

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
*до 03.2019 № 608*  
**Ресстраційне посвідчення**  
*UA/17316/02/01*

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**СИЛДЕНАФІЛ МАКЛЕОДС**  
**(SILDENAFIL MACLEODS)**

**Склад:**

*діюча речовина:* 1 таблетка містить 28,09 мг силденафілу цитрату, що еквівалентно 20 мг силденафілу;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, кальцію фосфат, дигідрат, натрію кроскармелоза, гіпромелоза, магнію стеарат, покриття Instacoat Universal White A05G10289: гіпромелоза, триацетин, титану діоксид (E 171).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки круглої форми, вкриті плівковою оболонкою, від білого до майже білого кольору з маркуванням С і 89 на одній стороні і гладкі з іншої сторони.

**Фармакотерапевтична група.**

Засоби, що застосовуються при еректильній дисфункції.

Код АТХ G04B E03.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакокінетика.*

Силденафіл є потужним і селективним інгібітором специфічної фосфодіестерази типу 5 (ФДЕ5) циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) - ферменту, що відповідає за розпад цГМФ. Окрім наявності цього ферменту в печеристих тілах статевого члена, ФДЕ5 також присутня у легеневій судинній системі. Таким чином, силденафіл підвищує вміст цГМФ у гладком'язових клітинах легеневих судин, що призводить до їх розслаблення. У пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією це може призвести до вазодилатації легеневого судинного русла і, меншою мірою, до розширення судин системного кровотоку.

*Фармакодинамічні ефекти.*

Дослідження *in vitro* продемонстрували, що силденафіл є селективним до ФДЕ5. Його вплив є більш потужним саме на ФДЕ5, ніж на інші відомі фосфодіестерази. Його селективність у 10 разів вища, ніж до ФДЕ6, що бере участь у процесах фотоперетворення у сітківці, а також – у 80 разів вища, ніж до ФДЕ1, і у 700 разів вища, ніж до ФДЕ2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 і 11. Зокрема, силденафіл має більш ніж у 4000 разів вищу селективність до ФДЕ5, ніж до ФДЕ3, цАМФ-специфічної ізоформи фосфодіестерази, що задіяна в регуляції серцевої скоротливості.

Силденафіл спричинює легке і минуле зниження системного артеріального тиску, що у більшості випадків не має клінічних проявів. Після тривалого застосування дози 80 мг 3 рази на добу пацієнтами із системною гіпертензією середнє зниження рівня систолічного

і діастолічного артеріального тиску порівняно з вихідними показниками становило 9,4 мм рт. ст. та 9,1 мм рт. ст. відповідно. Після тривалого застосування дози 80 мг 3 рази на добу пацієнтами із легеневою артеріальною гіпертензією спостерігалось менш виражене зниження артеріального тиску (зниження як систолічного, так і діастолічного тиску на 2 мм рт. ст.). При застосуванні рекомендованої дози 20 мг 3 рази на добу не спостерігалось зниження ні систолічного, ні діастолічного тиску.

Разове застосування силденафілу у дозі до 100 мг перорально у здорових добровольців не призводило до клінічно значущого впливу на показники ЕКГ. Після тривалого застосування у дозі 80 мг 3 рази на добу у пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією не спостерігалось клінічно значущого впливу на показники ЕКГ.

У ході дослідження гемодинамічних ефектів разової дози 100 мг силденафілу перорально у 14 пацієнтів із тяжкою ішемічною хворобою серця (> 70 % стенозу принаймні однієї коронарної артерії) середні значення систолічного і діастолічного артеріального тиску у стані спокою знизилися на 7 % і 6 % відповідно порівняно з вихідними значеннями. Середній легеневий систолічний артеріальний тиск знизився на 9 %. Силденафіл не впливав на серцевий викид і не погіршував кровотік по стенозованих коронарних артеріях.

У декількох пацієнтів, які проходили 100-відтінковий тест Фарнsworthа - Манселла, через 1 годину після прийому дози у 100 мг були виявлені легкі та мінущі відмінності в розпізнаванні кольорів (синій/зелений). Через 2 години такі ефекти не спостерігалися. Можливо, механізм цієї зміни у розпізнаванні кольорів пов'язаний із пригніченням ФДЕБ, яка бере участь у фотоперетворювальному каскаді реакцій у сітківці. Силденафіл не впливав на гостроту зору або контрастну чутливість. У ході невеликого плацебо-контрольованого дослідження серед пацієнтів із документально підтвердженою ранньою віковою макулярною дегенерацією (n = 9) силденафіл (разова доза 100 мг) не продемонстрував жодних значних змін у результатах проведених досліджень зору (гострота зору, сітка Амслера, моделювання розпізнавання кольорів світлофора, периметр Хамфрі і фотострес).

#### Клінічна ефективність та безпека.

*Ефективність у дорослих пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією.* Було проведено рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження за участю 278 пацієнтів із первинною легеневою гіпертензією, легеневою артеріальною гіпертензією, асоційованою із захворюванням сполучної тканини і легеневою артеріальною гіпертензією після хірургічного усунення вроджених вад серця. Пацієнти були рандомізовані в одну з 4 груп застосування плацебо, силденафілу 20 мг, 40 мг або 80 мг 3 рази на добу. З 278 рандомізованих пацієнтів 277 отримали щонайменше одну дозу досліджуваного лікарського засобу. Досліджувана популяція включала 68 (25 %) чоловіків і 209 (75 %) жінок; середній вік пацієнтів становив 49 років (діапазон 18-81 рік); вихідна дистанція тесту з 6-хвилинною ходьбою становила від 100 до 450 м включно (в середньому 344 м). У 175 (63 %) включених у дослідження пацієнтів була діагностована первинна легенева гіпертензія, у 84 (30 %) — легенева артеріальна гіпертензія, асоційована із захворюванням сполучної тканини, і у 18 (7 %) — легенева артеріальна гіпертензія після хірургічного усунення вроджених вад серця. Більшість пацієнтів відносилися до II (107/277, 39 %) або III (160/277, 58 %) функціонального класу за класифікацією ВООЗ із середньою вихідною дистанцією тесту з 6-хвилинною ходьбою 378 і 326 м відповідно; менша частина пацієнтів початково відносилися до I (1/277, 0,4 %) або IV (9/277, 3 %) класу. Пацієнти з фракцією викиду лівого шлуночка < 45 % або з фракцією укорочення лівого шлуночка < 0,2 не досліджувалися.

Силденафіл (або плацебо) був доданий до основної терапії пацієнтів, що могла включати комбінацію з антикоагулянтів, дигоксину, блокаторів кальцієвих каналів, діуретиків або кисню. Застосування простацикліну, аналогів простацикліну і антагоністів рецепторів ендотеліну як додаткової терапії так і аргінінових добавок під час дослідження не

дозволялося. Пацієнти, у яких попередня терапія босентаном була неефективною, були виключені з дослідження.

Первинною кінцевою точкою була зміна дистанції, пройденої за 6 хвилин, на 12 тижні порівняно з початковим результатом. Статистично достовірне збільшення дистанції, пройденої за 6 хвилин, спостерігалось при застосуванні усіх доз силденафілу порівняно із застосуванням плацебо. Скориговане на основі плацебо збільшення дистанції 6-хвилинної ходьби становило 45 м ( $p < 0,0001$ ), 46 м ( $p < 0,0001$ ) і 50 м ( $p < 0,0001$ ) для силденафілу у дозах 20 мг, 40 мг і 80 мг тричі на добу відповідно. Значущої різниці сили дії силденафілу залежно від величини дози не спостерігалось. У пацієнтів, у яких початкова дистанція, пройдена за 6 хвилин, становила  $< 325$  м, покращена ефективність спостерігалася за більш високих доз (покращення, скориговане щодо плацебо, становило 58 м, 65 м і 87 м для доз 20 мг, 40 мг і 80 мг тричі на добу відповідно).

