

Состав

действующее вещество: sildenafil citrate;

1 таблетка содержит силденафила цитрата (в пересчете на силденафил) 50 мг;

вспомогательные вещества: лактоза, кальция гидрофосфат дигидрат, целлюлоза микрокристаллическая, крахмал картофельный, натрия кроскармеллоза, натрия гидрокарбонат, желатин, кремния диоксид коллоидный, тальк, магния стеарат, гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза), полиэтиленгликоль (макрогол), титана диоксид (Е 171) , калия ацесульфам, кандурин, калия алюмосиликат (Е 555), титана диоксид (Е 171).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые оболочкой.

Основные физико-химические свойства: таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые оболочкой, серебристого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Средства, применяемые при эректильной дисфункции. Силденафил. Код АТХ G04B E03.

Фармакодинамика

Механизм действия.

Силденафил является препаратом для перорального применения, предназначенным для лечения эректильной дисфункции. При половом возбуждении препарат восстанавливает пониженную эректильную функцию путем усиления притока крови к пенису.

Физиологический механизм, что приводит к эрекции, включая высвобождение оксида азота (NO) в кавернозных телах во время полового возбуждения. Освободившееся оксид азота активирует фермент гуанилатциклаза, что стимулирует повышение уровня циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), что, в свою очередь, вызывает расслабление гладкой мускулатуры кавернозных тел, способствуя притоку крови.

Силденафил является мощным и селективным ингибитором цГМФ-специфической фосфодиэстеразы 5 (ФДЭ-5) в кавернозных телах, где ФДЭ-5

отвечает за распад цГМФ. Эффекты силденафила на эрекцию имеют периферический характер. Силденафил не оказывает непосредственного релаксирующего действия на изолированные кавернозные тела человека, но мощно усиливает расслабляющее действие NO на эту ткань. При активации метаболического пути NO/цГМФ, что происходит при половой стимуляции, ингибирование силденафилом ФДЭ5 приводит к повышению уровня цГМФ в кавернозных телах. Таким образом, для того, чтобы силденафил вызывал нужен фармакологический эффект, необходимо половое возбуждение.

Влияние на фармакодинамику.

Исследования *in vitro* показали, что силденафил является селективным к ФДЭ-5, что активно участвует в процессе эрекции. Эффект силденафила на ФДЭ-5 мощнее, чем на другие известные фосфодиэстеразы. Этот эффект в 10 раз мощнее, чем эффект на ФДЭ6, участвующий в процессах фотопревращения в сетчатке. При применении максимальных рекомендованных доз селективность силденафила к ФДЭ-5 в 80 раз превышает его селективность к ФДЕ1, в 700 раз выше, чем в ФДЕ2, ФДЭ-3, ФДЕ4, ФДЕ7, ФДЕ8, ФДЕ9, ФДЕ10 и ФДЕ11. В частности, селективность силденафила к ФДЭ-5 в 4000 раз превышает его селективность к ФДЭ-3 - цАМФ-специфической изоформы ФДЭ, участвующий в регуляции сердечной сократимости.

Фармакокинетика

Абсорбция.

Силденафил быстро абсорбируется. Максимальные плазменные концентрации препарата достигается в течение 30-120 минут (с медианой 60 минут) после его перорального применения натощак. Средняя биодоступность после перорального применения составляет 41% (с диапазоном значений от 25 до 63%). В рекомендованном диапазоне доз (от 25 до 100 мг) показатели AUC и максимальной концентрации силденафила после его перорального применения повышаются пропорционально дозе.

При применении силденафила во время приема пищи степень абсорбции снижается со средним удлинением T_{max} до 60 минут и средним снижением C_{max} на 29%.

Распределение.

Средний равновесный объем распределения (V_d) составляет 105 литров, что свидетельствует о распределении препарата в тканях организма. После однократного приема внутрь силденафила в дозе 100 мг средняя максимальная

общая плазменная концентрация силденафила составляет примерно 440 нг/мл (коэффициент вариации составляет 40%). Поскольку связывание силденафила и его главного N-деسمетил-метаболита с белками плазмы достигает 96%, средняя максимальная плазменная концентрация свободного силденафила достигает 18 нг/мл (38 нмоль). Степень связывания с белками плазмы не зависит от общих концентраций силденафила.

У здоровых добровольцев, получавших силденафил однократно в дозе 100 мг, через 90 минут в эякуляте определялось меньше 0,0002% (в среднем 188 нг) дозы.

Метаболизм.

Метаболизм силденафила осуществляется главным образом с участием микросомальных изоферментов печени CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (второстепенный путь). Главный циркулирующий метаболит образуется путем N-деметилирования силденафила. Селективность метаболита относительно ФДЭ-5 сравнима с селективностью силденафила, а *in vitro* активность метаболита относительно ФДЭ-5 составляет примерно 50% активности исходного вещества. Плазменные концентрации этого метаболита составляют примерно 40% концентрации силденафила в плазме крови. N-деметилированного метаболит подвергается дальнейшему метаболизму, а период его полувыведения составляет примерно 4 часа.

Выведение.

Общий клиренс силденафила составляет 41 л/ч, вызывая период его полувыведения продолжительностью 3-5 часов. Как после приема, так и после применения экскреция силденафила в виде метаболитов осуществляется главным образом с калом (примерно 80% введенной внутрь дозы) и в меньшей степени с мочой (примерно 13% введенной пероральной дозы).

Фармакокинетика в особых групп пациентов.

Пациенты пожилого возраста.

У здоровых добровольцев пожилого возраста (старше 65 лет) отмечалось снижение клиренса силденафила, что приводило к повышению плазменных концентраций силденафила и его активного N-деметилированного метаболита примерно на 90% по сравнению с соответствующими концентрациями у здоровых добровольцев молодого возраста (18-45 лет). В связи с возрастными различиями в связывании с белками плазмы крови соответствующее повышение плазменной концентрации свободного силденафила составляло примерно 40%.

Почечная недостаточность.

У добровольцев с нарушением функции почек легкой и средней степени (клиренс креатинина 30-80 мл/мин) фармакокинетика силденафила оставалась неизменной после его однократного приема внутрь в дозе 50 мг. Средние AUC и C_{max} N-деметилованного метаболита повышались на максимум 126% и максимум 73% соответственно по сравнению с такими показателями у добровольцев такого же возраста без нарушений функции почек. Однако из-за высокой индивидуальную вариабельность эти различия не были статистически значимыми. У добровольцев с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин) клиренс силденафила снижался, что приводило к средним повышениям AUC и C_{max} на 100% и 88% соответственно по сравнению с добровольцами такого же возраста без нарушений функции почек. Кроме того, значение AUC и C_{max} N-деметилованного метаболита значимо повышались на 200% и 79% соответственно.

Печеночная недостаточность.

У добровольцев с циррозом печени легкой и средней степени (классов А и В по классификации Чайлд-Пью) клиренс силденафила снижался, что приводило к повышению AUC (84%) и C_{max} (47%) по сравнению с добровольцами такого же возраста без нарушений функций печени. Фармакокинетика силденафила у пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени не изучалось.

Показания

Препарат ИНТАГРА рекомендуется применять мужчинам с эректильной дисфункцией, которая определяется как неспособность достичь или поддержать эрекцию полового члена, необходимую для успешного полового акта.

Для эффективного действия препарата ИНТАГРА нужно половое возбуждение.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому другому компоненту препарата.
- Одновременное применение с донорами оксида азота (такими как амилнитрит) или нитратами в любой форме противопоказано, поскольку известно, что силденафил влияет на пути метаболизма оксида азота/циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и потенцирует гипотензивное действие нитратов.
- Одновременное применение ингибиторов ФДЭ-5 (в том числе силденафила) со стимуляторами гуанилатциклазы, такими как риоцигуат,

противопоказано, поскольку может привести к симптоматической гипотензии.

- Состояния, при которых не рекомендуется половая активность (например, тяжелые сердечно-сосудистые расстройства, такие как нестабильная стенокардия или сердечная недостаточность тяжелой степени).
- Потеря зрения на один глаз вследствие неартериальной передней ишемической невропатии зрительного нерва независимо от того, связана ли эта патология с предыдущим применением ингибиторов фосфодиэстеразы 5 (ФДЭ-5).
- Наличие таких заболеваний как нарушение функции печени тяжелой степени, артериальная гипотензия (артериальное давление ниже 90/50 мм рт. Ст.), Недавно перенесенный инсульт или инфаркт миокарда и известные наследственные дегенеративные заболевания сетчатки, такие как пигментный ретинит (небольшое количество таких пациентов имеет генетические расстройства ФДЭ сетчатки), поскольку безопасность силденафила не исследовались в таких подгруппах пациентов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Эффекты других лекарственных средств на силденафил.

Исследования *in vitro*.

Метаболизм силденафила происходит преимущественно с участием изоформы 3A4 (основной путь) и изоформы 2C9 (второстепенный путь) цитохрома P450 (CYP). Поэтому ингибиторы этих изоферментов могут снижать клиренс силденафила, а индукторы этих изоферментов могут повышать клиренс силденафила.

Исследования *in vivo*.

Популяционный фармакокинетический анализ данных клинических исследований продемонстрировал снижение клиренса силденафила при одновременном применении с ингибиторами CYP3A4 (такими как кетоконазол, эритромицин, циметидин). Хотя при одновременном применении силденафила и ингибиторов CYP3A4 рост частоты побочных явлений не наблюдалось, следует рассмотреть возможность применения начальной дозы силденафила 25 мг.

Одновременное применение ингибитора протеазы ВИЧ, очень мощного ингибитора P450, в состоянии равновесной концентрации (500 мг дважды в сутки) и силденафила (разовая доза 100 мг) приводило к повышению максимальной концентрации (C_{max}) силденафила на 300% (в 4 раза) и

повышение системной экспозиции (AUC) силденафила на 1000% (в 11 раз). Через 24 часа плазменные уровни силденафила все еще составляли примерно 200 нг/мл по сравнению с уровнем примерно 5 нг/мл, характерным для применения силденафила отдельно, что соответствует значительному влиянию ритонавира на широкий спектр субстратов Р450. Силденафил не влияет на фармакокинетику ритонавира. Учитывая эти фармакокинетические данные одновременное применение силденафила и ритонавира не рекомендуется; в любом случае максимальная доза силденафила при каких обстоятельствах не должна превышать 25 мг в течение 48 часов.

Одновременное применение ингибитора ВИЧ-протеазы саквинавира, ингибитора CYP3A4, в дозе, обеспечивает равновесную концентрацию (1200 мг три раза в сутки) и силденафила (100 мг однократно) приводило к повышению C_{max} силденафила на 140% и увеличение AUC силденафила на 210%. Не выявлено влияния силденафила на фармакокинетику саквинавира.

Предполагается, что более мощные ингибиторы CYP3A4, такие как кетоконазол и итраконазол, будут иметь более выраженное влияние.

При применении силденафила (100 мг однократно) и эритромицина, умеренного ингибитора CYP3A4, в равновесном состоянии (500 мг дважды в сутки в течение 5 дней) наблюдалось повышение AUC силденафила на 182%. У здоровых добровольцев мужского пола не наблюдалось влияния азитромицина (500 мг в течение 3 суток) на AUC, C_{max}, T_{max}, константу скорости элиминации и последующий период полувыведения силденафила или его основного циркулирующего метаболита. Циметидин (ингибитор цитохрома Р450 и неспецифический ингибитор CYP3A4) в дозе 800 мг при одновременном применении с силденафилом в дозе 50 мг у здоровых добровольцев приводил к повышению плазменных концентраций силденафила на 56%.

Грейпфрутовый сок является слабым ингибитором CYP3A4 в стенке кишечника и может привести к умеренному повышению уровней силденафила в плазме крови.

Однократное применение антацидов (магния гидроксида/алюминия гидроксида) не влияло на биодоступность силденафила.

Хотя исследований специфического взаимодействия со всеми лекарственными средствами не проводили, по данным популяционного фармакокинетического анализа, фармакокинетика силденафила не менялась при одновременном применении с лекарственными средствами, принадлежащими к группе ингибиторов CYP2C9 (толбутамид, варфарин, фенитоин), группы ингибиторов CYP2D6 (таких как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты), группы тиазидных и тиазидоподобных

диуретиков, петлевых и калийсберегающих диуретиков, ингибиторов АПФ, антагонистов кальция, антагонистов β -адренорецепторов или индукторов метаболизма CYP450 (таких как рифампицин, барбитураты).

В ходе исследования с участием здоровых добровольцев-мужчин одновременное применение антагониста эндотелина босентана (умеренный индуктор CYP3A4, индуктор CYP2C9 и, возможно, CYP2C19) в равновесном состоянии (125 мг дважды в сутки) и силденафила в равновесном состоянии (80 мг три раза в сутки) приводило к снижению AUC и C_{max} силденафила на 62,6% и 55,4% соответственно. Поэтому одновременное применение таких мощных индукторов CYP3A4 как рифампицин может приводить к более выраженному снижению концентрации силденафила в плазме крови.

Никорандил представляет собой гибрид активатора кальциевых каналов и нитрата. Нитратный компонент предопределяет возможность его серьезного взаимодействия с силденафилом.

Эффекты силденафила на другие лекарственные средства.

Исследования *in vitro*.

Силденафил - слабый ингибитор изоформ 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 цитохрома P450 (ИК₅₀ > 150 мкмоль). Поскольку пиковые плазменные концентрации силденафила равны примерно 1 мкмоль, влияние препарата Интагра при применении в рекомендуемом диапазоне доз на клиренс субстратов этих изоферментов маловероятен.

Отсутствуют данные о взаимодействии силденафила и таких неспецифических ингибиторов фосфодиэстеразы как теofilлин и дипиридамоЛ.

Исследования *in vivo*.

Поскольку известно, что силденафил влияет на метаболизм оксида азота/циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), было установлено, что силденафил потенцирует гипотензивное действие нитратов, поэтому его одновременное применение с донорами оксида азота или нитратами в любой форме противопоказано.

Риоцигуат. Доклинические исследования показали аддитивный системный эффект снижения артериального давления при одновременном применении ингибиторов ФДЭ-5 с риоцигуатом. Клинические исследования показали, что риоцигуат усиливает гипотензивное действие ингибиторов ФДЭ-5. У пациентов, участвовавших в исследовании, не наблюдалось клинического эффекта от одновременного применения ингибиторов ФДЭ-5 с риоцигуатом.

Противопоказано одновременное применение риоцигуату с ингибиторами ФДЭ-5 (в том числе силденафилом).

Одновременное применение силденафила и блокаторов α -адренорецепторов может привести к развитию симптоматической гипотензии у некоторых предрасположенных пациентов. Такая реакция часто возникала в течение 4 часов после применения силденафила. В ходе 3 исследований специфического взаимодействия лекарственных средств блокатор α -адренорецепторов доксазозин (4 мг и 8 мг) и силденафил (25 мг, 50 мг и 100 мг) применялись одновременно пациентам с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, стабилизация состояния которых была достигнута при применении доксазозина. В этих популяциях наблюдалось среднее дополнительное снижение артериального давления в положении лежа на 7/7 мм рт. ст., 9/5 мм рт. ст. и 8/4 мм рт. ст. и среднее снижение артериального давления в положении стоя на 6/6 мм рт. ст., 11/4 мм рт. ст., 4/5 мм рт. ст. соответственно. При одновременном применении силденафила и доксазозина у пациентов, стабилизация состояния которых была достигнута при применении доксазозина, иногда сообщалось о развитии симптоматической ортостатической гипотензии. В этих сообщениях говорилось о случаях головокружение и состояние перед обмороком.

Не наблюдалось никаких значимых взаимодействий при одновременном применении силденафила (50 мг) и толбутамида (250 мг) или варфарина (40 мг), которые метаболизируются CYP2C9.

Силденафил (50 мг) не приводил бы к увеличению времени кровотечения, вызванного применением ацетилсалициловой кислоты (150 мг).

Силденафил (50 мг) не потенцировал гипотензивное действие алкоголя у здоровых добровольцев при средних максимальных уровнях этанола в крови 80 мг/дл.

У пациентов, получавших силденафил, не наблюдалось никаких различий профиля побочных эффектов по сравнению с плацебо при одновременном применении таких классов гипотензивных лекарственных средств как диуретики, блокаторы β -адренорецепторов, ингибиторы АПФ, антагонисты ангиотензина II, антигипертензивные лекарственные средства (сосудорасширяющие и центрального действия), блокаторы адренергических нейронов, блокаторы кальциевых каналов и блокаторы α -адренорецепторов.

В специальном исследовании взаимодействия при одновременном применении силденафила (100 мг) и амлодипина пациентам с артериальной гипертензией наблюдалось дополнительное снижение систолического артериального давления в положении лежа на 8 мм рт. ст. Снижение диастолического артериального

давления составило 7 мм рт. ст. По величине эти дополнительные снижение артериального давления были сопоставимы с теми, что наблюдались при применении только силденафила у здоровых добровольцев.

Силденафил в дозе 100 мг не влиял на фармакокинетические показатели ингибиторов протеазы ВИЧ, саквинавира и ритонавира, которые являются субстратами CYP3A4.

У здоровых добровольцев мужского пола применения силденафила в равновесном состоянии (80 мг три раза в сутки) приводило к повышению AUC и C_{max} босентан (125 мг дважды в сутки) на 49,8% 42% соответственно.

Особенности применения

До начала терапии следует собрать медицинский анамнез пациента и провести физикальное обследование для диагностики эректильной дисфункции и определения ее возможных причин.

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Поскольку половая активность сопровождается определенным риском со стороны сердца, до начала любого лечения эректильной дисфункции врач должен оценить состояние сердечно-сосудистой системы пациента. Силденафил оказывает сосудорасширяющее действие, проявляется легким и кратковременным снижением артериального давления. До назначения силденафила врач должен тщательно взвесить, может ли такой эффект неблагоприятно влиять на пациентов с определенными основными заболеваниями, особенно в сочетании с половой активностью. К пациентам с повышенной чувствительностью к вазодилататорам относятся пациенты с обструкцией выводного тракта левого желудочка (например, стеноз аорты, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия) или пациенты с редким синдромом мультисистемной атрофии, одним из проявлений которой является тяжелое нарушение регуляции артериального давления со стороны вегетативной нервной системы.

Силденафил потенцирует гипотензивное действие нитратов.

В постмаркетинговом периоде сообщалось о тяжелых побочных реакциях со стороны сердечно-сосудистой системы, включая инфаркт миокарда, нестабильной стенокардией, внезапную сердечно-сосудистую событие с летальным исходом, желудочковой аритмии, цереброваскулярные кровоизлияния, транзиторную ишемическую атаку, артериальной гипертензией и артериальной гипотензией, которые по времени совпадали с применением

силденафила. У большинства пациентов, но не у всех, существовали факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Много таких побочных реакций наблюдалось во время или сразу после полового акта и только несколько случилось вскоре после применения силденафила без половой активности. Поэтому невозможно определить, связано развитие таких побочных реакций непосредственно с факторами риска, или их развитие обусловлено другими факторами.

Приапизм.

Средства для лечения эректильной дисфункции, в том числе и силденафил, следует назначать с осторожностью пациентам с анатомическими деформациями пениса (такими как ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони) или пациентам с состояниями, которые способствуют развитию приапизма (такими как серповидно-клеточная анемия, множественная миелома или лейкомия).

После выхода препарата силденафила на рынок сообщалось о случаях удлиненной эрекции и приапизма. Если эрекция длится более 4 часов, пациентам следует немедленно обратиться за медицинской помощью. В случае отсутствия немедленного лечения приапизм может привести к повреждению тканей пениса и к стойкой потере потенции.

Одновременное применение с другими ингибиторами ФДЭ-5 или другими препаратами для лечения эректильной дисфункции.

Безопасность и эффективность одновременного применения силденафила с другими ингибиторами ФДЭ-5 или другими препаратами для лечения гипертензии легочной артерии, содержащие силденафил, или с другими препаратами для лечения эректильной дисфункции изучались. Поэтому применение таких комбинаций не рекомендуется.

Влияние на зрение.

Спонтанные сообщения о возникновении дефектов зрения поступали ассоциировано с применением силденафила и других ингибиторов ФДЭ-5. О случаях неартериальной передней ишемической невропатии зрительного нерва, является редким состоянием, поступали спонтанные сообщения и сообщалось в надзорном исследовании ассоциировано с применением силденафила и других ингибиторов ФДЭ-5. Пациентов следует предупредить, что в случае внезапного нарушения зрения применения силденафила следует прекратить и немедленно обратиться к врачу.

Одновременное применение с ритонавиром.

Одновременное применение силденафила и ритонавира не рекомендуется.

Одновременное применение с блокаторами α -адренорецепторов.

Пациентам, принимающим блокаторы α -адренорецепторов, применять силденафил следует с осторожностью, поскольку такая комбинация может привести к симптоматической гипотензии у некоторых предрасположенных пациентов. Симптоматическая гипотензия обычно возникает в течение 4 часов после применения силденафила. С целью минимизации возможного развития постуральной гипотензии у пациентов, принимающих блокаторы α -адренорецепторов, их состояние нужно стабилизировать с помощью блокаторов α -адренорецепторов до начала применения силденафила. Также следует рассмотреть возможность применения начальной дозы 25 мг. Кроме того, следует проинформировать пациентов, как действовать в случае появления симптомов ортостатической гипотензии.

Влияние на кровотечения.

Исследования тромбоцитов человека показали, что *in vitro* силденафил потенцирует антиагрегационным эффекты натрия нитропруссид. Нет никакой информации относительно безопасности применения силденафила пациентами с нарушениями свертывания крови или острой язвенной болезнью. Таким образом, применение силденафила пациентами этой группы возможно только после тщательной оценки соотношения пользы и риска.

Препарат содержит лактозу, поэтому его не следует применять мужчинам с такими редкими наследственными нарушениями как непереносимость галактозы, недостаточность лактазы Лаппа или мальабсорбция глюкозы-галактозы.

После приема 100 мг здоровым добровольцам не наблюдалось влияния на морфологию или подвижность сперматозоидов.

Потеря слуха.

Врачам следует посоветовать пациентам прекратить применение ингибиторов ФДЭ-5, включая силденафил, и немедленно обратиться за медицинской помощью в случаях внезапного снижения или потери слуха. Об этих явлениях, которые также могут сопровождаться звоном в ушах и головокружением, сообщалось с ассоциацией во времени с применением ингибиторов ФДЭ-5, включая силденафил. Определить, эти явления напрямую связаны с применением ингибиторов ФДЭ-5, или с другими факторами, невозможно.

Одновременное применение с гипотензивными препаратами.

Силденафил оказывает системную сосудорасширяющее действие и может в дальнейшем снижать артериальное давление у пациентов, применяющих гипотензивные лекарственные средства. В отдельном исследовании лекарственного взаимодействия одновременное применение амлодипина (5 мг или 10 мг) и силденафила (100 мг) перорально наблюдалось среднее дополнительное снижение систолического давления на 8 мм рт. ст. и диастолического - на 7 мм рт. ст.

Заболевания, передающиеся половым путем.

Применение препарата Интагра не защищает от заболеваний, передающихся половым путем. Следует рассмотреть возможность проинструктировать пациентов относительно необходимых мер предосторожности для защиты от заболеваний, передающихся половым путем, включая вирус иммунодефицита человека.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Лекарственное средство ИНТАГРА может иметь незначительное влияние на управление автотранспортом или другими механизмами. Поскольку в ходе клинических исследований применения силденафила сообщалось о случаях головокружение и нарушения со стороны органов зрения, перед тем как садиться за руль транспортного средства или работать с механизмами, пациентам необходимо выяснить, какова их индивидуальная реакция на применение препарата ИНТАГРА.

Применение в период беременности или кормления грудью

Препарат ИНТАГРА не предназначен для применения женщинам.

Способ применения и дозы

Препарат применять перорально.

Взрослые.

Рекомендуемая доза ИНТАГРА составляет 50 мг и применяется в случае необходимости примерно за 1 час до половой активности. В зависимости от эффективности и переносимости препарата дозу можно увеличить до 100 мг или уменьшить до 25 мг. Максимальная рекомендованная доза составляет 100 мг. Частота применения максимальной рекомендуемой дозы препарата составляет 1 раз в сутки. При применении препарата ИНТАГРА во время приема пищи

действие препарата может наступать позднее, чем при его применении натощак.

Пациенты пожилого возраста.

Необходимость в коррекции дозы пациентам пожилого возраста (≥ 65 лет) отсутствует.

Пациенты с почечной недостаточностью.

Пациентам с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-80 мл/мин) рекомендуемая доза такая же, как указано выше в разделе «Взрослые».

Поскольку у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина <30 мл/мин) клиренс силденафила снижен, следует рассмотреть возможность применения дозы 25 мг. В зависимости от эффективности и переносимости препарата при необходимости дозу можно увеличить постепенно до 50 мг и 100 мг.

Пациенты с печеночной недостаточностью.

Поскольку у пациентов с печеночной недостаточностью (например, циррозом) клиренс силденафила снижен, следует рассмотреть возможность применения дозы 25 мг. В зависимости от эффективности и переносимости препарата при необходимости дозу можно увеличить постепенно до 50 мг и 100 мг.

Пациенты, применяющие другие лекарственные средства.

Если пациенты одновременно ингибиторы СYP3A4, следует рассмотреть возможность применения начальной дозы 25 мг.

С целью минимизации возможного развития постуральной гипотензии у пациентов, принимающих блокаторы α -адренорецепторов, их состояние нужно стабилизировать с помощью блокаторов α -адренорецепторов до начала применения силденафила. Также следует рассмотреть возможность применения начальной дозы 25 мг.

Дети

Препарат противопоказан для применения лицам до 18 лет.

Передозировка

В ходе клинических исследований с участием добровольцев при применении разовой дозы силденафила до 800 мг побочные реакции были подобны тем,

которые наблюдались при применении силденафила в более низких дозах, но возникали чаще и были более тяжелыми. Применение силденафила в дозе 200 мг не приводило к повышению эффективности, но вызывало рост количества случаев развития побочных реакций (головной боли, приливов, головокружение, диспепсии, заложенности носа, нарушений со стороны органов зрения).

Лечение. В случае передозировки при необходимости следует прибегнуть к обычным поддерживающим мероприятиям. Ускорение клиренса силденафила при гемодиализе маловероятно вследствие высокой степени связывания препарата с белками плазмы крови и отсутствия элиминации силденафила с мочой.

Побочные реакции

В двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях чаще всего сообщалось о таких побочных реакциях как головная боль, приливы, диспепсия, заложенность носа, боль в спине, головокружение, тошнота, нарушение зрения, цианопсия и помутнение зрения.

Все клинически значимые побочные реакции, которые наблюдались во время клинических исследований чаще, чем при применении плацебо, приведены ниже в соответствии с классификацией «Система-орган-класс» и частоты:

- очень часто ($\geq 1/10$);
- часто ($\geq 1/100 - <1/10$);
- нечасто ($\geq 1/1000 - <1/100$);
- редко ($\geq 1/10000 - <1/1000$).

Кроме того, частота клинически значимых побочных реакций, о которых сообщалось в рамках опыта применения препарата силденафила после выхода на рынок, определена как неизвестна. В пределах каждой частотной группы побочные реакции приведены в порядке уменьшения их серьезности.

Инфекционные и инвазивные заболевания: часто - ринит.

Со стороны иммунной системы: нечасто - гиперчувствительность.

Со стороны нервной системы: очень часто - головная боль; часто - головокружение нечасто - сонливость, гипестезия; редко - инсульт, транзиторная ишемическая атака, судороги *, рецидивы судом *, синкопе.

Со стороны органа зрения: часто - нарушение восприятия цвета (хлоропсия, хроматопсия, цианопсия, еритропсия, ксантопсия), расстройства зрения, помутнение зрения; нечасто - нарушение слезоотделения (сухость в глазах, нарушение слезоотделения и повышение слезотечение), боль в глазах,

фотофобия, фотопсия, гиперемия глаз, яркость зрения, конъюнктивит редко - неартериальна передняя ишемическая невропатия зрительного нерва * окклюзия сосудов сетчатки * ретинальное кровоизлияние, артериосклеротическая ретинопатия, нарушения со стороны сетчатки, глаукома, дефекты поля зрения, диплопия, снижение остроты зрения, миопия, астигматизм, плавающие помутнения стекловидного тела, нарушения со стороны радужной оболочки, мидриаз, появление светящихся кругов вокруг источника света (галоп) в поле зрения, отек глаз, припухлость глаз, нарушения со стороны глаз, гиперемия конъюнктивы, раздражение глаз, аномальные ощущения в глазах, отек век, обесцвечивание склеры.

Со стороны органов слуха и вестибулярного аппарата: нечасто - головокружение, звон в ушах редко - глухота.

Со стороны сердца: нечасто - тахикардия, пальпитация (тахикардия) редко - сердечно-сосудистое событие с летальным исходом * инфаркт миокарда, желудочковая аритмия *, фибрилляция предсердий, нестабильная стенокардия.

Со стороны сосудов: часто - приливы; нечасто - гипертензия, гипотензия.

Со стороны респираторной системы, грудной клетки и средостения: часто - заложенность носа, нечасто - носовое кровотечение, заложенность придаточных пазух носа; редко - ощущение сжатия в горле, отек слизистой оболочки носа, сухость в носу.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто - тошнота, диспепсия нечасто - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, рвота, боль в верхней части живота, сухость во рту редко - гипестезия ротовой полости.

Со стороны кожи и подкожной ткани: нечасто - сыпь, редко - синдром Стивенса-Джонсона *, токсический эпидермальный некролиз *.

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: нечасто - миалгия, боль в конечностях.

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто - гематурия.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: редко - кровотечение из полового члена, приапизм * гематоспермия, продолжительная эрекция.

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто - боль в груди, повышенная утомляемость, ощущение жара; редко - раздражение.

Обследование нечасто - повышенная частота сердечных сокращений.

(*) Сообщалось лишь при исследовании после выхода препарата силденафила на рынок.

Нижеприведенные явления наблюдались в <2% пациентов в ходе контролируемых клинических исследований силденафила; причинная взаимосвязь не определен. Сообщения включали явления, которые имели вероятный связь с применением силденафила. Явления, которые не были указаны, были легкими и сообщения были очень неточными, чтобы иметь значение.

Общие: отек лица, фотосенсибилизация, шок, астения, боль, внезапное падение, боль в животе, внезапное повреждение.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: стенокардия, AV-блокада, мигрень, постуральная гипотензия, ишемия миокарда, тромбоз сосудов головного мозга, внезапная остановка сердца, нарушения результатов на ЭКГ, кардиомиопатия.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: глоссит, колит, дисфагия, гастрит, гастроэнтерит, эзофагит, стоматит, нарушение результатов печеночных проб, ректальное кровотечение, гингивит.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: анемия, лейкопения.

Со стороны метаболизма и питания: жажда, отек, подагра, нестабильный диабет, гипергликемия, периферические отеки, гиперурикемия, гипогликемия, гипернатриемия.

Со стороны костно-мышечной системы: артрит, артроз, разрыв сухожилия, теносиновит, боль в костях, миастения, синовит.

Со стороны нервной системы: атаксия, невралгия, невропатия, парестезии, тремор, вертиго, депрессия, бессонница, аномальные сновидения, снижение рефлексов.

