ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ІНТАГРА® ІС

(INTAGRA IC)

Склад:

діюча речовина: sildenafil citrate;

1 таблетка містить силденафілу цитрату (у перерахунку на силденафіл) 25 мг (0,025 г), 50 мг (0,05 г) або 100 мг (0,1 г);

допоміжні речовини: лактози моногідрат, кальцію гідрофосфат дигідрат, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль картопляний, натрію кроскармелоза, натрію гідрокарбонат, желатин, кремнію діоксид колоїдний безводний, тальк, магнію стеарат, гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза), поліетиленгліколь (макрогол), титану діоксид (Е 171), калію ацесульфам, кандурин (для таблеток по 25 мг – калію алюмосилікат (Е 555), заліза оксид червоний (Е 172); для таблеток по 50 мг – калію алюмосилікат (Е 555), титану діоксид (Е 171); для таблеток по 100 мг – калію алюмосилікат (Е 555), титану діоксид (Е 171), заліза оксид червоний (Е 172)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті оболонкою, бронзового (дозування 0,025 г) або срібного (дозування 0,05 г), або золотистого (дозування 0,1 г) кольору.

Фармакотерапевтична група.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

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

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

Силденафіл є потужним та селективним інгібітором цГМФ-специфічної фосфодіестерази 5 (ФДЕ5) у кавернозних тілах, де ФДЕ5 відповідає за розпад цГМФ. Ефекти силденафілу на ерекцію мають периферичний характер. Силденафіл не 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 статевій стимуляції, інгібування силденафілом ФДЕ5 призводить до підвищення рівня цГМФ у кавернозних тілах. Таким чином, для того, щоб силденафіл спричиняв потрібний фармакологічний ефект, необхідне статеве збудження.

Вплив на фармакодинаміку.

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

Фармакокінетика.

Абсорбція.

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

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

Розподіл.

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

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 з участю мікросомальних ізоферментів печінки CYP3A4 (головний шлях) та CYP2C9 (другорядний шлях). Головний циркулюючий метаболіт утворюється шляхом N-деметилювання силденафілу. Селективність метаболіту відносно ФДЕ5 порівнянна з селективністю силденафілу, а *in vitro* активність метаболіту відносно ФДЕ5 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 % введеної пероральної дози).

Фармакокінетика в 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 з 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 помірного 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.

Препарат ІНТАГРА® ІС рекомендується застосовувати чоловікам з еректильною дисфункцією, яка визначається як нездатність досягти або підтримати ерекцію статевого члена, необхідну для успішного статевого акту.

Для ефективної дії препарату ІНТАГРА® ІС потрібне статеве збудження.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату.

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

Стани, при яких не рекомендована статева 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 нерва незалежно від того, чи пов’язана ця патологія із попереднім застосуванням інгібіторів фосфодіестерази 5 (ФДЕ5).

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 з участю ізоформи 3А4 (головний шлях) та ізоформи 2С9 (другорядний шлях) цитохрому Р450 (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 спостерігалося, слід розглянути можливість застосування початкової дози силденафілу 25 мг.

Одночасне застосування інгібітору ВІЛ-протеази ритонавіру, дуже потужного інгібітору P450, у стані рівноважної концентрації (500 мг двічі на добу) та силденафілу (разова доза 100 мг) призводило до підвищення максимальної концентрації (C_{max}) силденафілу на 300 % (у 4 рази) та підвищення системної експозиції (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 ВІЛ-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 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) спостерігалося підвищення AUC силденафілу на 182 %. У здорових добровольців чоловічої статі не спостерігалося 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 кишечнику і може спричинити 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 проводили, 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 ангіотензинперетворювального 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, індуктор 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 у 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 (IK_{50} > 150 мкмоль). Оскільки пікові плазмові концентрації силденафілу дорівнюють приблизно 1 мкмоль, вплив препарату ІНТАГРА® ІС при застосуванні у рекомендованому діапазоні доз на кліренс субстратів цих ізоферментів малоймовірний.

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

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 у будь-якій формі протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Ріоцигуат. Доклінічні дослідження продемонстрували адитивний системний ефект зниження артеріального тиску при одночасному застосуванні інгібіторів ФДЕ5 з ріоцигуатом. Клінічні дослідження продемонстрували, що ріоцигуат посилює гіпотензивну дію інгібіторів ФДЕ5. У пацієнтів, які брали участь у дослідженні, не спостерігалось позитивного клінічного ефекту від одночасного застосування інгібіторів ФДЕ5 з ріоцигуатом. Протипоказане одночасне застосування ріоцигуату з інгібіторами ФДЕ5 (у тому числі силденафілом) (див. розділ «Протипоказання»).

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 спостерігалося 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 спостерігалося 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 у крові 80 мг/дл.