При аналізі за функціональними класами ВООЗ статистично достовірне збільшення пройденої за 6 хвилин дистанції спостерігалось при застосуванні дози 20 мг. Для II і III класів пройдена дистанція, скоригована на основі плацебо, збільшилася на 49 м ( $p = 0,0007$ ) і 45 м ( $p = 0,0031$ ) відповідно порівняно з плацебо.

Збільшення пройденої дистанції було очевидним після 4 тижнів лікування, і цей ефект зберігався на 8 і 12 тижнях. У цілому результати були співставними у підгрупах згідно з етіологією (первинна або асоційована з захворюванням сполучної тканини легенева артеріальна гіпертензія), функціональним класом ВООЗ, статтю, расою, місцем проживання, середнім тиском у легеневій артерії та індексом легеневого судинного опору. У пацієнтів із усіх груп застосування силденафілу було досягнуто статистично значуще зниження середнього тиску в легеневій артерії і легеневого судинного опору порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо. Ефект від лікування, скоригований відносно плацебо, щодо середнього тиску в легеневій артерії становив  $-2,7$  мм рт. ст. ( $p = 0,04$ ),  $3,0$  мм рт. ст. ( $p = 0,01$ ) і  $5,1$  мм рт. ст. ( $p < 0,0001$ ) для силденафілу в дозах 20 мг, 40 мг і 80 мг тричі на добу, відповідно. Ефект від лікування, скоригований відносно плацебо, щодо легеневого судинного опору становив  $178$  дин. $\cdot$ с/см<sup>5</sup> ( $p = 0,0051$ ),  $195$  дин. $\cdot$ с/см<sup>5</sup> ( $p = 0,0017$ ) і  $320$  дин. $\cdot$ с/см<sup>5</sup> ( $p < 0,0001$ ) для силденафілу в дозах 20 мг, 40 мг і 80 мг тричі на добу відповідно. Процентне зниження легеневого судинного опору через 12 тижнів для силденафілу в дозах 20 мг, 40 мг і 80 мг тричі на добу (11,2 %, 12,9 %, 23,3 %) було пропорційно більшим, ніж зниження системного судинного опору (7,2 %, 5,9 %, 14,4 %). Вплив силденафілу на летальність невідомий.

Покращення щонайменше на 1 функціональний клас ВООЗ через 12 тижнів спостерігалось в більшого відсотка пацієнтів із усіх груп застосування силденафілу (а саме в 28 %, 36 % і 42 % пацієнтів, які отримували силденафіл у дозі 20 мг, 40 мг і 80 мг тричі на добу, відповідно) порівняно з плацебо (7 %). Співвідношення шансів становило 2,92 ( $p = 0,0087$ ), 4,32 ( $p = 0,0004$ ) і 5,75 ( $p < 0,0001$ ) відповідно.

*Дані щодо довгострокового виживання у пацієнтів, які раніше не отримували лікування.*

Пацієнти, які брали участь у базовому дослідженні, відповідали вимогам участі у довгостроковому відкритому розширеному дослідженні. Протягом трьох років 87 % пацієнтів отримували дозу 80 мг тричі на добу. Загалом у базовому дослідженні силденафіл отримували 207 пацієнтів; статус їх довгострокового виживання оцінювався щонайменше протягом 3 років. У цій популяції показники одно-, дво- та трирічного виживання оцінювалися за методом Каплана - Мейера та становили відповідно 96 %, 91 % і 82 %. Одно-, дво- та трирічне виживання у пацієнтів із II функціональним класом за класифікацією ВООЗ на початку дослідження становило відповідно 99 %, 91 % і 84 %, а у пацієнтів із III функціональним класом за класифікацією ВООЗ ці показники на початку дослідження становили відповідно 94 %, 90 % і 81 %.

*Ефективність застосування препарату дорослим пацієнтам із легеневою артеріальною гіпертензією (у комбінації з енопростенолом).* Було проведено рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження за участю 267 пацієнтів із легеневою

артеріальною гіпертензією, стан яких був стабілізований за допомогою внутрішньовенного введення епопростенолу. У дослідженні брали участь пацієнти з такими формами легеневої артеріальної гіпертензії, як первинна легенева артеріальна гіпертензія (212/267, 79 %) та легенева артеріальна гіпертензія, асоційована із захворюваннями сполучної тканини (55/267, 21 %). На вихідному рівні більшість пацієнтів мали II функціональний клас за класифікацією ВООЗ (68/267, 26 %) або III клас (175/267, 66 %), менша кількість пацієнтів мали I клас (3/267, 1 %) або IV клас (16/267, 6 %); для декількох пацієнтів (5/267, 2 %) функціональний клас був невідомий. Пацієнти були рандомізовані до групи застосування силденафілу або плацебо (з фіксованим підбором дози, починаючи з 20 мг до 40 мг та потім до 80 мг 3 рази на добу відповідно до переносимості) у комбінації з внутрішньовенним застосуванням епопростенолу.

Первинною кінцевою точкою була зміна дистанції, пройденої за 6 хвилин, на 16 тижні порівняно з вихідним результатом. У групах пацієнтів, які застосовували силденафіл, спостерігалось статистично достовірне збільшення дистанції, пройденої за 6 хвилин, порівняно із плацебо. Було відзначено середнє скориговане на основі плацебо збільшення дистанції ходьби на 26 м на користь силденафілу (95 % ДІ: 10,8; 41,2) ( $p = 0,0009$ ).

У пацієнтів із вихідною дистанцією  $\geq 325$  м ефект від лікування становив 38,4 м на користь силденафілу; у пацієнтів з вихідною дистанцією ходьби  $< 325$  м ефект від лікування становив 2,3 м на користь плацебо. У пацієнтів із первинною легеневою артеріальною гіпертензією ефект від лікування становив 31,1 м порівняно з 7,7 м у пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією, асоційованою із захворюванням сполучної тканини. Різниця між результатами в цих підгрупах, виділених при рандомізації, могла виникнути випадково, зважаючи на обмежений обсяг вибірки.

Пацієнти, які застосовували силденафіл, досягли статистично достовірного зниження середнього тиску в легеневій артерії порівняно з пацієнтами, які застосовували плацебо. Був відмічений середній скоригований на основі плацебо ефект від лікування, що дорівнював -3,9 мм рт. ст., на користь силденафілу (95% ДІ: -5,7; -2,1) ( $p = 0,00003$ ). Час до початку клінічного погіршення, що був вторинною кінцевою точкою, визначався як час від рандомізації пацієнтів до появи першого випадку клінічного погіршення (летальний наслідок, трансплантація легень, початок терапії босентаном або клінічне погіршення, що вимагало змін терапії епопростенолом). Застосування силденафілу значно затримувало час до клінічного погіршення легеневої артеріальної гіпертензії порівняно з плацебо ( $p = 0,0074$ ). У групі плацебо випадки клінічного погіршення спостерігалися у 23 пацієнтів (17,6 %) порівняно з 8 пацієнтами у групі силденафілу (6 %).

