати з механізмами. Рекомендації відсутні.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

Вплив інших препаратів на силденафіл. Дослідження *in vitro*: метаболізм силденафілу опосередковується, головним чином, цитохромом P450 (CYP), а саме його ізоформами 3A4 (основний шлях) та 2C9 (другорядний шлях). Отже, інгібітори цих ізоферментів можуть зменшити виведення силденафілу, а індуктори цих ізоферментів можуть підвищити його виведення.

Дослідження *in vivo*: популяційний фармакокінетичний аналіз результатів клінічного дослідження продемонстрував зменшення кліренсу силденафілу при одночасному вживанні його з інгібіторами CYP 3A4 (такими як кетоконазол, еритроміцин, циметидин). Циметидин (800 мг), інгібітор цитохрому P450 та неспецифічний інгібітор CYP3A4, при супутньому прийомі силденафілу у дозі 50 мг здорових добровольців спричиняв збільшення його концентрації силденафілу в плазмі на 56%.

Коли призначали разову дозу 100 мг Віагри з еритроміцином, специфічним інгібітором CYP 3A4 (500 мг двічі на добу 5 днів), системна доза силденафілу (AUC) зростала на 182%. Одночасний прийом інгібітора ВІЛ-протеази саквінавіру (1200 мг тричі на добу), який також є інгібітором CYP 3A4, призводив до збільшення C_{max} силденафілу на 140%, AUC - на 210%. Віагра не впливала на фармакокінетику саквінавіру. Сильні інгібітори CYP 3A4, такі як кетоконазол та ітраконазол, можуть виявляти більш виражені ефекти.

Одночасний прийом інгібітора ВІЛ-протеази ритонавіру, який є високоспецифічним інгібітором P450, на стадії рівноважних концентрацій (500 мг двічі на добу) з силденафілом (100 мг одноразово) призводить до 300% збільшення (в 4 рази) максимальної концентрації C_{max} силденафілу і 1000% збільшенню (в 11 разів) AUC силденафілу у плазмі крові. Через 24 год концентрації силденафілу в плазмі були приблизно 200 нг/мл, у той час як при застосуванні силденафілу окремо ці концентрації становили 5 нг/мл. Це пов'язано з ритонавірзумовленими ефектами на ізоферменти P450. Силденафіл не впливає на фармакокінетику ритонавіру. Коли доза силденафілу для суб'єктів, що отримують інгібітор CYP3A4, застосовувалася згідно з рекомендаціями, концентрація силденафілу в плазмі не перевищувала 200 нМ для будь-якого пацієнта, і препарат мав добру толерантність.

Однократний прийом антациду (магнію гідроксиду і алюмінію гідроксиду) не впливає на біодоступність силденафілу.

Інгібітори CYP2C9 (такі як толбутамід, варфарин), інгібітори CYP2D6 (такі як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, трициклічні антидепресанти), тіазиди і відповідні діуретики, інгібітори ангіотензин-конвертуючого ферменту і блокатори кальцієвих каналів не впливали на фармакокінетику силденафілу.

У здорових добровольців не доведений вплив азитроміцину (500 мг на добу протягом 3 днів) на AUC, C_{max} , T_{max} , швидкість виведення та період напівжиття силденафілу або його основних метаболітів.

Вплив Віагри—на інші препарати. Дослідження *in vitro*: силденафіл є слабким інгібітором ізоформ цитохрому P450, а саме 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 та 3A4 (IC₅₀ 150 М). При застосуванні його в рекомендованих дозах максимальна концентрація силденафілу в плазмі досягає приблизно 1 М, отже малоімовірно, що Віагра здатна змінити виведення субстратів цих ізоферментів.

Дослідження *in vivo*: Силденафіл посилює гіпотензивний ефект при короткочасному і тривалому застосуванні нітратів, тому одноразове або курсове застосування донорів оксиду азоту, органічних нітратів або органічних нітритів у будь-яких формах з силденафілом протипоказане.

