

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
27.12.2019 № 2691

Реєстраційне посвідчення
№ UA/6666/01/02

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
ЕРГОС®
(ERGOS®)

Склад:

діюча речовина: силденафіл;
1 таблетка містить 50 мг силденафілу;
допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію глюконат, цукрова пудра, кальцію стеарат, ароматизатор «Лимон», барвник тартразин (Е 102).

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: двоопуклі таблетки жовтого кольору із вкрапленнями з розподільчою рисою з одного боку і логотипом фірми з іншого.

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 сексуального збудження. Вивільнений оксид азоту активує фермент гуанілатциклазу, який стимулює підвищення рівня циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), що зі свого боку 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 ФДЕ-5 відповідає за розпад цГМФ. Вплив силденафілу на ерекцію має периферичний характер. Силденафіл не чинить безпосередньої релаксуючої дії на ізольовані кавернозні тіла людини, але потужно посилює розслаблюючу дію NO на дану тканину. При активації метаболічного шляху NO/цГМФ, що відбувається при сексуальній стимуляції, інгібування силденафілом ФДЕ-5 призводить до підвищення рівня цГМФ у кавернозних тілах. Таким чином, для того, щоб силденафіл викликав потрібний фармакологічний ефект, необхідне сексуальне збудження.

Вплив на фармакодинаміку. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що силденафіл є селективним до ФДЕ-5, яка бере активну участь у процесі ерекції. Вплив силденафілу на ФДЕ-5 потужніший, ніж на інші відомі фосфодіестерази. Цей ефект у 10 разів потужніший, ніж ефект впливу на ФДЕ-6, яка 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

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосьє

ФДЕ-5 у 4000 разів перевищує його селективність до ФДЕ-3 – цАМФ-специфічної ізоформи фосфодіестерази, що бере участь у регуляції серцевої скоротливості.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Силденафіл швидко абсорбується. Максимальна плазмова концентрація препарату (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) площа 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 часу досягнення максимальної концентрації (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-деметил-метаболіту з білками плазми досягає 96 %, середня C_{\max} 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 одноразово у дозі 100 мг, через 90 хвилин в еякуляті визначалося менше 0,0002 % (в середньому 188 нг) застосованої дози.

Біотрансформація. Метаболізм силденафілу здійснюється головним чином за участю мікосомальних ізоферментів печінки CYP3A4 (головний шлях) та CYP2C9 (другорядний шлях). Головний циркулюючий метаболіт утворюється шляхом N-деметилування силденафілу. Селективність метаболіту щодо ФДЕ-5 порівнянна зі селективністю силденафілу, а активність метаболіту щодо ФДЕ-5 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/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 % введеної пероральної дози) та меншою мірою із 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 плазмових концентрацій силденафілу та його активного N-деметильованого метаболіту приблизно на 90 % порівняно з відповідними концентраціями у здорових добровольців молодшого віку (18–45 років). У зв'язку з віковими відмінностями у зв'язуванні з білками плазми крові відповідне підвищення плазмової концентрації вільного силденафілу становило приблизно 40 %.

Ниркова недостатність. У добровольців із порушеннями функції нирок легкого та помірного ступеня (кліренс креатиніну 30–80 мл/хв) фармакокінетика силденафілу залишалася незмінною після його одноразового перорального застосування у дозі 50 мг. Середні AUC та C_{\max} N-деметильованого метаболіту підвищувалися максимум на 126 % та 73 % відповідно порівняно з цими 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 200 % та 79 % відповідно.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дощу

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дощу

Печінкова недостатність. У добровольців із цирозом печінки легкого та помірного ступеня тяжкості (класи А та В за класифікацією Чайлда-П'ю) кліренс силденафілу знижувався, що призводило до підвищення АUC (84 %) та C_{max} (47 %) порівняно з відповідними показниками у добровольців такого ж віку без порушень функції печінки. Фармакокінетика силденафілу у пацієнтів із порушеннями функції печінки тяжкого ступеня не вивчалася.

Клінічні характеристики.

Показання.

ЕРГОС® 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 ЕРГОС® потрібне сексуальне збудження.

Противопоказання.

- Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.
- Одночасне застосування з донорами оксиду азоту (такими як амілінітрил) або нітратами у будь-якій формі, оскільки відомо, що силденафіл впливає на шляхи метаболізму оксиду азоту (NO)/циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) та потенціює гіпотензивний ефект нітратів.
- Одночасне застосування інгібіторів ФДЕ-5 (у тому числі силденафілу) зі стимуляторами гуанілатциклази, такими як ріоцигуат, оскільки це 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 ФДЕ-5 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.

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 інгібітора ВІЛ-протеази ритонавіру, дуже потужного інгібітора 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 АUC 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 силденафілу окремо, 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

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосьє

М.Н.О.

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 інгібітора ВІЛ-протеази саквінавіру, інгібітора СYP3A4, у дозі, що забезпечує рівноважну концентрацію (1200 мг 3 рази на добу), та силденафілу (100 мг разово) призводило до підвищення C_{max} силденафілу на 140 % та збільшення AUC силденафілу на 210 %. Не виявлено впливу силденафілу на фармакокінетику саквінавіру (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Передбачається, що більш потужні інгібітори СYP3A4, такі як кетоконазол та ітраконазол, будуть мати більш виражений вплив.

При застосуванні силденафілу (100 мг разово) та еритроміцину, помірного інгібітора СYP3A4, у рівноважному стані (500 мг 2 рази на добу протягом 5 днів) спостерігалось підвищення AUC силденафілу на 182 %. 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 СYP3A4) 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 СYP3A4 у стінці кишечника і може викликати помірне підвищення рівня 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 СYP2C9 (толбутамід, варфарин, фенітоїн), групи інгібіторів СYP2D6 (таких як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, трициклічні антидепресанти), групи тiazидних та тiazидоподібних діуретиків, петльових та калійзберігаючих діуретиків, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, антагоністів кальцію, антагоністів β -адренорецепторів або індукторів метаболізму СYP450 (таких як рифампіцин, барбітурати). У процесі дослідження за участю здорових добровольців-чоловіків одночасне застосування антагоніста ендотеліну босентану (помірний індуктор СYP3A4, СYP2C9 та, можливо, СYP2C19) 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 таких потужних індукторів СYP3A4, 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 із силденафілом.

Вплив силденафілу на інші лікарські засоби.

Дослідження *in vitro*. Силденафіл – слабкий інгібітор ізоформ 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 та 3A4 цитохрому P450 ($IC_{50} > 150$ мкмоль). Оскільки пікові плазмові концентрації силденафілу дорівнюють приблизно 1 мкмоль, вплив препарату на кліренс субстратів цих ізоферментів мало ймовірний.

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

Дослідження *in vivo*. Оскільки відомо, що силденафіл впливає на метаболізм NO/цГМФ, було встановлено, що силденафіл потенціює гіпотензивну дію нітратів, тому його одночасне застосування з донорами оксиду азоту або з нітратами у будь-якій формі протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Ріоцигуат. Доклінічні дослідження продемонстрували адитивний системний ефект зниження артеріального тиску при одночасному застосуванні інгібіторів ФДЕ-5 з ріоцигуатом. Клінічні дослідження продемонстрували, що ріоцигуат посилює гіпотензивну дію інгібіторів ФДЕ-5. У пацієнтів, які брали участь у дослідженні, не спостерігалось позитивного клінічного ефекту при одночасному застосуванні інгібіторів ФДЕ-5 з ріоцигуатом. Протипоказане одночасне

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного dossier

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного dossier

Шинкарьова М.М.

застосування ріоцигуату з інгібіторами ФДЕ-5, у тому числі із 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. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»). У процесі 3 досліджень специфічної взаємодії блокаторів α -адренорецепторів доксазозину (4 мг та 8 мг) та силденафілу (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 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 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 з 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. 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, 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 день) на 49,8 % та 42 % відповідно.

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 чинить судинорозширювальну дію, що проявляється незначним та короткочасним зниженням артеріального тиску (див. розділ «Фармакодинаміка»). До призначення силденафілу лікар повинен 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 з обструкцією вивідного тракту лівого шлуночка (наприклад, стеноз аорти, гіпертрофічна обструктивна

5
Узгоджено з матеріалом
реєстраційного доосьє

Узгоджено з матеріалом
реєстраційного доосьє

М. Г. О.

кардіоміопатія) та пацієнти із рідкісним синдромом мультисистемної атрофії, одним із проявів якої є тяжке порушення регуляції артеріального тиску з боку вегетативної нервової системи. Силденафіл потенціює гіпотензивний ефект нітратів (див. розділ «Протипоказання»).

У 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 силденафілу. 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 силденафілу без сексуальної активності. Тому неможливо визначити, чи пов'язаний розвиток таких побічних реакцій безпосередньо із факторами ризику, чи їх розвиток зумовлений іншими чинниками.

Пріяпізм. Засоби для лікування еректильної дисфункції, у тому числі й силденафіл, слід призначати з обережністю пацієнтам з анатомічною деформацією пеніса (ангуляція, кавернозний фіброз або хвороба Пейроні) або пацієнтам зі станами, що спричиняють розвиток пріяпізму (серпоподібноклітинна анемія, множинна мієлома або лейкемія).

Після виходу силденафілу на ринок повідомлялося про випадки подовженої ерекції та пріяпізму. Якщо ерекція триває більше ніж 4 години, пацієнтам слід негайно звернутися за медичною допомогою. За відсутності негайного лікування пріяпізм 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. Безпека та ефективність одночасного застосування силденафілу з іншими інгібіторами ФДЕ-5 або іншими препаратами для лікування гіпертензії легеневої артерії, які містять силденафіл, чи з іншими препаратами для лікування еректильної дисфункції не вивчалися. Тому застосування таких комбінацій не рекомендоване.

Вплив на зір. Спонтанні повідомлення про виникнення дефектів зору надходили асоційовано із застосуванням силденафілу та інших інгібіторів ФДЕ-5 (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 ФДЕ-5 (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтів слід попередити, що у разі раптового порушення зору застосування препарату ЕРГОС® слід припинити та негайно звернутися до лікаря (див. розділ «Протипоказання»).

Одночасне застосування з ритонавіром. Одночасне застосування силденафілу та ритонавіру не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування з блокаторами α -адренорецепторів. Пацієнтам, які застосовують блокатори α -адренорецепторів, застосовувати силденафіл слід з обережністю, оскільки така комбінація може призвести до симптоматичної гіпотензії у деяких схильних до цього пацієнтів. Симптоматична гіпотензія зазвичай виникає протягом 4 годин після застосування силденафілу. З метою мінімізації можливого розвитку постуральної гіпотензії у пацієнтів, які застосовують блокатори α -адренорецепторів, їх стан потрібно стабілізувати за допомогою блокаторів α -адренорецепторів до початку 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 разі появи симптомів ортостатичної гіпотензії.

Вплив на кровотечі. Дослідження тромбоцитів людини продемонстрували, що *in vitro* силденафіл потенціює антиагрегаційні ефекти натрію нітропрусида. Немає жодної інформації щодо безпеки 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 ризику.

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

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосье

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосье

И. П. О.

Втрата слуху. Лікарям слід порадити пацієнтам припинити застосування препарат ЕРГОС® 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, повідомлялося з асоціацією у часі із застосуванням інгібіторів ФДЕ-5, включаючи ЕРГОС®. Визначити, чи ці явища прямо пов'язані із застосуванням інгібіторів ФДЕ-5 чи з іншими факторами неможливо.

Одночасне застосування з гіпотензивними препаратами. Силденафіл 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 спостерігалось середнє додаткове зниження систолічного тиску на 8 мм рт. ст., діастолічного – на 7 мм рт. ст.

Захворювання, що передаються статевим шляхом. Застосування препарату ЕРГОС® 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.

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

До складу препарату входить цукрова пудра. У разі встановленої непереносимості деяких цукрів слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж застосовувати цей препарат.

До складу препарату входить барвник Е 102, що може спричинити виникнення алергічних реакцій при його застосуванні.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

ЕРГОС® не призначений для застосування жінками.

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

Досліджень впливу препарату на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами не проводилося. Оскільки у процесі клінічних досліджень 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 ЕРГОС®.

Спосіб застосування та дози.

Препарат застосовують перорально.

Дорослі. Рекомендована доза препарату ЕРГОС® становить 50 мг, застосовують у разі необхідності приблизно за годину до сексуальної активності. Залежно від ефективності та переносимості препарату дозу можна збільшити до 100 мг або знизити до 25 мг у таблетках. Максимальна рекомендована доза становить 100 мг. Частота застосування максимальної рекомендованої дози препарату становить 1 раз на добу. При застосуванні препарату під час вживання їжі його дія може наставати пізніше, ніж при застосуванні натще.

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

Пацієнти з 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 збільшити поступово до 50 мг та до 100 мг.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Шинкарьова М.Ю.

Пацієнти з печінковою недостатністю. Оскільки у пацієнтів із печінковою недостатністю (наприклад, цирозом) кліренс силденафілу знижений, слід розглянути можливість застосування дози 25 мг. Залежно від ефективності та переносимості препарату при необхідності дозу можна збільшити поступово до 50 мг та 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 «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»), слід розглянути можливість застосування початкової дози 25 мг).

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

Діти.

Препарат не показаний до застосування особами 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 крові, запаморочення, диспепсії, закладеності носа, порушень з боку органів зору). У разі передозування при необхідності вдаються до звичайних підтримуючих заходів. Прискорення кліренсу силденафілу при гемодіалізі мало ймовірно внаслідок високого ступеня зв'язування препарату з білками плазми крові та відсутності елімінації силденафілу із сечею.

Побічні реакції.

Найчастішими побічними реакціями, про які повідомляли у клінічних дослідженнях серед пацієнтів, які приймали силденафіл, були головний біль, припливи, диспепсія, закладеність носа, біль у спині, запаморочення, нудота, порушення зору, ціанопсія та затуманення зору. Інформація щодо побічних реакцій у рамках постмаркетингового спостереження застосування силденафілу була зібрана протягом більше 10 років. Нижче вказані всі клінічно важливі побічні реакції, які мали місце у клінічних дослідженнях силденафілу при частоті появи більше, ніж при прийомі плацебо, за системами організму та частотою: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$).

Також включена частота появи клінічно важливих побічних реакцій, про які повідомляли з післяреєстраційного досвіду як невідомі.

У кожній групі за частотою побічні ефекти зазначені у порядку зменшення проявів.

Інфекційні та інвазивні захворювання

Нечасто: риніт.

З боку імунної системи

Нечасто: підвищена чутливість.

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 слюзовиділення***, біль в очах, фотофобія, фотоопсія, гіперемія очей,

8
Узгоджено з матеріалами реєстраційного дос'є

Узгоджено з матеріалами реєстраційного дос'є
Велика
Великарова М.Ю.

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, мідриаз, 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, приливи 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: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, блювання, біль у верхній частині живота, сухість у роті.

Рідко: гіпестезія ротової порожнини.

З боку шкіри та підшкірної тканини

Нечасто: висипання.

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

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини

Нечасто: міалгія, біль у кінцівках.

З боку сечовидільної системи

Нечасто: гематурія.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз

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

Загальні розлади та реакції у місці введення

Нечасто: біль у грудях, підвищена 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, хромотопсія, ціанопсія, еритропсія, ксантопсія.

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

Нижченаведені явища спостерігалися у < 2 % пацієнтів у процесі контрольованих клінічних досліджень силденафілу; 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.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

М.Р.

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.

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, ексфолювативний дерматит.

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

З боку уrogenітальної системи: цистит, ніктурія, підвищена частота сечовипускань, збільшення молочних залоз, нетримання сечі, порушення еякуляції, набряк статевих органів, аноргазмія.

Досвід післяреєстраційного застосування. 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. Повідомлялося про серйозні серцево-судинні, цереброваскулярні та судинні явища, включаючи цереброваскулярну кровотечу, субарахноїдальну та внутрішньочеребральну кровотечу та легеневу кровотечу, що були пов'язані у часі із застосуванням силденафілу. 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 силденафілу без сексуальної активності. Інші явища виникли протягом наступних годин чи днів після застосування силденафілу 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 Ревацио (силденафіл) для пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією, вторинною щодо серпоподібноклітинної анемії, при застосуванні силденафілу про розвиток вазооклюзивних кризів, що потребували госпіталізації, повідомлялося частіше, ніж при застосуванні плацебо. Клінічне значення цієї інформації для пацієнтів, які застосовують силденафіл з метою лікування еректильної дисфункції, невідоме.

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 силденафілу. У деяких випадках повідомлялося про наявність медичних станів та інших факторів, що могли відіграти роль у розвитку побічних реакцій з боку органів слуху. У багатьох випадках інформація щодо подальшого медичного спостереження відсутня. Визначити, чи ці явища прямо пов'язані із застосуванням препарату, чи з наявними факторами ризику втрати слуху, чи з комбінацією цих факторів, чи

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосьє

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.

Рідко повідомляли про випадки неартеріальної передньої ішемічної нейропатії зорового нерва, що є причиною зниження зору, включаючи постійну втрату зору, які були пов'язані у часі із застосуванням інгібіторів ФДЕ-5, включаючи силденафіл. Багато з пацієнтів, але не всі, мали наявні анатомічні або судинні фактори ризику розвитку неартеріальної передньої ішемічної нейропатії зорового нерва, включаючи (але необов'язково обмежуючись) такі: низьке співвідношення діаметра екскавації та диска зорового нерва (застійний диск зорового нерва), вік більше 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 важливе значення. Це дає змогу проводити безперервний моніторинг співвідношення між користю і ризиками, пов'язаними із застосуванням цього лікарського засобу. Лікарям слід звітувати про будь-які підозрювані побічні реакції відповідно до вимог законодавства.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ТОВ «Фармацевтична компанія «ФарКоС».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 03162, м. Київ, вул. Зодчих, 50-А

Україна, 08290, Київська обл., м. Ірпінь, смт. Гостомель, вул. Свято-Покровська, 360.

Дата останнього перегляду.



Текст узгоджено
24.06.19

Александрова О.О.

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє