

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»

от « ____ » _____ 20__ г.

№ _____

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование

Максигра

Международное непатентованное название

Силденафил

Лекарственная форма, дозировка

Таблетки, покрытые оболочкой 50 мг, 100 мг

Фармакотерапевтическая группа

Мочеполовая система и половые гормоны. Урологические препараты. Урологические препараты другие. Препараты, применяемые при эректильной дисфункции. Силденафил.

Код АТХ G04BE03

Показания к применению

– эректильная дисфункция, характеризующаяся неспособностью к достижению или сохранению эрекции полового члена, достаточной для удовлетворительного полового акта.

Препарат Максигра эффективен только при сексуальной стимуляции.

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ
- одновременный прием препаратов, являющихся донаторами оксида азота (амилнитрит) или нитратов в любой форме
- одновременный прием со стимуляторами гуанилатциклазы (риоцигуат)
- потеря зрения на один глаз вследствие передней неартериитной ишемической нейропатии зрительного нерва, вне зависимости от того, был ли этот эпизод связан с предшествующим применением

ингибитора ФДЭ-5 или нет

- тяжелая печеночная недостаточность
- наследственные дегенеративные заболевания сетчатки глаза (например, наследственный пигментный ретинит (у небольшого числа этих пациентов имеются наследственные нарушения функций фосфодиэстераз сетчатки))
- артериальная гипотензия (АД < 90/50 мм рт. ст.)
- тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (например, тяжелая сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия)
- перенесенный в последние 6 месяцев инфаркт миокарда или инсульт

Необходимые меры предосторожности при применении

Для диагностики эректильной дисфункции и определения ее возможных первопричин следует изучить историю болезни и провести медицинский осмотр до рассмотрения возможностей фармакологического лечения.

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

Перед началом лечения эректильной дисфункции лечащему врачу следует оценить сердечно-сосудистый статус своих пациентов, поскольку существует определенная степень риска сердечных осложнений, связанных с сексуальной активностью.

Перед назначением силденафила врачам следует тщательно проверить вероятность нежелательных последствий сосудорасширяющего действия этого препарата на состояние пациентов с определенными основными заболеваниями, особенно в их сочетании с сексуальной активностью. К группе повышенной чувствительности к сосудорасширяющим средствам относятся пациенты с сужением выходного отдела левого желудочка (например, стенозом аортального клапана, гипертрофической обструктивной кардиомиопатией), а также пациенты с редким синдромом множественной системной атрофии, проявляющейся в виде тяжелой степени нарушения автономного контроля артериального давления.

Препарат Максигра усиливает гипотензивный эффект нитратов.

В ходе пострегистрационного периода были зарегистрированы случаи серьезных сердечно-сосудистых осложнений, включая инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию, внезапную сердечную смерть, желудочковую аритмию, цереброваскулярное кровотечение, транзиторную ишемическую атаку, артериальную гипертензию и артериальную гипотензию во время применения силденафила. Большинство, но не все, из этих пациентов имели предшествующие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Многие из этих явлений были зарегистрированы во время или вскоре после завершения полового акта, а также несколько явлений было зарегистрировано вскоре после приема силденафила без сексуальной активности. Нет возможности определить, были ли эти явления связаны непосредственно с приемом силденафила, с сексуальной активностью, с имеющимся сердечно-сосудистым заболеванием, с комбинацией этих

факторов или с другими факторами.

Приапизм

Лекарственные препараты для лечения эректильной дисфункции, в том числе силденафил, следует с осторожностью применять у пациентов с анатомической деформацией полового члена (такой как ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони), а также у пациентов с заболеваниями, предрасполагающими к развитию приапизма (такими как серповидно-клеточная анемия, множественная миелома или лейкемия).

В период пострегистрационного применения силденафила сообщались случаи пролонгированной эрекции и приапизма. В случае эрекции, продолжающейся более 4 часов, пациенту следует обратиться за срочной медицинской помощью. При отсутствии неотложного лечения приапизм может привести к повреждению тканей пениса и необратимой потере потенции.

Применение совместно с другими средствами лечения нарушений эрекции

Безопасность и эффективность препарата Максигра совместно с другими ингибиторами ФДЭ5 или другими препаратами для лечения легочной артериальной гипертензии, содержащими силденафил (например, Ревацио) или другими средствами для лечения нарушений эрекции не изучалось, поэтому применение подобных комбинаций не рекомендуется.

Влияние на зрение

Были случаи нарушения зрения в связи с приемом силденафила и других ингибиторов ФДЭ-5, а именно редкого заболевания - передней неартериитной ишемической нейропатии зрительного нерва. В случае возникновения любых дефектов остроты зрения необходимо прекратить прием препарата Максигра и обратиться к врачу.

Одновременный прием с альфа-адреноблокаторами

Рекомендуется с осторожностью применять силденафил у пациентов, принимающих препарат группы альфа-адреноблокаторов, поскольку их одновременное употребление может привести к симптоматической артериальной гипотензии у некоторых чувствительных пациентов. Вероятнее всего это может наблюдаться в течение 4 часов после приема силденафила. Для снижения риска развития постуральной артериальной гипотензии следует достигнуть состояния гемодинамической стабильности пациентов, получающих лечение альфа-адреноблокаторами, прежде чем начинать лечение силденафилом. Следует рассмотреть возможность применения силденафила, начиная с дозы 25 мг. Кроме того, врачам следует проинструктировать пациентов о действиях в случае возникновения симптомов постуральной гипотензии.

Влияние на свертываемость крови

Исследования *in vitro* с использованием тромбоцитов человека свидетельствуют, что силденафил усиливает антиагрегационный эффект нитропрусида натрия. Сведения о безопасности применения силденафила у пациентов с нарушениями свертываемости крови или активной пептической язвой отсутствуют, поэтому силденафил следует применять

только после тщательной оценки соотношения польза/риск.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Влияние других лекарственных средств на силденафил

Исследования in vitro

Метаболизм силденафила происходит главным образом под влиянием изоформ CYP 3A4 (основной путь) и CYP 2C9 (менее значимый путь) цитохрома P450. Следовательно, ингибиторы этих изоферментов могут уменьшать клиренс силденафила, в то время как их индукторы могут увеличивать клиренс силденафила.

Исследования in vivo

При одновременном приеме силденафила с ингибиторами CYP3A4 (такими как кетоконазол, эритромицин и циметидин) наблюдается снижение клиренса силденафила. Однако частота нежелательных явлений у этих пациентов не увеличилась. В случае, если терапия силденафилом проводится на фоне применения ингибиторов CYP3A4, начальную дозу силденафила следует снизить до 25 мг.

Одновременный прием ингибитора ВИЧ протеазы ритонавира, являющегося сильным ингибитором цитохрома P450, в равновесном состоянии (500 мг два раза в сутки) с силденафилом (в разовой дозе 100 мг) приводит к увеличению максимальной концентрации (C_{max}) силденафила на 300% (4-кратно), а также к увеличению AUC силденафила в плазме крови на 1000% (11-кратно). Через 24 часа уровни силденафила в плазме крови составляют приблизительно 200 нг/мл по сравнению с приблизительно 5 нг/мл после приема только силденафила. Эти данные согласуются с выраженными эффектами ритонавира на широкий спектр субстратов цитохрома P450. Основываясь на выше указанных данных, одновременное применение силденафила с ритонавиром не рекомендуется. Силденафил не влияет на фармакокинетику ритонавира.

Максимальная доза силденафила ни при каких обстоятельствах не должна превышать 25 мг в течение 48 часов.

Одновременный прием ингибитора ВИЧ протеазы саквинавира, являющегося ингибитором CYP3A4, в равновесном состоянии (1200 мг три раза в сутки) с силденафилом (в разовой дозе 100 мг) приводит к увеличению C_{max} силденафила на 140%, а также к увеличению AUC силденафила на 210%. Силденафил не влияет на фармакокинетику саквинавира. Более сильные ингибиторы CYP3A4, такие как кетоконазол и итраконазол, имеют более выраженный эффект.

При однократном приеме силденафила в дозе 100 мг вместе с эритромицином, умеренным ингибитором CYP3A4, в равновесном состоянии (500 мг два раза в сутки в течение 5 дней), наблюдается увеличение системного воздействия силденафила на 182% (определяется по значению AUC).

Азитромицин (в дозе 500 мг в сутки в течение 3 дней) не влияет на

показатели AUC, C_{max} , T_{max} , константу скорости элиминации или последующий период полувыведения силденафила или его основного циркулирующего метаболита.

Одновременное применение циметидина (800 мг), являющегося ингибитором цитохрома P450 и неспецифическим ингибитором CYP3A4 с силденафилом (в дозе 50 мг) у здоровых добровольцев, вызывает увеличение концентраций силденафила в плазме крови на 56%.

Грейпфрутовый сок является слабым ингибитором CYP3A4-опосредованного метаболизма в стенке кишечника и может вызывать умеренное повышение уровня силденафила в плазме крови.

Однократный прием антацидного средства (магния гидроксида/алюминия гидроксида) не влияет на биодоступность силденафила.

Ингибиторы CYP2C9 (толбутамид, варфарин и фенитоин), ингибиторы CYP2D6 (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты), тиазидные и тиазидоподобные диуретики, петлевые и калийсберегающие диуретики, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), блокаторы кальциевых каналов, блокаторы бета-адренергических рецепторов и индукторы метаболической активности P450 (рифампицин, барбитураты) не влияют на фармакокинетику силденафила.

Одновременное применение антагониста эндотелина бозентана (умеренного индуктора CYP3A4, CYP2C9 и, вероятно, CYP2C19) в равновесном состоянии (125 мг два раза в сутки) с силденафилом в равновесном состоянии (80 мг три раза в сутки) приводит к снижению значений AUC и C_{max} для силденафила на 62,6% и 55,4% соответственно. Таким образом, полагают, что одновременное применение с сильными индукторами CYP3A4, такими как рифампицин, обуславливает более выраженное снижение концентраций силденафила в плазме крови.

Никорандил является гибридом активатора калиевых каналов и нитрата. За счет нитратного компонента он потенциально способен вступать в серьезные взаимодействия с силденафилом.

Влияние силденафила на другие лекарственные средства

Исследования in vitro

Силденафил является слабым ингибитором изоферментов цитохрома P450 - 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 (ИК50 > 150 мкмоль). При применении силденафила в рекомендуемых дозах максимальная концентрация его в плазме составляет около 1 мкмоль, поэтому маловероятно, что силденафил способен повлиять на клиренс субстратов этих изоферментов.

Данные о взаимодействии силденафила с неспецифическими ингибиторами фосфодиэстераз, такими как теофиллин или дипиридамол, отсутствуют.

Исследования in vivo

В соответствии с известным действием силденафила на сигнальный путь NO/цГМФ, силденафил приводит к усилению гипотензивного эффекта нитратов, а именно к значительному снижению артериального давления.

Поэтому его одновременное применение с донаторами оксида азота (амилнитрит) или нитратами в любой форме противопоказано.

Риоцигуат

В клинических исследованиях риоцигуат усиливал гипотензивное действие ингибиторов ФДЭ-5. Данные о благоприятном клиническом эффекте при применении такой комбинации в изученной популяции отсутствовали. Одновременное применение риоцигуата с ингибиторами ФДЭ-5, в том числе с силденафилом, противопоказано.

Одновременное применение силденафила у пациентов, получающих лечение альфа-адреноблокаторами, может привести к возникновению симптоматической артериальной гипотензии у некоторых чувствительных пациентов. Наиболее вероятно, это может возникнуть в течение 4 часов после приема силденафила.

В ходе трех специальных исследований взаимодействия лекарственных препаратов альфа-адреноблокатор доксазозин (в дозе 4 мг и 8 мг) и силденафил (в дозе 25 мг, 50 мг или 100 мг) применяли одновременно у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), течение которой было стабилизировано с помощью терапии доксазозином. В этих исследуемых группах пациентов наблюдалось среднее дополнительное снижение артериального давления в положении лежа на спине на 7/7 мм рт. ст., 9/5 мм рт. ст. и 8/4 мм рт. ст., а среднее дополнительное снижение артериального давления в положении стоя составило 6/6 мм рт. ст., 11/4 мм рт. ст. и 4/5 мм рт. ст., соответственно. При одновременном применении силденафила и доксазозина у пациентов, стабилизированных при помощи терапии доксазозином, сообщалось о редких случаях возникновения у пациентов симптоматической постуральной артериальной гипотензии. Эти сообщения также включали случаи головокружения и предобморочного состояния, но не обморока.

При одновременном применении силденафила (в дозе 50 мг) с толбутамидом (в дозе 250 мг) или варфарином (в дозе 40 мг), оба из которых метаболизируются CYP2C9, значительных взаимодействий не обнаружено.

Силденафил (в дозе 50 мг) не способствует увеличению времени кровотечения, вызванного приемом ацетилсалициловой кислоты (в дозе 150 мг).

Силденафил (в дозе 50 мг) не способствует усилению гипотензивного действия алкоголя у здоровых добровольцев при средних максимальных уровнях алкоголя в крови 80 мг/дл.

Объединение следующих классов антигипертензивных лекарственных препаратов: диуретики, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты ангиотензина II, антигипертензивные лекарственные средства (сосудорасширяющие и центрального действия), адренергические нейроблокаторы, блокаторы кальциевых каналов и блокаторы альфа-адренорецепторов - не выявило различий профиля побочных эффектов у пациентов, принимающих силденафил, по сравнению с пациентами,

получающими плацебо. В специальных исследованиях взаимодействия лекарственных средств, в ходе которых силденафил (в дозе 100 мг) применялся одновременно с амлодипином у пациентов с артериальной гипертензией, дополнительное снижение систолического артериального давления в положении лежа на спине составляло 8 мм рт. ст. Соответствующее дополнительное снижение диастолического артериального давления в положении лежа на спине составляло 7 мм рт. ст. Эти дополнительные снижения артериального давления были схожими по величине с теми, которые наблюдались при использовании силденафила у здоровых добровольцев в качестве монотерапии.

Силденафил в равновесном состоянии (в дозе 100 мг) не влияет на фармакокинетику ингибиторов ВИЧ протеазы, саквинавира и ритонавира, оба из которых являются субстратами CYP3A4.

При одновременном применении с бозентаном силденафил в равновесном состоянии (80 мг три раза в сутки) вызывает повышение AUC и C_{max} бозентана (125 мг два раза в сутки) на 49,8% и 42%, соответственно у здоровых добровольцев мужского пола.

Специальные предупреждения

Репродуктивная функция

Влияние препарата на подвижность сперматозоидов или их морфологию после однократного перорального приема силденафила в дозе 100 мг обнаружено не было.

Беременность и период лактации

Препарат Максигра не показан для применения у женщин.

Надлежащих и строго контролируемых исследований применения силденафила у беременных и кормящих грудью женщин не проводилось.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Силденафил может незначительно влиять на способность управлять автотранспортными средствами или работать с потенциально опасными механизмами.

Перед тем как управлять автотранспортными средствами или работать с механизмами пациентам следует выяснить как их организм реагирует на прием препарата Максигра, в связи с побочными действиями препарата, такими как головокружение и нарушение зрительного восприятия.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Применение у взрослых

Рекомендуемая доза препарата Максигра составляет 50 мг внутрь примерно за 1 час до полового акта. С учетом эффективности и переносимости доза может быть увеличена до 100 мг или уменьшена до 25 мг. Максимальная рекомендуемая доза составляет 100 мг.

Максимальная рекомендуемая частота приема - 1 раз в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет) коррекции дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

При легкой и умеренной степени нарушения функции почек (клиренс креатинина 30-80 мл/мин) коррекция дозы не требуется. В связи со снижением клиренса силденафила у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин), следует рассмотреть возможность применения препарата Максигра в дозе 25 мг. Исходя из эффективности и переносимости препарата при необходимости, его дозу можно увеличивать поэтапно до 50 мг и до 100 мг.

Пациенты с нарушением функции печени

В связи с тем, что клиренс силденафила понижен у пациентов с нарушением функции печени (например, циррозом), следует рассмотреть возможность применения препарата в дозе 25 мг. Исходя из эффективности и переносимости препарата при необходимости, его дозу можно увеличивать поэтапно до 50 мг и до 100 мг.

Пациенты детского и подросткового возраста

Силденафил не показан для применения у детей (< 18 лет).

Применение у пациентов, принимающих другие лекарственные средства

За исключением ритонавира, который не рекомендуется принимать одновременно с силденафилом, следует рассмотреть возможность применения препарата в начальной дозе 25 мг у пациентов, получающих сопутствующую терапию ингибиторами СYP3A4.

С целью снижения риска развития постуральной артериальной гипотензии у пациентов, проходящих лечение альфа-адреноблокаторами, следует стабилизировать состояние пациентов, получающих альфа-адреноблокаторы, прежде чем начинать лечение силденафилом. Кроме того, следует рассмотреть возможность применения силденафила, начиная с дозы 25 мг.

Метод и путь введения

Для перорального применения. Проглатывать таблетку необходимо целиком, запивая стаканом воды.

Препарат Максигра можно принимать с пищей или без. Тем не менее, для начала действия препарата Максигра может потребоваться больше времени в случае приема с пищей.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Нежелательные реакции, зарегистрированные в исследованиях с однократным приемом препарата в дозе до 800 мг с участием добровольцев, были сопоставимы с теми, которые наблюдались при использовании более низких доз препарата, но частота их возникновения и тяжесть проявления были более высокими. Прием повышенных доз препарата Максигра (200 мг) не приводит к повышению эффективности препарата, а только к увеличению частоты нежелательных реакций (головная боль, гиперемия, головокружение, диспепсия, заложенность носа

и нарушение зрительного восприятия).

В случае передозировки следует принять стандартные симптоматические меры. Гемодиализ не ускоряет клиренс силденафила, так как силденафил активно связывается с белками плазмы крови и не выводится с мочой.

Меры, необходимые при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата

Не следует принимать двойную дозу препарата, чтобы компенсировать пропущенную.

Обратитесь к врачу или фармацевту за советом прежде, чем применять лекарственный препарат.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Очень часто

- головная боль

Часто

- головокружение
- заложенность носа
- цветовые искажения зрения (хлоропсия, хроматопсия, цианопсия, эритропсия, ксантопсия), расстройство зрения, нечеткость зрения
- гиперемия, приливы
- диспепсия, тошнота

Нечасто

- ринит
- гиперчувствительность
- сонливость, гипестезия
- нарушения, связанные со слезотечением (сухость глаз, нарушение функции слезной железы, повышенное слезотечение), боль в глазу, фотофобия, фотопсия, гиперемия сосудов глаз, яркость зрительного восприятия, конъюнктивит
- пространственная дезориентация (вертиго), шум в ушах
- тахикардия, ощущение сердцебиения
- артериальная гипертензия, артериальная гипотензия
- носовое кровотечение, заложенность придаточных пазух носа
- боль в верхней части живота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рвота, сухость во рту
- сыпь
- миалгия, боль в конечностях
- гематурия
- боль в грудной клетке, повышенная утомляемость, чувство жара
- увеличение частоты сердечных сокращений

Редко

- острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака, судорожный приступ*, рецидив судорожного приступа*, обморок
- передняя неартериитная ишемическая нейропатия зрительного нерва*, окклюзия сосудов сетчатки*, кровоизлияние в сетчатку, артериосклеротическая ретинопатия, заболевание сетчатки, глаукома, дефект поля зрения, диплопия, снижение остроты зрения, миопия, астигматизм, плавающие помутнения стекловидного тела, заболевание радужной оболочки, мидриаз, наличие в поле зрения радужных кружков, отек глаза, опухание глаза, расстройство зрения, конъюнктивальная гиперемия, раздражение глаза, необычное ощущение в глазу, отек век, изменение цвета склеры
- глухота
- внезапная сердечная смерть*, инфаркт миокарда, желудочковая аритмия*, фибрилляция предсердий, нестабильная стенокардия
- чувство стеснения в горле, отек носа, сухость слизистой носа
- оральная гипестезия
- синдром Стивенса-Джонсона*, токсический эпидермальный некролиз*
- кровотечение из пениса, приапизм*, гематоспермия, усиление эрекции
- раздражительность

* Побочные действия, зарегистрированные только во время пострегистрационного наблюдения

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан
<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит

активное вещество - силденафила цитрат 70.24 мг или 140.48 мг (эквивалентно силденафилу 50.00 мг или 100.00 мг, соответственно)

вспомогательные вещества - маннитол, кросповидон (тип А), повидон (К 25), кремния диоксид коллоидный, крахмал кукурузный, магния стеарат, натрия лаурилсульфат

состав оболочки: гипромеллоза (15 mPas), макрогол 6000, титана диоксид E171, тальк, индигокармин E132.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые

оболочкой голубого цвета, диаметром (8.0-8.4) мм (для дозировки 50 мг).
Таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые оболочкой голубого цвета, диаметром (10.0-10.4) мм (для дозировки 100 мг).

Форма выпуска и упаковка

По 1 или 4 таблетки помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 1, 2, 3 или 4 контурных упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Срок хранения

4 года

Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

Фармацевтический завод «Польфарма» АО

ул. Пельплиньска 19, 83-200 Старогард Гданьски, Польша

Держатель регистрационного удостоверения

«Химфарм» АО, Республика Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, 81

Номер телефона: +7 7252 (610151)

Номер автоответчика: +7 7252 (561342)

Адрес электронной почты: infomed@santo.kz

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

«Химфарм» АО, Республика Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, 81

Номер телефона: +7 7252 (610151)

Номер автоответчика: +7 7252 (561342)

Адрес электронной почты: complaints@santo.kz; phv@santo.kz