*Дані щодо довгострокового виживання у дослідженні застосування епопростенолу.* Пацієнти, яких було залучено до участі в дослідженні з застосуванням додаткової терапії епопростенолом, відповідали критеріям включення в довгострокове відкрите продовжене дослідження. Протягом 3 років 68 % пацієнтів отримували дозу 80 мг тричі на добу. У рамках початкового дослідження лікування силденафілом отримували усього 134 пацієнта; їхню довгострокову виживаність оцінювали щонайменше протягом 3 років. У цій популяції результати оцінки виживаності через 1, 2 і 3 роки за методом Каплана - Мейєра становили 92 %, 81 % і 74 %, відповідно.

*Ефективність і безпека застосування препарату дорослим пацієнтам із легеневою артеріальною гіпертензією (у комбінації з босентаном).* Проведене рандомізоване подвійне сліпе плацебо контрольоване дослідження за участю 103 клінічно стабільних пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією (II-III функціональні класи за класифікацією ВООЗ), які отримували терапію босентаном щонайменше протягом 3 місяців. Пацієнти мали первинну легеневу артеріальну гіпертензію та легеневу артеріальну гіпертензію, асоційовану із захворюванням сполучної тканини. Пацієнти були рандомізовані в групу застосування силденафілу (20 мг 3 рази на добу) у комбінації з босентаном (62,5-125 мг 2 рази на добу) або в групу застосування плацебо. Первинна кінцева точка була визначена як зміна дистанції, пройденої за 6 хвилин, на 12 тижні

порівняно з початковим результатом. Одержані результати свідчать про відсутність суттєвої різниці в середніх показниках зміни дистанції, пройденої за 6 хвилин, на 12 тижні порівняно з початковим результатом у групах силденафілу (20 мг 3 рази на добу) та плацебо (13,62 м (95 % ДІ: від -3,89 до 31,12) і 14,08 м (95 % ДІ: від -1,78 до 29,95) відповідно.

У пацієнтів з первинною легеневою артеріальною гіпертензією та у пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією, асоційованою із захворюванням сполучної тканини, була виявлена різниця у показниках дистанції, пройденої за 6 хвилин. У пацієнтів з первинною легеневою артеріальною гіпертензією (67 пацієнтів) середні показники зміни дистанції, пройденої за 6 хвилин, порівняно з початковим результатом становили 26,39 м (95 % ДІ: 10,7-42,08) та 11,84 м (95 % ДІ: від -8,83 до 32,52) у групах силденафілу та плацебо відповідно. Разом з тим, у пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією, асоційованою із захворюванням сполучної тканини (36 пацієнтів), середні показники зміни порівняно з початковим результатом становили — 18,32 м (95 % ДІ: від -65,66 до 29,02) та 17,50 м (95 % ДІ: від -9,41 до 44,41) у групах силденафілу та плацебо відповідно.

У цілому, побічні реакції були загалом подібними у двох групах лікування (силденафіл у комбінації з босентаном та монотерапія босентаном) та співставними з відомим профілем безпеки при застосуванні силденафілу як монотерапії (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### *Фармакокінетика.*

**Всмоктування.** Силденафіл швидко всмоктується. Максимальна концентрація препарату у плазмі крові досягається у межах від 30 до 120 хвилин (у середньому 60 хвилин) від моменту перорального застосування препарату натще. Середня абсолютна біодоступність при пероральному застосуванні становить 41 % (діапазон – 25-63 %). Після перорального застосування силденафілу у діапазоні доз від 20 до 40 мг 3 рази на добу перорально AUC і  $C_{max}$  підвищуються пропорційно дозі. Після застосування дози 80 мг 3 рази на добу перорально спостерігається підвищення концентрації силденафілу у плазмі крові, що є більшим за пропорційне. У пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією біодоступність силденафілу після застосування у дозі 80 мг 3 рази на добу є в середньому на 43 % (90 % ДІ: 27-60 %) вищою порівняно з нижчими дозами.

При застосуванні силденафілу під час прийому їжі швидкість всмоктування уповільнюється із середньою затримкою  $T_{max}$  60 хвилин та середнім зниженням  $C_{max}$  29 %, хоча ступінь абсорбції суттєво не змінюється (AUC знижується на 11 %).

**Розподіл.** Середній рівноважний об'єм розподілу силденафілу становить 105 л, що вказує на його розподіл у тканинах. Після перорального застосування силденафілу у дозі 20 мг 3 рази на добу середня максимальна загальна концентрація силденафілу у плазмі крові у рівноважному стані становить близько 113 нг/мл. Силденафіл та його основний циркулюючий N-десметил метаболіт приблизно на 96 % зв'язуються з білками плазми. Зв'язування з білками не залежить від загальної концентрації препарату.

**Біотрансформація.** Силденафіл метаболізується переважно печінковими мікросомальними ізоферментами CYP3A4 (основний шлях) та CYP2C9 (другорядний шлях). Основний циркулюючий метаболіт є результатом N-деметилування силденафілу. Цей метаболіт, подібно до силденафілу, має селективність до фосфодіестерази, а його активність *in vitro* щодо ФДЕ5 становить приблизно 50 % активності лікарського засобу. N-десметил метаболіт далі метаболізується з періодом напіввиведення близько 4 годин. У пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією концентрація N-десметил метаболіту у плазмі крові становить приблизно 72 % від концентрації силденафілу після застосування дози 20 мг 3 рази на добу (фармакологічна дія метаболіту становила 36 % такої для силденафілу). Подальший вплив на ефективність невідомий.

**Елімінація.** Загальний кліренс силденафілу становить 41 л/годину з термінальним періодом напіввиведення 3-5 годин. Після перорального або внутрішньовенного введення силденафіл виводиться у вигляді метаболітів переважно з фекаліями (близько 80 % введеної

пероральної дози) і у меншій кількості – з сечею (приблизно 13 % введеної пероральної дози).

#### Фармакокінетика у особливих груп пацієнтів.

*Пацієнти літнього віку.* Здорові добровольці літнього віку (65 років і старші) мали знижений кліренс силденафілу, що призводило до підвищення на 90 % концентрації силденафілу та активного N-десметил метаболіту у плазмі крові порівняно з аналогічними показниками у молодших здорових добровольців (віком 18-45 років). У зв'язку з віковими відмінностями у зв'язуванні з білками плазми крові відповідне підвищення концентрації вільного силденафілу у плазмі крові становить приблизно 40 %.

*Ниркова недостатність.* У добровольців із легкою або помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 30-80 мл/хв) після застосування разової пероральної дози 50 мг силденафілу фармакокінетика останнього не змінювалася. У добровольців із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <30 мл/хв) кліренс силденафілу був знижений, що призвело до середнього збільшення AUC і  $C_{max}$  на 100 % і 88 % відповідно порівняно з аналогічними показниками у добровольців тієї ж вікової категорії без ниркової недостатності. Крім того, у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю значення AUC і  $C_{max}$  N-десметил метаболіту були значуще підвищеними на 200 % і 79 % відповідно порівняно з такими показниками у пацієнтів з нормальною функцією нирок.

*Печінкова недостатність.* У добровольців з легким та помірним цирозом печінки (клас А і В за класифікацією Чайлда - П'ю) кліренс силденафілу був зменшений, що призвело до збільшення AUC (85 %) і  $C_{max}$  (47 %) порівняно з аналогічними показниками у добровольців тієї ж вікової категорії без печінкової недостатності. Крім того, у пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю значення AUC і  $C_{max}$  N-десметил метаболіту були значуще підвищені до 154 % і 87 % відповідно, порівняно з такими показниками у пацієнтів з нормальною функцією печінки.

Фармакокінетика силденафілу у пацієнтів із тяжким порушенням функції печінки не досліджувалася.

