



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

(МОЗ України)

вул. М. Грушевського, 7, м. Київ, 01601, тел. (044) 253-61-94, E-mail: moz@moz.gov.ua,
web: http://www.moz.gov.ua, код ЄДРПОУ 00012925

№ 24-04/18/2-23 від 06.03.2023

На № _____ від _____

**Фармацевтичний завод
"ПОЛЬФАРМА" С.А., Польща**

**Державна служба України з
лікарських засобів та контролю за
наркотиками**

Фармацевтичне управління МОЗ України повідомляє, що наказом Міністерства охорони здоров'я України від **03.03.2023 № 428** «Про державну реєстрацію (перереєстрацію) лікарських засобів (медичних імунобіологічних препаратів) та внесення змін до реєстраційних засобів» затверджено зміни: *зміни I типу - Зміни щодо безпеки/ефективності та фармаконагляду. Зміна у короткій характеристиці лікарського засобу, тексті маркування та інструкції для медичного застосування на підставі регулярно оновлюваного звіту з безпеки лікарського засобу, або досліджень з безпеки застосування лікарського засобу в післяреєстраційний період, або як результат оцінки звіту з досліджень, проведених відповідно до плану педіатричних досліджень (PIP) (зміну узгоджено з компетентним уповноваженим органом). Зміни внесено до інструкції для медичного застосування лікарського засобу у розділ "Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій" відповідно до оновленої інформації з безпеки діючої речовини.* до реєстраційних матеріалів на лікарський засіб **МАКСІГРА**, форма випуску:

– таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг, по 1 або по 4 таблетки у блістері; по 1 блістеру у картонній коробці
виробництва **Фармацевтичний завод "ПОЛЬФАРМА" С.А., Польща.**

**В.о. начальника
Фармацевтичного управління**

Олександр ГРІЩЕНКО

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
04.02.2020 № 236
Реєстраційне посвідчення
№ UA/14262/01/01
UA/14262/01/02

ЗМІНИ ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
03.03.2023 № 428

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

МАКСІГРА
(MAXIGRA)

Склад:

діюча речовина: силденафіл;

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

допоміжні речовини: маніт (Е 421), кросповідон (тип А), повідон К-30, крохмаль кукурудзяний, натрію лаурилсульфат, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний;

оболонка: гіпромелоза, магрогол 6000, титану діоксид (Е 171), тальк, індигокармін (Е 132).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою голубого кольору.

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, що 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 (ФДЕ5) у кавернозних тілах, де ФДЕ5 відповідає за розпад цГМФ. Ефекти силденафілу на ерекцію мають 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 статевій стимуляції, інгібування силденафілом ФДЕ5 призводить до підвищення рівня цГМФ у кавернозних тілах. Таким чином, для того, щоб силденафіл викликав необхідний фармакологічний ефект, потрібне сексуальне збудження.

Вплив на фармакодинаміку. Дослідження *in vitro* показали селективність впливу силденафілу на ФДЕ5, що бере активну участь у процесі ерекції. Ефект силденафілу на ФДЕ5 потужніший, ніж на інші відомі фосфодіестерази. Цей ефект у 10 разів потужніший, ніж ефект на ФДЕ6, що бере участь у процесах фотоперетворення у сітківці. При застосуванні

 Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є



максимальних рекомендованих доз селективність силденафілу до ФДЕ5 у 80 разів перевищує його селективність до ФДЕ1, у 700 разів вища, ніж до ФДЕ2, ФДЕ3, ФДЕ4, ФДЕ7, ФДЕ8, ФДЕ9, ФДЕ10 та ФДЕ11. Зокрема, селективність силденафілу до ФДЕ5 у 4000 разів перевищує його селективність до ФДЕ3 – цГМФ-специфічної ізоформи фосфодіестерази, що бере участь у регуляції серцевої скоротливості.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Силденафіл швидко абсорбується. Максимальна концентрація лікарського засобу у плазмі крові (C_{max}) досягається протягом 30–120 хвилин (із медіаною 60 хвилин) після його перорального застосування натще. Середня абсолютна біодоступність після перорального застосування становить 41 % (з діапазоном значень від 25 до 63 %). У рекомендованому діапазоні доз (від 25 до 100 мг) показники AUC (площа під фармакокінетичною кривою «концентрація-час») та C_{max} силденафілу після його перорального застосування підвищуються пропорційно до дози.

При застосуванні силденафілу під час вживання їжі ступінь абсорбції знижується із середнім подовженням T_{max} до 60 хвилин і середнім зниженням C_{max} на 29 %.

Розподіл. Середній рівноважний об'єм розподілу (V_d) становить 105 літрів, що свідчить про розподіл препарату в тканинах організму. Після одноразового перорального застосування силденафілу в дозі 100 мг середня максимальна загальна плазмова концентрація силденафілу становить приблизно 440 нг/мл (коефіцієнт варіації становить 40 %). Оскільки зв'язування силденафілу та його головного N-деметилметаболіту з білками плазми досягає 96 %, середня максимальна плазмова концентрація вільного силденафілу досягає 18 нг/мл (38 нмоль). Ступінь зв'язування з білками плазми не залежить від загальних концентрацій силденафілу.

У здорових добровольців, які застосовували силденафіл одноразово в 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 ФДЕ5 порівнянна зі селективністю силденафілу, а активність метаболіту щодо ФДЕ5 становить приблизно 50 % активності вихідної речовини. Плазмові концентрації цього метаболіту становлять приблизно 40 % концентрацій силденафілу в плазмі крові. N-деметильований метаболіт зазнає подальшого метаболізму, а період його напіввиведення становить приблизно 4 години.

Елімінація. Загальний кліренс силденафілу становить 41 л/годину, що зумовлює 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 в 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 від 30 до 80 мл/хв) фармакокінетика силденафілу залишалася незміненою після його одноразового перорального застосування у дозі 50 мг. Середні AUC та C_{max} N-деметильованого метаболіту підвищувалися на 126 % та 73 % відповідно порівняно з такими показниками у добровольців такого ж віку без порушень функції нирок. Однак через високу індивідуальну варіабельність ці відмінності не були статистично значущими. У добровольців із тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв) кліренс силденафілу знижувався, що призводило до середніх підвищень AUC та C_{max} на 100 % та 88 % відповідно порівняно з добровольцями такого ж віку без

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосье

УЗД

порушень функції нирок. Крім того, значення AUC та $C_{\max}$ N-деметильованого метаболіту значуще підвищувалися (на 200 % та 79 % відповідно).

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування еректильної дисфункції, що визначається як нездатність досягти або підтримати ерекцію статевого члена, необхідну для успішного статевого акту.

Для ефективної дії препарату Максигра потрібне сексуальне збудження.

Протипоказання.

- 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 протипоказане, оскільки відомо, що силденафіл має вплив на шляхи метаболізму оксиду азоту/циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) та потенціє гіпотензивний ефект нітратів.
- Одночасне застосування інгібіторів ФДЕ5 (у тому числі силденафілу) зі стимуляторами гуанілатциклази, такими як ріоцигуат, протипоказане, оскільки може призвести до симптоматичної гіпотензії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Стани, при яких не рекомендована сексуальна активність (наприклад, тяжкі серцево-судинні розлади, такі як нестабільна стенокардія та серцева недостатність тяжкого ступеня).
- Втрата зору на одне око внаслідок неартеріальної передньої ішемічної нейропатії зорового нерва, незалежно від того, чи пов'язана ця патологія із попереднім застосуванням інгібіторів ФДЕ5, чи ні.
- 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 безпечність силденафілу не досліджувалася у пацієнтів з такими захворюваннями.

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 здатні знижувати кліренс силденафілу, а індуктори цих ізоферментів можуть підвищувати кліренс силденафілу.

