

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

## ФОРСАЖ (FORSAGE)

### **Склад:**

*діюча речовина:* 1 таблетка містить 35,12 мг силденафілу цитрату, що еквівалентно 25 мг силденафілу;  
1 таблетка містить 70,24 мг силденафілу цитрату, що еквівалентно 50 мг силденафілу;  
1 таблетка містить 140,48 мг силденафілу цитрату, що еквівалентно 100 мг силденафілу;

*допоміжні речовини:* калію полакрилін;магнію стеарат; кремнію діоксид колоїдний безводний;аспартам (Е 951); натрію кроскармелоза;ароматизатор м'ятний; лактоза, моногідрат; повідонК30.

**Лікарська форма** Таблетки жувальні.

**Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при еректильній дисфункції. Силденафіл. Код АТС G04В E03.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

Препарат Форсаж рекомендується застосовувати чоловікам із еректильною дисфункцією, яка визначається як нездатність досягти або підтримати ерекцію статевого члена, необхідну для успішного статевого акту. Для ефективної дії Форсажу потрібне сексуальне збудження.

#### **Протипоказання.**

- Підвищена чутливість до активної речовини або будь-якої з допоміжних речовин препарату.
- Одночасне застосування із донорами оксиду азоту (такими як амілнітрит) або нітратами у будь-якій формі протипоказане, оскільки відомо, що силденафіл має вплив на шляхи метаболізму оксиду азоту /циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) та потенціює гіпотензивний ефект нітратів.
- Стани, при яких не рекомендована сексуальна активність (наприклад, тяжкі серцево-судинні розлади, такі як нестабільна стенокардія або серцева недостатність тяжкого ступеня).
- Втрата зору на одне око внаслідок неартеріальної передньої ішемічної невропатії зорового нерва незалежно від того, пов'язана ця патологія із попереднім застосуванням інгібіторів ФДЕ5 чи ні.
- Наявність таких захворювань, як порушення функції печінки тяжкого ступеня, артеріальна гіпотензія (артеріальний тиск нижче 90/50 мм рт. ст.), нещодавно перенесений інсульт або інфаркт міокарда та відомі спадкові дегенеративні захворювання сітківки, такі як пігментний ретиніт (невелика кількість таких пацієнтів має генетичні розлади фосфодіестераз сітківки), оскільки безпека силденафілу не досліджувалася у таких підгрупах пацієнтів.

#### **Спосіб застосування та дози.**

Препарат застосовують перорально.

Для реалізації ефекту силденафілу необхідне статеве збудження.

*Дорослі.* Рекомендована доза препарату Форсаж становить 50 мг та застосовується у разі необхідності приблизно за годину до сексуальної активності. Залежно від ефективності та переносимості препарату дозу можна збільшити до 100 мг або знизити до 25 мг. Максимальна рекомендована доза становить 100 мг. Частота застосування максимальної рекомендованої дози препарату становить 1 раз на добу. При застосуванні препарату Форсаж під час прийому їжі дія препарату може наставати пізніше, ніж при його застосуванні натще.

*Пацієнти літнього віку.* Необхідність у корекції дози пацієнтам літнього віку ( $\geq 65$  років) відсутня.

*Пацієнти із нирковою недостатністю.* Пацієнтам із нирковою недостатністю легкого та помірного ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 30-80 мл/хв) рекомендована доза препарату є такою ж, як наведено вище у розділі «Дорослі».

Оскільки у пацієнтів з нирковою недостатністю тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) кліренс силденафілу знижений, слід розглянути можливість застосування дози 25 мг. Залежно від ефективності та переносимості препарату при необхідності дозу можна збільшити поступово до 50 мг та до 100 мг.

*Пацієнти із печінковою недостатністю.* Оскільки у пацієнтів із печінковою недостатністю (наприклад цирозом) кліренс силденафілу знижений, слід розглянути можливість застосування дози 25 мг. Залежно від ефективності та переносимості препарату при необхідності дозу можна збільшити поступово до 50 мг та до 100 мг.

