ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

СТРОНДЕКС

(STRONDEX)

Склад:

діюча речовина: sildenafil;

1 доза містить 17,56 мг силденафілу цитрату, що еквівалентно 12,5 мг силденафілу;

допоміжні речовини: пропіленгліколь, етанол 96 %, макрогол-400, левоментол, кислота хлористоводнева розведена, олія лимонна, сахаралоза.

Лікарська форма. Спрей для ротової порожнини дозований.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора рідина з жовтуватим або зеленувато-жовтуватим відтінком кольору, зі специфічним запахом.

Фармакотерапевтична група.

Лікарські засоби, що застосовуються в урології. 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 сексуальному збудженні препарат відновлює знижену еректильну функцію шляхом посилення притоку венозної крові до кавернозних тіл.

Фізіологічний механізм, що зумовлює ерекцію, включає вивільнення оксиду азоту (NO) у кавернозних тілах під час сексуального збудження. Вивільнений NO активує фермент гуанілатциклазу, що стимулює підвищення рівня циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), що, зі свого боку, викликає розслаблення гладкої мускулатури кавернозних тіл, сприяючи притоку крові.

Силденафіл є потужним селективним інгібітором цГМФ-специфічної фосфодіестерази 5 (ФДЕ5) у кавернозних тілах, де ФДЕ5 відповідає за розпад цГМФ. Ефекти силденафілу на ерекцію

мають периферичний характер. Силденафіл не чинить безпосередньої релаксуючої дії на ізольовані кавернозні тіла людини, але потужно посилює розслаблюючу дію NO на дану тканину. При активації метаболічного шляху NO/цГМФ, що відбувається при сексуальній стимуляції, інгібування силденафілом ФДЕ5 призводить до підвищення рівня цГМФ у кавернозних тілах. Таким чином, для того, щоб силденафіл викликав потрібний фармакологічний ефект, необхідне сексуальне збудження.

Дослідження *in vitro* продемонстрували, що силденафіл є селективним до 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 – цАМФ-специфічної ізоформи фосфодіестерази, що бере участь у регуляції серцевої скоротливості.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Швидкість абсорбції силденафілу у формі спрею дещо більша порівняно з твердими дозованими формами для перорального застосування, оскільки діюча речовина, яка має низьку водну розчинність, приймається вже в розчиненому стані. Максимальна плазмова концентрація препарату досягається в середньому протягом 60 хвилин після застосування натще. Середня абсолютна біодоступність силденафілу після перорального застосування становить 41 % (з діапазоном значень від 25 до 63 %). При застосуванні силденафілу під час вживання їжі ступінь абсорбції знижується із середнім подовженням T_{max} до 60 хвилин і середнім зниженням максимальної концентрації (C_{max}) на 29 %.

Розподіл

Середній рівноважний об’єм розподілу (V_d) становить 105 літрів, що свідчить про розподіл препарату в тканинах організму. Після одноразового застосування спрею СТРОНДЕКС у дозі 50 мг середня максимальна загальна плазмова концентрація силденафілу становить приблизно 200 нг/мл (коефіцієнт варіації становить 40 %). Ступінь зв’язування силденафілу та його головного N-десметил-метаболіту з білками плазми крові досягає 96 % і не залежить від загальної концентрації силденафілу.

Біотрансформація

Метаболізм силденафілу здійснюється головним чином за участю мікросомальних ізоферментів печінки CYP3A4 (головний шлях) та CYP2C9 (другорядний шлях). Головний циркулюючий метаболіт утворюється шляхом N-деметилювання силденафілу. Селективність метаболіту щодо ФДЕ5 порівнянна із селективністю силденафілу, а активність метаболіту щодо ФДЕ5 становить приблизно 50 % активності вихідної речовини. Плазмова концентрація цього метаболіту становить приблизно 40 % концентрації 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/годину, зумовлюючи тривалість періоду його напіввиведення 3–5 годин. Як після перорального, так і після внутрішньовенного застосування екскреція силденафілу у вигляді метаболітів здійснюється головним чином із калом (приблизно 80 % введеної пероральної дози) та меншою мірою із сечею (приблизно 13 % введеної пероральної дози).

Фармакокінетика в особливих груп пацієнтів

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 із 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 (кліренс креатиніну 30–80 мл/хв) фармакокінетика силденафілу залишалася незміненою після його одноразового перорального застосування у дозі 50 мг. Середні показники площі під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (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 з 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 функції печінки. Фармакокінетика силденафілу у пацієнтів із порушеннями функції печінки тяжкого ступеня не вивчалася.

Клінічні характеристики.

Показання.

Препарат СТРОНДЕКС рекомендується застосовувати чоловікам із еректильною дисфункцією, яка визначається як нездатність досягти або підтримати ерекцію статевого члена, необхідну для успішного статевого акту.

Для ефективної дії препарату СТРОНДЕКС потрібне сексуальне збудження.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу;

- одночасне застосування із донорами оксиду азоту (такими як амілнітрит) або нітратами у будь-якій формі, оскільки відомо, що силденафіл впливає на шляхи метаболізму оксиду азоту (NO)/циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) та потенціює гіпотензивний ефект нітратів;

- одночасне застосування інгібіторів ФДЕ5 (у тому числі силденафілу) із стимуляторами гуанілатциклази, такими як ріоцигуат, протипоказане, оскільки може призвести до симптоматичної гіпотензії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);

- 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.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на силденафіл

Дослідження *in vitro*

Метаболізм силденафілу відбувається переважно за участю ізоформи 3А4 (головний шлях) та ізоформи 2С9 (другорядний шлях) цитохрому Р450 (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 реакцій не спостерігалося, слід розглянути можливість застосування початкової дози силденафілу 25 мг.

Одночасне застосування інгібітора ВІЛ-протеази ритонавіру, дуже потужного інгібітора

Р450, у стані рівноважної концентрації (500 мг 1 раз на добу) та силденафілу (одноразова 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 плазмовий рівень силденафілу все ще становив приблизно 200 нг/мл порівняно з рівнем приблизно 5 нг/мл, характерним для застосування силденафілу окремо, що пояснюється значним впливом 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 (див. розділ «Особливості застосування»); 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 3 рази на добу), та силденафілу (100 мг одноразово) призводило до підвищення C_{max} силденафілу на 140 % та збільшення 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 одноразово) та еритроміцину, помірного інгібітора CYP3A4, у рівноважному стані (500 мг 2 рази на добу протягом 5 діб) спостерігалося підвищення AUC силденафілу на 182 %. У здорових добровольців чоловічої статі не спостерігалося впливу азитроміцину (500 мг 1 раз на добу протягом 3 діб) на AUC, C_{max}, час досягнення максимальної концентрації (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 %.

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

Одноразове 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 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 (АПФ), антагоністів кальцію, антагоністів β-адренорецепторів або індукторів метаболізму CYP450 (таких як рифампіцин, барбітурати).

У процесі дослідження за участю здорових чоловіків-добровольців одночасне застосування антагоніста ендотеліну босентану (помірний індуктор CYP3A4, CYP2C9 та,

можливо, CYP2C19) у рівноважному стані (125 мг 2 рази на добу) та силденафілу у рівноважному стані (80 мг 3 рази 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 у плазмі крові.

Нікорандил являє собою гібрид активатора кальцієвих каналів та нітрату. Нітратний компонент зумовлює можливість його серйозної взаємодії із силденафілом.

Вплив силденафілу на інші лікарські засоби

Дослідження *in vitro*

Силденафіл – слабкий інгібітор ізоформ 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 та 3A4 цитохрому P450 (IK_{50} > 150 мкмоль). Оскільки максимальна плазмова концентрація силденафілу становить приблизно 1 мкмоль, вплив лікарського засобу СТРОНДЕКС на кліренс субстратів цих ізоферментів малоймовірний.

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

Дослідження *in vivo*

Оскільки відомо, що силденафіл впливає на метаболізм NO/цГМФ, було встановлено, що силденафіл потенціює гіпотензивну дію нітратів, тому його одночасне застосування з донорами NO або з нітратами у будь-якій формі протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Ріоцигуат

Доклінічні дослідження продемонстрували адитивний системний ефект зниження артеріального тиску при одночасному застосуванні інгібіторів ФДЕ5 з ріоцигуатом. Клінічні дослідження продемонстрували, що ріоцигуат посилює гіпотензивну дію інгібіторів ФДЕ5. У пацієнтів, які брали участь у дослідженні, не спостерігалось позитивного клінічного ефекту при одночасному застосуванні інгібіторів ФДЕ5 з ріоцигуатом. Протипоказане одночасне застосування ріоцигуату з інгібіторами ФДЕ5 (у тому числі із силденафілом) (див. розділ «Протипоказання»).

Одночасне застосування силденафілу та блокаторів α-адренорецепторів може призвести до розвитку симптоматичної гіпотензії у деяких схильних до цього пацієнтів. Така реакція найчастіше виникала протягом 4 годин після застосування силденафілу (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»). У процесі 3 досліджень специфічної взаємодії лікарських засобів блокатор α-адренорецепторів доксазозин (4 мг та 8 мг) та силденафіл (25 мг, 50 мг та 100 мг) застосовували 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 пацієнта 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 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 у здорових добровольців при середньому максимальному рівні етанолу крові 80 мг/дл.

У пацієнтів, які застосовували силденафіл, не спостерігалося жодних відмінностей профілю побічних реакцій порівняно з плацебо при одночасному застосуванні таких класів гіпотензивних лікарських засобів, як діуретики, блокатори β-адренорецепторів, інгібітори АПФ, антагоністи ангіотензину II, антигіпертензивні лікарські засоби (судинорозширювальні та центральної дії), блокатори адренергічних нейронів, блокатори кальцієвих каналів та блокатори α-адренорецепторів. У спеціальному дослідженні взаємодії при одночасному застосуванні силденафілу (100 мг) та амлодипіну пацієнтам із артеріальною гіпертензією спостерігалося додаткове зниження систолічного артеріального тиску в положенні пацієнта 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 з тими, що спостерігалися у здорових добровольців при застосуванні лише силденафілу (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Силденафіл у 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 3 рази на добу) призводило до підвищення AUC та C_{max} босентану (125 мг 2 рази на добу) на 49,8 % та 42 % відповідно.

Додавання одноразової дози силденафілу до сакубітрилу/валсартану у рівноважному стані у пацієнтів з артеріальною гіпертензією було пов’язане зі значно більш вираженим зниженням артеріального тиску порівняно з таким при застосуванні сакубітрилу/валсартану як монотерапії. Тому слід бути обережним при призначенні силденафілу пацієнтам, які отримують сакубітрил/валсартан.

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 короткочасним 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 вазодилататорів належать пацієнти з обструкцією вивідного тракту лівого шлуночка (наприклад, зі стенозом аорти, гіпертрофічною обструктивною кардіоміопатією) або пацієнти з рідкісним синдромом мультисистемної атрофії, одним із проявів якої є тяжке порушення регуляції артеріального тиску з боку вегетативної нервової системи.

Лікарський засіб СТРОНДЕКС потенціює гіпотензивний ефект нітратів (див. розділ «Протипоказання»).

У постмаркетинговий період 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 силденафілу. 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 силденафілу без сексуальної активності. Тому неможливо визначити, пов’язаний розвиток таких побічних реакцій безпосередньо із факторами ризику чи він зумовлений іншими чинниками.

Пріапізм

Лікарські засоби для лікування еректильної дисфункції, у тому числі й силденафіл, слід призначати з обережністю пацієнтам із анатомічною деформацією пеніса (ангуляція, кавернозний фіброз або хвороба Пейроні) або пацієнтам зі станами, що спричиняють розвиток 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 з 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 (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 лікарського засобу СТРОНДЕКС 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 α-адренорецепторів

Пацієнтам, які застосовують блокатори α-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 α-адренорецепторів, їх стан потрібно стабілізувати за допомогою блокаторів α-адренорецепторів до початку застосування силденафілу. Також слід розглянути можливість застосування початкової дози 25 мг (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Крім того, необхідно 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 нітропрусиду. Немає жодної інформації щодо безпеки застосування силденафілу пацієнтам із порушеннями згортання крові або гострою пептичною виразкою. Таким чином, застосування силденафілу пацієнтам цієї групи можливе лише після ретельної оцінки співвідношення користі та ризиків.

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

Втрата слуху

Лікарі повинні порадити пацієнтам припинити застосування інгібіторів ФДЕ5, включаючи лікарський засіб СТРОНДЕКС, та негайно звернутися за медичною допомогою у разі раптового зниження або втрати слуху. Про ці явища, які також

можуть супроводжуватися дзвоном у вухах та запамороченням, повідомлялося з асоціацією у часі із застосуванням інгібіторів ФДЕ5, включаючи силденафіл. Визначити, чи пов’язані безпосередньо ці явища із застосуванням інгібіторів ФДЕ5 чи з іншими факторами, неможливо.

Одночасне застосування із гіпотензивними препаратами

Лікарський засіб СТРОНДЕКС чинить системну судинорозширювальну дію та може в подальшому знижувати артеріальний тиск у пацієнтів, які застосовують гіпотензивні препарати. У окремому дослідженні лікарської взаємодії у разі одночасного застосування 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.

Захворювання, що передаються статевим шляхом

Застосування лікарського засобу СТРОНДЕКС не захищає від захворювань, що передаються статевим шляхом. Слід проінструктувати пацієнтів щодо необхідних запобіжних засобів для захисту від захворювань, що передаються статевим шляхом, включаючи вірус імунодефіциту людини.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Лікарський засіб СТРОНДЕКС не призначений для застосування жінками.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Препарат може мати незначний вплив на керування автотранспортом або іншими механізмами. Оскільки у процесі клінічних досліджень застосування силденафілу повідомлялося про випадки запаморочення та порушення з боку органів зору, перед тим як сідати за кермо транспортного засобу або працювати з іншими механізмами, пацієнтам необхідно з’ясувати, якою є їхня індивідуальна реакція на застосування лікарського засобу СТРОНДЕКС.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб СТРОНДЕКС розпилюють у ротову порожнину, не вдихаючи спрей. Для підвищення дії спрею рекомендується потримати його деякий час у роті. В одній дозі препарату міститься 12,5 мг силденафілу. Дози препарату визначаються з урахуванням стану хворого та його чутливості до силденафілу в діапазоні 12,5–75 мг. Рекомендована одноразова

доза становить 25–37,5 мг (2 або 3 послідовних натискання). Лікарський засіб застосовують за 20–30 хвилин до статевого акту. Залежно від ефективності та переносимості препарату дозу можна збільшити до 75 мг. Максимальна рекомендована доза становить 75 мг.

Максимальна рекомендована частота застосування препарату становить 1 раз на добу.

Пацієнти літнього віку

Необхідність у корекції дози для пацієнтів літнього віку (≥ 65 років) відсутня.

Пацієнти із нирковою недостатністю

Для пацієнтів із нирковою недостатністю легкого та помірного ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 30–80 мл/хв) рекомендована доза лікарського засобу СТРОНДЕКС є такою ж, як наведено вище.

З огляду на те, що у пацієнтів із нирковою недостатністю тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) кліренс силденафілу знижений, рекомендована доза лікарського засобу СТРОНДЕКС становить 12,5–25 мг. Залежно від ефективності та переносимості препарату дозу можна поступово збільшити до 75 мг.

Пацієнти із печінковою недостатністю

Оскільки у пацієнтів із печінковою недостатністю кліренс силденафілу знижений, рекомендована доза лікарського засобу СТРОНДЕКС становить 12,5–25 мг. Залежно від ефективності та переносимості препарату дозу можна поступово збільшити до 75 мг.

Пацієнти, які застосовують інші лікарські засоби

Якщо пацієнти одночасно застосовують інгібітори CYP3A4 (за винятком ритонавіру, застосування якого одночасно із силденафілом не рекомендується, див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування», слід розглянути можливість застосування початкової дози 25 мг).

З метою мінімізації ризику розвитку ортостатичної гіпотензії, стан пацієнтів, які застосовують блокатори α-адренорецепторів, має бути стабілізований до початку застосування силденафілу. Рекомендована початкова доза лікарського засобу СТРОНДЕКС для таких пацієнтів становить 12,5–25 мг.

Інструкція для застосування

Перед першим застосуванням препарату слід декілька разів різко натиснути на розпилювач, направляючи бризки в повітря, доки не сформується рівномірна хмаринка спрею. Тепер препарат готовий до застосування.

Якщо після останнього застосування препарату минуло більше доби, перше розприскування слід зробити в повітря для запобігання застосуванню неповної дози.

При застосуванні флакон слід тримати вертикально, розпилювачем догори.

Флакон піднести впритул до рота і, натиснувши коротким різким рухом на розпилювач, впорснути розчин до рота таким чином:

– зробити глибокий вдих;

– затримати дихання;

– різко натискаючи на розпилювач, упорснути розчин до рота;

– закрити рот і протягом наступних 30 секунд дихати лише через ніс.

Розчин не слід вдихати. Для гарантії бездоганної дії слід натиснути на розпилювач до кінця, не перериваючи натискання. Час від часу слід перевіряти роботу розпилювача, особливо при тривалому невикористанні.

Діти.

Лікарський засіб СТРОНДЕКС не показаний для застосування особами віком до 18 років.

Передозування.

У процесі клінічних досліджень за участю добровольців під час застосування одноразової 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 побічних реакцій (головного болю, припливів 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 малоймовірне внаслідок високого ступеня зв'язування препарату з білками плазми крові та відсутності елімінації силденафілу із сечею.

Побічні реакції.

Профіль безпеки силденафілу базується на даних, отриманих від 9570 пацієнтів у процесі 74 подвійних сліпих плацебо-контрольованих клінічних досліджень. Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції, як головний біль, припливи крові, диспепсія, закладеність носа, біль у спині, запаморочення, нудота, припливи жару, порушення зору, ціанопсія та затьмарення зору. Інформація щодо побічних реакцій у рамках постмаркетингового спостереження була зібрана протягом періоду тривалістю більше ніж 10 років.

Усі клінічно значущі побічні реакції, що спостерігалися під час клінічних досліджень частіше, ніж при застосуванні плацебо, наведено нижче згідно зі словником стандартизованої медичної термінології MedDRA за системами організму з такою частотою виникнення: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1000, < 1/100) та рідко (≥ 1/10000, < 1/1000). У межах кожної частотної групи побічні реакції наведено у порядку

зменшення їх серйозності.

Інфекції та інвазії: нечасто – риніт.

З боку імунної системи: нечасто – реакції гіперчутливості.

З боку нервової системи: дуже часто – головний біль; часто – запаморочення; нечасто – сонливість, гіпестезія; рідко – інсульт, транзиторна ішемічна атака, судоми*, рецидиви судом*, синкопе.

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 склистого 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.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: нечасто – запаморочення, дзвін у вухах; рідко – глухота.

З боку серця: нечасто – тахікардія, посилене серцебиття; рідко – раптова серцева смерть*, інфаркт міокарда, шлуночкова аритмія*, фібриляція передсердь, нестабільна стенокардія.

З боку судин: часто – припливи крові до обличчя, припливи жару; нечасто – гіпертензія, гіпотензія.

З боку респіраторної системи, органів 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.

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.

З боку шкіри та підшкірної тканини: нечасто – висипання; рідко – синдром Стівенса-Джонсона*, токсичний епідермальний некроліз*.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: нечасто – міалгія, біль у кінцівках.

З боку сечовидільної системи: нечасто – гематурія.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: рідко – кровотеча зі статевого члена, пріапізм*, гематоспермія, подовжена ерекція.

Загальні порушення 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 досліджень після виходу препарату на ринок.

**Порушення сприйняття кольору: хлоропсія, хроматопсія, ціанопсія, еритропсія, ксантопсія.

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

Нижчезазначені явища спостерігалися у < 2 % пацієнтів у процесі 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 порушення: набряк обличчя, реакції фоточутливості, шок, астенія, біль, раптове падіння, біль у животі, раптове пошкодження.

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

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.

Порушення метаболізму та обміну речовин: спрага, набряк, подагра, нестабільний діабет, гіперглікемія, периферичні набряки, гіперурикемія, гіпоглікемія, гіпернатріємія.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: артрит, артроз, розрив сухожилля, теносиновіт, біль у кістках, міастенія, синовіт.

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

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: астма, диспное, ларингіт, фарингіт, синусит, бронхіт, посилене слиновиділення, посилення кашлю.

З боку шкіри та підшкірної тканини: кропив'янка, герпес, свербіж, підвищена пітливість, виразки шкіри, контактний дерматит, ексфоліативний дерматит.

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

З боку нирок та сечовидільної системи: цистит, ніктурія, підвищена частота сечовипускань, збільшення молочних залоз, нетримання сечі, порушення еякуляції, набряк статевих органів, аноргазмія.

Досвід застосування після виходу на ринок

Після виходу препарату на ринок були ідентифіковані нижчезазначені побічні реакції. Оскільки про такі реакції повідомляють добровільно та повідомлення надходять від популяції невідомої чисельності, 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 легеневу кровотечу, що були пов'язані у часі із застосуванням силденафілу. У більшості пацієнтів були наявні фактори серцево-судинного ризику. Повідомлялося, що більшість із цих явищ виникли під час або відразу після сексуальної активності, декілька явищ виникли відразу після застосування силденафілу без сексуальної активності. Інші явища виникли протягом наступних годин чи днів після застосування силденафілу та сексуальної активності. Неможливо встановити, чи ці явища пов'язані із застосуванням препарату, із сексуальною активністю, із наявними факторами ризику чи із комбінацією цих факторів, чи з іншими факторами.

З боку кровоносної та лімфатичної системи: вазооклюзивний криз. У невеликому завчасно припиненому дослідженні застосування препарату РЕВАЦИО (силденафіл) для пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією, вторинною щодо серпоподібно-клітинної анемії, при застосуванні силденафілу про розвиток вазооклюзивних кризів, що потребували госпіталізації, повідомлялося частіше, ніж при застосовуванні плацебо. Клінічне значення цієї інформації для пацієнтів, які застосовують силденафіл з метою лікування еректильної дисфункції, є невідомим.

З боку нервової системи: тривога, транзиторна глобальна амнезія.

Специфічні відчуття

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: після виходу препарату на ринок повідомлялося про випадки раптового зниження або 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.

З боку органів зору: тимчасова втрата зору, почервоніння очей, печіння в очах, підвищення внутрішньоочного тиску, набряк сітківки, судинні захворювання сітківки або кровотеча, відшарування склистого тіла.

Після виходу препарату на ринок рідко 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 були наявні анатомічні або судинні фактори ризику розвитку неартеріальної передньої ішемічної невропатії зорового нерва, включаючи (але необов'язково обмежуючись) такі: низьке співвідношення діаметра екскавації та диска 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.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С в оригінальній упаковці. Не заморожувати.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 мл (64 дози) або по 5 мл (32 дози) у флаконах полімерних або зі світлозахисного скла у пачці з картону.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ НВФ «МІКРОХІМ» (відповідальний за випуск серії не включаючи контроль/випробування серії).

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 01013, м. Київ, вул. Будіндустрії, буд. 5

Заявник.

ТОВ НВФ «МІКРОХІМ».

Повідомити про небажане явище при застосуванні лікарського засобу Ви можете за телефоном 38 (050) 309-83-54 (цілодобово).

Місцезнаходження заявника.

Україна, 01013, м. Київ, вул. Будіндустрії, буд. 5

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

СТРОНДЕКС

(STRONDEX)

Склад:

діюча речовина: sildenafil;

1 доза містить 17,56 мг силденафілу цитрату, що еквівалентно 12,5 мг силденафілу;

допоміжні речовини: пропіленгліколь, етанол 96 %, макрогол-400, левоментол, кислота хлористоводнева розведена, олія лимонна, сахаралоза.

Лікарська форма. Спрей для ротової порожнини дозований.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора рідина з жовтуватим або зеленувато-жовтуватим відтінком кольору, зі специфічним запахом.

Фармакотерапевтична група.

Лікарські засоби, що застосовуються в урології. 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 сексуальному збудженні препарат відновлює знижену еректильну функцію шляхом посилення притоку венозної крові до кавернозних тіл.

Фізіологічний механізм, що зумовлює ерекцію, включає вивільнення оксиду азоту (NO) у кавернозних тілах під час сексуального збудження. Вивільнений NO активує фермент гуанілатциклазу, що стимулює підвищення рівня циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), що, зі свого боку, викликає розслаблення гладкої мускулатури кавернозних тіл, сприяючи притоку крові.

Силденафіл є потужним селективним інгібітором цГМФ-специфічної фосфодіестерази 5 (ФДЕ5) у кавернозних тілах, де ФДЕ5 відповідає за розпад цГМФ. Ефекти силденафілу на ерекцію мають периферичний характер. Силденафіл не чинить безпосередньої релаксуючої дії на ізольовані кавернозні тіла людини, але потужно посилює розслаблюючу дію NO на дану тканину. При активації метаболічного шляху NO/цГМФ, що відбувається при сексуальній стимуляції, інгібування силденафілом ФДЕ5 призводить до підвищення рівня цГМФ у кавернозних тілах. Таким чином, для того, щоб силденафіл викликав потрібний фармакологічний ефект, необхідне сексуальне збудження.

Дослідження *in vitro* продемонстрували, що силденафіл є селективним до 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 – цАМФ-специфічної ізоформи фосфодіестерази, що бере участь у регуляції серцевої скоротливості.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Швидкість абсорбції силденафілу у формі спрею дещо більша порівняно з твердими

дозованими формами для перорального застосування, оскільки діюча речовина, яка має низьку водну розчинність, приймається вже в розчиненому стані. Максимальна плазмова концентрація препарату досягається в середньому протягом 60 хвилин після застосування натще. Середня абсолютна біодоступність силденафілу після перорального застосування становить 41 % (з діапазоном значень від 25 до 63 %). При застосуванні силденафілу під час вживання їжі ступінь абсорбції знижується із середнім подовженням T_{max} до 60 хвилин і середнім зниженням максимальної концентрації (C_{max}) на 29 %.

Розподіл

Середній рівноважний об'єм розподілу (V_d) становить 105 літрів, що свідчить про розподіл препарату в тканинах організму. Після одноразового застосування спрею СТРОНДЕКС у дозі 50 мг середня максимальна загальна плазмова концентрація силденафілу становить приблизно 200 нг/мл (коефіцієнт варіації становить 40 %). Ступінь зв'язування силденафілу та його головного N-десметил-метаболіту з білками плазми крові досягає 96 % і не залежить від загальної концентрації силденафілу.

Біотрансформація

Метаболізм силденафілу здійснюється головним чином за участю мікросомальних ізоферментів печінки CYP3A4 (головний шлях) та CYP2C9 (другорядний шлях). Головний циркулюючий метаболіт утворюється шляхом N-деметилювання силденафілу. Селективність метаболіту щодо ФДЕ5 порівнянна із селективністю силденафілу, а активність метаболіту щодо ФДЕ5 становить приблизно 50 % активності вихідної речовини. Плазмова концентрація цього метаболіту становить приблизно 40 % концентрації 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/годину, зумовлюючи тривалість періоду його напіввиведення 3–5 годин. Як після перорального, так і після внутрішньовенного застосування екскреція силденафілу у вигляді метаболітів здійснюється головним чином із калом (приблизно 80 % введеної пероральної дози) та меншою мірою із сечею (приблизно 13 % введеної пероральної дози).

Фармакокінетика в особливих груп пацієнтів

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 із 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 (кліренс креатиніну 30–80 мл/хв) фармакокінетика силденафілу залишалася незміненою після його одноразового перорального застосування у дозі 50 мг. Середні показники площі під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (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 з 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 функції печінки. Фармакокінетика силденафілу у пацієнтів із порушеннями функції печінки тяжкого ступеня не вивчалася.

Клінічні характеристики.

Показання.

Препарат СТРОНДЕКС рекомендується застосовувати чоловікам із еректильною дисфункцією, яка визначається як нездатність досягти або підтримати ерекцію статевого члена, необхідну для успішного статевого акту.

Для ефективної дії препарату СТРОНДЕКС потрібне сексуальне збудження.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу;

- одночасне застосування із донорами оксиду азоту (такими як амілнітрит) або нітратами у будь-якій формі, оскільки відомо, що силденафіл впливає на шляхи метаболізму оксиду азоту (NO)/циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) та потенціює гіпотензивний ефект нітратів;

- одночасне застосування інгібіторів ФДЕ5 (у тому числі силденафілу) із стимуляторами гуанілатциклази, такими як ріоцигуат, протипоказане, оскільки може призвести до симптоматичної гіпотензії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);

- 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.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на силденафіл

Дослідження *in vitro*

Метаболізм силденафілу відбувається переважно за участю ізоформи 3А4 (головний шлях) та ізоформи 2С9 (другорядний шлях) цитохрому Р450 (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 реакцій не спостерігалося, слід розглянути можливість застосування початкової дози силденафілу 25 мг.

Одночасне застосування інгібітора ВІЛ-протеази ритонавіру, дуже потужного інгібітора Р450, у стані рівноважної концентрації (500 мг 1 раз на добу) та силденафілу (одноразова 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 плазмовий рівень силденафілу все ще становив приблизно 200 нг/мл порівняно з рівнем приблизно 5 нг/мл, характерним для застосування силденафілу окремо, що пояснюється значним впливом 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 (див. розділ «Особливості застосування»); 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 3 рази на добу), та силденафілу (100 мг одноразово) призводило до підвищення C_{max} силденафілу на 140 % та збільшення 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 одноразово) та еритроміцину, помірного інгібітора CYP3A4, у рівноважному стані (500 мг 2 рази на добу протягом 5 діб) спостерігалося підвищення AUC силденафілу на 182 %. У здорових добровольців чоловічої статі не спостерігалося впливу азитроміцину (500 мг 1 раз на добу протягом 3 діб) на AUC, C_{max}, час досягнення максимальної концентрації (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 кишечнику і може викликати помірне підвищення рівня силденафілу у плазмі крові.

Одноразове 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 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 (АПФ), антагоністів кальцію, антагоністів β-адренорецепторів або індукторів метаболізму CYP450 (таких як рифампіцин, барбітурати).

У процесі дослідження за участю здорових чоловіків-добровольців одночасне застосування антагоніста ендотеліну босентану (помірний індуктор CYP3A4, CYP2C9 та, можливо, CYP2C19) у рівноважному стані (125 мг 2 рази на добу) та силденафілу у рівноважному стані (80 мг 3 рази 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 у плазмі крові.

Нікорандил являє собою гібрид активатора кальцієвих каналів та нітрату. Нітратний компонент зумовлює можливість його серйозної взаємодії із силденафілом.

Вплив силденафілу на інші лікарські засоби

Дослідження *in vitro*

Силденафіл – слабкий інгібітор ізоформ 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 та 3A4 цитохрому P450 (IK_{50} > 150 мкмоль). Оскільки максимальна плазмова концентрація силденафілу становить приблизно 1 мкмоль, вплив лікарського засобу СТРОНДЕКС на кліренс субстратів цих ізоферментів малоймовірний.

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

Дослідження *in vivo*

Оскільки відомо, що силденафіл впливає на метаболізм NO/цГМФ, було встановлено, що силденафіл потенціює гіпотензивну дію нітратів, тому його одночасне застосування з донорами NO або з нітратами у будь-якій формі протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Ріоцигуат

Доклінічні дослідження продемонстрували адитивний системний ефект зниження артеріального тиску при одночасному застосуванні інгібіторів ФДЕ5 з ріоцигуатом. Клінічні дослідження продемонстрували, що ріоцигуат посилює гіпотензивну дію інгібіторів ФДЕ5. У пацієнтів, які брали участь у дослідженні, не спостерігалось позитивного клінічного ефекту при одночасному застосуванні інгібіторів ФДЕ5 з ріоцигуатом. Протипоказане одночасне застосування ріоцигуату з інгібіторами ФДЕ5 (у тому числі із силденафілом) (див. розділ «Протипоказання»).

Одночасне застосування силденафілу та блокаторів α-адренорецепторів може призвести до розвитку симптоматичної гіпотензії у деяких схильних до цього пацієнтів. Така реакція найчастіше виникала протягом 4 годин після застосування силденафілу (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»). У процесі 3 досліджень специфічної взаємодії лікарських засобів блокатор α-адренорецепторів доксазозин (4 мг та 8 мг) та силденафіл (25 мг, 50 мг та 100 мг) застосовували 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 пацієнта 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 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 у здорових добровольців при середньому максимальному рівні етанолу крові 80 мг/дл.

У пацієнтів, які застосовували силденафіл, не спостерігалося жодних відмінностей профілю побічних реакцій порівняно з плацебо при одночасному застосуванні таких класів гіпотензивних лікарських засобів, як діуретики, блокатори β-адренорецепторів, інгібітори АПФ, антагоністи ангіотензину II, антигіпертензивні лікарські засоби (судинорозширювальні та центральної дії), блокатори адренергічних нейронів, блокатори кальцієвих каналів та блокатори α-адренорецепторів. У спеціальному дослідженні взаємодії при одночасному застосуванні силденафілу (100 мг) та амлодипіну пацієнтам із артеріальною гіпертензією спостерігалося додаткове зниження систолічного артеріального тиску в положенні пацієнта 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 з тими, що спостерігалися у здорових добровольців при застосуванні лише силденафілу (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Силденафіл у 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 3 рази на добу) призводило до підвищення AUC та C_{max} босентану (125 мг 2 рази на добу) на 49,8 % та 42 % відповідно.

Додавання одноразової дози силденафілу до сакубітрилу/валсартану у рівноважному стані у пацієнтів з артеріальною гіпертензією було пов’язане зі значно більш вираженим зниженням артеріального тиску порівняно з таким при застосуванні сакубітрилу/валсартану як монотерапії. Тому слід бути обережним при призначенні силденафілу пацієнтам, які отримують сакубітрил/валсартан.

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 короткочасним 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 вазодилататорів належать пацієнти з обструкцією вивідного тракту лівого шлуночка (наприклад, зі стенозом аорти, гіпертрофічною обструктивною кардіоміопатією) або пацієнти з рідкісним синдромом мультисистемної атрофії, одним із проявів якої є тяжке порушення регуляції артеріального тиску з боку вегетативної нервової системи.

Лікарський засіб СТРОНДЕКС потенціює гіпотензивний ефект нітратів (див. розділ «Протипоказання»).

У постмаркетинговий період 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 силденафілу. 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 силденафілу без сексуальної активності. Тому неможливо визначити, пов’язаний розвиток таких побічних реакцій безпосередньо із факторами ризику чи він зумовлений іншими чинниками.

Пріапізм

Лікарські засоби для лікування еректильної дисфункції, у тому числі й силденафіл, слід призначати з обережністю пацієнтам із анатомічною деформацією пеніса (ангуляція, кавернозний фіброз або хвороба Пейроні) або пацієнтам зі станами, що спричиняють розвиток 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 з 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 (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 лікарського засобу СТРОНДЕКС 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 α-адренорецепторів

Пацієнтам, які застосовують блокатори α-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 α-адренорецепторів, їх стан потрібно стабілізувати за допомогою блокаторів α-адренорецепторів до початку застосування силденафілу. Також слід розглянути можливість застосування початкової дози 25 мг (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Крім того, необхідно 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 нітропрусиду. Немає жодної інформації щодо безпеки застосування силденафілу пацієнтам із порушеннями згортання крові або гострою пептичною виразкою. Таким чином, застосування силденафілу пацієнтам цієї групи можливе лише після ретельної оцінки співвідношення користі та ризиків.

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

Втрата слуху

Лікарі повинні порадити пацієнтам припинити застосування інгібіторів ФДЕ5, включаючи лікарський засіб СТРОНДЕКС, та негайно звернутися за медичною допомогою у разі раптового зниження або втрати слуху. Про ці явища, які також можуть супроводжуватися дзвоном у вухах та запамороченням, повідомлялося з асоціацією у часі із застосуванням інгібіторів ФДЕ5, включаючи силденафіл. Визначити, чи пов’язані безпосередньо ці явища із застосуванням інгібіторів ФДЕ5 чи з іншими факторами, неможливо.

Одночасне застосування із гіпотензивними препаратами

Лікарський засіб СТРОНДЕКС чинить системну судинорозширювальну дію та може в подальшому знижувати артеріальний тиск у пацієнтів, які застосовують гіпотензивні препарати. У окремому дослідженні лікарської взаємодії у разі одночасного застосування 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.

Захворювання, що передаються статевим шляхом

Застосування лікарського засобу СТРОНДЕКС не захищає від захворювань, що передаються статевим шляхом. Слід проінструктувати пацієнтів щодо необхідних запобіжних засобів для захисту від захворювань, що передаються статевим шляхом, включаючи вірус імунодефіциту людини.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Лікарський засіб СТРОНДЕКС не призначений для застосування жінками.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Препарат може мати незначний вплив на керування автотранспортом або іншими механізмами. Оскільки у процесі клінічних досліджень застосування силденафілу повідомлялося про випадки запаморочення та порушення з боку органів зору, перед тим як сідати за кермо транспортного засобу або працювати з іншими механізмами, пацієнтам необхідно з’ясувати, якою є їхня індивідуальна реакція на застосування лікарського засобу СТРОНДЕКС.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб СТРОНДЕКС розпилюють у ротову порожнину, не вдихаючи спрей. Для підвищення дії спрею рекомендується потримати його деякий час у роті. В одній дозі препарату міститься 12,5 мг силденафілу. Дози препарату визначаються з урахуванням стану хворого та його чутливості до силденафілу в діапазоні 12,5–75 мг. Рекомендована одноразова доза становить 25–37,5 мг (2 або 3 послідовних натискання). Лікарський засіб застосовують за 20–30 хвилин до статевого акту. Залежно від ефективності та переносимості препарату дозу можна збільшити до 75 мг. Максимальна рекомендована доза становить 75 мг.

Максимальна рекомендована частота застосування препарату становить 1 раз на добу.

Пацієнти літнього віку

Необхідність у корекції дози для пацієнтів літнього віку (≥ 65 років) відсутня.

Пацієнти із нирковою недостатністю

Для пацієнтів із нирковою недостатністю легкого та помірного ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 30–80 мл/хв) рекомендована доза лікарського засобу СТРОНДЕКС є такою ж, як наведено вище.

З огляду на те, що у пацієнтів із нирковою недостатністю тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) кліренс силденафілу знижений, рекомендована доза лікарського засобу СТРОНДЕКС становить 12,5–25 мг. Залежно від ефективності та переносимості препарату дозу можна поступово збільшити до 75 мг.

Пацієнти із печінковою недостатністю

Оскільки у пацієнтів із печінковою недостатністю кліренс силденафілу знижений, рекомендована доза лікарського засобу СТРОНДЕКС становить 12,5–25 мг. Залежно від ефективності та переносимості препарату дозу можна поступово збільшити до 75 мг.

Пацієнти, які застосовують інші лікарські засоби

Якщо пацієнти одночасно застосовують інгібітори CYP3A4 (за винятком ритонавіру, застосування якого одночасно із силденафілом не рекомендується, див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування», слід розглянути можливість застосування початкової дози 25 мг).

З метою мінімізації ризику розвитку ортостатичної гіпотензії, стан пацієнтів, які застосовують блокатори α-адренорецепторів, має бути стабілізований до початку застосування силденафілу. Рекомендована початкова доза лікарського засобу СТРОНДЕКС для таких пацієнтів становить 12,5–25 мг.

Інструкція для застосування

Перед першим застосуванням препарату слід декілька разів різко натиснути на розпилювач, направляючи бризки в повітря, доки не сформується рівномірна хмаринка спрею. Тепер препарат готовий до застосування.

Якщо після останнього застосування препарату минуло більше доби, перше розприскування слід зробити в повітря для запобігання застосуванню неповної дози.

При застосуванні флакон слід тримати вертикально, розпилювачем догори.

Флакон піднести впритул до рота і, натиснувши коротким різким рухом на розпилювач, впорснути розчин до рота таким чином:

– зробити глибокий вдих;

– затримати дихання;

– різко натискаючи на розпилювач, упорснути розчин до рота;

– закрити рот і протягом наступних 30 секунд дихати лише через ніс.

Розчин не слід вдихати. Для гарантії бездоганної дії слід натиснути на розпилювач до кінця, не перериваючи натискання. Час від часу слід перевіряти роботу розпилювача, особливо при

тривалому невикористанні.

Діти.

Лікарський засіб СТРОНДЕКС не показаний для застосування особами віком до 18 років.

Передозування.

У процесі клінічних досліджень за участю добровольців під час застосування одноразової 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 побічних реакцій (головного болю, припливів 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 малоймовірне внаслідок високого ступеня зв'язування препарату з білками плазми крові та відсутності елімінації силденафілу із сечею.

Побічні реакції.

Профіль безпеки силденафілу базується на даних, отриманих від 9570 пацієнтів у процесі 74 подвійних сліпих плацебо-контрольованих клінічних досліджень. Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції, як головний біль, припливи крові, диспепсія, закладеність носа, біль у спині, запаморочення, нудота, припливи жару, порушення зору, ціанопсія та затьмарення зору. Інформація щодо побічних реакцій у рамках постмаркетингового спостереження була зібрана протягом періоду тривалістю більше ніж 10 років.

Усі клінічно значущі побічні реакції, що спостерігалися під час клінічних досліджень частіше, ніж при застосуванні плацебо, наведено нижче згідно зі словником стандартизованої медичної термінології MedDRA за системами організму з такою частотою виникнення: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1000, < 1/100) та рідко (≥ 1/10000, < 1/1000). У межах кожної частотної групи побічні реакції наведено у порядку зменшення їх серйозності.

Інфекції та інвазії: нечасто – риніт.

З боку імунної системи: нечасто – реакції гіперчутливості.

З боку нервової системи: дуже часто – головний біль; часто – запаморочення; нечасто – сонливість, гіпестезія; рідко – інсульт, транзиторна ішемічна атака, судоми*, рецидиви судом*, синкопе.

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 склистого 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.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: нечасто – запаморочення, дзвін у вухах; рідко – глухота.

З боку серця: нечасто – тахікардія, посилене серцебиття; рідко – раптова серцева смерть*, інфаркт міокарда, шлуночкова аритмія*, фібриляція передсердь, нестабільна стенокардія.

З боку судин: часто – припливи крові до обличчя, припливи жару; нечасто – гіпертензія, гіпотензія.

З боку респіраторної системи, органів 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.

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.

З боку шкіри та підшкірної тканини: нечасто – висипання; рідко – синдром Стівенса-Джонсона*, токсичний епідермальний некроліз*.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: нечасто – міалгія, біль у кінцівках.

З боку сечовидільної системи: нечасто – гематурія.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: рідко – кровотеча зі статевого члена, пріапізм*, гематоспермія, подовжена ерекція.

Загальні порушення 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 досліджень після виходу препарату на ринок.

**Порушення сприйняття кольору: хлоропсія, хроматопсія, ціанопсія, еритропсія, ксантопсія.

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

Нижчезазначені явища спостерігалися у < 2 % пацієнтів у процесі 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 порушення: набряк обличчя, реакції фоточутливості, шок, астенія, біль, раптове падіння, біль у животі, раптове пошкодження.

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

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.

Порушення метаболізму та обміну речовин: спрага, набряк, подагра, нестабільний діабет, гіперглікемія, периферичні набряки, гіперурикемія, гіпоглікемія, гіпернатріємія.

З боку скелетно-м’язової системи та сполучної тканини: артрит, артроз, розрив сухожилля, теносиновіт, біль у кістках, міастенія, синовіт.

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

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: астма, диспное, ларингіт, фарингіт, синусит, бронхіт, посилене слиновиділення, посилення кашлю.

З боку шкіри та підшкірної тканини: кропив’янка, герпес, свербіж, підвищена пітливість, виразки шкіри, контактний дерматит, ексфоліативний дерматит.

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

З боку нирок та сечовидільної системи: цистит, ніктурія, підвищена частота сечовипускань, збільшення молочних залоз, нетримання сечі, порушення еякуляції, набряк статевих органів, аноргазмія.

Досвід застосування після виходу на ринок

Після виходу препарату на ринок були ідентифіковані нижчезазначені побічні реакції. Оскільки про такі реакції повідомляють добровільно та повідомлення надходять від популяції невідомої чисельності, 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 легеневу кровотечу, що були пов’язані у часі із застосуванням силденафілу. У більшості пацієнтів були наявні фактори серцево-судинного ризику. Повідомлялося, що більшість із цих явищ виникли під час або відразу після сексуальної активності, декілька явищ виникли відразу після застосування силденафілу без сексуальної активності. Інші явища виникли протягом наступних годин чи днів після застосування силденафілу та сексуальної активності. Неможливо встановити, чи ці явища пов’язані із застосуванням препарату, із сексуальною активністю, із наявними факторами ризику чи із комбінацією цих факторів, чи з іншими факторами.

З боку кровоносної та лімфатичної системи: вазооклюзивний криз. У невеликому завчасно припиненому дослідженні застосування препарату РЕВАЦИО (силденафіл) для пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією, вторинною щодо серпоподібно-клітинної анемії, при застосуванні силденафілу про розвиток вазооклюзивних кризів, що потребували госпіталізації, повідомлялося частіше, ніж при застосовуванні плацебо. Клінічне значення цієї інформації для пацієнтів, які застосовують силденафіл з метою лікування еректильної дисфункції, є невідомим.

З боку нервової системи: тривога, транзиторна глобальна амнезія.

Специфічні відчуття

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: після виходу препарату на ринок повідомлялося про випадки раптового зниження або 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.

З боку органів зору: тимчасова втрата зору, почервоніння очей, печіння в очах, підвищення внутрішньоочного тиску, набряк сітківки, судинні захворювання сітківки або кровотеча, відшарування склистого тіла.

Після виходу препарату на ринок рідко 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 були наявні анатомічні або судинні фактори ризику розвитку неартеріальної передньої ішемічної невропатії зорового нерва, включаючи (але необов’язково обмежуючись) такі: низьке співвідношення діаметра екскавації та диска 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.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С в оригінальній упаковці. Не заморожувати.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 мл (64 дози) або по 5 мл (32 дози) у флаконах полімерних або зі світлозахисного скла у пачці з картону.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ НВФ «МІКРОХІМ» (виробнича дільниця (всі стадії виробничого процесу)).

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 93000, Луганська обл., м. Рубіжне, вул. Леніна, буд. 33

Заявник.

ТОВ НВФ «МІКРОХІМ».

Повідомити про небажане явище при застосуванні лікарського засобу Ви можете за телефоном 38 (050) 309-83-54 (цілодобово).

Місцезнаходження заявника.

Україна, 01013, м. Київ, вул. Будіндустрії, буд. 5

-