Коли силденафіл (25 мг, 50 мг і 100 мг) застосовувався у хворих на доброякісну гіперплазію простати одночасно з терапією α -блокатором доксазозином (4 мг і 8 мг), яка підтримувалась на стабільному рівні простежувалося додаткове зниження артеріального тиску на 7/7 рт.ст., 9/5 рт.ст. і 8/4 рт.ст. відповідно і середні додаткові скорочення артеріального тиску 6/6 рт.ст., 11/4 рт.ст., і 4/5 рт.ст., відповідно. Коли силденафіл і доксазозин призначали одночасно пацієнтам, стійким до доксазозин-терапії, спостерігалися нечасті випадки симптоматичної постуральної гіпотензії. Її ознаки включали запаморочення і порушення координації при дії світла, але не втрату свідомості. Супутнє лікування силденафілом пацієнтів, що застосовують альфа-блокаторну терапію, може призвести до виникнення симптоматичної гіпотензії у деяких пацієнтів.

Ознак суттєвої взаємодії силденафілу (50 мг) з толбутамідом (250 мг) або варфарином (40 мг), кожен з яких метаболізується CYP2C9, не виявлено.

Силденафіл (50 мг) не призводить до збільшення тривалості кровотечі, спричиненої ацетилсаліциловою кислотою (150 мг).

Силденафіл (50 мг) не підсилював гіпотензивного ефекту алкоголю у здорових добровольців, які мали максимальний рівень алкоголю в крові 0,08% (80 мг/ дл).

Не помічено взаємодії силденафілу (100 мг) та амлодипіну у хворих на гіпертензію. Середня додаткового зниження артеріального тиску була 8 мм рт.ст. систолічного та 7 ммHg - діастолічного.

Силденафіл (100 мг) не змінює рівноважну фармакокінетику інгібіторів ВІЛ-протеаз, саквінару та ритонавіру, які є інгібіторами CYP3A4.

Аналіз безпеки показав відсутність різниці в профілі побічних реакцій у пацієнтів, які приймають силденафіл окремо та з антигіпертензивними препаратами.

Умови та термін зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей, сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С.

Термін придатності – 5 років.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. По 1 або по 4 таблетки, вкритих оболонкою, у блистерній упаковці, по 1 блистеру в картонній коробці.

Виробник. Пфайзер, Пі. Джі. Ем., Франція.

Адреса. Pfizer PGM, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Rocé-sur-Cisse, France.

Перший заступник директора

Державного фармакологічного центру

МОЗ України, д. мед. н., проф.

А. М. Морозов

ЛИСТОК-ВКЛАДИШ. ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПАЦІЄНТА

Прочитайте уважно цей листок-вкладиш перед тим,
як розпочати застосування препарату!

Склад лікарського засобу:

Діюча речовина: силденафіл; 1 таблетка містить силденафілу цитрату в дозах, еквівалентних 25, 50 чи 100 мг силденафілу;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кальцію гідрофосфат (безводний), натрію кроскармелоза, магнію стеарат; Opadry® блакитний (OY-LS-20921), вода очищена, Opadry® прозорий (YS-2-19114-A).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Препарат для лікування порушень еректильної дисфункції.

Фармакологічні властивості. Віагра® є препаратом для внутрішнього застосування, що застосовується для лікування порушень ерекції у чоловіків. Препарат являє собою цитратну сіль силденафілу, селективного інгібітора циклічної гуанозинмонофосфат (цГМФ) специфічної фосфодіестерази типу 5 (ФДЕ5). Механізм дії – фізіологічний механізм ерекції статевого члена полягає у звільненні оксиду азоту (NO) в кавернозному тілі при сексуальній стимуляції. NO активує фермент гуанілатциклазу, що сприяє підвищенню рівня циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), розслабленню гладких м'язів кавернозного тіла і посиленню кровотоку у статевому члені.

Силденафіл не має прямої розслаблюючої дії на ізольоване кавернозне тіло людини, але посилює ефективність азотного оксиду (NO), пригнічуючи фосфодіестеразу типу 5 (ФДЕ5), що відповідає за деградацію цГМФ у кавернозному тілі.

Максимальна концентрація, у плазмі відмічається через 30–120 хвилин (у середньому 60 хвилин) після перорального прийому натщесерце. У випадках, коли препарат приймають разом із дуже жирною їжею, швидкість всмоктування зменшується.

Пацієнти похилого віку. Вік не впливає на частоту побічних явищ. Здорові добровольці похилого віку (65 років і більше) мали знижені показники кліренсу силденафілу, а концентрації силденафілу та його N-диметилового метаболіту були приблизно на 90% більшими, ніж у здорових молодих осіб (18–45 років). Враховуючи вікову залежність у зв'язуванні з білками відповідне підвищення концентрації вільного силденафілу в плазмі становило приблизно 40%.