#### Фармакокінетика у популяціях.

У пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією при застосуванні препарату у досліджуваному діапазоні доз 20-80 мг 3 рази на добу середні рівноважні концентрації були на 20-50 % вищими, ніж у здорових добровольців. Спостерігалось також зростання рівнів  $C_{min}$  у 2 рази, порівняно з такими у здорових добровольців. Ці дані свідчать про нижчий кліренс та/або вищу біодоступність силденафілу при пероральному застосуванні пацієнтами з легеневою артеріальною гіпертензією, ніж у здорових добровольців.

*Діти.* Аналіз фармакокінетичного профілю силденафілу у пацієнтів, які брали участь у клінічних дослідженнях, продемонстрував, що експозиція лікарського засобу у дітей залежить від маси тіла. Період напіврозпаду силденафілу у плазмі крові становив приблизно 4,2 години при масі тіла 10-70 кг та не демонстрував будь-яких відмінностей, що могли б бути клінічно значущими.  $C_{max}$  після разового застосування 20 мг силденафілу перорально становила 49,104 та 165 нг/мл для пацієнтів із масою тіла 70, 20 та 10 кг відповідно.  $C_{max}$  після разового застосування 10 мг силденафілу перорально становила 24, 53 та 85 нг/мл для пацієнтів із масою тіла 70, 20 та 10 кг відповідно.  $T_{max}$  становив приблизно 1 годину та практично не залежав від маси тіла.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

*Дорослі.* Лікування пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією II і III функціонального класу за класифікацією ВООЗ з метою покращення толерантності до фізичного навантаження. Була продемонстрована ефективність препарату при лікуванні первинної легеневої гіпертензії та легеневої гіпертензії, асоційованої із захворюванням сполучної тканини.

### **Протипоказання.**

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу препарату.
- Одночасне застосування з донорами оксиду азоту (наприклад амлінітрином) або з нітратами у будь-якій формі через гіпотензивну дію нітратів (див. розділ «Фармакодинаміка»).
- 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»).
- Одночасне застосування з найбільш потужними інгібіторами СYP3A4 (наприклад кетоконазолом, ітраконазолом, ритонавіром) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Втрата зору на одне око внаслідок неартеріальної передньої ішемічної невропатії зорового нерва незалежно від того, пов'язана ця патологія з попереднім застосуванням інгібіторів ФДЕ5, чи ні (див. розділ «Особливості застосування»).
- Захворювання, наведені нижче, оскільки безпека силденафілу не досліджувалася у пацієнтів із такими захворюваннями:
  - тяжка печінкова недостатність;
  - нещодавно перенесений інсульт або інфаркт міокарда;
  - тяжка артеріальна гіпотензія (артеріальний тиск < 90/50 мм рт. ст.) на початку лікування.

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

#### **Вплив інших лікарських засобів на силденафіл.**

*Дослідження in vitro.* Метаболізм силденафілу опосередкований головним чином такими ізоформами цитохрому P450 (CYP), як 3A4 (основний шлях) та 2C9 (другорядний шлях). Тому інгібітори цих ізоферментів можуть зменшити кліренс силденафілу, а індуктори – збільшити його (див. рекомендації щодо дозування у розділах «Спосіб застосування та дози» та «Протипоказання»).

*Дослідження in vivo.* Була проведена оцінка одночасного застосування силденафілу перорально та епопростенолу внутрішньовенно (див. розділ «Побічні реакції» та «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка»).

Ефективність та безпека одночасного застосування силденафілу та інших засобів для лікування легеневої артеріальної гіпертензії (наприклад амбрисентану, ілопросту) не досліджувалися у ході контрольованих клінічних випробувань. Тому застосовувати ці препарати одночасно слід з обережністю.

Безпека і ефективність одночасного застосування силденафілу з іншими інгібіторами ФДЕ5 не досліджувалися у пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією (див. розділ «Особливості застосування»).

Результати популяційного фармакокінетичного аналізу даних, отриманих у ході клінічних досліджень легеневої артеріальної гіпертензії, свідчать про зниження кліренсу силденафілу та/або підвищення його біодоступності при пероральному застосуванні одночасно із субстратами CYP3A4 та у комбінації з субстратами CYP3A4 і блокаторами β-адренорецепторів. Застосування цих засобів було єдиним чинником, що статистично достовірно впливав на фармакокінетику силденафілу у пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією. Експозиція силденафілу у пацієнтів, які застосовують субстрати CYP3A4 та субстрати CYP3A4 плюс β-блокатори, була відповідно на 43 % і 66 % вищою порівняно з пацієнтами, які не застосовували препарати цих класів. При застосуванні дози 80 мг 3 рази на добу експозиція силденафілу була у 5 разів вищою порівняно з експозицією, що спостерігалася при застосуванні дози 20 мг 3 рази на добу. Цей діапазон концентрацій охоплює збільшення експозиції силденафілу, що спостерігалася у спеціально розроблених

дослідженнях взаємодії препарату з інгібіторами СYP3A4 (за винятком найбільш потужних інгібіторів СYP3A4, наприклад кетоконазолу, ітраконазолу, ритонавіру).

Індуктори СYP3A4 мають істотний вплив на фармакокінетику силденафілу у пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією, що було підтверджено у ході клінічного дослідження взаємодії з індуктором СYP3A4 босентаном *in vivo*.

Одночасне застосування 125 мг босентану (помірного індуктора СYP3A4, СYP2C9 та, можливо, СYP2C19) 2 рази на добу та 80 мг силденафілу 3 рази на добу (у рівноважному стані) протягом 6 днів призвело до зниження показника АUC силденафілу на 63 %. Популяційний фармакокінетичний аналіз даних клінічних досліджень застосування силденафілу дорослим пацієнтам із легеневою артеріальною гіпертензією, у тому числі 12-тижневого дослідження оцінки ефективності та безпеки перорального застосування силденафілу у дозі 20 мг 3 рази на добу додатково до терапії стабільними дозами босентану (62,5-125 мг 2 рази на добу), свідчить про зменшення експозиції силденафілу при одночасному застосуванні з босентаном, подібне до зменшення, що спостерігали у здорових добровольців (див. розділ «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

Необхідно ретельно контролювати ефективність застосування силденафілу пацієнтам, які одночасно застосовують такі потужні індуктори СYP3A4, як карбамазепін, фенітоїн, фенобарбітал, звіробій і рифампіцин.

Одночасне застосування інгібітору протеази ВІЛ ритонавіру, що є потужним інгібітором Р450, у рівноважному стані (500 мг 2 рази на добу) із силденафілом (100 мг разово) призвело до підвищення  $C_{max}$  силденафілу на 300 % (у 4 рази) та до збільшення АUC силденафілу у плазмі крові на 1000 % (у 11 разів). Через 24 години рівні силденафілу у плазмі крові все ще дорівнювали приблизно 200 нг/мл порівняно з приблизно 5 нг/мл, що спостерігалось при застосуванні тільки силденафілу. Це зумовлено вираженою дією ритонавіру на широкий діапазон субстратів Р450. На підставі цих фармакокінетичних даних одночасне застосування силденафілу та ритонавіру пацієнтам із легеневою артеріальною гіпертензією протипоказане.

Одночасне застосування інгібітору протеази ВІЛ саквінавіру, інгібітору СYP3A4, у рівноважному стані (1200 мг 3 рази на добу) із силденафілом (100 мг разово) призвело до підвищення  $C_{max}$  силденафілу на 140 % і збільшення АUC силденафілу на 210 %. Силденафіл не впливає на фармакокінетику саквінавіру. Рекомендації щодо дозування наведені в розділі «Спосіб застосування та дози».

Застосування разової дози 100 мг силденафілу разом із еритроміцином, помірним інгібітором СYP3A4, у рівноважному стані (500 мг 2 рази на добу протягом 5 днів) призвело до підвищення системної експозиції силденафілу (АUC) на 182 %. У здорових добровольців чоловічої статі не було отримано жодного підтвердження впливу азитроміцину (500 мг на добу протягом 3 днів) на АUC,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , константу швидкості елімінації або період напіввиведення силденафілу чи його головного циркулюючого метаболіту. Корекція дози не потрібна. Циметидин (800 мг), інгібітор цитохрому Р450 і неспецифічний інгібітор СYP3A4, при одночасному застосуванні із силденафілом (50 мг) у здорових добровольців спричиняв збільшення концентрації силденафілу у плазмі крові на 56 %. Корекція дози не потрібна.

Очікується, що ефекти таких найбільш потужних інгібіторів СYP3A4, як кетоконазол та ітраконазол, будуть аналогічні ефектам ритонавіру (див. розділ «Протипоказання»). Очікується, що ефекти таких інгібіторів СYP3A4, як кларитроміцин, телітроміцин і нефазодон, будуть меншими, ніж ефекти ритонавіру, та більшими, ніж ефекти інгібіторів СYP3A4, таких як саквінавір або еритроміцин. Припускають, що експозиція збільшиться у 7 разів. Тому при застосуванні інгібіторів СYP3A4 рекомендується проводити корекцію дозування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Результати популяційного фармакокінетичного аналізу серед пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією вказують на те, що одночасне застосування силденафілу та комбінації блокаторів  $\beta$ -адренорецепторів із субстратами СYP3A4 може призвести до



додаткового підвищення експозиції силденафілу порівняно з його застосуванням тільки із субстратами CYP3A4.

Грейпфрутовий сік є слабким інгібітором метаболізму CYP3A4 у стінці кишечника і може призвести до помірного підвищення рівня силденафілу у плазмі крові. Корекція дози не потрібна, але одночасне застосування грейпфрутового соку та силденафілу не рекомендується.

Разові дози антацидів (гідроксид магнію/гідроксид алюмінію) не впливають на біодоступність силденафілу.

Одночасне застосування пероральних контрацептивів (30 мкг етинілестрадіолу і 150 мкг левоноргестрелу) не впливало на фармакокінетику силденафілу.

Нікорандил є гібридним активатором калієвих каналів і нітратом. У зв'язку з наявністю нітратного компонента він має здатність до серйозної взаємодії з силденафілом (див. розділ «Протипоказання»).

Вплив силденафілу на інші лікарські засоби.

*Дослідження in vitro.* Силденафіл є слабким інгібітором таких ізоформ цитохрому P450, як ізоформи 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 і 3A4 (PK<sub>50</sub> > 150 мкМ).

Немає даних щодо взаємодії силденафілу із неспецифічними інгібіторами фосфодіестерази, такими як теофілін або дипіридамом.

*Дослідження in vivo.* При застосуванні силденафілу (50 мг) одночасно з толбутамідом (250 мг) або варфарином (40 мг), що також метаболізуються системою CYP2C9, значущих взаємодій не спостерігалось.

Силденафіл не мав суттєвого впливу на експозицію аторвастатину (AUC збільшилася на 11 %), що вказує на відсутність клінічно значущого впливу силденафілу на CYP3A4.

Взаємодії між силденафілом (100 мг разово) та аценокумаролом не спостерігалось.

Силденафіл (50 мг) не збільшує часу кровотечі, спричиненої застосуванням ацетилсаліцилової кислоти (150 мг).

Силденафіл (50 мг) не посилював гіпотензивний ефект алкоголю у здорових добровольців при середніх максимальних рівнях алкоголю в крові 80 мг/дл.

У ході дослідження серед здорових добровольців силденафіл у рівноважному стані (80 мг 3 рази на добу) призвів до збільшення AUC босентану (125 мг 2 рази на добу) на 50 %. Популяційний фармакокінетичний аналіз даних дослідження за участі дорослих пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією з базовою терапією босентаном (62,5-125 мг 2 рази на добу) свідчить про підвищення [20 % (95 % довірчий інтервал (ДІ): 9,8–30,8)] AUC босентану при одночасному застосуванні силденафілу в рівноважному стані (20 мг 3 рази на добу) з меншою магнітудою, ніж спостерігали у здорових добровольців при одночасному застосуванні 80 мг силденафілу 3 рази на добу (див. розділ «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

Під час спеціального дослідження взаємодії, у якому силденафіл (100 мг) застосовувався одночасно з амлодипіном пацієнтами з артеріальною гіпертензією, спостерігалось додаткове зниження систолічного артеріального тиску у пацієнтів, які знаходилися у положенні лежачи на спині, на 8 мм рт. ст. Відповідне додаткове зниження діастолічного артеріального тиску у положенні лежачи на спині становило 7 мм рт. ст. За величиною ці додаткові зниження артеріального тиску були аналогічні тим, що спостерігалися при застосуванні здоровими добровольцями тільки силденафілу.

У ході 3 спеціальних досліджень взаємодії лікарських засобів блокатор α-адренорецепторів доксазозин (4 мг і 8 мг) і силденафіл (25 мг, 50 мг або 100 мг) одночасно застосовувалися пацієнтами з доброякісною гіперплазією передміхурової залози, стабілізація стану яких була досягнута при лікуванні доксазозином. У цих досліджуваних групах пацієнтів спостерігали середнє додаткове зниження систолічного і діастолічного артеріального тиску у положенні лежачи на спині відповідно на 7/7 мм рт. ст., 9/5 мм рт. ст. і 8/4 мм рт. ст., і середнє додаткове зниження артеріального тиску, коли пацієнти знаходилися у положенні стоячи, відповідно на 6/6 мм рт. ст., 11/4 мм рт. ст. і 4/5 мм рт. ст. При одночасному

застосуванні силденафілу і доксазозину пацієнтам, стабілізація стану яких була досягнута при лікуванні доксазозином, іноді повідомлялося про виникнення симптоматичної ортостатичної гіпотензії. У цих повідомленнях йшлося про випадки запаморочення і переднепритомний стан, але без синкопе.

Одночасне застосування силденафілу пацієнтам, які застосовують блокатори  $\alpha$ -адренорецепторів, може призвести до симптоматичної гіпотензії у схильних до цього осіб (див. розділ «Особливості застосування»).

Силденафіл (100 мг разово) не впливає на фармакокінетичні характеристики у рівноважному стані інгібітору протеази ВІЛ саквінавіру, що є субстратом/інгібітором СУРЗА4.

Відповідно до відомого впливу на метаболізм оксиду азоту/цГМФ, силденафіл потенціював гіпотензивні ефекти нітратів, тому його одночасне застосування з донорами оксиду азоту або нітратами у будь-якій формі протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Ріоцигуат. Доклінічні дослідження продемонстрували адитивний системний ефект зниження артеріального тиску, при одночасному застосуванні інгібіторів ФДЕ5 з ріоцигуатом. Клінічні дослідження продемонстрували, що ріоцигуат посилює гіпотензивну дію інгібіторів ФДЕ5. У пацієнтів, які брали участь у дослідженні не спостерігалось позитивного клінічного ефекту від одночасного застосування інгібіторів ФДЕ5 з ріоцигуатом. Протипоказане одночасне застосування ріоцигуату з інгібіторами ФДЕ5 (у тому числі силденафілом) (див. розділ «Протипоказання»).

Силденафіл не мав клінічно значущого впливу на рівні пероральних контрацептивів (етинілестрадіол 30 мкг та левоноргестрел 150 мкг) у плазмі крові.

Діти. Дослідження взаємодії проводилися лише за участю дорослих.

### ***Особливості застосування.***

Ефективність силденафілу для пацієнтів із тяжкою легеневою артеріальною гіпертензією (IV функціональний клас) не встановлена. При погіршенні клінічного стану слід застосовувати лікарські засоби, рекомендовані для лікування захворювання тяжкого ступеня (наприклад епопростенол). Співвідношення користь-ризик силденафілу для пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією I функціонального класу не визначалося. Клінічні дослідження щодо ефективності застосування силденафілу проводили для таких форм легеневої артеріальної гіпертензії, як первинна (ідіопатична) легенева артеріальна гіпертензія та легенева артеріальна гіпертензія, асоційована із захворюванням сполучної тканини або з вродженими вадами серця. Застосування силденафілу при інших формах легеневої артеріальної гіпертензії не рекомендується.

Пігментна дистрофія сітківки. Безпека силденафілу не досліджувалася у пацієнтів із встановленими спадковими дегенеративними порушеннями сітківки, такими як пігментна дистрофія сітківки (у деяких із цих пацієнтів наявні генетичні порушення ретинальної фосфодіестерази), тому застосовувати препарат цій категорії пацієнтів не рекомендується.

Судинорозширювальна дія. Перед застосуванням силденафілу лікарі мають ретельно зважити, чи може легка або помірна судинорозширювальна дія силденафілу несприятливо вплинути на пацієнтів із певними супутніми станами, наприклад із гіпотонією, гіповолемією, тяжким порушенням відтоку крові з лівого шлуночка або вегетативною дисфункцією.

Фактори ризику розвитку серцево-судинних захворювань. У період постмаркетингового застосування силденафілу для корекції еректильної дисфункції у чоловіків повідомлялося про розвиток серйозних побічних реакцій з боку серцево-судинної системи, включаючи інфаркт міокарда, нестабільну стенокардію, раптову серцеву смерть, шлуночкову аритмію, цереброваскулярний крововилив, транзиторну ішемічну атаку, артеріальну гіпертонію та гіпотонію, які за часом збігалися із застосуванням силденафілу. Більшість пацієнтів (але не всі) вже мали фактори ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Багато побічних реакцій спостерігалися під час або одразу після статевого акту та декілька – невдовзі після

застосування силденафілу без сексуальної активності. Тому неможливо визначити, чи існує безпосередній зв'язок між зазначеними вище побічними реакціями та цими або іншими факторами.

Пріяпізм. Силденафіл слід застосовувати з обережністю пацієнтам з анатомічною деформацією статевого члена (наприклад, при викривленні статевого члена, кавернозному фіброзі або хворобі Пейроні) або пацієнтам зі станами, що сприяють розвитку пріяпізму (такими як серпоподібноклітинна анемія, множинна мієлома або лейкемія).

Після виходу препарату на ринок повідомлялося про випадки подовженої ерекції та пріяпізму. У разі, коли ерекція триває більш ніж 4 години, пацієнтам слід негайно звернутись за медичною допомогою. За відсутності негайного лікування пріяпізм може призвести до пошкодження тканин пеніса та до стійкої втрати потенції (див. розділ «Побічні реакції»).

Вазооклюзивні кризи у пацієнтів із серпоподібноклітинною анемією. Силденафіл не слід застосовувати пацієнтам із легеневою артеріальною гіпертензією, вторинною щодо серпоподібноклітинної анемії. У клінічному дослідженні випадки вазооклюзивних кризів, що потребували госпіталізації, реєструвалися частіше у пацієнтів, які застосовували силденафіл, порівняно із пацієнтами, які застосовували плацебо, що призвело до передчасного завершення цього дослідження.

Побічні реакції з боку органів зору. При застосуванні силденафілу та інших інгібіторів ФДЕ5 були отримані спонтанні повідомлення про випадки порушення зору. Надходили спонтанні повідомлення про випадки неартеріальної передньої ішемічної невротатії зорового нерва, що є рідкісним станом, та у наглядовому дослідженні їх пов'язували із застосуванням силденафілу та інших інгібіторів ФДЕ5 (див. розділ «Побічні реакції»). У разі будь-якого раптового порушення зору лікування слід негайно припинити та застосувати альтернативну терапію (див. розділ «Протипоказання»).

Блокатори  $\alpha$ -адренорецепторів. Пацієнтам, які застосовують блокатори  $\alpha$ -адренорецепторів, слід застосовувати силденафіл з обережністю, оскільки така комбінація може призвести до симптоматичної гіпотензії у деяких схильних до цього пацієнтів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). З метою мінімізації ризику розвитку ортостатичної гіпотензії терапію силденафілом можна розпочинати лише у гемодинамічно стабільних пацієнтів, які застосовують блокатори  $\alpha$ -адренорецепторів. Крім того, слід проінформувати пацієнтів, як діяти у разі появи симптомів ортостатичної гіпотензії.

Порушення згортання крові. Дослідження тромбоцитів людини продемонстрували, що *in vitro* силденафіл потенціює антиагрегаційні ефекти натрію нітропрусиду. Немає інформації щодо безпеки застосування силденафілу пацієнтами з порушеннями згортання крові або гострою пептичною виразкою. Таким чином, застосування силденафілу пацієнтами цієї групи можливе лише після ретельної оцінки співвідношення користі та ризику.

Антагоністи вітаміну К. У пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією ризик виникнення кровотечі може бути вищим у випадку, коли силденафіл починають застосовувати пацієнтам, які вже застосовують антагоністи вітаміну К, особливо це стосується пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією, асоційованою із захворюванням сполучної тканини.

Окклюзивні захворювання вен. Немає даних щодо застосування силденафілу пацієнтам з легеневою гіпертензією, спричиненою легенеvim окклюзивним захворюванням вен. У таких пацієнтів при застосуванні вазодилататорів (головним чином простацикліну) були зареєстровані випадки розвитку небезпечного для життя набряку легень. Таким чином, якщо при застосуванні силденафілу пацієнтам із легеневою гіпертензією виникають ознаки набряку легень, слід запідозрити можливість наявності асоційованого окклюзивного захворювання вен.

Непереносимість галактози. Препарат містить лактозу, тому його не слід застосовувати пацієнтам із рідкісними спадковими захворюваннями, такими як непереносимість галактози, недостатність лактази Лаппа та мальабсорбція глюкози-галактози.

Застосування силденафілу у комбінації з босentanом. Відсутні переконливі дані щодо ефективності застосування силденафілу пацієнтам, які отримують терапію босentanом.

Однотимне застосування з іншими інгібіторами ФДЕ5. Безпека та ефективність однотимного застосування силденафілу з іншими інгібіторами ФДЕ5, не вивчалися для пацієнтів з артеріальною легеневою гіпертензією. Тому застосування таких комбінацій не рекомендоване (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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

Жінки репродуктивного віку та засоби контрацепції для чоловіків та жінок. У зв'язку із відсутністю достатньої кількості інформації щодо ефектів силденафілу у вагітних жінок, застосовувати даний препарат жінкам репродуктивного віку, які можуть завагітніти, не рекомендується, окрім випадків, коли застосовуються належні засоби контрацепції.

Період вагітності. Немає даних щодо застосування силденафілу вагітним жінкам. Дослідження на тваринах не вказують на наявність безпосереднього або опосередкованого впливу препарату на перебіг вагітності та розвиток ембріона/плода. Дослідження на тваринах продемонстрували наявність токсичного впливу препарату на постнатальний розвиток.

Через відсутність достатньої кількості даних силденафіл не слід застосовувати вагітним жінкам, окрім випадків, коли існує нагальна потреба застосування препарату.

Період годування груддю. Невідомо, чи проникає силденафіл у грудне молоко, тому його не слід застосовувати у період годування груддю.

Фертильність. Базуючись на стандартних дослідженнях фертильності та згідно з даними доклінічних досліджень специфічного ризику для людини не існує.

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

Силденафіл чинить помірний вплив на здатність керувати автотранспортом чи працювати з іншими механізмами. Оскільки під час клінічних досліджень силденафілу повідомлялося про розвиток запаморочення і порушення зору, перед тим як сідати за кермо чи працювати з іншими механізмами, пацієнти мають бути проінформовані, як саме застосування силденафілу може на них вплинути.

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

Силденафіл Маклеодс призначений для перорального застосування. Таблетки слід приймати з інтервалом приблизно 6-8 годин незалежно від прийому їжі.

Розпочинати і контролювати лікування має лікар із досвідом лікування легеневої артеріальної гіпертензії. У разі клінічного погіршення під час лікування препаратом Силденафіл Маклеодс слід розглянути можливість застосування альтернативної терапії.

#### ***Дорослі.***

Рекомендована доза препарату становить 20 мг 3 рази на добу. Якщо застосування наступної дози препарату було пропущене, слід якнайшвидше прийняти наступну дозу та продовжувати застосування препарату у звичайному режимі. Не слід застосовувати подвійну дозу препарату для того, щоб компенсувати пропущену дозу.

Пацієнти, які застосовують інші лікарські засоби. Взагалі будь-яку корекцію дози слід проводити тільки після ретельної оцінки співвідношення користі та ризику. У разі призначення силденафілу пацієнтам, які вже застосовують інгібітори СYP3A4, такі як еритроміцин або саквінавір, слід розглянути можливість зниження дози препарату Силденафіл Маклеодс до 20 мг 2 рази на добу. У разі однотимного застосування

силденафілу з такими більш потужними інгібіторами СYP3A4, як кларитроміцин, телітроміцин і нефазодон, дозу препарату Силденафіл Маклеодс рекомендується знизити до 20 мг 1 раз на добу. Щодо застосування силденафілу у комбінації з найбільш потужними інгібіторами СYP3A4 див. розділ «Протипоказання». Корекція дози силденафілу може бути необхідною у разі його застосування одночасно із індукторами СYP3A4 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років). Немає необхідності у корекції дози пацієнтам літнього віку. Клінічна ефективність, що характеризується відстанню, пройденою за 6 хвилин, у пацієнтів літнього віку може бути меншою.

Пацієнти з нирковою недостатністю. Пацієнтам із нирковою недостатністю, у тому числі з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), корекція початкової дози не потрібна. Необхідність зниження дози препарату до 20 мг 2 рази на добу може бути розглянута після ретельної оцінки користі і ризику і тільки тоді, коли лікування погано переноситься.

Пацієнти з печінковою недостатністю. Пацієнтам із порушенням функції печінки (клас А і В за класифікацією Чайлда - П'ю) корекція початкової дози не потрібна. Необхідність зниження дози препарату до 20 мг 2 рази на добу може бути розглянута після ретельної оцінки користі і ризику і тільки тоді, коли лікування погано переноситься.

Силденафіл Маклеодс протипоказаний пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю (клас С за класифікацією Чайлда - П'ю) (див. розділ «Протипоказання»).

Припинення лікування. Існують обмежені дані, які свідчать про те, що раптове припинення лікування препаратом Силденафіл Маклеодс не супроводжується погіршенням перебігу легеневої артеріальної гіпертензії. Проте, щоб уникнути можливого раптового клінічного погіршення під час відміни препарату, дозу потрібно знижувати поступово. Протягом періоду припинення лікування рекомендовано посилено контролювати стан пацієнта.

#### *Діти.*

Силденафіл Маклеодс не слід застосовувати дітям.

#### ***Передозування.***

Під час клінічних досліджень за участю добровольців у разі застосування разової дози силденафілу до 800 мг побічні реакції були подібними таким, що спостерігалися при застосуванні нижчих доз силденафілу, але вони зустрічалися частіше та були більш тяжкими. Застосування силденафілу у дозі 200 мг спричиняло зростання частоти розвитку побічних реакцій (головного болю, припливів крові, запаморочення, диспепсії, закладеності носа, порушень зору).

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

#### ***Побічні реакції.***

У рамках базового плацебо-контрольованого дослідження застосування силденафілу при легеневої артеріальній гіпертензії усього 207 пацієнтів пройшли рандомізацію і отримували лікування силденафілом в дозі 20 мг, 40 мг або 80 мг 3 рази на добу і 70 пацієнтів було рандомізовано для отримання плацебо. Тривалість лікування становила 12 тижнів. Загальна частота припинення лікування серед пацієнтів, які отримували силденафіл у дозах 20 мг, 40 мг і 80 мг тричі на добу, становила 2,9 %, 3,0 % і 8,5 % відповідно, порівняно з 2,9 % у групі плацебо. З 277 пацієнтів, які отримували лікування в рамках базового дослідження, 259 взяли участь у довгостроковому подовженому дослідженні. Вони отримували дози до 80 мг тричі на добу (що в 4 рази перевищує рекомендовану дозу 20 мг

тричі на добу), і через 3 роки 87 % з 183 пацієнтів з групи досліджуваного лікування отримували силденафіл у дозі 80 мг тричі на добу.

У рамках плацебо-контрольованого дослідження застосування силденафілу як допоміжної терапії при внутрішньовенному застосуванні епопростенолу при легеневої артеріальній гіпертензії усього 134 пацієнти отримували лікування силденафілом (за умов фіксованого підбору дози, починаючи з 20 мг, до 40 мг і потім до 80 мг тричі на добу відповідно до переносимості) і епопростенолом; 131 пацієнт отримував плацебо і епопростенол. Тривалість лікування становила 16 тижнів. Загальна частота припинення лікування внаслідок розвитку побічних реакцій серед пацієнтів, які отримували силденафіл/епопростенол, становила 5,2 % порівняно з 10,7 % серед пацієнтів, які отримували плацебо/епопростенол. Побічні реакції, про які повідомлялося вперше та які спостерігалися частіше у групі силденафілу/епопростенолу, належали почервоніння очей, затуманення зору, закладеність носа, нічна пітливість, біль у спині і сухість у роті. Відомі побічні реакції, а саме головний біль, прилив крові до обличчя, біль у кінцівках і набряк, спостерігалися з більшою частотою у пацієнтів, які отримували силденафіл/епопростенол, порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо/епопростенол. Із пацієнтів, які пройшли первинне дослідження, 242 взяли участь у довгостроковому подовженому дослідженні. Вони отримували дози до 80 мг тричі на добу, і через 3 роки 68 % з 133 пацієнтів з групи досліджуваного лікування отримували силденафіл у дозі 80 мг тричі на добу.

У 2 плацебо-контрольованих дослідженнях застосування силденафілу побічні реакції мали, як правило, легкий і помірний ступінь тяжкості. Найчастішими побічними реакціями (із частотою  $\geq 10\%$ ), що виникали при застосуванні силденафілу порівняно з плацебо були: головний біль, припливи крові, диспепсія, діарея і біль у кінцівках.

