

**ІНСТРУКЦІЯ**  
для медичного застосування лікарського засобу

**ЕРГОС®**  
**(ERGOS)**

**Склад:**

*діюча речовина:* силденафіл;

1 таблетка містить 50 мг силденафілу цитрату у перерахуванні на 100 % силденафіл;

*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 з вкрапленнями з розподільчою рискою з одного боку і логотипом фірми з іншого.

**Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при еректильній дисфункції.

Код АТХ G04B E03.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.* Ергос® є препаратом для перорального застосування, призначений для лікування еректильної дисфункції. При статевому збудженні препарат відновлює знижену еректильну функцію шляхом посилення притоку крові до пеніса.

Ергос® являє собою цитратну сіль силденафілу, селективний інгібітор циклічної гуанозинмонофосфат (цГМФ) специфічної фосфодіестерази типу 5 (ФДЕ5).

Фізіологічний механізм, що зумовлює ерекцію, полягає у звільненні окису азоту (NO) в кавернозних тілах під час статевого збудження. Вивільнений окис азоту активує фермент гуанілатциклазу, що спричиняє підвищення рівня циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), що, у свою чергу, спричиняє розслаблення гладенької мускулатури м'язів кавернозного тіла і посилення припливу до них крові.

Силденафіл не має прямої релаксуючої дії на ізольоване кавернозне тіло людини, але посилює ефективність азотного окису (NO), пригнічуючи фосфодіестеразу типу 5 (ФДЕ5), що відповідає за деградацію цГМФ у кавернозному тілі.

Коли при статевій стимуляції відбувається локальне вивільнення NO, пригнічення ФДЕ5 силденафілом спричиняє підвищення рівня цГМФ у кавернозному тілі, внаслідок чого настає розслаблення гладеньких м'язів і посилюється приплив крові до кавернозного тіла.

Застосування силденафілу у рекомендованих дозах неефективне при відсутності сексуальної стимуляції. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що силденафіл є селективним відносно ФДЕ5. Його вплив на ФДЕ5 сильніший, ніж інших відомих фосфодіестераз (вдесятеро сильніший, ніж ФДЕ6, у 80 разів - ніж ФДЕ1, у 700 разів - ніж ФДЕ2, ФДЕ3, ФДЕ4, ФДЕ7-ФДЕ11). Зокрема, силденафіл має у 400 разів кращу селективність відносно ФДЕ5, ніж ФДЕ3, цГМФ специфічної ізоформи фосфодіестерази, яка бере участь у процесах регуляції серцевих скорочень.

*Ефективність.* Ефективність силденафілу, яку оцінювали стосовно здатності препарату забезпечувати настання і збереження ерекції, достатньої для проведення статевого акту, була продемонстрована та зберігалася при тривалому застосуванні препарату (1 рік).

У дослідженні при прийомі силденафілу в дозах 25 мг або 50 мг, або 100 мг покращання ерекції спостерігалася у 62%, 74 %, 82 % відповідно. Крім поліпшення еректильної функції, аналіз МІЕФ (міжнародний індекс еректильної функції) показав, що лікування силденафілом посилює також оргазм і задоволення від статевого акту.

При лікуванні силденафілом покращання було відзначено у 59 % хворих на цукровий діабет; у хворих, які перенесли радикальну простатектомію, - 43%, хворих з травмою спинного мозку – 83% .

**Фармакокінетика.** У межах рекомендованого діапазону доз фармакокінетика силденафілу є пропорційною до дози. Препарат видаляється з організму переважно шляхом біотрансформації у печінці (в основному з участю цитохрому P450 3A4) з утворенням активного метаболіту із властивостями, подібними до силденафілу.

**Абсорбція.** Силденафіл швидко всмоктується після прийому внутрішньо абсолютною біодоступністю в середньому 41 % (25 % - 63 %). Силденафіл пригнічує ФДЕ5 ферментin vitro до 50 % при концентрації 3,5 нМ. Середня концентрація у плазмі крові після вживання силденафілу у дозі 100 мг є приблизно 18нг/мл або 38 нМ. Максимальні концентрації, які спостерігалися у плазмі крові, реєструвалися через 30-120 хв (у середньому 60 хв) після перорального прийому натщесерце. У випадках, коли препарат приймати разом з дуже жирною їжею, швидкість всмоктування зменшується, і затримка Tmax становить у середньому 60 хв, а зменшення Cmax - в середньому 29 %, однак ступінь абсорбції не порушується AUC знижувалась на 11 %).

**Розподіл.** Середній об'єм розподілу силденафілу у рівноважному стані(Vss) становить 105 л, що свідчить про його проникнення у тканини. Як силденафіл, так і його головний циркулюючий N-дисметиловий метаболіт, приблизно на 96 % зв'язаний з білками плазми крові. Зв'язування з білками не залежить від загальних концентрацій препарату. У здорових добровольців, які отримували силденафіл (1 раз у дозі 100 мг), через 90 хв після прийому препарату в еякуляті було зареєстровано менше 0,0002 % речовини (у середньому 188 нг) від прийнятої дози.

**Метаболізм.** Силденафіл метаболізується головним чином із ферментами печінки, локалізованими в мікросомах, CYP 3A4 (головний шлях) та CYP2C9 (другорядний шлях). Головний циркулюючий метаболіт утворюється внаслідок N-диметиляції силденафілу. Цей метаболіт характеризується селективністю до ФДЕ5, подібною до силденафілу, але його активність відносно ФДЕ5in vitro становить приблизно 50 % від селективності початкового препарату. Концентрації цього метаболіту у плазмі крові становлять приблизно 40 % від відповідних концентрацій силденафілу N-дисметиловий метаболіт метаболізується і далі, його кінцевий час напівжиття становить приблизно 4 години.

**Елімінація.** Загальний кліренс силденафілу становить 41 л/год, з кінцевим терміном напівжиття 3-5 годн. При пероральному застосуванні силденафіл екскретується у вигляді метаболітів, головним чином з фекаліями (приблизно 80% прийнятої дози), і меншою мірою з сечею (приблизно 13% прийнятої дози).

**Фармакокінетика у особливих груп пацієнтів.**

**Пацієнти літнього віку.** Здорові добровольці літнього віку від 65 років мали знижені показники кліренсу силденафілу, а концентрації силденафілу та його N-дисметилового метаболіту були приблизно на 90 % більшими, ніж у здорових молодих осіб (18-45 років). Враховуючи вікову залежність у зв'язуванні з білками, відповідне підвищення концентрації вільного силденафілу у плазмі крові становило майже 40 %.

**Пацієнти з недостатністю функції нирок.** У добровольців з легкою (кліренс креатиніну 50-80 мл/хв) та помірною (кліренс креатиніну 30-49 мл/хв) недостатністю функції нирок фармакокінетика силденафілу не змінювалася після його прийому внутрішньо в разовій дозі 50 мг. У добровольців з тяжкою (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) недостатністю функції нирок кліренс силденафілу знижувався, що призводило до збільшення AUC (100 %) та Cmax (88 %) порівняно з добровольцями, такими ж за віком, які не мали порушень функції нирок. Крім того, значення AUC та Cmax для N-дисметилового метаболіту значно підвищувалися (відповідно на 200 % та 79 %) у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок.

**Пацієнти з недостатністю функції печінки.** У добровольців з легким та помірним цирозом печінки (Чайлд-Пью А і В) кліренс силденафілу зменшувався, що було причиною збільшення AUC (84 %) та Cmax (47 %), у порівнянні з такими ж добровольцями, однаковими за віком, у яких не діагностована печінкова недостатність. Фармакокінетика силденафілу у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки (Чайлд-Пью С) не досліджувалася.

Дані доклінічних досліджень, що базувалися на загальноприйнятих дослідженнях безпеки, токсичності доз, що повторюються, генотоксичності, канцерогенності та токсичного впливу на репродукцію, не показали особливого ризику для людини.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

Препарат Ергос® рекомендується застосовувати чоловікам з еректильною дисфункцією, що визначається як нездатність досягти та підтримати ерекцію статевого члена, необхідну для успішного статевого акту. Для ефективної дії Ергос® потрібне статеве збудження.

### **Противопоказання.**

- Противопоказано одночасне застосування Ергос® із донаторами оксиду азоту (такими як амілнітрил) або нітратами у будь-якій формі, оскільки відомо, що силденафіл має вплив на шляхи метаболізму оксиду азоту /циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) та потенціює гіпотензивний ефект нітратів.
- Препарат не слід призначати пацієнтам, для яких статева активність є небажаною (наприклад, хворим на нестабільну стенокардію, з вираженою серцевою недостатністю). - Пацієнтам із втратою зору на одне око внаслідок неартеріальної передньої ішемічної невропатії зорового нерва, незалежно від того, чи пов'язана ця патологія із попереднім застосуванням інгібіторів ФДЕ5, чи ні.
- Застосування Ергосу® протипоказано особам з підвищеною індивідуальною чутливістю до будь-якого компонента препарату.
- Пацієнтам із наступними захворюваннями: 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 безвечність силденафілу не досліджувалася у таких підгрупах пацієнтів.

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодій.**

#### *Вплив інших препаратів на силденафіл.*

Дослідження *in vitro*: метаболізм силденафілу опосередковується, головним чином, цитохромом P450 CYP 3A4 (основний шлях) та CYP 2C9 (другорядний шлях). Отже, інгібітори цих ізоферментів можуть зменшити виведення силденафілу, а індуктори цих ізоферментів можуть підвищити його виведення.

Дослідження *in vivo*: популяційний фармакокінетичний аналіз результатів клінічного дослідження продемонстрував зменшення кліренсу силденафілу при одночасному вживанні його з інгібіторами CYP 3A4 (такими як кетоконазол, еритроміцин, циметидин), хоча при одночасному застосуванні силденафілу та інгібіторів CYP 3A4 зростання частоти побічних явищ не спостерігалось, слід розглянути можливість застосування початкової дози силденафілу 25 мг Циметидин (800 мг), інгібітор цитохрому P450 та неспецифічний інгібітор CYP 3A4, при супутньому прийомі силденафілу у дозі 50 мг здорових добровольців спричиняв збільшення його концентрації у плазмі на 56%.

Коли призначали разову дозу 100 мг силденафілу з еритроміцином, специфічним інгібітором CYP 3A4 (500 мг двічі на добу 5 днів), системна доза силденафілу (AUC) зростала на 182 %. Одночасний прийом інгібітора ВІЛ-протеази саквінавіру (1200 мг тричі на добу), який також є інгібітором CYP 3A4, призводив до збільшення  $C_{max}$  силденафілу на 140%, AUC - на 210 %. Силденафіл не впливає на фармакокінетику саквінавіру. Сильні інгібітори CYP 3A4, такі як кетоконазол та ітраконазол, можуть проявляти більш виражені ефекти. Одночасний прийом інгібітора ВІЛ-протеази ритонавіру, який є високоспецифічним інгібітором P450, на стадії рівноважних концентрацій (500 мг двічі на добу) з силденафілом (100 мг одноразово) призводить до 300 % збільшення (в 4 рази) максимальної концентрації  $C_{max}$  силденафілу і 1000 % збільшенню (в 11 разів) AUC силденафілу у плазмі крові. З огляду на ці фармакокінетичні дані одночасне застосування силденафілу та ритонавіру не рекомендується. Через 24 години концентрація силденафілу у плазмі крові була приблизно 200 нг/мл, у той час як при застосуванні силденафілу окремо ці концентрації становили 5 нг/мл. Це пов'язано з ритонавір-зумовленими ефектами на ізоферменти P450. Силденафіл не впливає на фармакокінетику ритонавіру. Коли дозу силденафілу для суб'єктів, які отримують інгібітор CYP 3A4, застосовували згідно з рекомендаціями, концентрація силденафілу у плазмі крові не перевищувала 200 нМ для будь-якого пацієнта, і препарат мав добру толерантність. Грейпфрутовий сік є слабким інгібітором CYP 3A4 у стінці кишечника і може викликати помірне підвищення рівнів силденафілу у плазмі крові. Нікорандил являє собою гібрид активатора кальцієвих каналів та нітрату. Еїтратний компонент зумовлює можливість його серйозної взаємодії з силденафілом.

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

Одночасне застосування силденафілу та блокаторів  $\alpha$ -адренорецепторів може призвести до розвитку симптоматичної гіпотензії у деяких схильних до цього пацієнтів. Така реакція найчастіше виникала протягом 4 годин після застосування силденафілу (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

У пацієнтів, що застосовували силденафіл, не спостерігалось жодних відмінностей профілю побічних ефектів порівняно з плацебо при одночасному застосуванні таких класів гіпотензивних лікарських засобів, як діуретики, блокатори  $\alpha$ -адренорецепторів, інгібітори АПФ, антагоністи ангіотензину II, антигіпертензивні лікарські засоби (судинорозширювальні та центральної дії), блокатори адренергічних нейронів, блокатори кальцієвих каналів та блокатори  $\alpha$ -адренорецепторів.

У здорових добровольців чоловічої статі застосування силденафілу у рівноважному стані (80 мг тричі на добу) призводило AUC та  $C_{max}$  босентану (125 мг двічі на день) на 49,8 %; 42 % відповідно.

Однократний прийом антациду (магнію гідроксиду та алюмінію гідроксиду) не впливає на біодоступність силденафілу.

Інгібітори CYP 2C9 (такі як толбутамід, варфарин), інгібітор CYP 2D6 (такі як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, трициклічні антидепресанти), тiazиди і відповідні діуретики, інгібітори ангіотензин-конвертуючого ферменту і блокатори кальцієвих каналів не впливали на фармакокінетику силденафілу.

У ході дослідження за участю здорових добровольців-чоловіків одночасне застосування антагоніста ендотеліну босентану (помірний індуктор CYP3A4, CYP2C9 та, можливо, CYP2C19) у рівноважному стані (125 мг двічі на добу) та силденафілу у рівноважному стані (80 мг тричі на добу) призводило до зниження AUC та  $C_{max}$  силденафілу на 62,6 % та 55,4 % відповідно. Тому одночасне застосування таких потужних індукторів CYP3A4, як рифампін, може призводити до більш вираженого зниження концентрації силденафілу в плазмі крові. У здорових добровольців не доведений вплив азитроміцину (500 мг на добу протягом 3 днів) на AUC,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , швидкість виведення та період напівжиття силденафілу або його основних метаболітів.

*Ефекти силденафілу на інші лікарські засоби*

Дослідження *in vitro*: силденафіл є слабким інгібітором ізоформ цитохрому P450, а саме - 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 та 3A4 ( $IC_{50} > 150 \mu M$ ). При застосуванні його в рекомендованих дозах максимальна концентрація силденафілу у плазмі крові досягає приблизно 1  $\mu M$ , отже мало ймовірно, що силденафіл здатен змінити виведення субстратів цих ізоферментів.

Дослідження *in vivo*: силденафіл посилює гіпотензивний ефект при короткочасному і тривалому застосуванні нітратів, тому одноразове або курсове застосування донорів оксиду азоту, органічних нітратів або органічних нітритів у будь-яких формах силденафілом протипоказане.

Коли силденафіл (25 мг, 50 мг і 100 мг) застосовували хворим на доброякісну гіперплазію простати одночасно з терапією  $\alpha$ -блокатором доксазозином (4 мг і 8 мг), яка підтримувалась на стабільному рівні, простежувалося додаткове зниження артеріального тиску на 7/7 рт.ст., 9/5 рт.ст. і 8/4 рт.ст. відповідно і середні додаткові скорочення артеріального тиску 6/6 рт.ст., 11/4 рт.ст. і 4/5 рт.ст. відповідно. Коли силденафіл і доксазозин призначали одночасно пацієнтам, стійким до доксазозин-терапії, спостерігалися нечасті випадки симптоматичної постуральної гіпотензії. Її ознаки включали запаморочення і порушення координації при дії світла, але не втрату свідомості. Супутнє лікування силденафілом пацієнтів, які застосовують альфа-адреноблокаторну терапію, може призвести до виникнення симптоматичної гіпотензії у деяких пацієнтів.

Ознак суттєвої взаємодії силденафілу (50 мг) з толбутамідом (250 мг) або варфарином (40 мг), кожен з яких метаболізується CYP 2C9, не виявлено.

Силденафіл (100 мг) не змінює рівноважну фармакокінетику інгібіторів ВІЛ-протеазаквінару та ритонавіру, які є інгібіторами CYP 3A4.

Силденафіл (50 мг) не призводить до збільшення тривалості кровотечі, спричиненої ацетилсаліциловою кислотою (150 мг).

Силденафіл (50 мг) не посилював гіпотензивного ефекту алкоголю у здорових добровольців, які мали максимальний рівень алкоголю в крові 0,08% (80 мг/ дл).

Не помічено взаємодії силденафілу (100 мг) та амлодипіну у хворих на гіпертензію.

