ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

НОВАГРА 50

(NOVAGRA 50)

НОВАГРА 100

(NOVAGRA 100)

Склад:

діюча речовина: силденафіл;

1 таблетка містить силденафілу цитрат, еквівалентно силденафілу 50 мг або 100 мг;

допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, повідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, інстакот IC-S-091 (рожевий).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки 50 мг: круглі рожеві двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою з розподільчою рискою з одного боку і гладенькі з іншого боку;

таблетки 100 мг: круглі рожеві двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, гладенькі з обох боків.

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 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 статевого збудження. Вивільнений оксид азоту активує фермент

гуанілатциклазу, що стимулює підвищення рівня циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), що, зі свого боку, спричиняє розслаблення гладенької 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 носять периферичний характер. Силденафіл не чинить безпосередньої релаксуючої дії на ізольовані кавернозні тіла людини, але потужно посилює розслаблювальну 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 виявив необхідний фармакологічний ефект, необхідне статеве збудження.

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

Фармакокінетика.

Абсорбція. Силденафіл швидко абсорбується. Максимальна концентрація препарату у плазмі крові(C_{max}) 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 площі під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) та C_{max} силденафілу після його перорального застосування підвищуються пропорційно до дози.

При застосуванні силденафілу під час вживання 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 одноразового 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 крові не залежить від загальних концентрацій силденафілу. У здорових добровольців, які застосовували силденафіл одноразово в дозі 100 мг, через 90 хвилин в еякуляті визначалося менше 0,0002 % (у 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 щодо ФДЕ5 порівнянна із селективністю силденафілу, а активність метаболіту щодо ФДЕ5 становить приблизно 50 % від активності початкової речовини. Плазмові концентрації цього метаболіту становлять приблизно 40 % від концентрацій

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/годину, 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 % від застосованої пероральної дози) та меншою мірою – із сечею (приблизно 13 % від застосованої 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 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 тяжкості (кліренс креатиніну від 30 до 80 мл/хв) фармакокінетика силденафілу залишалася незмінною після його одноразового перорального застосування у дозі 50 мг. Середні AUC та C_{max} N-деметильованого метаболіту підвищувалися на 126 % та 73 % відповідно порівняно з такими показниками у добровольців такого ж віку без порушень функції нирок. Однак через високу індивідуальну варіабельність ці відмінності не були статистично значущими. У добровольців із тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв) кліренс силденафілу знижувався, що призводило до середніх підвищень AUC та C_{max} на 100 % та 88 % відповідно порівняно з добровольцями такого ж віку без порушень функції нирок. Крім того, значення AUC та C_{max} N-деметильованого метаболіту значуще підвищувалися на 79 % та 200 % відповідно.

Печінкова недостатність. У добровольців із цирозом печінки легкого та помірного ступеня тяжкості (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 функції печінки. Фармакокінетика силденафілу у пацієнтів із порушеннями функції печінки тяжкого ступеня не вивчалася.

Клінічні характеристики.

Показання.

Препарат Новагра 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 Новагра потрібне сексуальне збудження.

Протипоказання.

– Підвищена чутливість до активної речовини або до 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/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 з попереднім застосуванням інгібіторів ФДЕ5 чи ні.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ефекти інших лікарських засобів на силденафіл.

Дослідження *in vitro.* Метаболізм силденафілу відбувається переважно з участю ізоформи 3A4 (головний шлях) та ізоформи 2C9 (другорядний шлях) цитохрому P450 (CYP). Тому інгібітори цих ізоферментів здатні 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 інгібітора ВІЛ-протеази ритонавіру, дуже потужного інгібітора P450, та силденафілу (разова доза 100 мг) призводило до підвищення C_{max} силденафілу на 300 % (у 4 рази) та підвищення плазмової AUC силденафілу на 1000 % (у 11 разів). Через 24 години плазмові рівні силденафілу все ще становили приблизно 200 нг/мл порівняно з рівнем приблизно 5 нг/мл, характерним для застосування силденафілу окремо, що відповідає значному впливу ритонавіру на широкий спектр субстратів P450. Силденафіл не впливає на фармакокінетику ритонавіру. З огляду на ці фармакокінетичні дані одночасне застосування силденафілу та ритонавіру не рекомендується; у будь-якому випадку максимальна доза силденафілу за жодних обставин не повинна перевищувати 25 мг протягом 48 годин.

Одночасне застосування інгібітора ВІЛ-протеази саквінавіру, інгібітора CYP3A4 у дозі, що забезпечує рівноважну концентрацію (1200 мг 3 рази на добу), та силденафілу (100 мг

одноразово) призводило до підвищення C_{max} силденафілу на 140 % та збільшення AUC силденафілу на 210 %. Не виявлено впливу силденафілу на фармакокінетику саквінавіру. Передбачається, що більш потужні інгібітори CYP3A4, такі як кетоконазол та ітраконазол, будуть мати більш виражений вплив.

При застосуванні силденафілу (100 мг одноразово) та еритроміцину, специфічного інгібітора CYP3A4, у рівноважному стані (500 мг 2 рази 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 %.

У дослідженні за участю здорових добровольців-чоловіків одночасне застосування босентану, що є антагоністом ендотеліну (індуктор CYP3A4 (помірний), CYP2C9 та, можливо, CYP2C19) у рівноважному стані (125 мг 2 рази на добу) та силденафілу у рівноважному стані (80 мг 3 рази на добу) призводило до зниження AUC та C_{max} силденафілу на 62,6 % та 55,4 % відповідно. Тому одночасне застосування потужних індукторів CYP3A4, таких як рифампін, може призводити до більш вираженого зниження концентрації силденафілу в плазмі крові.

Застосування силденафілу у рівноважному стані (80 мг 3 рази на добу) призводило до підвищення AUC та C_{max} босентану (125 мг 2 рази на добу) на 49,8 % та 42 %, відповідно.

Грейпфрутовий сік є слабким інгібітором CYP3A4 у стінці кишечнику і може викликати помірне підвищення рівнів силденафілу у плазмі крові.

Одноразове 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 з 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 бета-адренорецепторів або індукторів метаболізму CYP450 (таких як рифампіцин, барбітурати).

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

Вплив силденафілу на інші лікарські засоби.

Дослідження *in vitro.* Силденафіл – слабкий інгібітор ізоформ 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 та 3A4 (IK_{50} > 150 мкмоль) цитохрому P450. Оскільки пікові плазмові концентрації силденафілу становлять приблизно 1 мкмоль, вплив препарату Новагра 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 NO/ (цГМФ, було встановлено, що цей препарат 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 спостерігали позитивного клінічного ефекту при одночасному застосуванні інгібіторів ФДЕ5 з ріоцигуатом. Протипоказане одночасне застосування ріоцигуату з інгібіторами ФДЕ5, у тому числі із силденафілом (див. розділ «Протипоказання»).

Одночасне застосування силденафілу та блокаторів альфа-адренорецепторів може призвести до розвитку симптоматичної артеріальної 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 процесі 3 досліджень специфічної взаємодії лікарських засобів блокатор альфа-адренорецепторів доксазозин (4 мг та 8 мг) та силденафіл (25 мг, 50 мг та 100 мг) застосовувалися одночасно пацієнтам із доброякісною гіперплазією передміхурової залози, стабілізація стану яких була досягнута при застосуванні доксазозину. У цих популяціях спостерігалося 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 повідомляли про розвиток симптоматичної ортостатичної гіпотензії (випадки запаморочення та стан перед непритомністю, але без синкопе).

Не спостерігали 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 здорових добровольців при середніх максимальних рівнях етанолу 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 бета-адренорецепторів, інгібітори АПФ, антагоністи ангіотензину II, антигіпертензивні лікарські засоби (судинорозширювальні та центральної дії), блокатори адренергічних нейронів, блокатори кальцієвих каналів та блокатори альфа-адренорецепторів. У спеціальному дослідженні взаємодії при одночасному застосуванні силденафілу та амлодипіну пацієнтам з артеріальною гіпертензією спостерігалося додаткове зниження систолічного артеріального тиску в положенні лежачи на 8 мм рт.ст. Відповідне зниження діастолічного артеріального тиску становило 7 мм.рт.ст. За величиною ці додаткові зниження артеріального тиску були порівнянними з тими, що спостерігалися при застосуванні лише силденафілу у здорових добровольців (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

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

У здорових добровольців чоловічої статі застосування силденафілу у рівноважному стані (80 мг 3 рази на добу) призводило до підвищення AUC та C_{max} босентану (125 мг 2 рази на добу) на 49,8 % та 42 % відповідно.