Со стороны дыхательной системы: астма, одышка, ларингит, фарингит, синусит, бронхит, усиленное слюноотделение, усиление кашля.

Со стороны кожи: крапивница, герпес, зуд, потливость, язвы кожи, контактный дерматит, эксфолиативный дерматит.

Специфические ощущения: внезапное снижение или потеря слуха, боль в ушах, кровоизлияние в глаз, катаракта, сухость в глазах.

Со стороны урогенитальной системы: цистит, никтурия, повышенная частота мочеиспусканий, увеличение молочных желез, недержание мочи, нарушение

эякуляции, отек половых органов, аноргазмия.

Опыт применения после выхода на рынок.

После выхода препарата силденафила на рынок были идентифицированы нижеприведенные побочные реакции. Поскольку о таких реакции сообщают добровольно и сообщения поступают от популяции неизвестного размера, не всегда можно достоверно оценить их частоту и установить причинную связь с экспозицией лекарственного средства. Эти явления были отмечены как за их серьезность, частоту сообщения, отсутствие четкого альтернативного связи, так и через комбинацию этих факторов.

Сердечно-сосудистые и цереброваскулярные явления. Сообщалось о серьезных сердечно-сосудистые, цереброваскулярные и сосудистые явления, включая цереброваскулярной кровотечение, субарахноидальное и внутричерепном кровотечение и легочное кровотечение, которые были связаны во времени с применением силденафила. Большинство пациентов, но не все, имели существующие факторы сердечно-сосудистого риска. Сообщалось, что многие из этих явлений возникли во время или сразу после половой активности, и несколько явлений возникли сразу при применении силденафила без половой активности. Другие явления возникли в течение следующих часов или дней после применения силденафила и половой активности. Невозможно установить, имеют ли эти явления прямую связь с применением силденафила, с половой активностью, с имеющимися факторами риска или с комбинацией этих факторов, или с другими факторами.

Кровеносная и лимфатическая системы: вазоокклюзивный кризис. В небольшом заблаговременно приостановленном исследовании применения препарата силденафила для пациентов с легочной артериальной гипертензией, вторичной по серповидноклеточной анемии, при применении силденафила о развитии вазоокклюзивных кризов, требующие госпитализации, сообщалось чаще, чем при применении плацебо. Клиническое значение этой информации для пациентов, принимающих препарат силденафила с целью лечения эректильной дисфункции, является неизвестным.

Нервная система: тревожность, транзиторная глобальная амнезия.

Специфические ощущения.

Слух. После выхода препарата силденафила на рынок сообщалось о случаях внезапного снижения или потери слуха, связанные по времени с применением силденафила. В некоторых случаях сообщалось о наличии медицинских состояний и других факторов, которые могли сыграть роль в развитии побочных

реакций со стороны слуха. Во многих случаях информация по дальнейшему медицинскому наблюдению отсутствует. Определить, эти явления напрямую связаны с применением силденафила, с имеющимися факторами риска потери слуха, с комбинацией этих факторов или другими факторами, невозможно.

Зрение. Временная потеря зрения, покраснение глаз, жжение в глазах, повышение внутриглазного давления, отек сетчатки, сосудистые заболевания сетчатки или кровоотечение, отслойка стекловидного тела.

После выхода препарата силденафила на рынок редко сообщалось о случаях неартериальной передней ишемической невропатии зрительного нерва, что является причиной снижения зрения, включая постоянную потерю зрения, которые были связаны во времени с применением ингибиторов ФДЭ-5, включая силденафил. Многие из пациентов, но не все, имели имеющиеся анатомические или сосудистые факторы риска развития неартериальной передней ишемической невропатии зрительного нерва, включая (но не обязательно ограничиваясь) следующие: низкое соотношение диаметра экскавации и диска зрительного нерва (застойный диск зрительного нерва), возраст более 50 лет, гипертензия, заболевания коронарных артерий, гиперлипидемия и курение. Невозможно определить, эти явления напрямую связаны с применением ингибиторов ФДЭ-5 или с имеющимися анатомическими или сосудистыми факторами риска, или с комбинацией этих всех факторов, или с другими факторами.

Отчет о подозреваемых побочные реакции. Отчет о подозреваемых побочные реакции после регистрации лекарственного средства имеет важное значение. Это позволяет проводить непрерывный мониторинг соотношения между пользой и рисками, связанными с применением этого препарата. Врачам следует отчитываться о любых подозреваемые побочные реакции в соответствии с требованиями законодательства.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 2 таблетки в блистере, по 2 блистера в пачке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Общество с дополнительной ответственностью «ИнтерХим».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Украина, 65025, г. Одесса, 21-й км. Старокиевской дороги, 40-А.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).