

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ВІАГРА® ODT

(VIAGRA® ODT)

Склад:

діюча речовина: силденафіл;

1 таблетка містить 70,225 мг силденафілу цитрату, що еквівалентно силденафілу 50 мг;

допоміжні речовини: лудифлеш (маніт (E 421), кросповідон, полівінілацетат, повідон), натрію кроскармелоза, целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид колоїдний гідрофобний, сахаралоза (E 955), індигокармін алюмінієвий лак 30–36 % (E 132), підсилювач солодкого смаку, спеціальний натуральний компонент, лимонний ароматизатор, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки блакитного кольору у формі діаманта, з гравіруванням «V50» з одного боку та без гравірування з іншого .

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. Силденафіл – препарат для перорального застосування, призначений для лікування еректильної дисфункції. При сексуальному збудженні препарат відновлює знижену еректильну функцію шляхом посилення притоку крові до пеніса.

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

Силденафіл є потужним та селективним інгібітором цГМФ-специфічної фосфодіестерази 5 (ФДЕ5) у кавернозних тілах, де ФДЕ5 відповідає за розпад цГМФ.

Вплив силденафілу на ерекцію має периферичний характер. Силденафіл не спричиняє безпосередньої релаксуючої дії на ізольовані кавернозні тіла людини, але потужно посилює розслаблювальну дію NO на цю тканину. При активації метаболічного шляху NO/цГМФ, що відбувається при сексуальній стимуляції, інгібування силденафілом ФДЕ5 спричиняє підвищення рівня цГМФ у кавернозних тілах. Таким чином, для того, щоб силденафіл викликав необхідний фармакологічний ефект, необхідне сексуальне збудження.

Вплив на фармакодинаміку. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що силденафіл є селективним до ФДЕ5, що бере активну участь у процесі ерекції. Вплив силденафілу на ФДЕ5 потужніший, ніж на інші відомі фосфодіестерази. Цей ефект у 10 разів потужніший, ніж ефект впливу 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. Максимальна плазмова концентрація препарату досягається 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 відбувається головним чином за участю мікосомальних ізоферментів печінки CYP3A4 (головний шлях) та CYP2C9 (другорядний шлях). Головний циркулюючий метаболіт утворюється шляхом N-деметилування силденафілу. Селективність метаболіту відносно ФДЕ5 порівнянна з

селективністю силденафілу, а активність метаболіту відносно ФДЕ5 становить приблизно 50 % активності вихідної речовини. Плазмова концентрація цього метаболіту становить 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 у особливих груп пацієнтів.

Пацієнти літнього віку. У здорових добровольців літнього віку (віком від 65 років) відзначалося зниження кліренсу силденафілу, що зумовлювало підвищення плазматичних 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 помірного ступеня (кліренс креатиніну 30–80 мл/хв) фармакокінетика силденафілу залишалася незмінною після його однократного перорального застосування у дозі 50 мг. Середні AUC та $C_{\max}$ N-деметильованого метаболіту підвищувалися на 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 спричиняло середнє підвищення 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 відповідними показниками у добровольців такого ж віку без порушень функцій печінки. Фармакокінетика силденафілу у пацієнтів із порушеннями функцій печінки тяжкого ступеня не вивчалася.

Клінічні характеристики.

Показання.

Препарат ВІАГРА® ODT рекомендується застосовувати чоловікам із еректильною

дисфункцією, яка визначається як нездатність досягти або підтримати ерекцію статевого члена, необхідну для успішного статевому акту.

Для ефективної дії препарату ВІАГРА® ODT потрібне сексуальне збудження.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до активної речовини або будь-якої з допоміжних речовин препарату.
- 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 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 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 нерва, незалежно від того, пов'язана ця патологія із попереднім застосуванням інгібіторів ФДЕ5 чи ні.
- Наявність таких захворювань: 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 разі таких захворювань.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив 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 ВІЛ-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 плазмовий рівень силденафілу все ще становив приблизно 200 нг/мл порівняно з рівнем приблизно 5 нг/мл, характерним для застосування тільки силденафілу, що узгоджується зі значним впливом 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 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 плазмової концентрації 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.