Середнє значення додаткового зниження артеріального тиску було 8 мм рт.ст. систолічного та 7 мм рт.ст. - діастолічного.

Аналіз безпеки показав відсутність різниці у профілі побічних реакцій у пацієнтів, які приймають силденафіл окремо та з антигіпертензивними препаратами.

### **Особливості застосування.**

Для діагностики порушень ерекції, визначення можливих причин захворювання та призначення адекватного лікування необхідно ретельно вивчити історію хвороби пацієнта та провести медичні обстеження. Для ефективності дії Ергосу® необхідна сексуальна стимуляція.

*Фактори ризику серцево-судинних захворювань.* Оскільки сексуальна активність супроводжується певним ризиком з боку серця, до початку будь-якого лікування еректильної дисфункції лікар має оцінити стан серцево судинної системи пацієнтів. Силденафіл чинить судинорозширювальну дію, що проявляється легким та короткочасним зниженням артеріального тиску (див. розділ «Фармакодинаміка»). До призначення силденафілу лікар має ретельно зважити, чи може такий ефект несприятливо впливати на пацієнтів із певними основними захворюваннями, особливо у комбінації із сексуальною активністю. До пацієнтів із підвищеною чутливістю до вазодилаторів належать пацієнти із обструкцією вивідного тракту лівого шлуночка (наприклад, стеноз аорти, гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія) або пацієнти із рідкісним синдромом мультисистемної атрофії, одним з проявів якої є тяжке порушення регуляції артеріального тиску з боку вегетативної нервової системи.

Силденафіл потенціє гіпотензивний ефект нітратів (див. розділ «Протипоказання»).

У постмаркетинговому періоді повідомлялося про тяжкі побічні реакції з боку серцево-судинної системи, включаючи інфаркт міокарда, нестабільну стенокардію, раптову серцеву смерть, шлуночкову аритмію, цереброваскулярні крововиливи, транзиторну ішемічну атаку, артеріальну гіпертензію та артеріальну гіпотензію, які за часом збігалися із застосуванням препарату Ерго®. 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 невдовзі після застосування препарату Ерго® 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, необхідно застосовувати з обережністю пацієнтам з анатомічними деформаціями пеніса (такими як ангуляції, кавернозні фібрози або хвороба Пейроні), або пацієнтам, які мають захворювання, що можуть призвести до розвитку пріяпізму (такі як серпоподібно-клітинна анемія, множинна мієлома або лейкемія).

Після виходу препарату на ринок повідомлялося про випадки подовженої ерекції та пріяпізму. У випадках, коли ерекція триває більше ніж 4 години, пацієнтам слід негайно звернутися за медичною допомогою. У разі відсутності негайного лікування пріяпізм може призвести до пошкодження тканин пеніса та до стійкої втрати потенції.

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

*Вплив на зір.* Спонтанні повідомлення про виникнення дефектів зору надходило асоційовано із застосуванням силденафілу та інших інгібіторів ФДЕ5 (див. розділ «Побічні реакції»). Про випадки неартеріальної передньої ішемічної невропатії зорового нерва, що є рідкісним станом, надходили спонтанні повідомлення та повідомлялося у наглядовому дослідженні асоційовано із застосуванням силденафілу та інших інгібіторів ФДЕ5 (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтів слід попередити, що у разі раптового порушення зору застосування препарату Ерго® слід припинити та негайно звернутися до лікаря (див. розділ «Протипоказання»).

У пацієнтів з віковою дегенерацією сітківки силденафіл у дозі 100 мг 1 раз на день внутрішньо був добре переносимий та не чинив клінічного ефекту при дослідженні зорових функцій у тестах (гострота зору, сітка Амслера, розпізнання кольору, «штучний потік світла», периметрія по Гамфрею та фотострес).

У деяких пацієнтів з вродженим пігментним ретинітом відзначені генетичні дефекти фосфодіестерази сітківки. Немає жодної інформації щодо безпеки призначення силденафілу пацієнтам з пігментним ретинітом, тому цій групі пацієнтів силденафіл слід призначати з обережністю.

*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  $\alpha$ -адренорецепторів.* Силденафіл рекомендується застосовувати з обережністю пацієнтам, які одночасно застосовують  $\alpha$ -адреноблокатори, оскільки в деяких випадках це може призвести до симптоматичної гіпотензії. Для того, щоб мінімізувати ризик розвитку постуральної гіпотензії, слід досягти стабілізації показників артеріального тиску за допомогою  $\alpha$ -блокаторів до застосування силденафілу. Слід починати застосовувати силденафіл низьких доз. Крім того, лікарі повинні розповісти пацієнтам, що робити у разі виникнення симптомів постуральної гіпотензії. Симптоматична гіпотензія зазвичай виникає протягом 4 годин після застосування силденафілу.

*Вплив на кровотечі.* Дослідження тромбоцитів людини *in vitro* свідчать, що силденафіл посилює антиагрегаційний ефект натрію нітропрусида (донатораNO). Немає жодної інформації з безпеки стосовно призначення силденафілу пацієнтам зі схильністю до кровотечі або з гострою виразкою шлунка, тому цій групі пацієнтів силденафіл слід призначати з обережністю.

Препарат містить лактозу, тому пацієнтам з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази Лаппа або синдромом мальабсорбції глюкози-галактози не слід застосовувати препарат.

Після перорального прийому разової дози 100 мг силденафілу не спостерігалось ніякого впливу на рухливість та морфологічні властивості сперматозоїдів у здорових добровольців.

*Втрата слуху.* Лікарям слід порадити пацієнтам припинити застосування інгібіторів ФДЕ5, включаючи препарат Ергос<sup>®</sup>, та негайно звернутися за медичною допомогою у випадках раптового зниження чи втрати слуху. Про ці явища, які також можуть супроводжуватися дзвоном у вухах та запамороченням, повідомлялося з асоціацією в часі із застосуванням інгібіторів ФДЕ5, включаючи препарат Ергос<sup>®</sup>. Визначити, чи ці явища прямо пов'язані із застосуванням інгібіторів ФДЕ5 чи з іншими факторами неможливо.

*Одночасне застосування із гіпотензивними препаратами.* Ергос<sup>®</sup> 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 амлодіпіну (5 мг або 10 мг) та препарату Ергос<sup>®</sup> (100 мг) перорально спостерігалось середнє додаткове зниження систолічного тиску на 8 мм. рт.ст. та діастолічного – на 7 мм.рт.ст.

*Захворювання, що передаються статевим шляхом.* Застосування препарату ЕРГОС<sup>®</sup> не захищає від захворювань, що передаються статевим шляхом. Слід розглянути можливість проінструктувати пацієнтів щодо необхідних запобіжних засобів для захисту від захворювань, що передаються статевим шляхом, включаючи вірус імунодефіциту людини.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Препарат ЕРГОС<sup>®</sup> не призначений для застосування жінкам.

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

Дослідження впливу препарату на здатність керувати автомобілем та працювати з механізмами не проводилися. Оскільки під час клінічних досліджень силденафілу спостерігалися запаморочення та порушення зору, пацієнти повинні знати свою реакцію на прийом Ергосу<sup>®</sup>, перш ніж керувати автомобілем або працювати з механізмами.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Препарат застосовувати перорально. У кожному випадку дози препарату встановлюють індивідуально. Для розвитку ефекту препарату необхідно статеве збудження. Застосування препарату натщесерце сприяє розвитку ерекції в середньому через 25-30 хв. (12-37 хв.). Розпочинати прийом препарату рекомендується з дози 50 мг. Враховуючи ефективність і переносимість препарату, дозу можна підвищувати до 100 мг або знижувати до 25 мг. З обережністю слід застосовувати препарат пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю, хворим на артеріальну гіпотензію (АТ<90/50 мм рт.ст.). Максимальна добова доза становить 100 мг.

*Застосування пацієнтам з порушеннями функції нирок.* Для пацієнтів з нирковою недостатністю легкого та середнього ступеня тяжкості (кліренс креатиніну становить 30-80 мл/хв) режим дозування не змінюється. Оскільки у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) кліренс силденафілу знижений, застосування препарату потрібно розпочинати з дози 25 мг.

*Застосування пацієнтам з порушеннями функції печінки.* Оскільки у пацієнтів з печінковою недостатністю кліренс силденафілу знижений, наприклад, при цирозі, застосування препарату потрібно розпочинати з дози 25 мг.

*Застосування пацієнтам, яким проводять інші види лікування.* Враховуючи ступінь взаємодії у пацієнтів, котрі отримують супутню терапію ритонавіром, рекомендується не перевищувати максимальну одноразову дозу 25 мг силденафілу протягом 48 годн. Стартову дозу 25 мг слід рекомендувати пацієнтам, які отримують супутнє лікування інгібіторами СYP3A4 (наприклад, еритроміцин, саквінавір, кетоконазол, ітраконазол). З метою зменшення ризику розвитку постуральної гіпотензії слід досягти стабілізації стану пацієнтів на тлі терапії  $\alpha$ -блокаторами до застосування Ергосу®. Крім того, слід розпочати призначення препарату з найменших доз.

*Застосування пацієнтам літнього віку.* Для пацієнтів літнього віку ( $\geq 65$  років) зміна дозування не потрібна.

**Діти.** Препарат не показаний до застосування дітям.

### **Передозування.**

У ході клінічних досліджень за участю добровольців під час застосування разової дози силденафілу до 800 мг побічні реакції були подібними до тих, що спостерігалися при застосуванні силденафілу у нижчих дозах, але зустрічалися частіше та були більш тяжкими. Застосування силденафілу у дозі 200 мг не призводило до підвищення ефективності, але спричиняло зростання кількості випадків розвитку побічних реакцій (головного болю, приливів 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 з сечею.

### **Побічні реакції.**

Профіль безпечності препарату базується на даних, отриманих від 9570 пацієнта з 74 подвійних сліпих плацебо-контрольованих клінічних досліджень. Найчастіше повідомлялось про такі побічні реакції як головний біль, припливи, диспепсія, закладеність носа, біль у спині, запаморочення, нудота, ціанопсія та затуманення зору. Інформація щодо побічних реакцій у рамках постмаркетингового спостереження була зібрана протягом періоду тривалістю більш ніж 10 років. Оскільки повідомлялося не про всі побічні реакції не може бути достовірно визначений зв'язок застосування інгібіторів ФДЕ5 з появою побічних реакцій. 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 ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ) та рідко ( $\geq 1/10000 - < 1/1000$ ). Крім того, частота клінічно значущих побічних реакцій, про які повідомлялось у рамках досвіду застосування після виходу на ринок, визначена як невідома. У межах кожної частотної групи побічні реакції наведені у порядку зменшення їх серйозності.

#### Інфекційні та інвазивні захворювання.

*Нечасто:* риніт.

#### З боку імунної системи.

*Нечасто:* гіперчутливість.

#### З боку нервової системи.

*Дуже часто:* головний біль.

*Часто:* запаморочення.

*Нечасто:* сонливість, гіпестенія.

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

#### З боку органів зору.

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

*Нечасто:* розлади сльозовиділення\*\*, біль у очах, фотофобія, гіперемія очей, чіткість зору, кон'юнктивіт, фотопсія.

*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, порушення з боку райдужної оболонки, мідріаз, поява сьютючих кругів навколо джерела світла («гало») у полі зору, набряк очей, припухлість очей, порушення з боку очей, гіперемія кон'юнктики, 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:* інфаркт міокарда, шлуночкова аритмія\*, фібриляція передсердь, нестабільна стенокардія.

З боку судин.

*Часто:* припливи, жар.

*Нечасто:* гіпертензія, гіпотензія.

З боку респіраторної системи, грудної клітки та середостіння.

*Часто:* закладеність носа.

*Нечасто:* носова кровотеча, закладеність придаткових пазух носа.

*Рідко:* відчуття стиснення в горлі, набряк слизової оболонки носа, сухість у носі.

З боку шлунково-кишкового тракту.

*Часто:* нудота, диспепсія.

*Нечасто:* гастроезофагеальна рефлексна 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, ціанопсія, еритропсія, ксантопсія.

\*\*\* - Порушення сльозовиділення: сухість у очах, порушення сльозовиділення та підвищення сльозовиділення.

Наступні явища спостерігалися у <2 % пацієнтів у контрольованих клінічних дослідженнях; причинний зв'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 фото-чутливості, шок, астенія, біль, втрата рівноваги, біль у животі, раптове пошкодження.

*З боку серцево-судинної системи:* стенокардія, AV-блокада, мігрень, поступальна гіпотензія, ішемія міокарда, тромбоз судин головного мозку, раптова зупинка серця, порушення результатів на ЕКГ, кардіоміопатія.



*Розлади з боку шлунково-кишкового тракту:* глосит, коліт, дисфагія, гастрит, гастроентерит, езофагіт, стоматит, порушення результатів печінкових проб, ректальна кровотеча, гінгівіт.

*З боку системи крові та лімфатичної системи:* анемія, лейкопенія.

*Розлади метаболізму та харчування:* спрага, набряк, подагра, нестабільний діабет, гіперглікемія, периферичні явища, гуперурикемія, гіпоглікемія, гіпернатріємія.

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

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

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

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

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

*Розлади з боку уrogenітальної системи:* цистит, ніктурія, підвищена частота сечовипускань, збільшення молочних залоз, нетримання сечі, порушення еяколяція, набряк статевих органів, аноргазмія.

Досвід застосування препарату після виходу на ринок. Наступні побічні реакції були ідентифіковані після виходу препарату на ринок. Оскільки про такі реакції повідомляють добровільно та повідомлення надходять від групи осіб невідомого розміру, не завжди можна достовірно оцінити їх частоту та встановити причинний зв'язок з експозицією лікарського засобу. Ці явища були зазначені через їх серйозність, частоту повідомлення та відсутність чіткого альтернативного зв'язку.

*Серцево-судинні та цереброваскулярні явища.* Повідомлялося про серйозні серцево-судинні, цереброваскулярні та судинні явища, включаючи цереброваскулярну кровотечу, субарахноїдальну і внутрішньоцеребральну кровотечу та легенеvu кровотечу, що були пов'язані у часі з застосуванням препарату. Більшість пацієнтів, але не всі, мали існуючі фактори серцево-судинного ризику.

Повідомлялося, що багато з цих явищ виникли під час або одразу після статевої активності. Інші явища виникли протягом наступних годин чи днів після застосування препарату та статевої активності.

Неможливо встановити, чи мають ці явища прямий зв'язок із застосуванням препарату, з статевою активністю, із наявними факторами ризику чи з комбінацією цих факторів або з іншими факторами.

*Кровоносна та лімфатична система:* вазооклюзивний криз. У невеликому, завчасно припиненому дослідженні застосування препарату для пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією, вторинною по відношенню до серповидно-клітинної анемії, про розвиток вазо-оклюзивних кризів, що потребували госпіталізації, повідомлялося частіше при застосуванні силденафілу порівняно з пацієнтами, які застосовували плацебо. Клінічне значення цієї інформації для пацієнтів, які застосовують препарат 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 препарату. У деяких випадках повідомлялося про наявність медичних станів та інших факторів, що могли відіграти роль у розвитку побічних реакцій з боку слуху. У багатьох випадках інформація щодо подальшого медичного спостереження відсутня. Визначити, чи ці явища прямо пов'язані із застосуванням препарату, з наявними факторами ризику втрати слуху, з комбінацією цих факторів чи з іншими факторами неможливо.

Зір: тимчасова втрата зору, почервоніння очей, печія в очах, підвищення внутрішньоочного тиску, набряк сітківки, судинні захворювання сітківки чи кровотеча, відшарування скловидного тіла. Після виходу препарату на ринок рідко повідомлялося про випадки неартеріальної передньої ішемічної невропатії зорового нерва, що є причиною зниження зору, включаючи постійну втрату зору, які були пов'язані у часі із застосуванням інгібіторів ФДЕ5. Багато з пацієнтів, але не всі, мали наявні анатомічні або судинні фактори ризику розвитку неартеріальної передньої ішемічної невропатії зорового нерва, включаючи (але необов'язково обмежуючись) наступні: низьке співвідношення діаметра екскавації та диска зорового нерва (застійний диск зорового нерва), вік більше 50 років, гіпертензія, захворювання коронарних артерій, гіперліпідемія та паління. Неможливо визначити, чи ці явища прямо пов'язані із застосуванням інгібіторів

ФДЕ5, чи з наявними анатомічними або судинними факторами ризику, чи з комбінацією цих всіх факторів або з іншими явищами.

**Звітування про підозрювані побічні реакції.** Звітування про підозрюванні побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дозволяє проводити безперервний моніторинг співвідношення між користю та 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.

Препарат не слід застосовувати після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

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

**Упаковка.**

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

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ТОВ «Фармацевтична компанія «ФарКоС».

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Україна, 08290, м. Ірпінь, смт. Гостомель, вул. Леніна, 360

**Заявник.** ТОВ «Фармацевтична компанія «ФарКоС».

**Місцезнаходження заявника.**

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

**ІНСТРУКЦІЯ  
для медичного застосування лікарського засобу**

**ЕРГОС®  
(ERGOS)**

**Склад:**

*діюча речовина:* силденафіл;

1 таблетка містить 50 мг силденафілу цитрату у перерахуванні на 100 % силденафіл;

*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 з вкрапленнями з розподільчою рискою з одного боку і логотипом фірми з іншого.

**Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при еректильній дисфункції.

Код АТХ G04B E03.

**Фармакологічні властивості.**

**Фармакодинаміка.** Ергос® є препаратом для перорального застосування, призначений для лікування еректильної дисфункції. При статевому збудженні препарат відновлює знижену еректильну функцію шляхом посилення притоку крові до пеніса.

Ергос® являє собою цитратну сіль силденафілу, селективний інгібітор циклічної гуанозинмонофосфат (цГМФ) специфічної фосфодіестерази типу 5 (ФДЕ5).

Фізіологічний механізм, що зумовлює ерекцію, полягає у звільненні окису азоту (NO) в кавернозних тілах під час статевого збудження. Вивільнений оксид азоту активує фермент гуанілатциклазу, що спричиняє підвищення рівня циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), що, у свою чергу, спричиняє розслаблення гладенької мускулатури м'язів кавернозного тіла і посилення припливу до них крові.

Силденафіл не має прямої релаксуючої дії на ізольоване кавернозне тіло людини, але посилює ефективність азотного окису (NO), пригнічуючи фосфодіестеразу типу 5 (ФДЕ5), що відповідає за деградацію цГМФ у кавернозному тілі.

Коли при статевій стимуляції відбувається локальне вивільнення NO, пригнічення ФДЕ5 силденафілом спричиняє підвищення рівня цГМФ у кавернозному тілі, внаслідок чого настає розслаблення гладеньких м'язів і посилюється приплив крові до кавернозного тіла.

Застосування силденафілу у рекомендованих дозах неефективне при відсутності сексуальної стимуляції. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що силденафіл є селективним відносно ФДЕ5. Його вплив на ФДЕ5 сильніший, ніж інших відомих фосфодіестераз (вдесятеро сильніший, ніж ФДЕ6, у 80 разів - ніж ФДЕ1, у 700 разів - ніж ФДЕ2, ФДЕ3, ФДЕ4, ФДЕ7-ФДЕ11). Зокрема, силденафіл має у 400 разів кращу селективність відносно ФДЕ5, ніж ФДЕ3, цГМФ специфічної ізоформи фосфодіестерази, яка бере участь у процесах регуляції серцевих скорочень.

**Ефективність.** Ефективність силденафілу, яку оцінювали стосовно здатності препарату забезпечувати настання і збереження ерекції, достатньої для проведення статевого акту, була продемонстрована та зберігалася при тривалому застосуванні препарату (1 рік).

У дослідженні при прийомі силденафілу в дозах 25 мг або 50 мг, або 100 мг покращання ерекції спостерігалось у 62%, 74 %, 82 % відповідно. Крім поліпшення еректильної функції, аналіз МІЕФ (міжнародний індекс еректильної функції) показав, що лікування силденафілом посилює також оргазм і задоволення від статевого акту.

При лікуванні силденафілом покращання було визначено у 59 % хворих на цукровий діабет; у хворих, які перенесли радикальну простатектомію, - 43%, хворих з травмою спинного мозку - 83% .

**Фармакокінетика.** У межах рекомендованого діапазону доз фармакокінетика силденафілу є пропорційною до дози. Препарат видаляється з організму переважно шляхом біотрансформації у печінці (в основному з участю цитохрому P450 3A4) з утворенням активного метаболіту із властивостями, подібними до силденафілу.

**Абсорбція.** Силденафіл швидко всмоктується після прийому внутрішньо абсолютною біодоступністю в середньому 41 % (25 % - 63 %). Силденафіл пригнічує ФДЕ5 фермент *in vitro* до 50 % при концентрації 3,5 нМ. Середня концентрація у плазмі крові після вживання силденафілу у дозі 100 мг є приблизно 18 нг/мл або 38 нМ. Максимальні концентрації, які спостерігалися у плазмі крові, реєструвалися через 30-120 хв (у середньому 60 хв) після перорального прийому натщесерце. У випадках, коли препарат приймати разом з дуже жирною їжею, швидкість всмоктування зменшується, і затримка  $t_{max}$  становить у середньому 60 хв, а зменшення  $C_{max}$  - в середньому 29 %, однак ступінь абсорбції не порушується (AUC знижувалась на 11 %).

**Розподіл.** Середній об'єм розподілу силденафілу у рівноважному стані ( $V_{ss}$ ) становить 105 л, що свідчить про його проникнення у тканини. Як силденафіл, так і його головний циркулюючий N-диметиловий метаболіт, приблизно на 96 % зв'язаний з білками плазми крові. Зв'язування з білками не залежить від загальних концентрацій препарату. У здорових добровольців, які отримували силденафіл (1 раз у дозі 100 мг), через 90 хв після прийому препарату в еякуляті було зареєстровано менше 0,0002 % речовини (у середньому 188 нг) від прийнятої дози.

**Метаболізм.** Силденафіл метаболізується головним чином ізоферментами печінки, локалізованими в мікросомах, CYP 3A4 (головний шлях) та CYP2C9 (другорядний шлях). Головний циркулюючий метаболіт утворюється внаслідок N-диметиляції силденафілу. Цей метаболіт характеризується селективністю до ФДЕ5, подібною до силденафілу, але його активність відносно ФДЕ5 *in vitro* становить приблизно 50 % від селективності початкового препарату. Концентрації цього метаболіту у плазмі крові становлять приблизно 40 % від відповідних концентрацій силденафілу. N-диметиловий метаболіт метаболізується і

далі, його кінцевий час напівжиття становить приблизно 4 години.

**Елімінація.** Загальний кліренс силденафілу становить 41 л/год, з кінцевим терміном напівжиття 3-5 годн. При пероральному застосуванні силденафіл екскретується у вигляді метаболітів, головним чином з фекаліями (приблизно 80% прийнятої дози), і меншою мірою з сечею (приблизно 13% прийнятої дози).

**Фармакокінетика у особливих груп пацієнтів.**

**Пацієнти літнього віку.** Здорові добровольці літнього віку від 65 років мали знижені показники кліренсу силденафілу, а концентрації силденафілу та його N-дисметилового метаболіту були приблизно на 90 % більшими, ніж у здорових молодих осіб (18-45 років). Враховуючи вікову залежність у зв'язуванні з білками, відповідне підвищення концентрації вільного силденафілу у плазмі крові становило майже 40 %.

**Пацієнти з недостатністю функції нирок.** У добровольців з легкою (кліренс креатиніну 50-80 мл/хв) та помірною (кліренс креатиніну 30-49 мл/хв) недостатністю функції нирок фармакокінетика силденафілу не змінювалася після його прийому внутрішньо в разовій дозі 50 мг. У добровольців з тяжкою (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) недостатністю функції нирок кліренс силденафілу знижувався, що призводило до збільшення AUC (100 %) та C<sub>max</sub> (88 %) порівняно з добровольцями, такими ж за віком, які не мали порушень функції нирок. Крім того, значення AUC та C<sub>max</sub> для N-дисметилового метаболіту значно підвищувалися (відповідно на 200 % та 79 %) у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок.

**Пацієнти з недостатністю функції печінки.** У добровольців з легким та помірним цирозом печінки (Чайлд-Пью А і В) кліренс силденафілу зменшувався, що було причиною збільшення AUC (84 %) та C<sub>max</sub> (47 %), у порівнянні з такими ж добровольцями, однаковими за віком, у яких не діагностована печінкова недостатність. Фармакокінетика силденафілу у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки (Чайлд-Пью С) не досліджувалася.

Дані доклінічних досліджень, що базувалися на загальноприйнятих дослідженнях безпеки, токсичності доз, що повторюються, генотоксичності, канцерогенності та токсичного впливу на репродукцію, не показали особливого ризику для людини.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

Препарат Ергос® рекомендується застосовувати чоловікам з еректильною дисфункцією, що визначається як нездатність досягти та підтримати ерекцію статевого члена, необхідну для успішного статевого акту. Для ефективної дії Ерго® потрібне статеве збудження.

### **Протипоказання.**

- Протипоказано одночасне застосування Ергос® із донаторами оксиду азоту (такими як амілнітрил) або нітратами у будь-якій формі, оскільки відомо, що силденафіл має вплив на шляхи метаболізму оксиду азоту /циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) та потенціює гіпотензивний ефект нітратів.
- Препарат не слід призначати пацієнтам, для яких статева активність є небажаною (наприклад, хворим на нестабільну стенокардію, з вираженою серцевою недостатністю). - Пацієнтам із втратою зору на одне око внаслідок неартеріальної передньої ішемічної невропатії зорового нерва, незалежно від того, чи пов'язана ця патологія із попереднім застосуванням інгібіторів ФДЕ5, чи ні.
- Застосування Ергосу® протипоказано особам з підвищеною індивідуальною чутливістю до будь-якого компонента препарату.
- Пацієнтам із наступними захворюваннями: 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 безвечність силденафілу не досліджувалася у таких підгрупах пацієнтів.

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодій.**

*Вплив інших препаратів на силденафіл.*

Дослідження *in vitro*: метаболізм силденафілу опосередковується, головним чином, цитохромом P450 CYP), а саме - його ізоформами 3A4 (основний шлях) та 2C9 (другорядний шлях). Отже, інгібітори цих ізоферментів можуть зменшити виведення силденафілу, а індуктори цих ізоферментів можуть підвищити його виведення.

Дослідження *in vivo*: популяційний фармакокінетичний аналіз результатів клінічного дослідження продемонстрував зменшення кліренсу силденафілу при одночасному вживанні його з інгібіторами CYP 3A4 (такими як кетоконазол, еритроміцин, циметидин), хоча при одночасному застосуванні силденафілу та інгібіторів CYP 3A4 зростання частоти побічних явищ не спостерігалось, слід розглянути можливість застосування початкової дози силденафілу 25 мг Циметидин (800 мг), інгібітор цитохрому P450 та неспецифічний інгібітор CYP 3A4, при супутньому прийомі силденафілу у дозі 50 мг здорових добровольців спричиняв збільшення його концентрації у плазмі на 56%.

Коли призначали разову дозу 100 мг силденафілу з еритроміцином, специфічним інгібітором CYP 3A4 (500 мг двічі на добу 5 днів), системна доза силденафілу (AUC) зростала на 182 %. Одночасний прийом інгібітора ВІЛ-протеази саквінавіру (1200 мг тричі на добу), який також є інгібітором CYP 3A4, призводив до збільшення  $C_{max}$  силденафілу на 140%, AUC - на 210 %. Силденафіл не впливав на фармакокінетику саквінавіру. Сильні інгібітори CYP 3A4, такі як кетоконазол та ітраконазол, можуть проявляти більш виражені ефекти. Одночасний прийом інгібітора ВІЛ-протеази ритонавіру, який є високоспецифічним інгібітором P450, на стадії рівноважних концентрацій (500 мг двічі на добу) з силденафілом (100 мг одноразово) призводить до 300 % збільшення (в 4 рази) максимальної концентрації  $C_{max}$  силденафілу і 1000 % збільшенню (в 11 разів) AUC силденафілу у плазмі крові. З огляду на ці фармакокінетичні дані одночасне застосування силденафілу та ритонавіру не рекомендується. Через 24 години концентрація силденафілу у плазмі крові була приблизно 200 нг/мл, у той час як при застосуванні силденафілу окремо ці концентрації становили 5 нг/мл. Це пов'язано з ритонавірзумовленими ефектами на ізоферменти P450. Силденафіл не впливає на фармакокінетику ритонавіру. Коли дозу силденафілу для суб'єктів, які отримують інгібітор CYP 3A4, застосовували згідно з рекомендаціями, концентрація силденафілу у плазмі крові не перевищувала 200 нМ для будь-якого пацієнта, і препарат мав добру толерантність.

Грейпфрутовий сік є слабким інгібітором CYP 3A4 у стінці кишечника і може викликати помірне підвищення рівнів силденафілу у плазмі крові.

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

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

Одночасне застосування силденафілу та блокаторів  $\alpha$ -адренорецепторів може призвести до розвитку симптоматичної гіпотензії у деяких схильних до цього пацієнтів. Така реакція найчастіше виникала протягом 4 годин після застосування силденафілу (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

У пацієнтів, що застосовували силденафіл, не спостерігалось жодних відмінностей профілю побічних ефектів порівняно з плацебо при одночасному застосуванні таких класів гіпотензивних лікарських засобів, як діуретики, блокатори  $\alpha$ -адренорецепторів, інгібітори АПФ, антагоністи ангіотензину II, антигіпертензивні лікарські засоби (судинорозширювальні та центральної дії), блокатори адренергічних нейронів, блокатори кальцієвих каналів та блокатори  $\alpha$ -адренорецепторів.

У здорових добровольців чоловічої статі застосування силденафілу у рівноважному стані (80 мг тричі на добу) призводило AUC та  $C_{max}$  босентану (125 мг двічі на день) на 49,8 %; 42 % відповідно.

Однократний прийом антациду (магнію гідроксиду та алюмінію гідроксиду) не впливає на біодоступність силденафілу.

Інгібітори CYP 2C9 (такі як толбутамід, варфарин), інгібітор CYP 2D6 (такі як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, трициклічні антидепресанти), тіазиди і відповідні діуретики, інгібітори ангіотензин-конвертуючого ферменту і блокатори кальцієвих каналів не впливали на фармакокінетику силденафілу.

У ході дослідження за участю здорових добровольців-чоловіків одночасне застосування антагоніста ендотеліну босентату (помірний індуктор CYP 3A4, CYP 2C9 та, можливо, CYP 2C19) у рівноважному стані (125 мг двічі на добу) та силденафілу у рівноважному стані (80 мг тричі на добу) призводило до зниження AUC та  $C_{max}$  силденафілу на 62,6 % та 55,4 % відповідно. Тому одночасне застосування таких потужних

індукторів CYP3A4, як рифампін, може призводити до більш вираженого зниження концентрації силденафілу в плазмі крові. У здорових добровольців не доведений вплив азитроміцину (500 мг на добу протягом 3 днів) на AUC, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, швидкість виведення та період напівжиття силденафілу або його основних метаболітів.

*Ефекти силденафілу на інші лікарські засоби*

Дослідження *in vitro*: силденафіл є слабким інгібітором ізоформ цитохрому P450, а саме - 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 та 3A4 (IC<sub>50</sub> > 150 μM). При застосуванні його в рекомендованих дозах максимальна концентрація силденафілу у плазмі крові досягає приблизно 1 μM, отже малоймовірно, що силденафіл здатен змінити виведення субстратів цих ізоферментів.

Дослідження *in vivo*: силденафіл посилює гіпотензивний ефект при короткочасному і тривалому застосуванні нітратів, тому одноразове або курсове застосування донорів оксиду азоту, органічних нітратів або органічних нітритів у будь-яких формах силденафілом протипоказане.

Коли силденафіл (25 мг, 50 мг і 100 мг) застосовували хворим на доброякісну гіперплазію простати одночасно з терапією α-блокатором доксазозином (4 мг і 8 мг), яка підтримувалась на стабільному рівні, простежувалося додаткове зниження артеріального тиску на 7/7 рт.ст., 9/5 рт.ст. і 8/4 рт.ст. відповідно і середні додаткові скорочення артеріального тиску 6/6 рт.ст., 11/4 рт.ст. і 4/5 рт.ст. відповідно. Коли силденафіл і доксазозин призначали одночасно пацієнтам, стійким до доксазозин-терапії, спостерігалися нечасті випадки симптоматичної постуральної гіпотензії. Її ознаки включали запаморочення і порушення координації при дії світла, але не втрату свідомості. Супутнє лікування силденафілом пацієнтів, які застосовують альфа-адреноблокаторну терапію, може призвести до виникнення симптоматичної гіпотензії у деяких пацієнтів.

Ознак суттєвої взаємодії силденафілу (50 мг) з толбутамідом (250 мг) або варфарином (40 мг), кожен з яких метаболізується CYP 2C9, не виявлено.

Силденафіл (100 мг) не змінює рівноважну фармакокінетику інгібіторів ВІЛ-протеази заквінару та ритонавіру, які є інгібіторами CYP 3A4.

Силденафіл (50 мг) не призводить до збільшення тривалості кровотечі, спричиненої ацетилсаліциловою кислотою (150 мг).

Силденафіл (50 мг) не підсилював гіпотензивного ефекту алкоголю у здорових добровольців, які мали максимальний рівень алкоголю в крові 0,08% (80 мг/дл).

Не помічено взаємодії силденафілу (100 мг) та амлодипіну у хворих на гіпертензію.

Середнє значення додаткового зниження артеріального тиску було 8 мм рт.ст. систолічного та 7 мм рт.ст. - діастолічного.

Аналіз безпеки показав відсутність різниці у профілі побічних реакцій у пацієнтів, які приймають силденафіл окремо та з антигіпертензивними препаратами.

### **Особливості застосування.**

Для діагностики порушень ерекції, визначення можливих причин захворювання та призначення адекватного лікування необхідно ретельно вивчити історію хвороби пацієнта та провести медичні обстеження. Для ефективності дії Ергосу® необхідна сексуальна стимуляція.

*Фактори ризику серцево-судинних захворювань.* Оскільки сексуальна активність супроводжується певним ризиком з боку серця, до початку будь-якого лікування еректильної дисфункції лікар має оцінити стан серцево-судинної системи пацієнтів. Силденафіл чинить судинорозширювальну дію, що проявляється легким та короткочасним зниженням артеріального тиску (див. розділ «Фармакодинаміка»). До призначення силденафілу лікар має ретельно зважити, чи може такий ефект несприятливо впливати на пацієнтів із певними основними захворюваннями, особливо у комбінації із сексуальною активністю. До пацієнтів із підвищеною чутливістю до вазодилаторів належать пацієнти із обструкцією вивідного тракту лівого шлуночка (наприклад, стеноз аорти, гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія) або пацієнти із рідкісним синдромом мультисистемної атрофії, одним з проявів якої є тяжке порушення регуляції артеріального тиску з боку вегетативної нервової системи.

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

У постмаркетинговому періоді повідомлялося про тяжкі побічні реакції з боку серцево-судинної системи, включаючи інфаркт міокарда, нестабільну стенокардію, раптову серцеву смерть, шлуночкову аритмію, цереброваскулярні крововиливи, транзиторну ішемічну атаку, артеріальну гіпертензію та артеріальну

гіпотензію, які за часом збігалися із застосуванням препарату Ергос®. 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 невдовзі після застосування препарату Ергос® 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 синделафіл, необхідно застосовувати з обережністю пацієнтам з анатомічними деформаціями пеніса (такими як ангуляції, кавернозні фібрози або хвороба Пейроні), або пацієнтам, які мають захворювання, що можуть призвести до розвитку пріапізму (такі як серпоподібно-клітинна анемія, множинна мієлома або лейкемія).

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

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

*Вплив на зір.* Спонтанні повідомлення про виникнення дефекті взору надходило асоційовано із застосуванням силденафілу та інших інгібіторів ФДЕ5 (див. розділ «Побічні реакції»). Про випадки неартеріальної передньої ішемічної невропатії зорового нерва, що є рідкісним станом, надходили спонтанні повідомлення та повідомлялося у наглядовому дослідженні асоційовано із застосуванням силденафілу та інших інгібіторів ФДЕ5 (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтів слід попередити, що у разі раптового порушення зору застосування препарату Ергос® слід припинити та негайно звернутися до лікаря (див. розділ «Протипоказання»).

У пацієнтів з віковою дегенерацією сітківки силденафіл у дозі 100 мг 1 раз на день внутрішньо був добре переносимий та не чинив клінічного ефекту при дослідженні зорових функцій у тестах (гострота зору, сітка Амслера, розпізнання кольору, «штучний потік світла», периметрія по Гамфрею та фотострес).

У деяких пацієнтів з вродженим пігментним ретинітом відзначені генетичні дефекти фосфодіестерази сітківки. Немає жодної інформації щодо безпеки призначення силденафілу пацієнтам з пігментним ретинітом, тому цій групі пацієнтів силденафіл слід призначати з обережністю.

*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  $\alpha$ -адренорецепторів.* Силденафіл рекомендується застосовувати з обережністю пацієнтам, які одночасно застосовують  $\alpha$ -адреноблокатори, оскільки в деяких випадках це може призвести до симптоматичної гіпотензії. Для того, щоб мінімізувати ризик розвитку постуральної гіпотензії, слід досягти стабілізації показників артеріального тиску за допомогою  $\alpha$ -блокаторів до застосування силденафілу. Слід починати застосовувати силденафіл з низьких доз. Крім того, лікарі повинні розповісти пацієнтам, що робити у разі виникнення симптомів постуральної гіпотензії.

Симптоматична гіпотензія зазвичай виникає протягом 4 годин після застосування силденафілу.

*Вплив на кровотечі.* Дослідження тромбоцитів людини *in vitro* свідчать, що силденафіл посилює антиагрегаційний ефект натрію нітропрусиду (донатора NO). Немає жодної інформації з безпеки стосовно призначення силденафілу пацієнтам зі схильністю до кровотечі або з гострою виразкою шлунка, тому цій групі пацієнтів силденафіл слід призначати з обережністю.

Препарат містить лактозу, тому пацієнтам з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази Лаппа або синдромом мальабсорбції глюкози-галактози не слід застосовувати препарат.

Після перорального прийому разової дози 100 мг силденафілу не спостерігалось ніякого впливу на рухливість та морфологічні властивості сперматозоїдів у здорових добровольців.

*Втрата слуху.* Лікарям слід поради пацієнтам припинити застосування інгібіторів ФДЕ5, включаючи препарат Ергос®, та негайно звернутися за медичною допомогою у випадках раптового зниження чи втрати слуху. Про ці явища, які також можуть супроводжуватися дзвоном у вухах та запамороченням, повідомлялося з асоціацією в часі із застосуванням інгібіторів ФДЕ5, включаючи препарат Ергос®. Визначити, чи ці явища прямо пов'язані із застосуванням інгібіторів ФДЕ5 чи з іншими факторами

неможливо.

*Одночасне застосування із гіпотензивними препаратами.* Ергос® 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 амлодіпіну (5 мг або 10 мг) та препарату Ергос® (100 мг) перорально спостерігалось середнє додаткове зниження систолічного тиску на 8 мм. рт.ст. та діастолічного – на 7 мм.рт.ст.

*Захворювання, що передаються статевим шляхом.* Застосування препарату ЕРГОС® не захищає від захворювань, що передаються статевим шляхом. Слід розглянути можливість проінструктувати пацієнтів щодо необхідних запобіжних засобів для захисту від захворювань, що передаються статевим шляхом, включаючи вірус імунодефіциту людини.

***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Препарат ЕРГОС® не призначений для застосування жінкам.

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

Дослідження впливу препарату на здатність керувати автомобілем та працювати з механізмами не проводилися. Оскільки під час клінічних досліджень силденафілу спостерігалися запаморочення та порушення зору, пацієнти повинні знати свою реакцію на прийом Ергосу®, перш ніж керувати автомобілем або працювати з механізмами.

***Спосіб застосування та дози.***

Препарат застосовувати перорально. У кожному випадку дози препарату встановлюють індивідуально. Для розвитку ефекту препарату необхідно статеве збудження. Застосування препарату натщесерце сприяє розвитку ерекції в середньому через 25-30 хв. (12-37 хв.). Розпочинати прийом препарату рекомендується з дози 50 мг. Враховуючи ефективність і переносимість препарату, дозу можна підвищувати до 100 мг або знижувати до 25 мг. З обережністю слід застосовувати препарат пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю, хворим на артеріальну гіпотензію (АТ<90/50 мм рт.ст.). Максимальна добова доза становить 100 мг.

*Застосування пацієнтам з порушеннями функції нирок.* Для пацієнтів з нирковою недостатністю легкого та середнього ступеня тяжкості (кліренс креатиніну становить 30-80 мл/хв) режим дозування не змінюється. Оскільки у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) кліренс силденафілу знижений, застосування препарату потрібно розпочинати з дози 25 мг.

*Застосування пацієнтам з порушеннями функції печінки.* Оскільки у пацієнтів з печінковою недостатністю кліренс силденафілу знижений, наприклад, при цирозі, застосування препарату потрібно розпочинати з дози 25 мг.

*Застосування пацієнтам, яким проводять інші види лікування.* Враховуючи ступінь взаємодії у пацієнтів, котрі отримують супутню терапію ритонавіром, рекомендується не перевищувати максимальну одноразову дозу 25 мг силденафілу протягом 48 годн. Стартову дозу 25 мг слід рекомендувати пацієнтам, які отримують супутнє лікування інгібіторами СYP3A4 (наприклад, еритроміцин, саквінавір, кетоконазол, ітраконазол). З метою зменшення ризику розвитку постуральної гіпотензії слід досягти стабілізації стану пацієнтів на тлі терапії  $\alpha$ -блокаторами до застосування Ергосу®. Крім того, слід розпочати призначення препарату з найменших доз.

*Застосування пацієнтам літнього віку.* Для пацієнтів літнього віку ( $\geq 65$  років) зміна дозування не потрібна.

***Діти.*** Препарат не показаний до застосування дітям.

***Передозування.***

У ході клінічних досліджень за участю добровольців під час застосування разової дози силденафілу до 800 мг побічні реакції були подібними до тих, що спостерігалися при застосуванні силденафілу у нижчих дозах, але зустрічалися частіше та були більш тяжкими. Застосування силденафілу у дозі 200 мг не призводило до підвищення ефективності, але спричиняло зростання кількості випадків розвитку побічних реакцій



(головного болю, припливів крові, запаморочення, диспепсії, закладеності носа, порушень з боку органів зору).

У разі передозування при необхідності вдаються до звичайних підтримуючих заходів. Прискорення кліренсу силденафілу при гемодіалізі мало ймовірно внаслідок високого ступеня зв'язування препарату з білками плазми крові та відсутності елімінації силденафілу з сечею.

### ***Побічні реакції.***

Профіль безпечності препарату базується на даних, отриманих від 9570 пацієнта з 74 подвійних сліпих плацебо-контрольованих клінічних досліджень. Найчастіше повідомлялось про такі побічні реакції як головний біль, припливи, диспепсія, закладеність носа, біль у спині, запаморочення, нудота, ціанопсія та затуманення зору. Інформація щодо побічних реакцій у рамках постмаркетингового спостереження була зібрана протягом періоду тривалістю більш ніж 10 років. Оскільки повідомлялося не про всі побічні реакції не може бути достовірно визначений зв'язок застосування інгібіторів ФДЕ5 з появою побічних реакцій. 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 ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ) та рідко ( $\geq 1/10000 - < 1/1000$ ). Крім того, частота клінічно значущих побічних реакцій, про які повідомлялось у рамках досвіду застосування після виходу на ринок, визначена як невідома. У межах кожної частотної групи побічні реакції наведені у порядку зменшення їх серйозності.

#### Інфекційні та інвазивні захворювання.

*Нечасто:* риніт.

З боку імунної системи.

*Нечасто:* гіперчутливість.

З боку нервової системи.

*Дуже часто:* головний біль.

*Часто:* запаморочення.

*Нечасто:* сонливість, гіпестенія.

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

З боку органів зору.

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

*Нечасто:* розлади сльозовиділення\*\*, біль у очах, фотофобія, гіперемія очей, чіткість зору, кон'юнктивіт, фотоопсія.

*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, астенія, порушення з боку райдужної оболонки, мідріаз, поява сяючих кілець 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:* інфаркт міокарда, шлуночкова аритмія\*, фібриляція передсердь, нестабільна стенокардія.

З боку судин.

*Часто:* припливи, жар.

*Нечасто:* гіпертензія, гіпотензія.

З боку респіраторної системи, грудної клітки та середостіння.

*Часто:* закладеність носа.

*Нечасто:* носова кровотеча, закладеність придаткових пазух носа.

*Рідко:* відчуття стиснення в горлі, набряк слизової оболонки носа, сухість у носі.

З боку шлунково-кишкового тракту.

*Часто:* нудота, диспепсія.

*Нечасто:* гастроєзофагеальна рефлексна хвороба, блювання, біль у верхній частині живота, сухістю роти.

*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, ціанопсія, еритропсія, ксантопсія.

\*\*\* - порушення слезовиділення: сухість у очах, порушення слезовиділення та підвищення слезовиділення.

Наступні явища спостерігалися у <2 % пацієнтів у контрольованих клінічних дослідженнях; причинний зв'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 фото-чутливості, шок, астенія, біль, втрата рівноваги, біль у животі, раптове пошкодження.

*З боку серцево-судинної системи:* стенокардія, AV-блокада, мігрень, поступальна гіпотензія, ішемія міокарда, тромбоз судин головного мозку, раптова зупинка серця, порушення результатів на ЕКГ, кардіоміопатія.

*Розлади з боку шлунково-кишкового тракту:* глосит, коліт, дисфагія, гастрит, гастроентерит, езофагіт, стоматит, порушення результатів печінкових проб, ректальна кровотеча, гінгівіт.

*З боку системи крові та лімфатичної системи:* анемія, лейкопенія.

*Розлади метаболізму та харчування:* спрага, набряк, подагра, нестабільний діабет, гіперглікемія, периферичні явища, гуперурикемія, гіпоглікемія, гіпернатріємія.

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

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

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

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

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

*Розлади з боку уrogenітальної системи:* цистит, ніктурія, підвищена частота сечовипускань, збільшення молочних залоз, нетримання сечі, порушення еяколяція, набряк статевих органів, аноргазмія.

Досвід застосування препарату після виходу на ринок. Наступні побічні реакції були ідентифіковані після виходу препарату на ринок. Оскільки про такі реакції повідомляють добровільно та повідомлення надходять від групи осіб невідомого розміру, не завжди можна достовірно оцінити їх частоту та встановити причинний зв'язок з експозицією лікарського засобу. Ці явища були зазначені через їх серйозність, частоту повідомлення та відсутність чіткого альтернативного зв'язку.

*Серцево-судинні та цереброваскулярні явища.* Повідомлялося про серйозні серцево-судинні, цереброваскулярні та судинні явища, включаючи цереброваскулярну кровотечу, субарахноїдальну і

внутрішньоцеребральну кровотечу та легеневу кровотечу, що були пов'язані у часі з застосуванням препарату. Більшість пацієнтів, але не всі, мали існуючі фактори серцево-судинного ризику.

Повідомлялося, що багато з цих явищ виникли під час або одразу після статевої активності. Інші явища виникли протягом наступних годин чи днів після застосування препарату та статевої активності.

Неможливо встановити, чи мають ці явища прямий зв'язок із застосуванням препарату, з статевою активністю, із наявними факторами ризику чи з комбінацією цих факторів або з іншими факторами.

**Кровоносна та лімфатична система:** вазооклюзивний криз. У невеликому, завчасно припиненому дослідженні застосування препарату для пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією, вторинною по відношенню до серповидно-клітинної анемії, про розвиток вазо-оклюзивних кризів, що потребували госпіталізації, повідомлялося частіше при застосуванні силденафілу порівняно з пацієнтами, які застосовували плацебо. Клінічне значення цієї інформації для пацієнтів, які застосовують препарат 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 препарату. У деяких випадках повідомлялося про наявність медичних станів та інших факторів, що могли відіграти роль у розвитку побічних реакцій з боку слуху. У багатьох випадках інформація щодо подальшого медичного спостереження відсутня. Визначити, чи ці явища прямо пов'язані із застосуванням препарату, з наявними факторами ризику втрати слуху, з комбінацією цих факторів чи з іншими факторами неможливо.

**Зір:** тимчасова втрата зору, почервоніння очей, печія в очах, підвищення внутрішньоочного тиску, набряк сітківки, судинні захворювання сітківки чи кровотеча, відшарування скловидного тіла. Після виходу препарату на ринок рідко повідомлялося про випадки неартеріальної передньої ішемічної невропатії зорового нерва, що є причиною зниження зору, включаючи постійну втрату зору, які були пов'язані у часі із застосуванням інгібіторів ФДЕ5. Багато з пацієнтів, але не всі, мали наявні анатомічні або судинні фактори ризику розвитку неартеріальної передньої ішемічної невропатії зорового нерва, включаючи (але необов'язково обмежуючись) наступні: низьке співвідношення діаметра екскавації та диска зорового нерва (застійний диск зорового нерва), вік більше 50 років, гіпертензія, захворювання коронарних артерій, гіперліпідемія та паління. Неможливо визначити, чи ці явища прямо пов'язані із застосуванням інгібіторів ФДЕ5, чи з наявними анатомічними або судинними факторами ризику, чи з комбінацією цих всіх факторів або з іншими явищами.

**Звітування про підозрювані побічні реакції.** Звітування про підозрюванні побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дозволяє проводити безперервний моніторинг співвідношення між користю та 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.

Препарат не слід застосовувати після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

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

**Упаковка.**

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

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ПрАТ «Фармацевтична фірма «ФарКоС».

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

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

**Заявник.** ТОВ «Фармацевтична компанія «ФарКоС».

**Місцезнаходження заявника.**

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