Дослідження *in vivo*.

Популяційний фармакокінетичний аналіз даних клінічних досліджень продемонстрував зниження кліренсу силденафілу при його одночасному застосуванні з інгібіторами CYP3A4 (такими як кетоконазол, еритроміцин, циметидин). Хоча при одночасному застосуванні силденафілу та інгібіторів CYP3A4 зростання частоти побічних явищ не спостерігалось, рекомендована початкова доза силденафілу становить 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 AUC силденафілу на 1000 % (у 11 разів). Через 24 години плазмові рівні силденафілу все ще становили приблизно 200 нг/мл порівняно з рівнем приблизно 5 нг/мл,

характерним для застосування силденафілу окремо, що відповідає значному впливу ритонавіру на широкий спектр субстратів P450. Силденафіл не впливає на фармакокінетику ритонавіру. З огляду на ці фармакокінетичні дані одночасне застосування силденафілу та ритонавіру не рекомендується (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 CYP3A4, 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. Передбачається, що більш потужні інгібітори CYP3A4, такі як кетоконазол та ітраконазол, будуть мати більш виражений вплив.

При застосуванні силденафілу (100 мг разово) та еритроміцину, специфічного інгібітора CYP3A4, 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 CYP3A4) у дозі 800 мг при одночасному застосуванні із силденафілом у дозі 50 мг у здорових добровольців призводив до підвищення плазмових концентрацій силденафілу на 56 %.

Грейпфрутовий сік є слабким інгібітором CYP3A4 у стінці кишечника і може викликати помірне підвищення плазмових рівнів силденафілу.

Одноразове застосування антацидних засобів (магнію гідроксиду/алюмінію гідроксиду) не впливає на біодоступність силденафілу.

Хоча досліджень специфічної взаємодії з усіма лікарськими засобами не проводилося, за даними популяційного фармакокінетичного аналізу, фармакокінетика силденафілу не змінювалася при його одночасному застосуванні з лікарськими засобами, що належать до групи інгібіторів CYP2C9 (толбутамід, варфарин, фенітоїн), групи інгібіторів CYP2D6 (таких як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, трициклічні антидепресанти), групи тіазидних та тіазидоподібних діуретиків, петльових та калійзберігаючих діуретиків, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, антагоністів кальцію, антагоністів бета-адренорецепторів або індукторів метаболізму CYP450 (таких як рифампіцин, барбітурати).

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

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

Вплив силденафілу на інші лікарські засоби.

Дослідження *in vitro*.

Силденафіл – слабкий інгібітор ізоформ 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 та 3A4 ($IC_{50} > 150$ мкмоль) цитохрому P450. Оскільки пікові плазмові концентрації силденафілу дорівнюють приблизно 1 мкмоль, вплив препарату Максигра на кліренс субстратів цих ізоферментів малоімовірний. 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 цей препарат потенціює гіпотензивну дію нітратів, тому його одночасне застосування з донорами оксиду азоту або з нітратами в будь-якій формі протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Ріоцигуат. Доклінічні дослідження продемонстрували адитивний системний ефект зниження артеріального тиску при одночасному застосуванні інгібіторів ФДЕ5 з ріоцигуатом. Клінічні

 Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє 

дослідження продемонстрували, що ріоцигуат посилює гіпотензивну дію інгібіторів ФДЕ5. У пацієнтів, які брали участь у дослідженні, не спостерігалось позитивного клінічного ефекту при одночасному застосуванні інгібіторів ФДЕ5 з ріоцигуатом. Протипоказане одночасне застосування ріоцигуату з інгібіторами ФДЕ5, у тому числі із силденафілом (див. розділ «Протипоказання»).