Побічні реакції, що виникали у  $> 1\%$  пацієнтів, які застосовували силденафіл, та що спостерігалися частіше (різниця  $> 1\%$ ) при застосуванні силденафілу у базовому дослідженні або згідно з комбінованими результатами обох плацебо-контрольованих досліджень силденафілу при лікуванні легеневої артеріальної гіпертензії у дозах 20, 40 або 80 мг тричі на день, наведені нижче та розподілені за класами і частотою виникнення (дуже часто  $\geq 1/10$ , часто  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ , рідко  $\geq 1/1000$  до  $\leq 1/100$  і частота невідома (не можна оцінити за наявними даними)). У кожній з цих груп побічні реакції представлені у порядку зменшення ступеня їх тяжкості. Реакції, що спостерігалися після виходу препарату на ринок, зазначені курсивом.

#### Інфекції та інвазії.

Часто: запалення підшкірно-жирового шару, грип, бронхіт, синусит, риніт, гастроентерит.

#### Розлади з боку крові та лімфатичної системи.

Часто: анемія.

#### Метаболічні та аліментарні розлади.

Часто: затримка рідини.

#### Розлади з боку психіки.

Часто: безсоння, тривожність.

#### Розлади з боку нервової системи.

Дуже часто: головний біль.

Часто: мігрень, тремор, парестезії, відчуття печіння, гіпестезія.

#### Розлади з боку органів зору.

Часто: крововилив у сітківку, порушення зору, нечіткість зору, фотофобія, хроматопсія, ціанопсія, подразнення очей, гіперемія/почервоніння очей.

Рідко: зниження гостроти зору, диплопія, незвичні відчуття в очах.

Невідомо: *неартеріальна передня ішемічна невротія зорового нерва\**, *оклюзія судин сітківки\**, *дефект поля зору\**.

#### Розлади з боку органів слуху та рівноваги.

Часто: запаморочення.

Невідомо: *раптова втрата слуху.*

### Судинні розлади.

Дуже часто: припливи крові.

Частота невідома: *артеріальна гіпотензія.*

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

Часто: носова кровотеча, кашель, закладеність носа.

### Розлади з боку шлунково-кишкового тракту.

Дуже часто: діарея, диспепсія.

Часто: гастрит, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, геморой, здуття живота, сухість у роті.

### Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин.

Часто: алопеція, еритема, нічна пітливість.

Невідомо: *висип.*

### Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини.

Дуже часто: біль у кінцівках.

Часто: міалгія, біль у спині.

### Розлади з боку нирок та сечовидільної системи.

Нечасто: гематурія.

### Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз.

Рідко: кровотеча зі статевого члена, гематоспермія, гінекомастія.

Невідомо: *пріапізм, підвищена ерекція.*

### Загальні розлади та реакції в місці введення препарату.

Часто: підвищення температури тіла.

\*Небажані явища/побічні реакції, що спостерігалися з невідомою частотою у чоловіків, які застосовували силденафіл для лікування еректильної дисфункції.

### Діти.

Силденафіл Маклеодс не слід застосовувати дітям.

У ході плацебо-контрольованого дослідження силденафілу за участю пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією віком 1-17 років усього 174 пацієнта отримали низьку (10 мг для пацієнтів > 20 кг; у групі низької дози не було пацієнтів масою ≤ 20 кг), середню (10 мг для пацієнтів масою ≥ 8-20 кг; 20 мг для пацієнтів масою ≥ 20-45 кг; 40 мг для пацієнтів масою > 45 кг) або високу (20 мг для пацієнтів масою ≥ 8-20 кг; 40 мг для пацієнтів масою ≥ 20-45 кг; 80 мг для пацієнтів масою > 45 кг) дозу силденафілу тричі на добу; 60 пацієнтів отримували плацебо.

Побічні реакції, що спостерігалися у цьому дослідженні, були загалом співставні таким у дорослих. Найчастішими побічними реакціями, що спостерігалися (з частотою ≥ 1 %) у пацієнтів, які застосовували силденафіл (у комбінованих дозах), і з частотою > 1 % порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо, були підвищення температури тіла, інфекція верхніх дихальних шляхів (кожна з частотою 11,5 %), блювання (10,9 %), підвищення ерекції (у тому числі раптова ерекція у чоловіків) (9,0 %), нудота, бронхіт (кожна з частотою 4,6 %), фарингіт (4,0 %), нежить (3,4 %), пневмонія і риніт (кожна з частотою 2,9 %).

З 234 дітей, які отримували лікування у рамках короткострокового плацебо-контрольованого дослідження, 220 пацієнтів взяли участь у довгостроковому розширеному дослідженні. Пацієнти, які отримували активну терапію силденафілом, продовжили лікування із застосуванням того ж терапевтичного режиму; пацієнти, які в короткостроковому дослідженні входили в групу плацебо, були рандомізовані для застосування силденафілу.

Найчастіші побічні реакції, зареєстровані протягом короткострокового і довгострокового досліджень, були загалом подібними таким, що спостерігалися у ході короткострокового дослідження. До побічних реакцій, що виникали з частотою > 10 % у 229 пацієнтів, які отримували лікування силденафілом (група комбінованої дози, що включала 9 пацієнтів,

які не взяли участі у довгостроковому дослідженні), відносилися інфекція верхніх дихальних шляхів (31 %), головний біль (26 %), блювання (22 %), бронхіт (20 %), фарингіт (18 %), підвищення температури тіла (17 %), діарея (15 %), грип та носова кровотеча (кожна з частотою 12 %). Більшість із цих побічних реакцій розцінювалися як легкі або помірно тяжкі.

Серйозні побічні реакції були зареєстровані у 94 (41 %) з 229 пацієнтів, які отримували силденафіл. Із 94 пацієнтів з серйозними побічними реакціями 14/55 (25,5 %) належали до групи застосування низької дози, 35/74 (47,3 %) – середньої дози і 45/100 (45 %) – високої дози. Найчастішими серйозними побічними реакціями, що спостерігалися з частотою  $\geq 1$  % у пацієнтів, які отримували силденафіл (комбіновані дози), були пневмонія (7,4 %) серцева недостатність і легенева гіпертензія (кожна з частотою 5,2 %), інфекція верхніх дихальних шляхів (3,1 %), правшлуночкова серцева недостатність і гастроентерит (кожна з частотою 2,6 %), непритомність, бронхіт, бронхопневмонія і легенева артеріальна гіпертензія (кожна з частотою 2,2 %), біль у грудях і карієс (кожна з частотою 1,7 %), а також кардіогенний шок, вірусний гастроентерит і інфекція сечовидільних шляхів (кожна з частотою 1,3 %).

Пов'язаними з лікуванням вважалися такі серйозні побічні реакції: ентероколіт, судоми, гіперчутливість, стридор, гіпоксія, нейросенсорна туговухість та шлуночкова аритмія.

*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.** 2 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 20-25 °C (68-77 ° F), допускається амплітуда коливань від 15-30 °C (59-86 ° F). [Дивіться USP контрольована кімнатна температура].

Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері, по 10 блістерів у картонній коробці.

По 90 таблеток у флаконі.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** МАКЛЕОДС ФАРМАСЬЮТИКАЛС ЛІМІТЕД.

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

Блок № 2, Віледж Тхеда, ПО Лодхімайра, Техсіл Бадді, Дістрікт Солан, Хімачал Прадеш-174101, Індія.

Block № 2, Village Theda, Post Office Lodhimajra, Tehsil Baddi, District Solan, Himachal Pradesh - 174101, India.

**Дата останнього перегляду:**

*Перенад Великою Вірою  
Виконув перенадає. Діагност. Б - 392719  
Віг 14.06.2007*