Вплив 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 пікова плазматична концентрація силденафілу дорівнює приблизно 1 мкмоль, вплив препарату ВІАГРА® ODT 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 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 при одночасному застосуванні 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 спостерігалось середнє додаткове зниження артеріального тиску у положенні пацієнта лежачи на 7/7 мм рт. ст., 9/5 мм рт. ст. та 8/4 мм рт. ст. та середнє зниження артеріального тиску у положенні пацієнта стоячи на 6/6 мм рт. ст., 11/4 мм рт. ст., 4/5 мм рт. ст. відповідно. При одночасному застосуванні силденафілу та доксазозину пацієнтам, стабілізація стану яких була досягнута при застосуванні доксазозину, іноді повідомлялося про розвиток симптоматичної ортостатичної гіпотензії. У цих повідомленнях йшлося про випадки запаморочення та переднепритомний стан, 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 середньому максимальному рівні етанолу в крові 80 мг/дл.

У пацієнтів, які застосовували силденафіл, не спостерігалось жодних відмінностей профілю побічних ефектів порівняно з плацебо при одночасному застосуванні таких класів гіпотензивних лікарських засобів, як діуретики, блокатори 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. Ці додаткові зниження артеріального тиску були порівнянними із такими, 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 % та 42 % відповідно.

Застосування одноразової дози силденафілу із сакубітрилом/валсартаном в рівноважному стані у пацієнтів з артеріальною гіпертензією було пов'язано зі значно більшим зниженням артеріального тиску порівняно із застосуванням сакубітрилу/валсартану окремо. Тому слід з обережністю починати застосування силденафілу пацієнтам, які отримують сакубітрил/валсартан.

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 вазодилаторів належать пацієнти із обструкцією вивідного тракту лівого шлуночка (наприклад, стеноз аорти, гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія) та пацієнти із рідкісним синдромом мультисистемної атрофії, одним із проявів якої є тяжке порушення регуляції артеріального тиску з боку вегетативної нервової системи.

ВІАГРА® ODT потенціює гіпотензивний ефект нітратів (див. розділ «Протипоказання»).

У постмаркетинговий період повідомлялося про тяжкі побічні реакції з боку серцево-судинної системи, включаючи інфаркт міокарда, нестабільну стенокардію, раптову серцеву смерть, шлуночкову аритмію, цереброваскулярні крововиливи, транзиторну ішемічну атаку, артеріальну гіпертензію та артеріальну гіпотензію, які за часом збігалися із застосуванням препарату ВІАГРА® ODT. У більшості пацієнтів, але не у всіх, існували фактори ризику серцево-судинних захворювань. Багато таких побічних реакцій спостерігалось під час або одразу після статевого акту і лише кілька трапилося невдовзі після застосування препарату ВІАГРА® ODT без сексуальної 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 й силденафіл, слід призначати з обережністю пацієнтам із анатомічними деформаціями пеніса (такими як ангуляція, кавернозний фіброз або хвороба Пейроні) та пацієнтам зі станами, що сприяють розвитку пріапізму (такими як серпоподібноклітинна анемія, множинна мієлома або лейкемія). Після виходу препарату на ринок повідомлялося про випадки подовженої ерекції та пріапізму. У разі, коли 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 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 (наприклад препарат Ревацио), 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 із 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 застосування препарату ВІАГРА® ODT 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 до початку застосування силденафілу гемодинамічні показники пацієнта при терапії блокаторами α-адренорецепторів мають бути стабільними. Слід розглянути можливість застосування початкової дози силденафілу 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.

Допоміжні речовини. Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на таблетку, тобто практично вільний від натрію. Про це можна проінформувати пацієнтів, які дотримуються дієти з низьким вмістом натрію.

Втрата слуху. Лікарям слід порадити пацієнтам припинити застосування інгібіторів ФДЕ5, включаючи препарат ВІАГРА® ODT, та негайно звернутися за медичного допомоги у разі раптового зниження чи втрати слуху. Про ці явища, які також можуть супроводжуватися дзвоном у вухах та запамороченням, повідомлялося з асоціацією у часі із застосуванням інгібіторів ФДЕ5, включаючи препарат ВІАГРА® ODT. Визначити, чи ці явища прямо пов'язані із застосуванням інгібіторів ФДЕ5, чи з іншими факторами, неможливо.

Одночасне застосування із гіпотензивними препаратами. ВІАГРА® ODT чинить системну судинорозширювальну дію та може в подальшому знижувати артеріальний тиск у пацієнтів, які застосовують гіпотензивні лікарські засоби. У окремому дослідженні лікарської взаємодії при одночасному застосуванні амлодипіну (5 мг або 10 мг) та препарату ВІАГРА® ODT (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 препарату ВІАГРА® ODT не захищає від захворювань, що передаються статевим шляхом. Слід розглянути можливість інформування пацієнтів щодо необхідних запобіжних заходів для захисту від захворювань, що передаються статевим шляхом, включаючи вірус імунодефіциту людини.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат ВІАГРА® ODT не призначений для застосування жінками.

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

ВІАГРА® ODT 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 іншими механізмами, пацієнтам необхідно з'ясувати, якою є їхня індивідуальна реакція на застосування препарату ВІАГРА® ODT.

Спосіб застосування та дози.

Препарат застосовують перорально.

Препарат слід застосувати негайно після того, як таблетку вийняли з блістера. Таблетку слід покласти на язик, дочекатися її розпадання, а потім проковтнути. Препарат можна приймати з водою або без.

При необхідності застосування дози 100 мг другу таблетку слід прийняти лише після повного розпадання першої таблетки.

Рекомендовано застосовувати препарат натще, оскільки при застосуванні препарату одночасно з жирною їжею спостерігається значна затримка абсорбції порівняно із застосуванням таблеток на порожній шлунок.

Дорослі. При необхідності препарат ВІАГРА® ODT слід застосовувати за 1 годину до сексуальної активності. Рекомендована доза становить 50 мг. Оскільки при одночасному застосуванні препарату з їжею відбувається затримка абсорбції та

уповільнюється ефект препарату (див. розділ «Фармакокінетика»), рекомендовано застосовувати препарат натще.

Залежно від ефективності та переносимості дозу можна збільшити до 100 мг. Максимальна рекомендована доза становить 100 мг. При необхідності застосувати дозу 100 мг слід прийняти 2 таблетки по 50 мг послідовно.

Максимальна рекомендована частота застосування препарату становить 1 раз на добу.

При необхідності застосування дози 25 мг рекомендовано використати силденафіл, таблетки вкриті оболонкою по 25 мг.

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

Пацієнти із нирковою недостатністю. Для пацієнтів 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 поступово збільшити 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 препарату при необхідності дозу можна поступово збільшити до 50 мг та до 100 мг.

Пацієнти, які застосовують інші лікарські засоби. Якщо пацієнти одночасно застосовують інгібітори СYP3A4 (за винятком ритонавіру, застосування якого одночасно із силденафілом не рекомендується, див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») слід розглянути можливість застосування початкової дози 25 мг.

З метою мінімізації можливого розвитку постуральної гіпотензії у пацієнтів, які застосовують блокатори α -адренорецепторів, до початку застосування силденафілу стан таких пацієнтів має бути стабілізований. Також слід розглянути можливість застосування початкової дози 25 мг (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти.

Препарат 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, припливів крові, запаморочення, диспепсії, закладеності носа, порушень з боку органів зору).

У разі передозування при необхідності вдаються до звичайних підтримувальних заходів. Прискорення кліренсу силденафілу при гемодіалізі мало ймовірно через високий ступінь зв'язування препарату з білками плазми крові та відсутність елімінації силденафілу із сечею.

Побічні реакції.

Профіль безпеки препарату ВІАГРА® ODT базується на даних, отриманих у ході 74 подвійних сліпих плацебо-контрольованих клінічних досліджень (9570 пацієнтів). Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції, як головний біль, припливи крові, диспепсія, закладеність носа, біль у спині, запаморочення, нудота, припливи жару, порушення зору, ціанопсія та затьмарення зору. Інформація щодо побічних реакцій у рамках постмаркетингового спостереження була зібрана протягом періоду тривалістю більше ніж 10 років. Оскільки заявникові повідомлялося не про всі побічні реакції та не всі побічні реакції були включені в базу даних з безпеки, частота таких реакцій не може бути достовірно визначена.

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 ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$) та рідко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$). У межах кожної групи за частотою побічні реакції наведено у порядку зменшення їх серйозності.

Інфекційні та інвазивні захворювання.

Нечасто: риніт.

Розлади з боку імунної системи.

Нечасто: гіперчутливість.

Розлади з боку нервової системи.

Дуже часто: головний біль.

Часто: запаморочення.

Нечасто: сонливість, гіпестезія.

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

Розлади 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 склистого 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.

Розлади з боку органів слуху та вестибулярного апарату.

Нечасто: запаморочення, дзвін у вухах.

Рідко: глухота.

Розлади з боку серця.

Нечасто: тахікардія, посилене серцебиття.

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

Розлади з боку судин.

Часто: приливи крові до обличчя, приливи жару.

Нечасто: гіпертензія, гіпотензія.