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

Одночасне застосування силденафілу та блокаторів альфа-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 лікарських засобів блокатор альфа-адренорецепторів доксазозин (4 мг та 8 мг) та силденафіл (25 мг, 50 мг та 100 мг) застосовувалися одночасно пацієнтам із доброякісною гіперплазією передміхурової залози, стабілізація стану яких була досягнута при застосуванні доксазозину. У цих популяціях спостерігалось середнє додаткове зниження артеріального тиску у положенні лежачи на 7/7 мм рт. ст., 9/5 мм рт. ст. та 8/4 мм рт. ст. та середнє зниження артеріального тиску у положенні стоячи на 6/6 мм рт. ст., 11/4 мм рт. ст., 4/5 мм рт. ст. відповідно. При одночасному застосуванні силденафілу та доксазозину пацієнтам, стабілізація стану яких була досягнута при застосуванні доксазозину, іноді повідомлялося про розвиток симптоматичної ортостатичної гіпотензії. У цих повідомленнях йшлося про випадки запаморочення та стан перед непритомністю, 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 середніх максимальних рівнях 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 бета-адренорецепторів, інгібітори АПФ, антагоністи ангіотензину II, антигіпертензивні лікарські засоби (судинорозширювальні та центральної дії), блокатори адренергічних нейронів, блокатори кальцієвих каналів та блокатори альфа-адренорецепторів. У спеціальному дослідженні взаємодії при одночасному застосуванні силденафілу (100 мг) та амлодипіну пацієнтам 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 виявляє судинорозширювальний ефект, що проявляється легким та короточасним

зниженням артеріального тиску (див. розділ «Фармакодинаміка»). До призначення силденафілу лікар повинен ретельно зважити, чи може такий ефект чинити несприятливий вплив 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 кардіоміопатія) або пацієнти з рідкісним синдромом мультисистемної атрофії, одним із проявів якої є тяжке порушення регуляції артеріального тиску з боку вегетативної нервової системи.

Максігра 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 Максігра. У більшості пацієнтів, але не у всіх, існували фактори ризику серцево-судинних захворювань. Багато таких побічних реакцій спостерігалось під час або одразу після статевого акту і лише кілька трапилося невдовзі після застосування препарату Максігра без сексуальної активності. Тому неможливо визначити, чи пов'язаний розвиток таких побічних реакцій безпосередньо із факторами ризику, чи їх розвиток зумовлений іншими чинниками.

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

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

Одночасне застосування з іншими інгібіторами ФДЕ5 або іншими препаратами для лікування еректильної дисфункції. Безпека та ефективність одночасного застосування силденафілу з іншими інгібіторами ФДЕ5 або іншими препаратами для лікування гіпертензії легеневої артерії, які містять силденафіл (наприклад, Реваціо), чи з іншими препаратами для лікування еректильної дисфункції не вивчалися, тому застосування таких комбінацій не рекомендується.

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

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

Одночасне застосування з блокаторами альфа-адренорецепторів. Пацієнтам, які застосовують блокатори альфа-адренорецепторів, застосовувати силденафіл слід з обережністю, оскільки така комбінація може призвести до симптоматичної гіпотензії у деяких схильних до цього пацієнтів. Симптоматична гіпотензія зазвичай виникає протягом 4 годин після застосування силденафілу. З метою мінімізації ризику розвитку ортостатичної гіпотензії терапію силденафілом можна розпочинати лише у гемодинамічно стабільних пацієнтів, які застосовують блокатори альфа-адренорецепторів. Рекомендована початкова доза таким пацієнтам становить 25 мг силденафілу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Крім того, слід проінформувати пацієнтів, як діяти у разі появи симптомів ортостатичної гіпотензії.

Вплив на кровотечі. Дослідження тромбоцитів людини продемонстрували, що *in vitro*

силденафіл потенціює антиагрегаційні ефекти натрію нітропрусиду. Немає жодної інформації щодо безпеки застосування силденафілу пацієнтам із порушеннями згортання крові або гострою пептичною виразкою. Таким чином, застосування силденафілу пацієнтам цієї групи можливе лише після ретельної оцінки співвідношення користі та ризиків.