У пацієнтів, які застосовували силденафіл, не спостерігалося 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 з артеріальною гіпертензією спостерігалося додаткове зниження систолічного артеріального тиску у 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 співставними з тими, що спостерігалися при застосуванні лише силденафілу у здорових добровольців.

Силденафіл у 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 добу) на 49,8 % 42 % відповідно.

Застосування разової дози силденафілу пацієнтам з артеріальною гіпертензією на тлі терапії комбінацією сакубітрил/валсартан, фармакокінетичні параметри якої досягли в організмі рівноважного стану, було пов’язано зі значно більшим зниженням артеріального тиску порівняно з застосуванням лише комбінації сакубітрил/валсартан. Тому пацієнтам, які отримують терапію комбінацією сакубітрил/валсартан, слід виявляти обережність на початковому етапі лікування силденафілом.

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 статева 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 короткочасним зниженням артеріального тиску. До призначення силденафілу лікар має ретельно зважити, чи може такий ефект несприятливо впливати на пацієнтів із певними основними захворюваннями, особливо у комбінації зі статевою активністю. До пацієнтів із підвищеною чутливістю до вазодилататорів належать пацієнти з 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 серцево-судинну подію з летальним наслідком, 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 спостерігалося під час або одразу після статевого акту і лише кілька трапилося невдовзі після застосування силденафілу без статевої активності. Тому неможливо визначити, чи пов’язаний розвиток таких побічних реакцій безпосередньо із факторами ризику, чи їх розвиток зумовлений іншими чинниками.

Пріапізм.

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

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

Одночасне застосування з іншими інгібіторами ФДЕ5 або іншими препаратами для лікування еректильної дисфункції.

Безпека та ефективність одночасного застосування силденафілу з іншими інгібіторами ФДЕ5 або іншими препаратами для лікування гіпертензії легеневої артерії, які містять силденафіл, чи з іншими препаратами для лікування еректильної дисфункції не вивчалися. Тому застосування таких комбінацій не рекомендоване.

Вплив на зір.

Спонтанні повідомлення про виникнення дефектів зору надходили асоційовано з застосуванням силденафілу та інших інгібіторів ФДЕ5 (див. розділ «Побічні реакції»). Про випадки неартеріальної передньої ішемічної невропатії зорового нерва, що є рідкісним станом, надходили спонтанні повідомлення та повідомлялося у наглядовому дослідженні асоційовано із застосуванням силденафілу та інших інгібіторів ФДЕ5 (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтів слід попередити, що у разі раптового порушення зору застосовування силденафілу 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 нітропрусиду. Немає жодної інформації щодо безпеки застосування силденафілу пацієнтами із порушеннями згортання крові або гострою пептичною виразкою. Таким чином, застосування силденафілу пацієнтами цієї групи можливе лише після ретельної оцінки співвідношення користі та ризиків.

Препарат містить лактозу, тому його не слід застосовувати чоловікам із такими рідкісними спадковими порушеннями як непереносимість галактози, недостатність лактази Лаппа або мальабсорбція глюкози-галактози.

Після застосування дози 100 мг здоровим добровольцям не спостерігалося впливу на морфологію або рухомість сперматозоїдів (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка»).

Втрата слуху.

Лікарям слід порадити пацієнтам припинити застосування інгібіторів ФДЕ5, включаючи силденафіл, та негайно звернутися за медичного 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 ФДЕ5, включаючи силденафіл. Визначити, чи ці явища прямо пов’язані із застосуванням інгібіторів ФДЕ5, чи з іншими факторами, неможливо.

Одночасне застосування з гіпотензивними препаратами.

Силденафіл чинить системну судинорозширювальну дію та може у подальшому знижувати артеріальний тиск у пацієнтів, які застосовують гіпотензивні лікарські засоби. В окремому дослідженні лікарської взаємодії одночасне застосування амлодипіну (5 мг або 10 мг) та силденафілу (100 мг) перорально спостерігалося середнє додаткове зниження систолічного тиску на 8 мм рт. ст. та діастолічного – на 7 мм рт. ст.

Захворювання, що передаються статевим шляхом.

Застосування препарату ІНТАГРА® ІС 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.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат ІНТАГРА® ІС не призначений для застосування жінкам.

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

Лікарський засіб ІНТАГРА® ІС може мати незначний вплив на керування автотранспортом або іншими механізмами. 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 препарату ІНТАГРА® ІС.

Спосіб застосування та дози.

Препарат застосовувати перорально.

Дорослі.

Рекомендована доза препарату ІНТАГРА® ІС становить 50 мг та застосовується у разі необхідності приблизно за 1 годину до статевої активності. Залежно від ефективності та переносимості препарату дозу можна збільшити до 100 мг або зменшити до 25 мг. Максимальна рекомендована доза становить 100 мг. Частота застосування максимальної рекомендованої дози препарату становить 1 раз на добу. При застосуванні препарату ІНТАГРА® ІС під час прийому їжі дія препарату 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 препарату 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 препарату при необхідності дозу можна збільшити поступово до 50 мг та 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 препарату при необхідності дозу можна збільшити поступово до 50 мг та 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 застосовування 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.

Препарат не показаний для застосування особам 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 виникали частіше та були більш тяжкими. Застосовування силденафілу у дозі 200 мг не призводило до підвищення ефективності, але спричиняло зростання кількості випадків розвитку побічних реакцій (головного болю, припливів, запаморочення, диспепсії, закладеності носа, порушень з боку органів зору).

Лікування. У разі передозування при необхідності слід вдатися до звичайних підтримуючих заходів. Прискорення кліренсу силденафілу при гемодіалізі малоймовірне внаслідок високого ступеня зв’язування препарату з білками плазми крові та відсутності елімінації силденафілу із сечею.

Побічні реакції.

У подвійних сліпих плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції як головний біль, припливи, диспепсія, закладеність носа, біль у спині, запаморочення, нудота, порушення зору, ціанопсія та затьмарення зору.

Усі клінічно значущі побічні реакції, що спостерігалися під час клінічних досліджень частіше, ніж при застосуванні плацебо, наведено нижче відповідно до класифікації «Система-орган-клас» та частоти: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 - < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 - < 1/100) та рідко (≥ 1/10000 - < 1/1000). Крім того, частота клінічно значущих побічних реакцій, про які повідомлялося у рамках досвіду застосування препарату силденафілу після виходу на ринок, визначена як невідома. 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 (хлоропсія, хроматопсія, ціанопсія, еритропсія, ксантопсія), розлади зору, затьмарення зору; нечасто – розлади сльозовиділення (сухість в очах, порушення сльозовиділення та підвищення сльозовиділення), біль в очах, фотофобія, фотопсія, гіперемія очей, яскравість зору, кон’юнктивіт; рідко – неартеріальна передня ішемічна невропатія 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, пальпітація (посилене серцебиття); рідко – серцево-судинна подія з летальним наслідком*, інфаркт міокарда, шлуночкова аритмія*, фібриляція передсердь, нестабільна стенокардія.

З боку судин: часто – припливи; 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 – гастроезофагеальна 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 втомлюваність, відчуття жару; рідко – подразнення.

Обстеження: нечасто – підвищена частота серцевих скорочень.

* Повідомлялося лише під час дослідження після виходу препарату силденафілу на ринок.

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

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

З боку серцево-судинної системи: стенокардія, AV-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 метаболізму та харчування: 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, невропатія, 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, ексфоліативний дерматит.

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

З боку урогенітальної 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 препарату 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 з 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 внутрішньоцеребральну 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 одразу після статевої активності, та декілька явищ виникли одразу під час застосування силденафілу без статевої активності. Інші явища виникли протягом наступних годин або днів після застосування силденафілу та статевої активності. Неможливо встановити, чи мають ці явища прямий зв'язок із застосуванням силденафілу, з статевою активністю, з наявними факторами ризику або з комбінацією цих факторів, чи з іншими факторами.

Кровоносна та лімфатична системи: вазооклюзивний криз. У невеликому завчасно припиненому дослідженні застосування препарату силденафілу 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 препарат силденафілу з метою лікування еректильної дисфункції, є невідомим.

Нервова система: тривожність, транзиторна глобальна амнезія.

Специфічні відчуття.

Слух. Після виходу препарату силденафілу на ринок повідомлялося про випадки раптового зниження або 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 або з іншими факторами, неможливо.

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

Після виходу препарату силденафілу на ринок рідко повідомлялося про випадки неартеріальної передньої ішемічної невропатії зорового нерва, що є причиною зниження зору, включаючи постійну втрату зору, які були пов’язані у часі із застосуванням інгібіторів ФДЕ5, 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 діаметра екскавації та диску зорового нерва (застійний диск зорового нерва), вік більше 50 років, гіпертензія, захворювання коронарних артерій, гіперліпідемія та паління. Неможливо визначити, чи ці явища прямо пов’язані із застосуванням інгібіторів ФДЕ5 чи з наявними анатомічними або судинними факторами ризику, чи з комбінацією цих всіх факторів, чи з іншими факторами.

Звітування про підозрювані побічні реакції. Звітування про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити безперервний моніторинг співвідношення між користю і ризиками, пов’язаними із застосуванням цього лікарського засобу. Лікарям слід звітувати про будь-які підозрювані побічні реакції відповідно до вимог законодавства.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Таблетки, вкриті оболонкою, по 0,025 г, 0,05 г та 0,1 г № 1, № 2 (2 × 1) та № 4 (2 × 2) у блістері в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Товариство з додатковою відповідальністю «ІНТЕРХІМ».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 65025, м. Одеса, 21-й км. Старокиївської дороги, 40-А.