Розлади з боку респіраторної системи, органів 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.

Розлади 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.

Розлади з боку шкіри та підшкірної тканини.

Нечасто: висипання.

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

Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини.

Нечасто: міалгія, біль у кінцівках.

Розлади з боку сечовидільної системи.

Нечасто: гематурія.

Розлади 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 дослідження після виходу препарату на ринок.

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

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

Зазначені нижче побічні реакції спостерігалися у < 2 % пацієнтів у ході контрольованих клінічних досліджень; їх причинний взаємозв'язок із застосуванням препарату ВІАГРА® ODT є невизначеним. Були зазначені побічні реакції, що мали вірогідний зв'язок із застосуванням препарату. При цьому не були зазначені побічні реакції легкого ступеня. Також не зазначалися побічні реакції, повідомлення про які 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, АВ-блокада, мігрень, постуральна гіпотензія, ішемія міокарда, тромбоз судин головного мозку, раптова зупинка серця, порушення результатів на ЕКГ, кардіоміопатія.

Розлади 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.

Розлади метаболізму та харчування: спрага, набряк, подагра, нестабільний діабет, гіперглікемія, периферичні набряки, гіперурикемія, гіпоглікемія, гіпернатріємія.

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

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

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

Розлади з боку шкіри: кропив'янка, герпес, свербіж, пітливість, виразки шкіри, контактний дерматит, ексфолюативний дерматит.

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

Розлади 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. Зазначені нижче побічні реакції були виявлені після виходу препарату на ринок. Оскільки про такі реакції повідомляють добровільно та повідомлення надходять від популяції невідомої чисельності, не завжди можна достовірно оцінити їх частоту та встановити причинний зв'язок із експозицією лікарського засобу. Ці побічні реакції були прийняті до уваги у зв'язку із наявністю наступних факторів: серйозність, частота повідомлення, відсутність чіткого альтернативного зв'язку та комбінація всіх цих факторів.

Серцево-судинні та цереброваскулярні явища. Повідомлялося про серйозні серцево-судинні, цереброваскулярні та судинні явища, включаючи цереброваскулярну кровотечу, субарахноїдальну і внутрішньоцеребральну кровотечу та легеневу кровотечу, що були пов'язані у часі із застосуванням препарату ВІАГРА® ODT. У більшості пацієнтів, але не у всіх, були наявні фактори серцево-судинного ризику. Повідомлялося, що багато з цих явищ виникли під час або відразу після сексуальної активності та декілька явищ виникли відразу після застосування препарату ВІАГРА® ODT без сексуальної активності. Інші явища виникли протягом наступних годин чи днів після застосування препарату ВІАГРА® ODT та сексуальної активності. Неможливо встановити, чи пов'язані ці явища із застосуванням препарату, 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 препарату Ревацио (силденафіл) пацієнтам 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 ВІАГРА® ODT з

метою лікування еректильної дисфункції, є невідомим.

Нервова система: тривога, транзиторна глобальна амнезія.

Специфічні відчуття.

Слух. Після виходу препарату на ринок повідомлялося про випадки раптового зниження чи втрати слуху, пов'язані у часі із застосуванням препарату ВІАГРА® ODT. 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 препарату ВІАГРА® ODT, з наявними факторами ризику втрати слуху, з комбінацією цих факторів чи з іншими факторами, неможливо.

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

Після виходу препарату 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 препарат ВІАГРА® ODT. У багатьох пацієнтів, але не у всіх, були наявні анатомічні або судинні фактори ризику розвитку неартеріальної передньої ішемічної невропатії зорового нерва, включаючи (але необов'язково обмежуючись) такі: низьке співвідношення діаметра екскавації та диска зорового нерва (застійний диск зорового нерва), вік понад 50 років, гіпертензія, захворювання коронарних артерій, гіперліпідемія та паління. Неможливо визначити, чи ці явища прямо пов'язані із застосуванням інгібіторів ФДЕ5, з наявними анатомічними або судинними факторами ризику, 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 користі і ризиків, пов'язаних 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 у недоступному для дітей місці.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від вологи.

Не потребує спеціальних умов зберігання.

Упаковка.

По 2 або по 4 таблетки у блістері; по 1 блістеру в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Фарева Амбуаз/Fareva Amboise.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Зоне Індастріале, 29 роут дес Індастріс, 37530 Посе-сюр-Сіс, Франція/

Zone Industrielle, 29 route des Industries, 37530 Pocé-sur-Cisse, France.