Пацієнти з недостатністю функції нирок.

У добровольців з легкою (кліренс креатиніну 50–80 мл/хв) та помірною (кліренс креатиніну 30–49 мл/хв) недостатністю функції нирок фармакокінетика силденафілу не змінювалася після його прийому внутрішньо в разовій дозі 50 мг. У добровольців з тяжкою (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) недостатністю функції нирок кліренс силденафілу знижувався, що призводило до збільшення AUC (100%) та C_{max} (88%), у порівнянні з добровольцями, такими ж за віком, які не мали порушень функції нирок. Крім того, значення AUC та C_{max} для N-диметилового метаболіту значно підвищувалися (відповідно на 200% та 79%) у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок.

У пацієнтів з легкою та помірною недостатністю функції нирок фармакокінетика силденафілу не змінюється після його прийому внутрішньо в разовій дозі 50 мг.

Пацієнти з недостатністю функції печінки. У добровольців з легким та помірним цирозом печінки (Чайлд-Пьюдж А і В) кліренс силденафілу зменшувався, що було причиною збільшення AUC (84%) та

~~Стах (47%), у порівнянні з такими ж добровольцями, однаковими за віком, у яких не діагностована печінкова недостатність. Фармакокінетика силденафілу у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки (Чайлд-Пьюдж С) не досліджувалася. У пацієнтів з цирозом печінки (Чайлд-Пьюдж А і В) клірене силденафілу зменшується. Фармакокінетика силденафілу у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки не вивчалась.~~

~~**Показання.** Віагра[®] призначається чоловікам старше 18 років для лікування порушень ерекції, що визначаються як нездатність досягти та підтримати ерекцію статевого члена, необхідну для успішного статевого акту.~~

~~**Протипоказання.** Використання силденафілу протипоказано пацієнтам з відомою гіперчутливістю (алергією) до будь-якого компонента препарату. Силденафіл посилює гіпотензивну дію нітратів, тому його призначення разом з амілінітридами або нітратами (нітрогліцерин) у будь-якій формі протипоказано.~~

~~**Застереження при застосуванні.** Перед початком лікування порадьтеся з лікарем!~~

~~Для діагностики порушень ерекції, визначення можливих причин захворювання та призначення адекватного лікування необхідно ретельно вивчити історію хвороби пацієнта та провести ретельні медичні обстеження. Застосування силденафілу у рекомендованих дозах несефективно при відсутності есекуальної стимуляції.~~

~~Із есекуальною активністю пов'язаний певний ступінь ризику через з можливість серцевого нападу. Отже, перш ніж почати курс будь-якого лікування порушень ерекції, лікар повинен перевірити стан серцево-судинної системи пацієнта. Препарати, призначені для лікування еректильної дисфункції, не повинні застосовуватися у пацієнтів, для яких есекуальна активність небажана. Одночасне застосування препарату з нітратами більше, ніж звичайно, знижувало артеріальний тиск.~~

~~При застосуванні силденафіл виявляв системну вазодилатуючу дію, що призводила до мінущого зменшення артеріального тиску. Цей ефект має невелике значення або взагалі не призводить до будь-яких наслідків у більшості пацієнтів. Проте до призначення силденафілу лікар повинен ретельно зважувати ризик небажаних проявів вазодилатуючої дії у пацієнтів з певними супутніми захворюваннями, особливо на фоні есекуальної активності. Підвищена чутливість до вазодилататорів спостерігається у хворих із лівошлуночною обструкцією (аортальний стеноз, обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія), а також із множинними проявами системної атрофії, що зустрічається в поодиноких випадках і проявляється тяжким порушенням автономного контролю артеріального тиску. Силденафіл рекомендується застосовувати з обережністю пацієнтами, які одночасно застосовують альфа-блокатори, оскільки в деяких випадках це може призвести до симптоматичної гіпотензії. Для того, щоб мінімізувати ризик розвитку постуральної гіпотензії, слід досягти стабілізації показників артеріального тиску за допомогою альфа-блокаторів до застосування силденафілу. Слід починати застосовувати силденафіл з низьких доз. Крім того, лікарі повинні розповісти пацієнтам, що робити у разі виникнення симптомів постуральної гіпотензії.~~

~~У період після впровадження препарату у широку медичну практику повідомлялося про серйозні серцево-судинні ускладнення, які за часом збігаються з прийманням силденафілу. До них належать інфаркт міокарда, раптова серцева смерть, вентрикулярна аритмія, цереброваскулярна геморагія та транзиторна ішемічна атака. Більшість, але не всі, з цих пацієнтів мали попередні серцево-судинні фактори ризику. Переважна кількість таких випадків спостерігалася протягом або відразу після есекуального навантаження, незначна частина — через короткий період після прийому силденафілу без есекуальної активності. Інші випадки траплялися через години або дні після використання силденафілу та есекуального навантаження. Таким чином, неможливо встановити пряму залежність таких випадків з застосуванням силденафілу, есекуальним навантаженням, із супутніми серцево-судинними захворюваннями, комбінацією цих факторів або іншими факторами.~~

Повідомляється, що інгібітори ФДЕ5, включаючи силденафіл, спричиняють неартеріальну передню ішемічну нейропатію зорового нерва (NAION), що є причиною зменшення або втрати зору. Лікар повинен попередити пацієнтів, які вже мали прояви NAION, про можливий рецидив NAION. Пацієнти повинні бути попереджені про необхідність негайного звернення до лікаря у разі раптового погіршення зору.

У деяких пацієнтів з вродженим пігментним ретинітом відзначені генетичні дефекти фосфодіестерази сітківки. Немає жодної інформації щодо безпеки призначення силденафілу пацієнтам з пігментним ретинітом, тому цій групі пацієнтів силденафіл слід призначати з обережністю.

При застосуванні силденафілу в дозі 100 мг у деяких пацієнтів через 1 годину виявлено легке, мінливе порушення розрізнення кольору (синього/зеленого); через 2 години після прийому препарату ці зміни зникали.

Силденафіл посилює антиагрегаційний ефект натрію нітропрусиду (донатора NO). Немає жодної інформації з безпеки стосовно призначення силденафілу пацієнтам зі схильністю до кровотечі або з гострою виразкою шлунка, тому цій групі пацієнтів силденафіл слід призначати з обережністю.

Препарати, призначені для лікування порушень ерекції, необхідно використовувати з обережністю пацієнтам з анатомічними деформаціями пеніса (такими як ангуляції, кавернозні фібрози або хвороба Пейроні) або пацієнтам, які мають захворювання, що можуть призвести до розвитку пріапізму (такі як серпоподібно-клітинна анемія, множинна мієлома або лейкемія).

Безпека і ефективність комбінації силденафілу з іншими засобами, що призначені для лікування порушень ерекції, не вивчалися. Отже, призначення таких комбінацій не рекомендується.

Застосування препарату під час вагітності та лактації

Віагра[®] не призначена для застосування жінками.

Здатність керувати автомобілем та працювати з механізмами. Рекомендації відсутні.

-

Взаємодія з лікарськими засобами. Якщо Ви приймаєте будь-які інші лікарські засоби, обов'язково проконсультуйтеся з лікарем щодо можливості застосування препарату.

Вплив інших препаратів на силденафіл. Метаболізм силденафілу опосередковується, головним чином, цитохромом P450 (CYP), а саме — його ізоформами 3A4 (основний шлях) і 2C9 (другорядний шлях). Отже, інгібітори цих ізоферментів можуть зменшити виведення силденафілу, а індуктори цих ізоферментів можуть підвищити його виведення.

-

При одночасному застосуванні з інгібіторами CYP3A4 (такими як кетоконазол, еритроміцин, циметидин) кліренс силденафілу знижується.

Циметидин (800 мг), інгібітор цитохрому P450 та що є неспецифічним інгібітором CYP3A4, при одночасному застосуванні з Віагрою[®] (50 мг) спричиняв підвищення концентрації силденафілу (50 мг) у плазмі крові на 56% у здорових осіб.

Коли призначали разову дозу 100 мг Віагри[®] з еритроміцином, специфічним інгібітором CYP 3A4 (500 мг двічі на добу 5 днів), системна доза силденафілу (AUC) зростала на 182%.

Одночасний прийом інгібітора ВІЛ-протеази саквінавіру (1200 мг тричі на добу), який також є інгібітором CYP 3A4, призводив до збільшення C_{max} силденафілу на 140%, AUC — на 210%. Віагра[®] не впливала на фармакокінетику саквінавіру.

Сильні інгібітори CYP 3A4, такі як кетоконазол та ітраконазол, можуть мати більш виражені ефекти.

Одночасний прийом інгібітора ВІЛ-протеази ритонавіру, який є високоспецифічним інгібітором P₄₅₀; на стадії рівноважних концентрацій (500 мг двічі на добу) з силденафілом (100 мг одноразово) призводить до 300% збільшення (в 4 рази) максимальної концентрації C_{max} силденафілу і 1000% збільшення (в 11 разів) AUC силденафілу у плазмі крові. Через 24 години концентрації силденафілу в плазмі були приблизно 200 нг/мл, у той час як при застосуванні силденафілу окремо ці концентрації становили 5 нг/мл. Це пов'язано з ритона вір зумовленими ефектами на ізоферменти P₄₅₀. Силденафіл не впливає на фармакокінетику ритонавіру.

Коли доза силденафілу для суб'єктів, що отримують інгібітор CYP3A4, застосовувалася згідно з рекомендаціями, концентрація силденафілу у плазмі не перевищувала 200 нМ для будь-якого пацієнта;

і препарат мав добру толерантність.

Азитроміцин 500 мг на добу протягом 3 днів не впливав на AUC, C_{max}, T_{max}, швидкість виведення та період напівжиття силденафілу або його основних метаболітів.

Вплив силденафілу на інші препарати. Силденафіл є слабким інгібітором ізоформ цитохрому P₄₅₀, а саме: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 та 3A4 (IC₅₀ > 150 мкмоль).

При застосуванні його в рекомендованих дозах максимальна концентрація силденафілу в плазмі досягає приблизно 1 мкмоль, отже, малоімовірно, що Віагра™ здатна змінити виведення субстратів цих ізоферментів.

Силденафіл посилює гіпотензивний ефект при короткочасному і тривалому застосуванні нітратів, тому одноразове або курсове застосування донорів оксиду азоту, органічних нітратів або органічних нітритів у будь-яких формах з силденафілом протипоказане.

Коли силденафіл застосовувався у хворих на доброякісну гіперплазію простати одночасно з терапією α -блокатором докеазозином, яка підтримувалася на стабільному рівні, простежувалося додаткове зниження артеріального тиску. Коли силденафіл і докеазозин призначали одночасно пацієнтам, стійким до докеазозин-терапії, спостерігалися нечасті випадки симптоматичної постуральної гіпотензії. Її ознаки включали запаморочення і порушення координації при дії світла, але не втрату свідомості. Супутнє лікування силденафілом пацієнтів, що застосовують альфа-блокаторну терапію, може призвести до виникнення симптоматичної гіпотензії у деяких пацієнтів.

Ієтотної взаємодії з толбутамідом (250 мг) або варфарином (40 мг), що метаболізуються CYP2C9, не виявлено.

Силденафіл у дозі 100 мг не впливав на фармакокінетичні параметри інгібіторів ВІЛ-протеази, саквінавіру та ритонавіру, які є інгібіторами CYP3A4.

Силденафіл у дозі 50 мг не спричиняв додаткового збільшення тривалості кровотечі при прийомі ацетилсаліцилової кислоти в дозі 150 мг.

Силденафіл у дозі 50 мг не посилював гіпотензивного ефекту алкоголю у здорових осіб, які мали максимальний рівень алкоголю в крові 0,08 % (80 мг/дл).

Не спостерігалося взаємодії силденафілу у дозі 100 мг та амлодипіну у хворих на артеріальну гіпертензію. Середнє додаткове зниження систолічного артеріального тиску становило 8 мм рт.ст. і 7 мм рт.ст. — діастолічного.

Аналіз безпеки показав відсутність різниці в профілі побічних реакцій у пацієнтів, які приймають силденафіл окремо та з антигіпертензивними препаратами.

-

Особливі вказівки.

Застосування дітьми. Віагра™ не показана для використання особами молодше 18 років.

-

Спосіб застосування та дози. Таблетки призначені для перорального прийому. Для реалізації ефекту силденафілу необхідне статеве збудження.

Застосування дорослими. Рекомендована доза дорослим (чоловікам старше 18 років) становить 50 мг, дозу приймають за необхідності приблизно за годину до сексуальних дій. Враховуючи ефективність і переносимість, дозу можна збільшити до 100 мг або зменшити до 25 мг. Максимальна рекомендована доза становить 100 мг. Максимальна рекомендована частота використання — один раз на добу. Активність Віагри™ може виявлятися через більший строк при прийомі з їжею, порівнюючи з прийомом натщесерце.

Застосування пацієнтами з порушеннями функції нирок. Пацієнтам з нирковою недостатністю легкого та середнього ступеня тяжкості (кліренс креатиніну становить 30–80 мл/хв) режим дозування не змінюється.

Оскільки у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) кліренс силденафілу знижений, застосування препарату потрібно починати з дози 25 мг.

Застосування пацієнтами з порушеннями функції печінки. Оскільки у пацієнтів з печінковою недостатністю кліренс силденафілу знижений, наприклад при цирозі, застосування препарату потрібно починати з дози 25 мг.

~~Застосування у пацієнтів, що використовують інші види лікування. Враховуючи ступінь взаємодії у пацієнтів, що отримують супутню терапію ритонавіром, рекомендується не перевищувати максимальну одноразову дозу 25 мг силденафілу протягом 48 годин. Стартова доза 25 мг повинна рекомендуватися пацієнтам, що отримують супутнє лікування інгібіторами СУР3А4 (наприклад, еритроміцин, саквінавір, кетоконазол, ітраконазол).~~

~~З метою зменшення ризику розвитку постуральної гіпотензії, слід досягти стабілізації стану пацієнтів на фоні терапії альфа-блокаторами до застосування Віагри®. Крім того, слід розпочати призначення препарату з найменших доз.~~

~~Застосування пацієнтами похилого віку. Для пацієнтів похилого віку зміна дозування не потрібна. Для того, щоб Віагра почала діяти, необхідне сексуальне збудження.~~

~~Передозування. Симптоми: у разі передозування виникають реакції, що наведені в розділі “Побічні ефекти”, але вираженість їх збільшується. У випадках передозування треба негайно звернутися до лікаря, за необхідності слід застосовувати симптоматичну терапію.~~

Побічні ефекти. Побічні явища були транзиторними, легкими та помірними. Під час досліджень частота і тяжкість зростали при збільшенні дози.

Природа побічних ефектів у дослідженнях з варіабельною дозою, що більше відображає рекомендований режим дозування, була подібною до досліджень фіксованою дозою. Найчастішими побічними ефектами були головний біль і припливи.

Дуже часті побічні прояви — частота понад 1/10:

Розлади нервової системи — головний біль.

Порушення з боку серцево-судинної системи — вазодилатація (припливи).

Часті — частота 1/100-1/10:

Розлади нервової системи — запаморочення.

Розлади зору — затуманення зору, підвищена чутливість до світла, хроматопсія (помірного ступеня; транзиторна, головним чином кольоровий зір).

Порушення з боку серцево-судинної системи: пальпітація (відчуття серцебиття).

Порушення з боку дихальної системи — риніт (закладеність носа);

Розлади травного тракту — диспепсія.

При використанні препарату в дозах, що перевищують рекомендовані, небажані ефекти були подібні, але виникали частіше.

Застосування силденафілу, не впливало на частоту захворюваності на інфаркт міокарда та показник летальності від серцево-судинних захворювань.

У післяреєстраційний період спостерігалися нетипові або малорозповсюджені реакції на фоні прийому препарату: імунна система — реакції гіперчутливості (включаючи шкірні висипання); серцеві — тахікардія; судинні: гіпотензія, синкопи, носові кровотечі; травний тракт — блювання; розлади зору — біль в очах, почервоніння очей; репродуктивна система — пролонгована ерекція та/або пріапізм.

У разі появи вказаних ефектів треба негайно звернутися до лікаря.

Термін придатності. — 5 років. Не дозволяється застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей, сухому, захищеному від світла місці, при температурі не вище 25 0С.

Упаковка. Таблетки по 25, по 50 та по 100 мг в контурній чарунковій упаковці №1 та №4 в картонній коробці.

~~Правила відпуску. За рецептом.~~

-

~~Назва та адреса виробника. Пфайзер Пі. Джі. Ем., Франція.~~

~~Pfizer PGM, Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Poceé-sur-Cisse, France.~~

-

-

~~Перший заступник директора~~

~~Державного фармакологічного центру~~

~~МОЗ України, д. мед. н., проф.~~

~~А. М. Морозов~~

-

-