Додавання разової дози силденафілу до сакубітрилу/валсартану 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 розпочинати 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 повинен оцінити стан серцево-судинної системи пацієнта. Силденафіл виявляє судинорозширювальний ефект, що проявляється легким та короткочасним зниженням артеріального тиску (див. розділ «Фармакодинаміка»). До призначення силденафілу лікар повинен ретельно зважити, чи може такий ефект мати несприятливий вплив на пацієнтів із певними основними захворюваннями, особливо у комбінації зі сексуальною активністю. До пацієнтів із підвищеною чутливістю до вазодилататорів належать пацієнти з обструкцією вивідного тракту лівого шлуночка (наприклад, стеноз аорти, гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія) або пацієнти з рідкісним синдромом мультисистемної атрофії, одним із проявів якої є тяжке порушення регуляції артеріального тиску з боку вегетативної нервової системи.

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

У постмаркетинговому періоді повідомляли про тяжкі побічні реакції з боку серцево-судинної системи, включаючи інфаркт міокарда, нестабільну стенокардію, раптовий серцевий напад, шлуночкову аритмію, цереброваскулярні крововиливи, транзиторну ішемічну атаку, артеріальну гіпертензію та артеріальну гіпотензію, що у часі збігалися із застосуванням препарату Новагра. 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 препарату Новагра 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 й силденафіл, слід призначати з обережністю пацієнтам з анатомічними деформаціями пеніса (такими як ангуляція, кавернозний фіброз або хвороба Пейроні) або пацієнтам зі станами, що чинять розвиток пріапізму (такими як серпоподібна-клітинна анемія, множинна мієлома або лейкемія).

Після виходу препарату на ринок повідомляли про випадки подовженої ерекції та пріапізму. У випадках, коли ерекція триває більше ніж 4 години, пацієнтам слід негайно звернутися 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 з 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, Реваціо), або 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 випадку раптового порушення зору застосування препарату Новагра 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 альфа-адренорецепторів.

Пацієнтам, які застосовують блокатори альфа-адренорецепторів, застосовувати силденафіл слід з обережністю, оскільки така комбінація може призвести до симптоматичної гіпотензії у деяких схильних до цього пацієнтів. Симптоматична гіпотензія зазвичай виникає протягом 4 годин після застосування силденафілу. З метою мінімізації ризику розвитку ортостатичної гіпотензії терапію силденафілом можна розпочинати лише у гемодинамічно стабільних пацієнтів, які застосовують блокатори альфа-адренорецепторів, їх стан потрібно стабілізувати за допомогою блокаторів альфа-адренорецепторів до початку застосування силденафілу. Також слід розглянути можливість застосування початкової дози 25 мг (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Крім того, слід проінформувати пацієнтів, як діяти у випадку появи симптомів ортостатичної гіпотензії.

Вплив на кровотворення.

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.

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

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

Одночасне застосування із гіпотензивними препаратами. Новагра чинить системну судинорозширювальну дію та може в подальшому знижувати артеріальний тиск у пацієнтів, які застосовують гіпотензивні лікарські засоби. У окремому дослідженні лікарської взаємодії одночасне застосування амлодипіну (5 мг або 10 мг) та силденафілу (100 мг) перорально 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 Новагра 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.

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.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат Новагра не призначений для застосування жінкам.

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

Новагра може мати незначний вплив на керування автотранспортом або іншими механізмами. Оскільки у клінічних дослідженнях при застосуванні силденафілу повідомляли про випадки запаморочення та порушення з боку органів зору, перед тим як сідати за кермо транспортного засобу або працювати з механізмами, необхідно з’ясувати індивідуальну реакцію на застосування препарату Новагра.

Спосіб застосування та дози.

Препарат застосовувати перорально.

Дорослі.

Рекомендована доза препарату Новагра становить 50 мг та застосовується у разі необхідності приблизно за 1 годину до сексуальної 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 Новагра під час вживання їжі дія препарату може наставати пізніше, ніж при його застосуванні натще.

Пацієнти літнього віку.

Необхідність у корекції дози пацієнтам літнього віку відсутня.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

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

Пацієнти з печінковою недостатністю.

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

Пацієнти, які застосовують інші лікарські засоби.

Якщо пацієнти одночасно застосовують інгібітори CYP3A4 (за винятком ритонавіру, застосування якого одночасно із силденафілом не рекомендується, див. розділи «Особливості застосування» та «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 альфа-адренорецепторів, стан таких пацієнтів потрібно стабілізувати за допомогою блокаторів альфа-адренорецепторів до початку застосування силденафілу. 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 для застосування дітям віком до 18 років.

Передозування.

У процесі 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, запаморочення, диспепсії, закладеності носа, порушень з боку органів зору).

У випадку передозування при необхідності вдаються 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.

Найчастіше повідомляли 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 9 років. Оскільки повідомляли не про всі побічні реакції та не всі побічні реакції були включені у базу даних з безпеки, частота таких реакцій не може бути достовірно визначена.

Усі клінічно значущі побічні реакції, що спостерігалися у клінічних дослідженнях частіше, ніж при застосуванні плацебо, наведено в таблиці нижче відповідно до класифікації «Система–орган–клас» та частоти: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 100 та < 1/10), нечасто (≥ 1000 та < 1/100), та рідко (≥ 10000 та < 1/1000).

У межах кожної частотної групи побічні реакції наведені у порядку зменшення їх серйозності.

Інфекційні та інвазивні захворювання

Нечасто: риніт.

З боку імунної системи

Нечасто: гіперчутливість.

З боку нервової системи

Дуже часто: головний біль.

Часто: запаморочення.

Нечасто: сонливість, гіпестезія.

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

З боку органів зору

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

Нечасто: розлади сльозовиділення***, 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.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату

Нечасто: запаморочення, дзвін у вухах.

Рідко: глухота.

З боку серця

Нечасто: тахікардія, посилене серцебиття.

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

З боку судин

Часто: припливи крові до обличчя, припливи жару.

Нечасто: артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія.

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.

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*.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини

Нечасто: міалгія, біль у кінцівках.

З боку сечовидільної системи

Нечасто: гематурія.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз

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

Загальні розлади та реакції у місці введення

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

Рідко: подразнення.

Обстеження

Нечасто: підвищена частота серцевих скорочень.

* Повідомляли лише під час дослідження після виходу препарату на ринок.

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

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

Нижчезазначені явища спостерігалися у < 2 % пацієнтів у процесі контрольованих клінічних досліджень; причинний взаємозв'язок не визначений. Повідомлення включали явища, що мали вірогідний зв'язок із застосуванням препарату. 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.

Розлади 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, нейропатія, парестезія, тремор, вертиго, депресія, безсоння, аномальні сновидіння, зниження рефлексів.

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

З боку шкіри: кропив'янка, герпес, свербіж, підвищена 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 на ринок були ідентифіковані нижчезазначені побічні реакції. 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 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. Повідомляли 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 препарату Новагра. У більшості пацієнтів (але не у всіх) були наявні фактори серцево-судинного ризику. Повідомляли, що багато з цих явищ виникли під час або відразу після сексуальної активності та декілька явищ виникли відразу після застосування препарату Новагра без сексуальної активності. Інші явища виникли протягом наступних годин чи днів після застосування препарату Новагра та сексуальної активності. Неможливо встановити, чи ці явища пов’язані 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 Реваціо (силденафіл) для пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією, вторинною щодо серпоподібноклітинної анемії, при застосуванні силденафілу про розвиток вазооклюзивних кризів, що потребували госпіталізації повідомляли частіше, ніж при застосуванні плацебо. Клінічне значення цієї інформації для пацієнтів, які застосовують препарат Новагра з метою лікування еректильної дисфункції, невідоме.

Нервова система: тривога, транзиторна глобальна амнезія.

Специфічні відчуття.

Слух. Після виходу препарату на ринок зафіксовано про випадки раптового зниження або втрати слуху, пов’язані у часі із застосуванням препарату Новагра. У деяких випадках повідомляли про наявність медичних станів та інших факторів, що могли відіграти роль у розвитку побічних реакцій з боку органу слуху. У багатьох випадках інформація щодо подальшого медичного спостереження відсутня. Визначити, чи ці явища прямо пов’язані із застосуванням препарату Новагра, 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 або кровотеча, відшарування склистого тіла.

Після виходу препарату на ринок рідко повідомляли 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 Новагра. 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, артеріальна 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 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. 2 роки.

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

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Марксанс Фарма Лтд.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Ділянка № Л-82, Л-83, Верна Індастріал Істейт, Верна Гоа, ІН-403 722, Індія.