*Пацієнти, які застосовують інші лікарські засоби.* Якщо пацієнти одночасно застосовують інгібітори СУРЗА4 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), слід розглянути можливість застосування початкової дози 25 мг (за винятком ритонавіру, застосування якого одночасно із силденафілом не рекомендується, див. розділ «Особливості застосування»).

З метою мінімізації можливого розвитку постуральної гіпотензії у пацієнтів, які застосовують блокатори-адренорецепторів, їх стан потрібно стабілізувати за допомогою блокаторів  $\alpha$ -адренорецепторів до початку застосування Форсажу. Також слід розглянути можливість застосування початкової дози 25 мг (див. розділ «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### ***Побічні реакції.***

Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції, як головний біль, приливи крові, диспепсія, закладеність носа, біль у спині, запаморочення, нудота, приливи жару, порушення зору, ціанопсія та затьмарення зору. Усі клінічно значущі побічні реакції, що спостерігалися під час клінічних досліджень частіше, ніж при застосуванні плацебо, наведено нижче відповідно до класифікації «Система-орган-клас» та частотидуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ) та рідко ( $\geq 1/10000 - < 1/1000$ ). Крім того, частота клінічно значущих побічних реакцій, про які повідомлялося у рамках досвіду застосування після виходу на ринок, визначена як невідома. У межах кожної частотної групи побічні реакції наведені у порядку зменшення їх серйозності.

#### Інфекційні та інвазивні захворювання.

*Нечасто:* риніт.

#### Розлади з боку імунної системи.

*Нечасто:* гіперчутливість.

#### Розлади з боку нервової системи.

*Дуже часто:* головний біль.

*Часто:* запаморочення.

*Нечасто:* сонливість, гіпестезія.

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

#### Розлади з боку органів зору.

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

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

*Рідко:* неартеріальна передня ішемічна нейропатія зорового нерва\*, оклюзія судин сітківки\*, ретинальний крововилив, артеріосклеротична ретинопатія, порушення з боку сітківки, глаукома, дефекти поля зору, диплопія, зниження гостроти зору, міопія, астенопія, плаваючі помутніння скловидного тіла, порушення з боку райдужної оболонки, мідріаз, поява сяючих кругів навколо джерела світла (гало) у полі зору, набряк очей, припухлість очей, порушення з боку очей, гіперемія кон'юнктиви, подразнення очей, аномальні відчуття в очах, набряк повік, знебарвлення склери.

#### Розлади з боку органів слуху та вестибулярного апарату.

*Нечасто:* запаморочення, дзвін у вухах.

*Рідко:* глухота.

#### Розлади з боку серця.

*Нечасто:* тахікардія, посилене серцебиття.

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

Розлади з боку судин.

*Часто:* приливи крові до обличчя, приливи жару.

*Нечасто:* гіпертензія, гіпотензія.

Розлади з боку респіраторної системи, грудної клітки та середостіння.

*Часто:* закладеність носа.

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

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

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту.

*Часто:* нудота, диспепсія.

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

*Рідко:* гіпестезія ротової порожнини.

Розлади з боку шкіри та підшкірної тканини.

*Нечасто:* висипання.

*Рідко:* синдром Стівенса-Джонсона\*, токсичний епідермальний некроліз\*.

Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини.

*Нечасто:* міалгія, біль у кінцівках.

Розлади з боку сечовидільної системи.

*Нечасто:* гематурія.

Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз.

*Рідко:* кровотеча зі статевого члена, пріапізм\*, гематоспермія, подовжена ерекція.

Загальні розлади та реакції у місці введення.

*Нечасто:* біль у грудях, підвищена стомлюваність, відчуття жару.

*Рідко:* подразнення.

Обстеження.

*Нечасто:* підвищена частота серцевих скорочень.

\* Повідомлялося лише під час дослідження після виходу силденафілу на ринок.

\*\* Порушення сприйняття кольору: хлоропсія, хромотопсія, ціанопсія, еритропсія, ксантопсія.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Досвід застосування після виходу силденафілу на ринок Після виходу препарату на ринок були ідентифіковані нижчезазначені побічні реакції. Оскільки про такі реакції повідомляють добровільно та повідомлення надходять від популяції невідомого розміру, не завжди можна достовірно оцінити їх частоту та встановити причинний зв'язок із експозицією лікарського засобу. Ці явища були зазначені як через їх серйозність, частоту повідомлення, відсутність чіткого альтернативного зв'язку, так і через комбінацію цих факторів.

*Серцево-судинні та цереброваскулярні явища.* Повідомлялося про серйозні серцево-судинні, цереброваскулярні та судинні явища, включаючи цереброваскулярну кровотечу, субарахноїдальну та внутрішньоцеребральну кровотечу та легенеvu кровотечу, що були пов'язані у часі із застосуванням препарату Форсаж. Більшість пацієнтів, але не всі, мали існуючі фактори серцево-судинного ризику. Повідомлялося, що багато з цих явищ виникли під час або відразу після сексуальної активності, та декілька явищ виникли відразу під час застосування препарату Форсаж без сексуальної активності. Інші явища виникли протягом наступних годин чи днів після застосування препарату Форсаж та сексуальної активності. Неможливо встановити, чи мають ці явища прямий зв'язок із застосуванням препарату, із сексуальною активністю, із наявними факторами ризику чи із комбінацією цих факторів, чи з іншими факторами.

*Кровоносна та лімфатична системи:* вазооклюзивний криз. У невеликому завчасно припиненому дослідженні застосування препарату Ревацио (силденафіл) для пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією, вторинною щодо серпоподібноклітинної анемії, при застосуванні силденафілу про розвиток вазооклюзивних кризів, що потребували госпіталізації повідомлялося частіше, ніж при застосуванні плацебо. Клінічне значення цієї інформації для пацієнтів, які застосовують препарат Форсаж з метою лікування еректильної дисфункції, є невідомим.

*Нервова система:* тривога, транзиторна глобальна амнезія.

*Специфічні відчуття.*

Слух. Після виходу препарату на ринок повідомлялося про випадки раптового зниження чи втрати слуху, пов'язані у часі із застосуванням препарату Форсаж. У деяких випадках повідомлялося про наявність медичних станів та інших факторів, що могли відіграти роль у розвитку побічних реакцій з боку слуху. У багатьох випадках інформація щодо подальшого медичного спостереження відсутня. Визначити, чи ці явища прямо пов'язані із застосуванням препарату Форсаж, з наявними факторами ризику втрати слуху, з комбінацією цих факторів чи з іншими факторами, неможливо.

Зір: тимчасова втрата зору, почервоніння очей, печія в очах, підвищення внутрішньоочного тиску, набряк сітківки, судинні захворювання сітківки чи кровотеча, відшарування склоподібного тіла.

Після виходу препарату на ринок рідко повідомлялося про випадки неартеріальної передньої ішемічної невротатії зорового нерва, що є причиною зниження зору, включаючи постійну втрату зору, які були пов'язані у часі із застосуванням інгібіторів ФДЕ5, включаючи препарат Форсаж. Багато з пацієнтів, але не всі, мали наявні анатомічні або судинні фактори ризику розвитку неартеріальної передньої ішемічної невротатії зорового нерва, включаючи (але не обов'язково обмежуючись) такі: низьке співвідношення діаметру екскавації та диску зорового нерва (застійний диск зорового нерва), вік більше ніж 50 років, гіпертензія, захворювання коронарних артерій, гіперліпідемія та паління. Неможливо визначити, чи ці явища прямо пов'язані із застосуванням інгібіторів ФДЕ5 чи з наявними анатомічними або судинними факторами ризику, чи з комбінацією цих всіх факторів, чи з іншими факторами.

Звітування про підозрювані побічні реакції. Звітування про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити безперервний моніторинг співвідношення між користю і ризиками, пов'язаними із застосуванням цього лікарського засобу. Лікарям слід звітувати про будь-які підозрювані побічні реакції відповідно до вимог законодавства.

**Передозування.**

У ході клінічних досліджень за участю добровольців під час застосування разової дози силденафілу до 800 мг побічні реакції були подібними до тих, що спостерігалися при застосуванні силденафілу у нижчих

дозах, але зустрічалися частіше та були більш тяжкими. Застосування силденафілу у дозі 200 мг не призводило до підвищення ефективності, але спричиняло зростання кількості випадків розвитку побічних реакцій (головного болю, приливів крові, запаморочення, диспепсії, закладеності носа, порушень з боку органів зору).

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

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

Форсаж не призначений для застосування жінкам.

***Діти.*** Форсаж не показаний для застосування особам віком до 18 років.

### ***Особливості застосування.***

До початку терапії слід зібрати медичний анамнез пацієнта та провести фізикальне обстеження для діагностики еректильної дисфункції та визначення її можливих причин.

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

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

У постмаркетинговому періоді повідомлялося про тяжкі побічні реакції з боку серцево-судинної системи, включаючи інфаркт міокарда, нестабільну стенокардію, раптову серцеву смерть, шлуночкову аритмію, цереброваскулярні крововиливи, транзиторну ішемічну атаку, артеріальну гіпертензію та артеріальну гіпотензію, які за часом збігалися із застосуванням препарату Форсаж. У більшості пацієнтів, але не у всіх, існували фактори ризику серцево-судинних захворювань. Багато таких побічних реакцій спостерігалось під час або одразу після статевого акту і лише кілька трапилося невдовзі після застосування препарату Форсаж без сексуальної активності. Тому неможливо визначити, чи пов'язаний розвиток таких побічних реакцій безпосередньо із факторами ризику, чи їх розвиток зумовлений іншими чинниками.

***Пріапізм.*** Засоби для лікування еректильної дисфункції, у тому числі й силденафіл, слід призначати з обережністю пацієнтам із анатомічними деформаціями пеніса (такими як ангуляція, кавернозний фіброз або хвороба Пейроні) або пацієнтам зі станами, що сприяють розвитку пріапізму (такими як серпоподібноклітинна анемія, множинна мієлома або лейкемія).

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

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

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

порушення зору застосування препарату Форсаж слід припинити та негайно звернутися до лікаря (див. розділ «Протипоказання»).

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

*Одночасне застосування з блокаторами  $\alpha$ -адренорецепторів.* Пацієнтам, які застосовують блокатори  $\alpha$ -адренорецепторів, застосовувати силденафіл слід з обережністю, оскільки така комбінація може призвести до симптоматичної гіпотензії у деяких схильних до цього пацієнтів. Симптоматична гіпотензія зазвичай виникає протягом 4 годин після застосування силденафілу. З метою мінімізації можливого розвитку постуральної гіпотензії у пацієнтів, які застосовують блокатори  $\alpha$ -адренорецепторів, їх стан потрібно стабілізувати за допомогою блокаторів  $\alpha$ -адренорецепторів до початку застосування силденафілу. Також слід розглянути можливість застосування початкової дози 25 мг (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Крім того, слід проінформувати пацієнтів, як діяти у разі появи симптомів ортостатичної гіпотензії.

*Вплив на кровотечі.* Дослідження тромбоцитів людини продемонстрували, що *in vitro* силденафіл потенціює антиагрегаційні ефекти натрію нітропрису. Немає жодної інформації щодо безпеки застосування силденафілу пацієнтами із порушеннями згортання крові або гострою пептичною виразкою. Таким чином, застосування силденафілу пацієнтами цієї групи можливе лише після ретельної оцінки співвідношення користі та ризиків.

Препарат містить лактозу, тому Форсаж не слід застосовувати чоловікам із такими рідкісними спадковими порушеннями, як непереносимість галактози, недостатність лактази Лаппа або мальабсорбція глюкози-галактози.

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

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

*Одночасне застосування із гіпотензивними препаратами.* Форсаж чинить системну судинорозширювальну дію та може в подальшому знижувати артеріальний тиск у пацієнтів, які застосовують гіпотензивні лікарські засоби. У окремому дослідженні лікарської взаємодії одночасне застосування амлодипіну (5 мг або 10 мг) та препарату Форсаж (100 мг) перорально спостерігалось середнє додаткове зниження систолічного тиску на 8 мм рт. ст. та діастолічного – на 7 мм рт. ст.

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

*Жінки.* Препарат не призначений для застосування у жінок.

**Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.** Досліджень впливу препарату на здатність керувати автомобілем та працювати з механізмами не проводили.

Оскільки під час клінічних досліджень силденафілу спостерігалися запаморочення та порушення зору, пацієнти повинні знати свою реакцію на прийом Форсажу, перш ніж керувати автомобілем або працювати з механізмами.

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

*Ефекти інших лікарських засобів на силденафіл.*

*Дослідження in vitro.* Метаболізм силденафілу відбувається переважно за участю ізоформи 3A4 (головний шлях) та ізоформи 2C9 (другорядний шлях) цитохрому P450 (CYP). Тому інгібітори цих ізоферментів можуть знижувати кліренс силденафілу, а індуктори цих ізоферментів можуть підвищувати кліренс силденафілу.

Дослідження *in vivo*. Популяційний фармакокінетичний аналіз даних клінічних досліджень продемонстрував зниження кліренсу силденафілу при його одночасному застосуванні з інгібіторами CYP3A4 (такими як кетоконазол, еритроміцин, циметидин). Хоча при одночасному застосуванні силденафілу та інгібіторів CYP3A4 зростання частоти побічних явищ не спостерігалось, слід розглянути можливість застосування початкової дози силденафілу 25 мг.

Одночасне застосування інгібітору ВІЛ-протеази ритонавіру, дуже потужного інгібітору P450, у стані рівноважної концентрації (500 мг двічі на добу) та силденафілу (разова доза 100 мг) призводило до підвищення  $C_{max}$  силденафілу на 300 % (у 4 рази) та підвищення плазмової AUC силденафілу на 1000 % (у 11 разів). Через 24 години плазмові рівні силденафілу все ще становили приблизно 200 нг/мл, порівняно з рівнем приблизно 5 нг/мл, характерним для застосування силденафілу окремо, що відповідає значному впливу ритонавіру на широкий спектр субстратів P450. Силденафіл не впливає на фармакокінетику ритонавіру. З огляду на ці фармакокінетичні дані одночасне застосування Форсажу та ритонавіру не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»); в будь-якому випадку максимальна доза силденафілу за жодних обставин не повинна перевищувати 25 мг протягом 48 годин.

Одночасне застосування інгібітору ВІЛ-протеази саквінавіру, інгібітору CYP3A4, у дозі, що забезпечує рівноважну концентрацію (1200 мг тричі на добу), та силденафілу (100 мг разово) призводило до підвищення  $C_{max}$  силденафілу на 140 % та збільшення системної експозиції (AUC) силденафілу на 210 %. Не виявлено впливу силденафілу на фармакокінетику саквінавіру (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Передбачається, що більш потужні інгібітори CYP3A4, такі як кетоконазол та ітраконазол, будуть мати більш виражений вплив.

При застосуванні силденафілу (100 мг разово) та еритроміцину, помірного інгібітору CYP3A4, у рівноважному стані (500 мг двічі на добу протягом 5 днів) спостерігалось підвищення системної експозиції силденафілу на 182 % (AUC). У здорових добровольців чоловічої статі не спостерігалось впливу азитроміцину (500 мг на добу протягом 3 діб) на AUC,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  константу швидкості елімінації та подальший період напіввиведення силденафілу або його головного циркулюючого метаболіту. Циметидин (інгібітор цитохрому P450 та неспецифічний інгібітор CYP3A4) у дозі 800 мг при одночасному застосуванні із силденафілом у дозі 50 мг у здорових добровольців призводив до підвищення плазмових концентрацій силденафілу на 56 %.

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

Однократне застосування антацидів (магнію гідроксиду/алюмінію гідроксиду) не впливало на біодоступність силденафілу.

Хоча досліджень специфічної взаємодії з усіма лікарськими засобами не проводилося, за даними популяційного фармакокінетичного аналізу (фармакокінетика силденафілу не змінювалася при його одночасному застосуванні із лікарськими засобами, що належать до групи інгібіторів CYP2C9 (толбутамід, варфарин, фенітоїн), групи інгібіторів CYP2D6 (таких як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, трициклічні антидепресанти), групи тіазидних та тіазидоподібних діуретиків, петльових та калійзберігаючих діуретиків, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, антагоністів кальцію, антагоністів  $\beta$ -адренорецепторів або індукторів метаболізму CYP450 (таких як рифампіцин, барбітурати). У здорових добровольців-чоловіків одночасне застосування антагоніста ендотеліну босентану (помірний індуктор CYP3A4, CYP2C9 та, можливо, CYP2C19) у рівноважному стані (125 мг двічі на добу) та силденафілу у рівноважному стані (80 мг тричі на добу) призводило до зниження AUC та  $C_{max}$  силденафілу на 62,6 % та 55,4 % відповідно. Тому одночасне застосування таких потужних індукторів CYP3A4, як рифампін, може призводити до більш вираженого зниження концентрації силденафілу в плазмі крові. Нікорандил являє собою гібрид активатора кальцієвих каналів та нітрату. Нітратний компонент зумовлює можливість його серйозної взаємодії з силденафілом.

*Ефекти силденафілу на інші лікарські засоби.*

Дослідження *in vitro*. Силденафіл – слабкий інгібітор ізоформ 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 та 3A4 цитохрому P450 ( $IC_{50} > 150$  мкмоль). Оскільки пікові плазмові концентрації силденафілу дорівнюють приблизно 1 мкмоль, вплив препарату Форсаж на кліренс субстратів цих ізоферментів малоімовірний.

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

Дослідження *in vivo*. Оскільки відомо, що силденафіл має вплив на метаболізм оксиду азоту/циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), було встановлено, що силденафіл потенціює гіпотензивну дію нітратів, тому його одночасне застосування з донорами оксиду азоту або з нітратами в будь-якій формі протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Одночасне застосування силденафілу та блокаторів  $\alpha$ -адренорецепторів може призвести до розвитку симптоматичної гіпотензії у деяких схильних до цього пацієнтів. Така реакція найчастіше виникала протягом 4 годин після застосування силденафілу (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»). У ході 3 досліджень специфічної взаємодії лікарських засобів блокатор  $\alpha$ -адренорецепторів доксазозин (4 мг та 8 мг) та силденафіл (25 мг, 50 мг та 100 мг) застосовувалися одночасно пацієнтам із доброякісною гіперплазією передміхурової залози. стабілізація стану яких була досягнута при застосуванні доксазозину. У цих популяціях спостерігалось середнє додаткове зниження артеріального тиску у положенні лежачина 7/7 мм рт. ст., 9/5 мм рт. ст. та 8/4 мм рт. ст. та середнє зниження артеріального тиску у положенні стоячи на 6/6 мм рт. ст., 11/4 мм рт. ст., 4/5 мм рт. ст. відповідно. При одночасному застосуванні силденафілу та доксазозину у пацієнтів стабілізація стану яких була досягнута при застосуванні доксазозину, іноді повідомлялося про розвиток симптоматичної ортостатичної гіпотензії. У цих повідомленнях йшлося про випадки запаморочення та стан перед непритомністю, але без синкопе.

Не спостерігалось жодних значущих взаємодій при одночасному застосуванні силденафілу (50 мг) і толбутаміду (250 мг) або варфарину (40 мг), що метаболізуються CYP2C9.

Силденафіл (50 мг) не призводив до подовження часу кровотечі, спричиненої застосуванням ацетилсаліцилової кислоти (150 мг).

Силденафіл (50 мг) не потенціював гіпотензивну дію алкоголю у здорових добровольців при середніх максимальних рівнях етанолу крові 80 мг/дл.

У пацієнтів, які застосовували силденафіл, не спостерігалось жодних відмінностей профілю побічних ефектів порівняно з плацебо при одночасному застосуванні таких класів гіпотензивних лікарських засобів, як діуретики, блокатори  $\beta$ -адренорецепторів, інгібітори АПФ, антагоністи ангіотензину II, антигіпертензивні лікарські засоби (судинорозширювальні та центральної дії), блокатори адренергічних нейронів, блокатори кальцієвих каналів та блокатори  $\alpha$ -адренорецепторів. У спеціальному дослідженні взаємодії при одночасному застосуванні силденафілу (100 мг) та амлодипіну пацієнтам із артеріальною гіпертензією спостерігалось додаткове зниження систолічного артеріального тиску у положенні лежачи на 8 мм рт. ст.

Відповідне зниження діастолічного артеріального тиску становило 7 мм рт.ст. За величиною ці додаткові зниження артеріального тиску були порівнянними із тими, що спостерігалися при застосуванні лише силденафілу у здорових добровольців (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Силденафіл в дозі 100 мг не впливав на фармакокінетичні показники інгібіторів ВІЛ-протеази, саквінавіру та ритонавіру, які є субстратами CYP3A4.

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

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.* Форсаж є пероральним препаратом, що застосовується для лікування порушень ерекції у чоловіків. Препарат являє собою цитратну сіль силденафілу, селективний інгібітор циклічної гуанозинмонофосфат (цГМФ) специфічної фосфодіестерази типу 5 (ФДЕ5).

Фізіологічний механізм ерекції статевого члена полягає у звільненні оксиду азоту (NO) в кавернозному тілі при сексуальній стимуляції. NO активує фермент гуанілатциклазу, що спричиняє підвищення рівня циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), розслаблення гладких м'язів кавернозного тіла і посилення припливу до них крові.

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



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

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

#### *Порушення зору*

При застосуванні силденафілу в дозі 100 мг у деяких пацієнтів через 1 годину виявлено (за допомогою тесту «Farnsworth-Munsell 100») легке, мінливе порушення розрізнення кольору (синього/зеленого); через 2 години після прийому препарату ці зміни минали. Ймовірним механізмом порушення кольорового зору вважають пригнічення ФДЕ6, яка бере участь у процесі передачі світла в сітківці. Результати дослідження *in vitro* показують, що ефект силденафілу на ФДЕ6 у 10 разів поступається його активності відносно ФДЕ5. Силденафіл не впливає на гостроту зору, контрастність сприйняття, електроретинограми, внутрішньоочний тиск або пупілометрію.

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

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

При лікуванні силденафілом покращення було відмічено у 59 % хворих на цукровий діабет; у 43 % хворих, що перенесли радикальну простатектомію; у 83 % хворих з травмою спинного мозку.

*Фармакокінетика.* У межах рекомендованого діапазону доз фармакокінетика силденафілу є пропорційною дозі. Препарат видаляється з організму переважно шляхом біотрансформації у печінці (в основному, за участю цитохрому P<sub>450</sub> 3A4) з утворенням активного метаболіту із властивостями, подібними до силденафілу.

*Всмоктування.* Силденафіл швидко всмоктується після прийому внутрішньо з абсолютною біодоступністю в середньому 41 % (25-63 %). Силденафіл пригнічує ФДЕ5-фермент *in vitro* до 50 % при концентрації 3,5 нМ. Середня концентрація в плазмі після вживання силденафілу у дозі 100 мг є приблизно 18 ng/mL, або 38 нМ. Максимальні концентрації, які спостерігалися в плазмі, реєструвалися через 30-120 хв (у середньому 60 хв) після перорального прийому натще.

У випадках, коли препарат приймають разом із дуже жирною їжею, швидкість всмоктування зменшується і затримка T<sub>max</sub> дорівнює в середньому 60 хв, а зменшення C<sub>max</sub> – в середньому 29 %, однак ступінь абсорбції не порушується (AUC знижувалась на 11 %).

*Розподіл.* Середній об'єм розподілу силденафілу у рівноважному стані (V<sub>ss</sub>) дорівнює 0,5 л, що свідчить про його проникнення у тканини. Як силденафіл, так і його головний циркулюючий N-дисметиловий метаболіт приблизно на 96 % зв'язаний з білками плазми. Зв'язування з білками не залежить від загальних концентрацій препарату.

У здорових добровольців, які отримували силденафіл (1 раз у дозі 100 мг), через 90 хв після прийому препарату в еякуляті було зареєстровано менше 0,0002 % речовини (у середньому 188 нг) від прийнятої дози.

*Метаболізм.* Силденафіл метаболізується, головним чином, ізоферментами печінки, локалізованими в мікросомах, CYP3A4 (головний шлях) та CYP2C9 (другорядний шлях).

Головний циркулюючий метаболіт утворюється внаслідок N-диметиляції силденафілу.

Цей метаболіт характеризується селективністю до ФДЕ5, подібною до силденафілу, але його активність відносно ФДЕ5 *in vitro* становить приблизно 50 % від селективності вихідного препарату. Концентрації цього метаболіту в плазмі становлять приблизно 40 % від відповідних концентрацій силденафілу. N-дисметиловий метаболіт метаболізується і далі, його кінцевий час напіввиведення дорівнює приблизно 4 години.

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

**Фармакокінетика у пацієнтів спеціальних груп.**

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

**Пацієнти з недостатністю функції нирок.** У добровольців з легкою (кліренс креатиніну 50–80 мл/хв) та помірною (кліренс креатиніну 30–49 мл/хв) недостатністю функції нирок фармакокінетика силденафілу не змінювалася після його прийому внутрішньо в разовій дозі 50 мг.

У добровольців з тяжкою (кліренс креатиніну  $\leq$  30 мл/хв) недостатністю функції нирок кліренс силденафілу знижувався, що призводило до збільшення AUC (100 %) та  $C_{max}$  (88 %), порівнянно з добровольцями, такими ж за віком, які не мали порушень функції нирок. Крім того, значення AUC та  $C_{max}$  для N-дисметилового метаболіту значно підвищувалися (відповідно на 200 % та 79 %) у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок.

**Пацієнти з недостатністю функції печінки.** У добровольців з легким та помірним цирозом печінки (Чайлд-П'ю, А і В) кліренс силденафілу зменшувався, що було причиною збільшення AUC (84 %) та  $C_{max}$  (47 %), порівнянно з такими ж за віком добровольцями, у яких не діагностовано печінкову недостатність. Фармакокінетику силденафілу у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки (Чайлд-П'ю, С) не досліджували.

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

### **Фармацевтичні характеристики.**

#### **Основні фізико-хімічні властивості:**

білі, трикутні, двоопуклі таблетки з позначенням «25» одного боку;  
білі, трикутні, двоопуклі таблетки з позначенням «50» з одного боку;  
білі, трикутні, двоопуклі таблетки з позначенням «100» з одного боку.

**Термін придатності.** 2 роки.

#### **Умови зберігання.**

Препарат не потребує спеціальних температурних умов зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

#### **Упаковка.**

По 1 таблетці у блістері; по 1 блістеру у картонній коробці.

По 2 таблетки у блістері; по 2 або 4 блістери у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Дженефарм С.А., Греція.

Марксанс Фарма Лтд, Індія.

#### **Місцезнаходження.**

18-ий км Марахонос Авеню, 15351 Раліні, Атіка, Греція

Плот № Л-82, Л-83, Верна Індастріал Естейт, Верна, Гоа, 403772, Індія.