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

Втрата слуху. Лікарям слід порадити пацієнтам припинити застосування інгібіторів ФДЕ5, включаючи препарат Максигра, 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 ФДЕ5, включаючи препарат Максигра. Визначити, чи ці явища прямо пов'язані із застосуванням інгібіторів ФДЕ5 чи з іншими факторами неможливо.

Одночасне застосування з гіпотензивними препаратами. Максигра 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. та діастолічного на 7 мм рт. ст.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат Максигра 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 клінічних дослідженнях застосування силденафілу повідомлялося про випадки запаморочення та порушення з боку органів зору, перед тим, як сідати за кермо транспортного засобу або працювати з іншими механізмами, пацієнтам необхідно з'ясувати, якою є їхня індивідуальна реакція на застосування препарату Максигра.

Спосіб застосування та дози.

Препарат застосовують перорально.

Для ефективної дії препарату Максигра потрібне сексуальне збудження.

Дорослі.

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

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

Пацієнти літнього віку.

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

Пацієнти з нирковою недостатністю.

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

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

100 мг.

Пацієнти з печінковою недостатністю.

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

Пацієнти, які застосовують інші лікарські засоби (наприклад, кетоконазол, еритроміцин, циметидин, ритонавір).

Рекомендована початкова доза препарату пацієнтам, які застосовують інгібітори СYP3A4, за винятком ритонавіру, застосування якого разом із силденафілом не рекомендується, становить 25 мг* (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

З метою мінімізації ризику розвитку ортостатичної гіпотензії стан пацієнтів, які застосовують блокатори альфа-адренорецепторів, повинен бути стабілізований до початку застосування силденафілу. Рекомендована початкова доза силденафілу становить 25 мг* (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

* Застосовувати у відповідному дозуванні або лікарській формі.

Діти.

Препарат Максигра не показаний для застосування особами віком до 18 років.

Передозування.

У клінічних дослідженнях 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.

Усі клінічно значущі побічні реакції, що спостерігалися у клінічних дослідженнях частіше, ніж при застосуванні плацебо, наведено нижче відповідно до класифікації «Система–орган–клас» та частоти: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (≥ 100 та $< 1/10$), нечасто (≥ 1000 та $< 1/100$) та рідко (≥ 10000 та $< 1/1000$). Крім того, частота клінічно значущих побічних реакцій, про які повідомлялося у рамках постмаркетингового досвіду, визначена як невідома.

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

Інфекційні та інвазивні захворювання.

Нечасто: риніт.

З боку імунної системи.

Нечасто: підвищена чутливість.

З боку нервової системи.

Дуже часто: головний біль.

Часто: запаморочення.

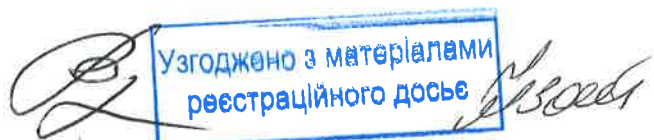
Нечасто: сонливість, гіпестезія.

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

З боку органів зору.

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

Нечасто: розлади слюзовиділення***, біль в очах, фотофобія, фотопсія, гіперемія очей, яскравість зору, кон'юнктивіт.

 Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосьє

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 склоподібного тіла, порушення з боку райдужної оболонки, мідріаз, поява сяючих кругів навколо джерела світла (гало) у полі зору, набряк очей, припухлість очей, порушення з боку очей, гіперемія кон'юнктиви, подразнення очей, аномальні відчуття в очах, набряк повік, знебарвлення склери.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату.

Нечасто: запаморочення, дзвін у вухах.

Рідко: глухота.

З боку серця.

Нечасто: тахікардія, посилене серцебиття.

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

З боку судин.

Часто: припливи крові до обличчя, припливи жару.

Нечасто: артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія.

