Резюме плану управління ризиками
для лікарського засобу
Силденафіл 50 Ананта, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг
Силденафіл 100 Ананта, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг

VI.2.1 ОГЛЯД ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ

Проблема еректильної дисфункції (ЕД) являється широко поширеною у всьому світі. Так, ряд досліджень, проведених в Європі і Америці, показали, що в США від 20 до 30 млн чоловіків страждають даним захворюванням. Дослідження, проведене в чоловічій популяції в Нідерландах у 2005 р., показало, що щорічна виявляємість ЕД (на 1000 чоловіків) складає 19,2 чоловіка. Являючись мультифакторним захворюванням, ЕД глибоко торкається не лише фізичних і матеріальних аспектів здоров'я чоловіка, але і являється потужним джерелом психологічної невдоволеності, а також важливим фактором розвитку депресії і проблем у сім'ї. Багато фахівців різного профілю і пацієнти звикли вважати, що ЕД - це усього лише деякий психологічний аспект, що негативно відображається на якості життя. Однак таке твердження несправедливе, враховуючи той факт, що, згідно даним Європейської асоціації урологів (EAU), ЕД зачасту нерозривно пов'язана з обмінними, серцево-судинними, нейрогенними захворюваннями і нерідко являється їх важливим супутником
[https://www.rmj.ru/articles/urologiya/Dvadcaty_let_primeneniya_preparata_sildenafil_v_urologii/ // Двадцать лет применения препарата силденафил в урологии. Кривобородов Г.Г. // РМЖ «Медицинское обозрение» №2(I) от 28.04.2018].

VI.2.2 РЕЗЮМЕ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ

Препарат рекомендується застосовувати чоловікам із еректильною дисфункцією, яка визначається як нездатність досягти або підтримати ерекцію статевого члена, необхідну для успішного статевого акту
Перше дослідження (перша частина дослідницької програми) представляла собою стандартне рандомізоване плацебо-контрольоване подвійне сліпе дослідження, до якого увійшли 532 чоловіки, що приймали силденафіл у різних дозуваннях - 25, 50, 100 мг або плацебо протягом 24 тижнів. Друга частина програми включала 329 чоловіків, які також отримували силденафіл або плацебо, однак прийом силденафілу починався з 50 мг, який на наступному візиті міг бути зменшений або збільшений на 50%, до досягнення максимальної разової дози 100 мг. Через 12 тижнів дизайн дослідження змінювався, ставав відкритим і тривав ще 12 тижнів. Пацієнти могли вийти з дослідження у випадку поганої переносимості препарату або його неефективності. Результати лікування оцінювали на базі опитувальника IIEF (International Index of Erectile Function). Виявилось, що у групі з фіксованою дозою прийом силденафілу сприяв достовірному покращенню сексуальної функції порівняно з базовою (група запитань, пов'язана з можливістю досягнення і підтримання ерекції, необхідної для повноцінного статевого акту). Так, пацієнти, які приймали 25, 50 і 100 мг, відмітили покращення по категорії «кількість здійснених статевих актів» на 60, 84 і 100% відповідно, тоді як пацієнти з групи плацебо відмітили покращення даного показника лише на 5%. Що стосується питання про здатність підтримання ерекції на протязі усього статевого акту, то пацієнти відмічали покращення на 121, 133 і 130% при прийомі 25, 50 і 100 мг відповідно. У дослідженні з поетапним підвищенням/пониженням дози пацієнти відмітили покращення симптомів на 69%, тоді як у групі плацебо - лише на 22%.

[https://www.rmj.ru/articles/urologiya/Dvadcaty_let_primeneniya_preparata_sildenafil_v_urologii/ // Двадцать лет применения препарата силденафил в урологии. Кривобородов Г.Г. // РМЖ «Медицинское обозрение» №2(I) от 28.04.2018].

VI.2.3 НЕВІДОМЕ ВІДНОСНО РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ

Власні клінічні дослідження відсутні. Не отримано нових даних щодо ефективності лікування. Післяреєстраційні дослідження ефективності не плануються.

VI.2.4 РЕЗЮМЕ ПРОБЛЕМ БЕЗПЕКИ

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	**Що відомо**	**Запобіжні заходи**
Гіперчутливість	Перед призначенням препарату необхідно з'ясувати чи були у пацієнта в анамнезі алергічні реакції на складові компоненти препарату	Моніторинг ранніх симптомів. Не застосовувати при підвищеній чутливості до активної речовини або будь-якої з допоміжних речовин препарату
Гіпотензія	Силденафіл чинить системну судинорозширювальну дію та може в подальшому знижувати артеріальний тиск у пацієнтів, які застосовують гіпотензивні лікарські засоби. У окремому дослідженні лікарської взаємодії при одночасному застосуванні амлодипіну (5 мг або 10 мг) та силденафілу (100 мг) перорально спостерігалося середнє додаткове зниження систолічного тиску на 8 мм рт. ст. та діастолічного – на 7 мм рт. ст	Моніторинг ранніх симптомів. Контроль АТ
Подовжена ерекція та 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). Повідомлялося про випадки подовженої ерекції та пріапізму. За відсутності негайного лікування пріапізм може призвести до пошкодження тканин пеніса та до стійкої втрати потенції	Моніторинг ранніх симптомів. Якщо ерекція триває більш ніж 4 години, пацієнтам слід негайно звернутись за медичною допомогою.
Зниження кліренсу силденафілу при його одночасному застосуванні з інгібіторами CYP3A4 (такими як кетоконазол, еритроміцин, циметидин)	Було продемонстровано 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 спостерігалося, рекомендована початкова доза силденафілу становить 25 мг. Одночасне застосування інгібітора ВІЛ-протеази ритонавіру, дуже потужного інгібітора Р450, у стані рівноважної концентрації (500 мг 1 раз на добу) та	Моніторинг ранніх симптомів. Одночасне застосування силденафілу та ритонавіру не рекомендується; в будь-якому випадку максимальна доза

	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 Р450. Силденафіл не впливає на фармакокінетику ритонавіру. Одночасне застосування інгібітора ВІЛ-протеази саквінавіру, інгібітора 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. 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 інгібітора CYP3A4, у рівноважному стані (500 мг двічі на добу протягом 5 днів) спостерігалося підвищення системної експозиції силденафілу на 182 % (AUC). У здорових добровольців чоловічої статі не спостерігалося 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 Р450 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 %	силденафілу за жодних обставин не повинна перевищувати 25 мг протягом 48 годин.
Одночасне застосування з блокаторами α-адренорецепторів (ризик виникнення симптоматичної гіпотензії)	Одночасне застосування силденафілу та блокаторів альфа-адренорецепторів може призвести до розвитку симптоматичної гіпотензії у деяких схильних до цього пацієнтів. Така реакція найчастіше виникає протягом 4 годин після застосування силденафілу. У ході досліджень специфічної взаємодії лікарських засобів блокатор альфа-адренорецепторів доксазозин (4 мг та 8 мг) та силденафіл (25 мг, 50 мг та 100 мг) застосовувалися одночасно пацієнтам із доброякісною гіперплазією передміхурової залози, стабілізація стану яких була досягнута при застосуванні доксазозину. У цих популяціях спостерігалося середнє додаткове зниження артеріального тиску у положенні пацієнта лежачи на 7/7 мм рт. ст., 9/5 мм рт. ст. та 8/4 мм рт. ст. та середнє зниження артеріального тиску у положенні стоячи на 6/6 мм рт. ст., 11/4 мм рт. ст., 4/5 мм рт. ст. відповідно. При одночасному застосуванні силденафілу та доксазозину у пацієнтів, стабілізація стану яких була досягнута при застосуванні доксазозину, іноді	Моніторинг ранніх симптомів. З метою мінімізації можливого розвитку постуральної гіпотензії у пацієнтів, які застосовують блокатори α-адренорецепторів, їх стан потрібно стабілізувати за допомогою блокаторів α-адренорецепторів до початку застосування

	повідомлялося про розвиток симптоматичної ортостатичної гіпотензії. У цих повідомленнях йшлося про випадки запаморочення та стан перед непритомністю, але без синкопе.	силденафілу. Також слід розглянути можливість застосування початкової дози 25 мг. Крім того, слід проінформувати пацієнтів, як діяти у разі появи симптомів ортостатичної гіпотензії
Одночасне застосування з нітратами (потенціює гіпотензивний ефект нітратів)	Оскільки відомо, що силденафіл має вплив на метаболізм оксиду азоту/циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), було встановлено, що препарат потенціює гіпотензивну дію нітратів, тому його одночасне застосування з донорами оксиду азоту або з нітратами в будь-якій формі протипоказане.	Одночасне застосування з донорами оксиду азоту або з нітратами в будь-якій формі протипоказане

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	**Що відомо**
Неартеріальна передня ішемічна невропатія зорового нерва	Повідомлялося про випадки неартеріальної передньої ішемічної невропатії зорового нерва, що є причиною зниження зору, включаючи постійну втрату зору, які були пов'язані у часі із застосуванням інгібіторів ФДЕ5, включаючи силденафіл. У багатьох пацієнтів, але не у всіх, були наявні анатомічні або судинні фактори ризику розвитку неартеріальної передньої ішемічної невропатії зорового нерва, включаючи (але не обмежуючись) такі: низьке співвідношення діаметру екскавації та диску зорового нерва (застійний диск зорового нерва), вік понад 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
Раптове зниження чи втрата слуху	Повідомлялося про випадки раптового зниження чи втрати слуху, пов'язані у часі із застосуванням силденафілу. У деяких випадках повідомлялося про наявність медичних станів та інших факторів, що могли відіграти роль у розвитку побічних реакцій з боку слуху. У багатьох випадках інформація щодо подальшого медичного спостереження відсутня. Визначити, чи ці явища прямо пов'язані із застосуванням силденафілу, з наявними факторами ризику втрати слуху, з комбінацією цих факторів чи з іншими факторами, неможливо

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	**Що відомо**
Немає	–

VI.2.5 РЕЗЮМЕ ЗАХОДІВ З МІНІМІЗАЦІЇ РИЗИКІВ ДЛЯ КОЖНОЇ ПРОБЛЕМИ БЕЗПЕКИ

Для лікарського засобу є інструкція для медичного застосування, що містить інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.
Цей препарат не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

VI.2.6 ПЛАН ЗАПЛАНОВАНОГО ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОГО РОЗВИТКУ

ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО ЯВЛЯЮТЬСЯ УМОВОЮ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Не застосовується.

VI.2.7 ЗВЕДЕНА ТАБЛИЦЯ ЗМІН У ПЛАНІ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ З ЧАСОМ

Не застосовується.