ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

НОВАГРА ЄВРО

(NOVAGRA EURO)

Склад:

діюча речовина: силденафіл;

1 таблетка містить силденафілу цитрату еквівалентно 50 мг силденафілу

або 1 таблетка містить силденафілу цитрату еквівалентно 100 мг силденафілу;

допоміжні речовини: натрію кроскармелоза; кальцію гідрофосфат (дигідрат); целюлоза мікрокристалічна; магнію стеарат; тальк очищений; Опадрі червоний II 85G55231 (містить барвник Понсо 4R (Е 124).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: пурпурно-червоного кольору трикутної форми двоопуклі вкриті оболонкою таблетки з тисненням «50» або «100» з одного боку.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Силденафіл – це препарат для перорального застосування, призначений 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, викликає розслаблення гладкої мускулатури кавернозних тіл, сприяючи притоку крові.

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

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

Для оцінки часу, впродовж якого застосування силденафілу спричиняє ерекцію у відповідь на статеву стимуляцію, були проведені спеціальні клінічні дослідження. У клінічних дослідженнях з участю пацієнтів, які застосовували силденафіл натще, при проведенні фалоплетизмографії медіана часу до початку ерекції у пацієнтів, які досягли ерекції із ригідністю 60 % (достатньою для здійснення статевого акту), становила 25 хвилин (у діапазоні значень 12–37 хвилин). В іншому дослідженні було показано, що силденафіл все ще був здатний викликати ерекцію через 4–5 годин після застосування.

Силденафіл спричиняє легке та короткочасне зниження артеріального тиску, що у більшості випадків не має клінічних проявів. Середнє максимальне зниження систолічного артеріального тиску у положенні пацієнта лежачи після перорального застосування силденафілу у дозі 100 мг становило 8,4 мм рт. ст. Відповідна зміна діастолічного артеріального тиску у положенні пацієнта лежачи становила 5,5 мм. рт. ст. Це зниження артеріального тиску узгоджується із судинорозширювальною дією силденафілу, можливо, внаслідок підвищення рівнів цГМФ у гладкій мускулатурі судин. Однократне пероральне застосування силденафілу у дозах до 100 мг у здорових добровольців не викликало жодних клінічно значущих змін на електрокардіограмі.

У дослідженні гемодинамічних ефектів однократного перорального застосування силденафілу у дозі 100 мг у пацієнтів із тяжкою ішемічною хворобою серця (ІХС) (зі стенозом щонайменше однієї коронарної артерії більше ніж 70 %), середній систолічний та діастолічний артеріальний тиск у стані спокою зменшився на 7 % та 6 % відповідно відносно початкового рівня. Середній легеневий систолічний тиск зменшився на 9 %. Силденафіл не призводив до зміни показників серцевого викиду та не зменшував кровотік по стенозованих коронарних артеріях.

Жодних клінічно значущих відмінностей не було продемонстровано для часу до виникнення лімітуючої стенокардії при застосуванні силденафілу порівняно з плацебо у дослідженнях із використанням тесту з фізичним навантаженням з участю пацієнтів з еректильної дисфункцією та хронічною стабільною стенокардією, які постійно застосовували антиангінальні лікарські засоби (за винятком нітратів).

Легкі та тимчасові порушення здатності розрізняти кольори (блакитний/зелений) були виявлені у деяких пацієнтів через 1 годину після застосування силденафілу у дозі 100 мг. Ці ефекти повністю зникали через 2 години після застосування препарату. Можливий механізм цієї зміни у розпізнаванні кольорів пов’язаний з інгібуванням ФДЕ 6, що бере участь у фотоперетворювальному каскаді реакцій у сітківці. Силденафіл не впливає на гостроту зору або

контрастну чутливість. У дослідженнях з участю пацієнтів із документально підтвердженою макулярною дистрофією застосування силденафілу (однократно у дозі 100 мг) не викликало достовірних змін у результатах проведених досліджень зору (гострота зору, сітка Амслера, моделювання розпізнавання кольорів світлофора, периметр Хамфрі і фотострес).

Однократне пероральне застосування силденафілу у дозі 100 мг здоровими добровольцями не впливало на рухливість або морфологію сперматозоїдів.

У клінічних дослідженнях силденафіл застосовували пацієнтам віком від 19 до 87 років. Були представлені такі групи пацієнтів: пацієнти літнього віку, пацієнти з артеріальною гіпертензією, пацієнти з цукровим діабетом, ішемічною хворобою серця, гіперліпідемією, травмами спинного мозку, депресією, трансуретральною резекцією передміхурової залози, радикальною простатектомією. Нижченаведені групи пацієнтів не були представлені достатньою мірою або не включалися до клінічних досліджень: пацієнти після хірургічного втручання на органах таза, пацієнти після променевої терапії, пацієнти із тяжкою нирковою або печінковою недостатністю та пацієнти з деякими серцево-судинними захворюваннями.

У дослідженнях застосування фіксованої дози кількість пацієнтів, які повідомляли про покращення еректильної функції, була вищою, ніж у групі плацебо. У дослідженнях кількість випадків відміни силденафілу була низькою та подібною до такої у групі плацебо.

В усіх цих дослідженнях пацієнти повідомляли про покращення при застосуванні силденафілу при психогенній еректильній дисфункції, змішаній еректильній дисфункції, органічній еректильній дисфункції, у літньому віці, при цукровому діабеті, ішемічній хворобі серця, гіпертензії, трансуретральній резекції передміхурової залози, радикальній простатектомії, травмах спинного мозку, депресії. Безпечність та ефективність силденафілу були підтверджені даними цих довгострокових досліджень.

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 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 (Vd) становить 105 літрів, що свідчить про розподіл препарату у тканинах організму. Після однократного перорального застосування силденафілу у 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 % (у середньому 188 нг) від застосованої дози.

Метаболізм. 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 ФДЕ 5 співвідносна з селективністю силденафілу, а активність метаболіту щодо ФДЕ 5 становить приблизно 50 % від активності вихідної 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/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 % від введеної пероральної дози) та меншою мірою з сечею (приблизно 13 % від введеної пероральної дози).

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-диметильованого 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 однократного перорального застосування у дозі 50 мг. Середні AUC та C_{max} N-диметильованого метаболіту підвищувалися на 126 % та 73 % відповідно порівняно з такими показниками у добровольців аналогічного віку без порушень функції нирок. Однак через високу міжсуб’єктну 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 аналогічного 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 (клас А та В за класифікацією Чайлда – П’ю) кліренс силденафілу знижувався, що призводило до підвищення AUC на 84 % та C_{max} на 47 % порівняно з добровольцями аналогічного віку без порушень функцій печінки. Фармакокінетика силденафілу у пацієнтів із порушеннями функцій печінки тяжкого ступеня не вивчалася.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування порушень еректильної функції, що визначаються як нездатність досягти або

підтримати ерекцію статевого члена, необхідну для успішного статевого акту.

Для ефективної дії препарату потрібне статеве 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/ циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) та потенціює гіпотензивний ефект нітратів.

– Одночасне застосування інгібіторів ФДЕ 5 (у тому числі силденафілу) зі стимуляторами гуанілатциклази, такими як ріоцигуат, протипоказане, оскільки може призвести до симптоматичної гіпотензії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

– Лікарські засоби для лікування еректильної дисфункції, включаючи силденафіл, протипоказані чоловікам, яким не рекомендована статева активність (наприклад, пацієнти з тяжкими серцево-судинними розладами, такими як нестабільна стенокардія та серцева недостатність тяжкого ступеня).

– Втрата зору на одне око внаслідок неартеріальної передньої ішемічної нейропатії зорового нерва, незалежно від того, чи пов’язана ця патологія із попереднім застосуванням інгібіторів ФДЕ 5.

– 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) – безпечність силденафілу не досліджувалася у таких підгруп 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 Р 450 (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, рекомендована початкова доза силденафілу становить 25 мг.

Одночасне застосування інгібітору ВІЛ-протеази ритонавіру, дуже потужного інгібітору Р 450, у стані рівноважної концентрації (500 мг 1 раз на добу) та силденафілу (разова доза 100 мг), призводило до підвищення C_{max} силденафілу на 300 % (у 4 рази) та підвищення плазмової AUC силденафілу на 1000 % (у 11 разів). Через 24 години плазмові рівні силденафілу все ще становили приблизно 200 нг/мл порівняно з рівнем приблизно 5 нг/мл, характерним для застосування силденафілу окремо, що відповідає значному впливу ритонавіру на широкий спектр субстратів Р450. Силденафіл не впливає на фармакокінетику ритонавіру. З огляду на ці фармакокінетичні дані одночасне застосування силденафілу та ритонавіру не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»); у 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, специфічного інгібітору CYP3A4, у рівноважному стані (500 мг двічі на добу протягом 5 днів) спостерігалося підвищення системної експозиції силденафілу на 182 % (AUC). 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 Р450 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 викликати помірне підвищення рівнів силденафілу у плазмі крові.

Однократне застосування антацидних засобів (магнію гідроксиду/ алюмінію гідроксиду) не впливає 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 ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), антагоністів кальцію, антагоністів бета-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 3 рази на добу) призводило до зниження AUC та C_{max} силденафілу на 62,6 % та 55,4 % відповідно. Тому одночасне застосування таких потужних індукторів CYP3A4, як рифампін, може призводити до більш вираженого зниження концентрації силденафілу в плазмі крові.

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

Ефекти силденафілу на інші лікарські засоби.

Силденафіл – слабкий інгібітор ізоформ 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 та 3A4 (IK50 > 150 мкмоль) цитохрому P450. Оскільки пікові плазмові концентрації силденафілу дорівнюють приблизно 1 мкмоль, вплив препарату на кліренс субстратів цих ізоферментів малоймовірний.

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

Оскільки відомо, що силденафіл має вплив на метаболізм оксиду азоту/ циклічного гуанозинмонофосфату (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 спостерігалося позитивного клінічного ефекту при одночасному застосуванні інгібіторів ФДЕ5 із ріоцигуатом. Протипоказане одночасне застосування ріоцигуату з інгібіторами ФДЕ5 (у тому числі із силденафілом) (див. розділ «Протипоказання»).

У деяких схильних до цього пацієнтів одночасне застосування силденафілу та блокаторів альфа-адренорецепторів може призвести до розвитку симптоматичної гіпотензії, що найчастіше виникала протягом 4 годин після застосування силденафілу (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»). У ході досліджень специфічної взаємодії лікарських засобів блокатор альфа-адренорецепторів доксазозин (4 мг та 8 мг) та силденафіл (25 мг, 50 мг та 100 мг) застосовували одночасно пацієнтам із доброякісною гіперплазією передміхурової залози (ДГПЗ), стабілізація стану яких була досягнута при застосуванні доксазозину. У цих досліджуваних 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 стоячи – на 6/6 мм рт. ст., 11/4 мм рт. ст., 4/5мм 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 переднепритомний стан, 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 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 (100 мг) та амлодипіну пацієнтам із 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. Таке додаткове зниження артеріального тиску було порівнянним з тим, що спостерігалося 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, які 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 статева активність супроводжується певним ризиком з боку серця, до початку будь-якого лікування еректильної дисфункції лікар має оцінити стан серцево-судинної системи пацієнта. Силденафіл має судинорозширювальний ефект, що проявляється легким та короткочасним зниженням артеріального тиску (див. розділ «Фармакодинаміка»). До призначення силденафілу лікар має ретельно зважити, чи може такий ефект чинити несприятливий вплив на пацієнтів із певними основними захворюваннями, особливо у комбінації зі статевою активністю. До пацієнтів із підвищеною чутливістю до вазодилататорів належать пацієнти із обструкцією вивідного тракту лівого шлуночка (наприклад, стеноз аорти, гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія), та пацієнти з рідкісним синдромом мультисистемної атрофії, одним із проявів якої є тяжке порушення регуляції артеріального тиску з боку вегетативної нервової системи.

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

Повідомлялося про тяжкі побічні реакції з боку серцево-судинної системи, включаючи інфаркт міокарда, нестабільну стенокардію, раптову серцеву смерть, шлуночкову аритмію, цереброваскулярні крововиливи, транзиторну ішемічну атаку, артеріальну гіпертензію та артеріальну гіпотензію, які за часом збігалися із застосуванням силденафілу. У більшості пацієнтів існували фактори ризику серцево-судинних захворювань. Багато таких побічних реакцій спостерігалося під час або одразу після статевого акту, і лише кілька виникло 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 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).

Безпечність та ефективність одночасного застосування силденафілу з іншими методами лікування еректильної дисфункції не вивчалися, тому застосування таких комбінацій не рекомендується.

Після виходу силденафілу на ринок повідомлялося про випадки подовженої ерекції та пріапізму. Якщо ерекція триває довше 4 годин, 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 ФДЕ 5 або іншими препаратами для лікування еректильної дисфункції. Безпеку та ефективність одночасного застосування силденафілу з іншими інгібіторами ФДЕ 5 або іншими препаратами для лікування гіпертензії легеневої артерії, що містять силденафіл, чи з іншими препаратами для лікування еректильної дисфункції не вивчали. Тому застосування таких комбінацій не рекомендоване.

Вплив на зір. Надходили спонтанні повідомлення про виникнення дефектів зору у зв’язку із застосуванням силденафілу та інших інгібіторів ФДЕ 5 (див. розділ «Побічні реакції»). Зі спонтанних повідомлень та з результатів наглядового дослідження відомо про випадки неартеріальної передньої ішемічної невропатії зорового нерва, що є рідкісним станом, у зв’язку із застосуванням силденафілу та інших інгібіторів ФДЕ 5 (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 альфа-адренорецепторів, застосовувати силденафіл слід з обережністю, оскільки така комбінація може призвести до симптоматичної артеріальної гіпотензії у деяких схильних до цього пацієнтів. Симптоматична артеріальна гіпотензія зазвичай виникає протягом 4 годин після застосування силденафілу. Через ризик розвитку ортостатичної гіпотензії терапію силденафілом можна розпочинати лише у гемодинамічно стабільних пацієнтів, які застосовують блокатори альфа-адренорецепторів. Рекомендована початкова доза для таких пацієнтів становить 25 мг силденафілу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Крім того, слід проінформувати пацієнтів, як діяти у випадку появи симптомів ортостатичної гіпотензії.

Вплив на кровотечі. Дослідження тромбоцитів людини продемонстрували, що *in vitro* силденафіл потенціює антиагрегаційні ефекти натрію нітропрусиду. Немає жодної інформації щодо безпечності застосування силденафілу пацієнтам 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 здоровим добровольцям не спостерігалося впливу на морфологію чи рухомість сперматозоїдів (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Втрата слуху. Лікарям слід порадити пацієнтам припинити застосування інгібіторів

ФДЕ 5, включаючи препарат НОВАГРА ЄВРО, та негайно звернутися за медичного допомогою у випадках раптового зниження чи втрати слуху. Про ці явища, що також можуть супроводжуватися дзвоном у вухах та запамороченням, повідомлялося з асоціацією у часі із застосуванням інгібіторів ФДЕ 5, включаючи препарат. Визначити, чи ці явища прямо пов'язані із застосуванням інгібіторів ФДЕ 5, чи з іншими факторами, неможливо.

Одночасне застосування із гіпотензивними препаратами. Препарат чинить системну судинорозширювальну дію та може далі 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 силденафілу (100 мг) перорально спостерігалося середнє додаткове зниження систолічного тиску на 8 мм рт. ст., діастолічного – на 7 мм рт. ст.

Захворювання, що передаються статевим шляхом. Застосування силденафілу не захищає від захворювань, що передаються статевим шляхом. Слід проінструктувати пацієнтів щодо необхідних запобіжних засобів для захисту від захворювань, що передаються статевим шляхом, включаючи вірус імунодефіциту людини.

Плівкова оболонка таблеток НОВАГРА ЄВРО містить барвник Понсо 4R (Е 124). Може спричиняти алергічні реакції.

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 не призначений для застосування жінкам.

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

Новагра Євро 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 Новагра Євро.

Спосіб застосування та дози.

Препарат застосовувати перорально.

Для ефективної дії препарату потрібне статеве збудження.

Дорослі.

Рекомендована доза препарату становить 50 мг та застосовується при необхідності приблизно за 1 годину до статевого акту. Залежно від ефективності та переносимості препарату дозу можна збільшити до 100 мг або зменшити до 25 мг*. Максимальна рекомендована доза становить 100 мг.

Максимальна рекомендована частота застосування препарату становить 1 раз на добу. При застосуванні препарату під час прийому їжі дія препарату може наставати пізніше, ніж при його застосуванні натще.

Пацієнти літнього віку.

Необхідність у корекції дози для пацієнтів літнього віку (≥ 65 років) відсутня.

Пацієнти із нирковою недостатністю.

Для пацієнтів із нирковою недостатністю легкого та помірного ступеня тяжкості (кліренс креатиніну від 30 до 80 мл/хв) рекомендована доза препарату є аналогічною дозі, наведеній вище у розділі «Дорослі».

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 із 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 (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 ризику розвитку ортостатичної гіпотензії стан пацієнтів, які застосовують блокатори альфа-адренорецепторів, має бути стабілізований до початку застосування силденафілу. Також слід розглянути можливість застосування початкової дози силденафілу 25 мг* (див. розділ «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

* - *застосовувати лікарські засоби з діючою речовиною силденафіл у відповідному дозуванні.*

Діти.

Препарат не показаний до застосування особам віком до 18 років.

Передозування.

При застосуванні 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. Застосування силденафілу у дозі 200 мг не призводило до підвищення ефективності, але спричиняло збільшення кількості випадків розвитку побічних реакцій (головного болю, припливів, запаморочення, диспепсії, закладеності носа, порушень з боку органів зору, описаних у розділі «Побічні реакції»).

У випадку передозування необхідно вжити звичайні підтримуючі заходи. Прискорення кліренсу силденафілу при гемодіалізі малоймовірне через високий ступінь зв’язування препарату з білками плазми крові та відсутність 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 затуманення зору.

Усі клінічно значущі побічні реакції, що спостерігалися під час клінічних досліджень частіше, ніж при застосуванні плацебо, наведено нижче за системами органів та за частотою: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 – < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 – < 1/100) та рідко (≥ 1/10000 – < 1/1000). За частотою побічні реакції наведені у порядку зменшення їх проявів.

Інфекційні та інвазивні захворювання.

Нечасто: Риніт.

Розлади з боку імунної системи.

Нечасто: Реакції гіперчутливості.

Розлади з боку нервової системи.

Дуже часто: головний біль,

Часто: запаморочення,

Нечасто: сонливість, гіпестезія,

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

Розлади з боку органів зору.

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

Розлади з боку органів слуху та вестибулярного апарату.

Нечасто: вертиго, шум у вухах,

Рідко: глухота*.

Розлади з боку судин.

Часто: припливи жару, припливи крові до обличчя,

Нечасто: артеріальна гіпертензія/гіпотензія.

Розлади з боку серця.

Нечасто: посилене серцебиття, тахікардія,

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

Розлади 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.

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту.

Часто: диспепсія, нудота,

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: висипи на шкірі,

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

Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини.

Нечасто: міальгія, біль у кінцівках.

Розлади з боку нирок та сечостатевої системи.

Нечасто: гематурія.

Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз.

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

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

Нижчезазначені явища спостерігалися у < 2 % пацієнтів; причинний зв’язок не визначений. Повідомлення включали явища, що мали вірогідний зв’язок із застосуванням препарату. Явища, які не були зазначені, були легкими, 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, АВ-блокада, мігрень, постуральна гіпотензія, ішемія міокарда, тромбоз судин головного мозку, раптова зупинка серця, порушення за результатами ЕКГ, кардіоміопатія.

З боку шлунково-кишкового тракту: глосит, коліт, дисфагія, гастрит, гастроентерит, езофагіт, стоматит, порушення за результатами 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, нейропатія, парестезія, тремор, вертиго, депресія, безсоння, аномальні сновидіння, зниження рефлексів.

З боку дихальної системи: астма, диспное, ларингіт, фарингіт, синусит, бронхіт, посилене

слиновиділення, посилення кашлю.

З боку шкіри: кропив’янка, герпес, свербіж, пітливість, виразки шкіри, контактний дерматит, ексфоліативний дерматит.

Специфічні відчуття: раптове зниження чи 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 силденафілу на ринок були ідентифіковані нижчезазначені побічні реакції. Оскільки про такі реакції повідомляють добровільно, не завжди можна достовірно оцінити їх частоту та встановити причинний зв’язок із впливом 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, внутрішньоцеребральну кровотечу та легеневу кровотечу, що були пов’язані в часі із застосуванням силденафілу. Більшість пацієнтів мали фактори серцево-судинного ризику. Повідомлялося, що багато з цих явищ виникли під час або одразу після статевої активності, а декілька явищ виникли відразу після застосування силденафілу без сексуальної активності. Інші явища виникли протягом наступних годин чи днів після застосування силденафілу та статевої активності. Неможливо встановити, чи мають ці явища прямий зв’язок із застосуванням препарату, зі статевою активністю, з факторами ризику, із комбінацією цих факторів чи з іншими факторами.

Кровоносна та лімфатична системи: вазооклюзійний криз. У невеликому завчасно припиненому дослідженні застосування препарату силденафілу для пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією, вторинною щодо серпоподібноклітинної анемії, при застосуванні силденафілу про розвиток вазооклюзійних кризів, що потребували госпіталізації, повідомлялося частіше, ніж при застосовуванні плацебо. Клінічне значення цієї інформації для пацієнтів, які застосовують силденафіл з метою лікування еректильної дисфункції, є невідомим.

Нервова система: тривожність, 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 силденафілу. У деяких випадках повідомлялося про наявність медичних станів та інших факторів, що могли відіграти роль у розвитку побічних реакцій з боку слуху. Здебільшого інформація щодо подальшого медичного спостереження відсутня. Визначити, чи ці явища прямо пов’язані із застосуванням препарату силденафілу, 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 остаточну втрату зору, які були пов’язані у часі із застосуванням інгібіторів ФДЕ 5, включаючи силденафіл. Багато з пацієнтів мали анатомічні або судинні фактори ризику розвитку неартеріальної передньої ішемічної невропатії зорового нерва, включаючи такі: низьке співвідношення діаметра екскавації та диска зорового нерва (застійний диск зорового нерва), вік від 50 років, артеріальна гіпертензія, захворювання коронарних артерій, гіперліпідемія та паління. Неможливо визначити, чи ці явища прямо пов’язані із застосуванням інгібіторів ФДЕ 5, чи з наявними анатомічними або судинними факторами ризику, чи з комбінацією цих всіх факторів, чи з іншими факторами.

Звітування про підозрювані побічні реакції. Звітування про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити 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 ºС у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 1 таблетці, вкритій плівковою оболонкою, у блістері; по 1 блістеру в картонній коробці або по 4 таблетки, вкритих плівковою оболонкою, у блістері; по 1 або 2 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Юнік Фармасьютикал Лабораторіз (відділення фірми «Дж. Б. Кемікалз енд Фармасьютикалз Лтд.»).

Unique Pharmaceutical Laboratories (a division of J. B. Chemicals & Pharmaceuticals Ltd.).

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Ділянка № 215-219, Джі. Ай. Ді. Сі. Індастріал Еріа, Панолі - 394 116, округ Бхарух, Індія.

Plot No. 215-219, G.I.D.C., Industrial Area, Panoli - 394 116, Dist. Bharuch, India.