Розлади з боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння.

Часто: закладеність носа.

Нечасто: носова кровотеча, закладеність придаткових пазух носа.

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

З боку шлунково-кишкового тракту.

Часто: нудота, диспепсія.

Нечасто: гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, блювання, біль у верхній частині живота, сухість у роті.

Рідко: гіпестезія ротової порожнини.

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, хроматопсія, ціанопсія, еритропсія, ксантопсія.

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

Нижчезазначені явища спостерігалися у < 2 % пацієнтів у процесі контрольованих клінічних досліджень; причинний взаємозв'язок не визначений. Повідомлення включали явища, що мали вірогідний зв'язок із застосуванням препарату. Явища, які не були зазначені, були легкими та повідомлення були дуже неточними, щоб мати значення.

Загальні. Набряк обличчя, реакції фоточутливості, шок, астенія, біль, раптове падіння, біль у животі, раптове пошкодження.

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



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



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, ексфолюативний дерматит.

Специфічні відчуття: раптове зниження чи 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 застосування після виходу на ринок. Після виходу препарату на ринок були ідентифіковані нижчезазначені побічні реакції. Оскільки про такі реакції повідомляють добровільно та повідомлення надходять від невідомої кількості пацієнтів, 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 внутрішньоцеребральну кровотечу та легенеvu кровотечу, що були пов'язані у часі із застосуванням силденафілу. Більшість пацієнтів, але не всі, мали існуючі фактори серцево-судинного ризику. Повідомлялося, що багато з цих явищ виникли під час або відразу після сексуальної активності та декілька явищ виникли відразу під час застосування силденафілу без сексуальної активності. Інші явища виникли протягом декількох годин чи днів після застосування силденафілу та сексуальної активності. Неможливо встановити, чи мають ці явища прямий зв'язок із застосуванням препарату, із сексуальною активністю, з наявними факторами ризику чи з комбінацією цих факторів, чи з іншими факторами.

Кровоносна та лімфатична системи. Вазооклюзивний криз. У невеликому завчасно припиненому дослідженні застосування силденафілу пацієнтам із 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 препарат Максигра 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 слуху. У багатьох випадках інформація щодо подальшого медичного спостереження відсутня. Визначити, чи ці явища прямо пов'язані із застосуванням препарату Максигра, з наявними факторами ризику втрати слуху, з комбінацією цих факторів чи з іншими факторами, неможливо.

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

Після виходу препарату на ринок рідко повідомлялося про випадки неартеріальної передньої ішемічної невропатії зорового нерва, що є причиною зниження зору, включаючи постійну

втрату зору, які були пов'язані у часі із застосуванням інгібіторів ФДЕ5, включаючи силденафіл. 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) такі: низьке співвідношення діаметра екскавації та диска зорового нерва (застійний диск зорового нерва), вік більше ніж 50 років, артеріальна гіпертензія, захворювання коронарних артерій, гіперліпідемія та паління. Неможливо визначити, чи ці явища прямо пов'язані із застосуванням інгібіторів ФДЕ5 чи з наявними анатомічними або судинними факторами ризику, чи з комбінацією цих всіх факторів, чи з іншими факторами.

Звітування про підозрювані побічні реакції. Звітування про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити безперервний моніторинг співвідношення 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. 4 роки.

Умови зберігання.

Не потребує спеціальних умов зберігання.

Зберігати у місцях, недоступних для дітей.

Упаковка.

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

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник/заявник.

Фармацевтичний завод „ПОЛЬФАРМА” С.А./

Pharmaceutical Works “POLPHARMA” S.A.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

вул. Пельплиньска 19, 83-200, Старогард Гданьски, Польща/

19, Pelplinska Str., 83-200 Starogard Gdanski, Poland.

Дата останнього перегляду.



ТЕКСТ УЗГОДЖЕНО

ТАНАСОВА З.М.

ДАТА: 28. 12. 2022

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє