ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

НОВАГРА 25
(NOVAGRA 25)
НОВАГРА 50
(NOVAGRA 50)
НОВАГРА 100
(NOVAGRA 100)

Склад:
діюча речовина: силденафіл;
1 таблетка містить силденафілу цитрат, еквівалентно силденафілу 25 мг або 50 мг, або 100 мг;
допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, повідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, інстакот IC-S-091 (рожевий).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
Основні фізико-хімічні властивості: таблетки 25 і 50 мг – круглі рожеві двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою з розподільчою рискою з одного боку і гладенькі з іншого боку.
Таблетки 100 мг – круглі рожеві двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, гладенькі з обох боків.

Фармакотерапевтична група.
Засоби, що застосовуються при еректильній дисфункції. Силденафіл. Код АТХ G04B E03.

Фармакологічні властивості.
Фармакодинаміка.
Силденафіл є препаратом для перорального застосування, призначеним для лікування еректильної дисфункції. При статевому збудженні препарат відновлює знижену еректильну функцію шляхом посилення притоку крові до пеніса.
Фізіологічний механізм, що зумовлює ерекцію, включає вивільнення оксиду азоту (NO) у кавернозних тілах під час статевого збудження. Вивільнений оксид азоту активує фермент гуанілатциклазу, що стимулює підвищення рівня циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), що, у свою чергу, спричиняє розслаблення гладенької мускулатури кавернозних тіл, сприяючи притоку крові.
Силденафіл є потужним та селективним інгібітором цГМФ-специфічної фосфодіестерази 5 (ФДЕ5) у кавернозних тілах, де ФДЕ5 відповідає за розпад цГМФ. Ефекти силденафілу на ерекцію носять периферичний характер. Силденафіл не спричиняє безпосередньої релаксуючої дії на ізольовані кавернозні тіла людини, але потужно посилює розслаблювальну дію NO на дану тканину. При активації метаболічного шляху NO/цГМФ, що відбувається при статевій стимуляції, інгібування силденафілом ФДЕ5 призводить до підвищення рівня цГМФ у кавернозних тілах. Таким чином, для того, щоб силденафіл спричинив необхідний фармакологічний ефект, необхідне статеве збудження.
Дослідження *in vitro* показали селективність впливу силденафілу на ФДЕ5, що бере активну участь у процесі ерекції. Ефект силденафілу на ФДЕ5 потужніший, ніж на інші відомі фосфодіестерази. Цей ефект у 10 разів потужніший, ніж ефект на ФДЕ6, що бере участь у процесах фотоперетворення у сітківці. При застосуванні максимальних рекомендованих доз селективність силденафілу до ФДЕ5 у 80 разів перевищує його селективність до ФДЕ1, у 700 разів вища, ніж до ФДЕ2, ФДЕ3, ФДЕ4, ФДЕ7, ФДЕ8, ФДЕ9, ФДЕ10 та ФДЕ11. Зокрема, селективність силденафілу до ФДЕ5 у 4000 разів перевищує його селективність до ФДЕ3 – цГМФ-специфічної ізоформи фосфодіестерази, що бере участь у регуляції серцевої скоротливості.
У дослідженнях для оцінки часу, впродовж якого застосування силденафілу призводить до виникнення ерекції у відповідь на статеву стимуляцію, медіана часу до початку ерекції у пацієнтів, які досягли ерекції із ригідністю 60 % (достатньою для здійснення статевого контакту), становила 25 хвилин (у діапазоні значень 12-37 хвилин). В іншому дослідженні силденафіл все ще був здатний викликати ерекцію через 4-5 годин після застосування.

Силденафіл спричиняє легке та короткочасне зниження артеріального тиску, що у більшості випадків не має клінічних проявів. Ці зниження артеріального тиску добре узгоджуються із судинорозширювальною дією силденафілу, можливо, внаслідок підвищення рівнів цГМФ у гладенькій мускулатурі судин. Однократне пероральне застосування силденафілу в дозах до 100 мг у здорових добровольців не спричинило жодних клінічно значущих змін на електрокардіограмі.

У дослідженні гемодинамічних ефектів однократного перорального застосування силденафілу в дозі 100 мг у пацієнтів із тяжкою ішемічною хворобою серця (зі стенозом щонайменше однієї коронарної артерії більш ніж 70 %) середній систолічний та діастолічний артеріальний тиск у стані спокою зменшився на 7 % та 6 % відповідно відносно початкового рівня. Середній легеневий систолічний тиск зменшився на 9 %. Силденафіл не призводив до зміни показників серцевого викиду та не зменшував кровотік по стенозованих коронарних артеріях.

Жодних клінічно значущих відмінностей не було продемонстровано для часу до виникнення лімітуючої стенокардії при застосуванні силденафілу порівняно з плацебо.

Легкі та тимчасові порушення здатності розрізняти кольори (блакитний/зелений) були виявлені у деяких пацієнтів після застосування силденафілу в дозі 100 мг. Ці ефекти повністю зникали через 2 години після застосування препарату. Силденафіл не впливає на гостроту зору або контрастну чутливість. У пацієнтів із документально підтвердженою макулярною дистрофією (n=9) застосування силденафілу (однократно, у дозі 100 мг) не спричинило достовірних змін у результатах проведених досліджень зору (гострота зору, сітка Амслера, моделювання розпізнавання кольорів світлофора, периметр Хамфрі і фотострес).

Однократне пероральне застосування силденафілу здоровим добровольцям не впливало на рухливість або морфологію сперматозоїдів.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Силденафіл швидко абсорбується. Максимальні плазмові концентрації препарату досягаються протягом 30-120 хвилин (із медіаною 60 хвилин) після його перорального застосування натще. Середня абсолютна біодоступність після перорального застосування становить 41 % (з діапазоном значень від 25 до 63 %). У рекомендованому діапазоні доз (від 25 до 100 мг) показники AUC та C_{max} силденафілу після його перорального застосування підвищуються пропорційно до дози.

При застосуванні силденафілу під час прийому їжі ступінь абсорбції знижується із середнім подовженням T_{max} до 60 хвилин і середнім зниженням C_{max} на 29 %.

Розподіл. Середній рівноважний об'єм розподілу (V_d) становить 105 літрів, що свідчить про розподіл препарату в тканинах організму. Після однократного перорального застосування силденафілу в дозі 100 мг середня максимальна загальна плазмова концентрація силденафілу становить приблизно 440 нг/мл (коефіцієнт варіації становить 40 %). Оскільки зв'язування силденафілу та його головного N-десметил-метаболіту з білками плазми досягає 96 %, середня максимальна плазмова концентрація вільного силденафілу досягає 18 нг/мл (38 нмоль). Ступінь зв'язування з білками плазми крові не залежить від загальних концентрацій силденафілу.

Метаболізм. Метаболізм силденафілу здійснюється головним чином з участю мікросомальних ізоферментів печінки CYP3A4 (головний шлях) та CYP2C9 (другорядний шлях). Головний циркулюючий метаболіт утворюється шляхом N-деметилювання силденафілу. Селективність метаболіту відносно ФДЕ5 порівняна з селективністю силденафілу, а активність метаболіту відносно ФДЕ5 становить приблизно 50 % від активності початкової речовини. Плазмові концентрації цього метаболіту становлять приблизно 40 % від концентрацій силденафілу у плазмі крові. N-деметильований метаболіт зазнає подальшого метаболізму, а період його напіввиведення становить приблизно 4 години.

Елімінація. Загальний кліренс силденафілу становить 41 л/год, зумовлюючи період його напіввиведення тривалістю 3-5 годин. Як після перорального, так і після внутрішньовенного застосування екскреція силденафілу у вигляді метаболітів здійснюється головним чином із калом (приблизно 80 % від застосованої пероральної дози) та меншою мірою – з сечею (приблизно 13 % від застосованої пероральної дози).

Пацієнти літнього віку. У здорових добровольців літнього віку (віком від 65 років) відзначалося зниження кліренсу силденафілу, що зумовлювало підвищення плазмових концентрацій силденафілу та його активного N-деметильованого метаболіту приблизно на 90 % порівняно з відповідними концентраціями у здорових добровольців молодшого віку (18-45 років). У зв'язку з віковими відмінностями у зв'язуванні з білками плазми крові відповідне підвищення плазмової концентрації вільного силденафілу становило приблизно 40 %.

Ниркова недостатність. У добровольців із порушеннями функції нирок легкого та помірного ступеня

тяжкості (кліренс креатиніну від 30 до 80 мл/хв) фармакокінетика силденафілу залишалася незмінною після його однократного перорального застосування у дозі 50 мг. Середні AUC та C_{max} N-деметильованого метаболіту підвищувалися на 126 % та 73 % відповідно порівняно з такими показниками у добровольців такого ж віку без порушень функції нирок. Однак через високу індивідуальну варіабельність ці відмінності не були статистично значущими. У добровольців із тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв) кліренс силденафілу знижувався, що призводило до середніх підвищень AUC та C_{max} на 100 % та 88 % відповідно порівняно із добровольцями такого ж віку без порушень функції нирок. Крім того, значення AUC та C_{max} N-деметильованого метаболіту значуще підвищувалися на 79 % та 200 % відповідно.
Печінкова недостатність. У добровольців із цирозом печінки легкого та помірного ступеня тяжкості (класів А та В за класифікацією Чайлда-П'ю) кліренс силденафілу знижувався, що призводило до підвищення AUC (84 %) та C_{max} (47 %) порівняно з добровольцями такого ж віку без порушень функцій печінки. Фармакокінетика силденафілу у пацієнтів із порушеннями функцій печінки тяжкого ступеня не вивчалася.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування порушень ерекції, що визначаються як нездатність досягти та підтримати ерекцію статевого члена, необхідну для успішного статевого акту.
Для ефективної дії препарату Новагра потрібне статеве збудження.

Протипоказання.

– Підвищена чутливість до активної речовини або до 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.
– Лікарські засоби для лікування еректильної дисфункції, включаючи силденафіл, протипоказані чоловікам, яким не рекомендована статева активність (наприклад, пацієнти з тяжкими серцево-судинними розладами, такими як нестабільна стенокардія та серцева недостатність тяжкого ступеня).
– Пацієнтам із втратою зору на одне око внаслідок неартеріальної передньої ішемічної нейропатії зорового нерва, незалежно від того, чи пов'язана ця патологія із попереднім застосуванням інгібіторів ФДЕ5, чи ні.
– Пацієнтам із наступними захворюваннями: 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.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ефекти інших лікарських засобів на силденафіл.

Метаболізм силденафілу відбувається переважно з участю ізоформи 3А4 (головний шлях) та ізоформи 2С9 (другорядний шлях) цитохрому Р450 (CYP). Тому інгібітори цих ізоферментів здатні знижувати кліренс силденафілу.
Аналіз даних 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 спостерігалося, рекомендована початкова доза силденафілу становить 25 мг.
Одночасне застосування інгібітора ВІЛ-протеази ритонавіру, дуже потужного інгібітора Р450, 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 Р450. Силденафіл не впливає на фармакокінетику ритонавіру. З огляду на ці фармакокінетичні дані одночасне застосування силденафілу та ритонавіру не рекомендується; в будь-якому випадку максимальна доза силденафілу за жодних обставин не повинна перевищувати 25 мг протягом 48 годин.

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 одноразово) та еритроміцину, специфічного інгібітору CYP3A4, у рівноважному стані (500 мг 2 рази 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 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 %.
У дослідженні одночасне застосування босентану, що є антагоністом ендотеліну (індуктор CYP3A4 (помірний), 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 потужних індукторів CYP3A4, таких як рифампін, може призводити до більш вираженого зниження концентрації силденафілу в плазмі крові.
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.
Грейпфрутовий сік є слабким інгібітором CYP3A4 у стінці кишечнику і може спричинити помірне підвищення плазмових рівнів силденафілу.
Однократне застосування антацидних засобів (магнію гідроксиду/алюмінію гідроксиду) не впливає 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 з 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 ангіотензинперетворювального ферменту, антагоністів кальцію, антагоністів бета-адренорецепторів або індукторів метаболізму CYP450 (таких як рифампіцин, барбітурати).
Нікорандил являє собою гібрид активатора кальцієвих каналів та нітрату. Нітратний компонент зумовлює можливість його серйозної взаємодії з силденафілом.
Ефекти силденафілу на інші лікарські засоби.
Силденафіл – слабкий інгібітор ізоформ 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 та 3A4 (IK_{50} > 150 мкмоль) цитохрому P450. Оскільки пікові плазмові концентрації силденафілу становлять приблизно 1 мкмоль, вплив препарату Новагра на кліренс субстратів цих ізоферментів малоймовірний.
Відсутні дані щодо взаємодії силденафілу та таких неспецифічних інгібіторів фосфодіестерази як теофілін та дипіридамол.
Оскільки відомо, що силденафіл має вплив на метаболізм оксиду азоту/циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), було встановлено, що цей препарат потенціює гіпотензивну дію нітратів, тому його одночасне застосування з донорами оксиду азоту або з нітратами у будь-якій формі протипоказане.
Одночасне застосування силденафілу та блокаторів альфа-адренорецепторів може призвести до розвитку симптоматичної артеріальної гіпотензії у деяких схильних до цього пацієнтів. Така реакція найчастіше виникала протягом 4 годин після застосування силденафілу. При одночасному застосуванні силденафілу та доксазозину 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 спостерігалося 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 здорових добровольців при середніх максимальних рівнях етанолу крові 80 мг/дл.

У пацієнтів, які застосовували силденафіл, не спостерігалося жодних відмінностей профілю побічних ефектів порівняно з плацебо при одночасному застосуванні таких класів гіпотензивних лікарських засобів як діуретики, блокатори бета-адренорецепторів, інгібітори АПФ, антагоністи ангіотензину II, антигіпертензивні лікарські засоби (судинорозширювальні та центральної дії), блокатори адренергічних нейронів, блокатори кальцієвих каналів та блокатори альфа-адренорецепторів. У дослідженні взаємодії при одночасному застосуванні силденафілу та амлодипіну пацієнтам з артеріальною гіпертензією спостерігалося додаткове зниження систолічного артеріального тиску в 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 порівняними із тими, що спостерігалися при застосуванні лише силденафілу у здорових добровольців.
Силденафіл не впливав на фармакокінетичні показники інгібіторів ВІЛ-протеази, саквінавіру та ритонавіру, що є субстратами CYP3A4.

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 зі сторони серцево-судинної системи.
Оскільки статева активність супроводжується певним ризиком з боку серця, до початку будь-якого лікування еректильної дисфункції лікар має оцінити стан серцево-судинної системи пацієнта.
Силденафіл має судинорозширювальний ефект, що проявляється легким та короткочасним зниженням артеріального тиску. До призначення силденафілу лікар має ретельно зважити, чи може такий ефект чинити несприятливий вплив на пацієнтів із певними основними захворюваннями, особливо у комбінації зі статевою активністю. До пацієнтів із підвищеною чутливістю до вазодилататорів належать пацієнти з обструкцією вивідного тракту лівого шлуночка (наприклад, стеноз аорти, гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія) або пацієнти з рідкісним синдромом мультисистемної атрофії, одним із проявів якої є тяжке порушення регуляції артеріального тиску з боку вегетативної нервової системи.
Силденафіл потенціює гіпотензивний ефект нітратів.
У постмаркетинговому періоді повідомлялося про тяжкі побічні реакції з боку серцево-судинної системи, включаючи інфаркт міокарда, нестабільну стенокардію, раптову серцевий напад, шлуночкову аритмію, цереброваскулярні крововиливи, транзиторну ішемічну атаку, артеріальну гіпертензію та артеріальну гіпотензію, що у часі збігалися із застосуванням препарату Новагра. У більшості пацієнтів, але не у всіх, існували фактори ризику серцево-судинних захворювань. Багато таких побічних реакцій спостерігалося під час або одразу після статевого акту,і лише кілька трапилося невдовзі після застосування препарату Новагра без статевої 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 з анатомічними деформаціями пеніса (такими як ангуляція, кавернозний фіброз або хвороба Пейроні) або пацієнтам зі станами, що сприяють розвитку пріапізму (такими як серповидно-клітинна анемія, множинна мієлома або лейкемія).
Після виходу препарату на ринок повідомлялося про випадки подовженої ерекції та пріапізму. У випадках, коли 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.
Безпечність та ефективність одночасного застосування силденафілу з іншими інгібіторами ФДЕ5 або іншими препаратами для лікування гіпертензії легеневої артерії, які містять силденафіл, 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. 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.

Пацієнтів слід попередити, що у випадку раптового порушення зору застосовування препарату слід припинити та негайно звернутися до лікаря.
Одночасне застосування з ритонавіром.
Одночасне застосування силденафілу та ритонавіру не рекомендується.
Одночасне застосування з блокаторами альфа-адренорецепторів.
Пацієнтам, які застосовують блокатори альфа-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 ризику розвитку ортостатичної гіпотензії терапію силденафілом можна розпочинати лише у гемодинамічно стабільних пацієнтів, які застосовують блокатори альфа-адренорецепторів. Рекомендована початкова доза таким пацієнтам становить 25 мг силденафілу. Крім того, слід проінформувати пацієнтів, як діяти у випадку появи симптомів ортостатичної гіпотензії.
Вплив на кровотворення.
Дослідження тромбоцитів людини продемонстрували, що *in vitro* силденафіл потенціює антиагрегаційні ефекти натрію нітропрусиду. Немає жодної інформації щодо безпечності 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.
Жінки.
Препарат не призначений для застосування жінкам.
Застосування інших методів лікування еректильної дисфункції.
Безпечність та ефективність одночасного застосування силденафілу з іншими методами лікування еректильної дисфункції не вивчалися, тому застосування таких комбінацій не рекомендується.

Застосування у період вагітності або годування груддю.
Препарат не призначений для застосування жінкам.
У ході досліджень репродуктивної токсичності на щурах та кролях при пероральному застосуванні силденафілу відповідних побічних ефектів не спостерігалося.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.
Досліджень впливу препарату на здатність керувати транспортними засобами чи працювати з іншими механізмами не проводилося.
Оскільки у клінічних дослідженнях при застосуванні силденафілу повідомлялося про випадки запаморочення та порушення з боку органів зору, перед тим як сідати за кермо транспортного засобу або працювати з механізмами, необхідно з'ясувати індивідуальну реакцію на застосування препарату Новагра.

Спосіб застосування та дози.
Препарат застосовувати перорально.
Для ефективної дії препарату Новагра потрібне статеве збудження.
Дорослі.
Рекомендована доза препарату Новагра становить 50 мг та застосовується, при необхідності, приблизно за 1 годину до статевого акту. Залежно від ефективності та переносимості препарату дозу можна збільшити до 100 мг або зменшити до 25 мг. Максимальна рекомендована доза становить 100 мг. Максимальна рекомендована частота застосування препарату становить 1 раз на добу. При застосуванні препарату Новагра під час прийому їжі дія препарату може наставати пізніше, ніж при його застосуванні натще.
Пацієнти літнього віку.
Необхідність у корекції дози пацієнтам літнього віку відсутня.
Пацієнти із нирковою недостатністю.
Пацієнтам із нирковою недостатністю легкого та помірного ступеня тяжкості (кліренс креатиніну від 30 до 80 мл/хв) рекомендована доза препарату є аналогічною дозі, наведеній вище у розділі «Дорослі». Оскільки у пацієнтів з нирковою недостатністю тяжкого ступеня (кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв) кліренс силденафілу знижений, рекомендована доза препарату становить 25 мг. Залежно від ефективності та переносимості препарату дозу можна збільшити до 50 мг та 100 мг.
Пацієнти із печінковою недостатністю.

Оскільки у пацієнтів із печінковою недостатністю (наприклад, цирозом) кліренс силденафілу знижений, рекомендована доза препарату становить 25 мг. Залежно від ефективності та переносимості препарату дозу можна збільшити до 50 мг та 100 мг.
Пацієнти, які застосовують інші лікарські засоби (наприклад кетоконазол, еритроміцин, циметидин, ритонавір). Детальна інформація наведена у розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».
Рекомендована початкова доза препарату пацієнтам, які застосовують інгібітори CYP3A4, за винятком ритонавіру, застосування якого разоміз силденафілом не рекомендується, становить 25 мг.
З метою мінімізації ризику розвитку ортостатичної гіпотензії стан пацієнтів, які застосовують блокатори альфа-адренорецепторів, має бути стабілізований до початку застосовування силденафілу. Рекомендована початкова доза силденафілу становить 25 мг.
Препарат Новагра не призначений для застосування жінкам.

Діти.
Препарат Новагра не показаний для застосування дітям віком до 18 років.

Передозування.
У дослідженнях 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. Застосовування силденафілу у дозі 200 мг не призводило до підвищення ефективності, але спричиняло зростання кількості випадків розвитку побічних реакцій (головного болю, припливів, запаморочення, диспепсії, закладеності носа, порушень з боку органів зору).
У випадку передозування при необхідності вдаються до звичайних підтримуючих заходів. Прискорення кліренсу силденафілу при гемодіалізі малоймовірне внаслідок високого ступеня зв'язування препарату з білками плазми крові та відсутності елімінації силденафілу із сечею.

Побічні реакції.
Профіль безпечності препарату Новагра базується на даних, отриманих від 8691 пацієнта, які застосовували препарат у рекомендованих дозах у ході 67 плацебо-контрольованих клінічних досліджень. Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції, як головний біль, припливи, диспепсія, розлади зору, закладеність носа, запаморочення та порушення сприйняття кольору.
Інформація щодо побічних реакцій у рамках постмаркетингового спостереження була зібрана протягом періоду тривалістю більше ніж 9 років. Оскільки повідомлялося не про всі побічні реакції, та не всі побічні реакції були включені в базу даних з безпеки, частота таких реакцій не може бути достовірно визначена.
Усі клінічно значущі побічні реакції, що спостерігалися у клінічних дослідженнях частіше, ніж при застосуванні плацебо, наведено в таблиці нижче у відповідності до класифікації «Система–орган–клас» та частоти: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 100 та < 1/10), нечасто (≥ 1000 та < 1/100) та рідко (≥ 10000 та < 1/1000). Крім того, частота клінічно значущих побічних реакцій, про які повідомлялося у рамках постмаркетингового досвіду, визначена як невідома.
У межах кожної частотної групи побічні реакції наведені у порядку зменшення ступеня їх тяжкості.

Таблиця 1. Клінічно значущі побічні реакції, про які повідомлялося із частотою, вищою ніж для плацебо у контрольованих клінічних дослідженнях, та клінічно значущі побічні реакції, про які повідомлялося у рамках постмаркетингового спостереження.

Система–орган–клас	***Побічні реакції***
Розлади з боку імунної системи	
Рідко	Реакції гіперчутливості
Розлади з боку нервової системи	
Дуже часто	Головний біль
Часто	Запаморочення
Нечасто	Сонливість, гіпестезія
Рідко	Інсульт, непритомність

Невідомо	Транзиторна ішемічна атака, судоми, рецидиви судом
Розлади з боку органів зору	
Часто	Розлади зору, порушення сприйняття кольору
Нечасто	Розлади з боку кон'юнктиви, розлади сльозовиділення, інші розлади з боку органів зору
Невідомо	Неартеріальна передня ішемічна нейропатія зорового нерва, оклюзія судин сітківки, дефекти поля зору.
Розлади з боку органів слуху та вестибулярного апарату	
Нечасто	Запаморочення, шум у вухах
Рідко	Глухота*
Розлади з боку судин	
Часто	Припливи крові до обличчя
Рідко	Гіпертензія, гіпотензія
Розлади з боку серця	
Нечасто	Посилене серцебиття, тахікардія
Рідко	Інфаркт міокарда, фібриляція передсердь
Невідомо	Шлуночкова аритмія, нестабільна стенокардія, раптова серцева смерть
Розлади з боку респіраторної системи, грудної клітки та середостіння	
Часто	Закладеність носа
Рідко	Носова кровотеча
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту	
Часто	Диспепсія
Рідко	Нудота, блювання, сухість у роті
Розлади з боку шкіри та підшкірної тканини	
Нечасто	Висипи на шкірі
Невідомо	Синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз
Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	
Нечасто	Міалгія
Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз	
Невідомо	Пріапізм, подовжена ерекція, гематурія, гематоспермія, кровотеча зі статевого члена
Загальні розлади та реакції у місці введення	
Нечасто	Біль у грудях, підвищена стомлюваність
Обстеження	
Нечасто	Підвищена частота серцевих скорочень

* - Розлади з боку органів слуху та вестибулярного апарату: раптова глухота. У рамках клінічних досліджень та постмаркетингового досвіду при застосуванні всіх інгібіторів ФДЕ5, включаючи силденафіл, повідомлялося про невелику кількість випадків раптового зниження або втрати слуху.

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

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 ^{0}C. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. 1, 2 або 4 таблетки у блістері; 1 блістер вкладають в коробку з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Марксанс Фарма Лтд.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Ділянка № Л-82, Л-83, Верна Індастріал Істейт, Верна Гоа, ІН-403 722, Індія.