

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Джокер

(Joker)

Склад:

діюча речовина: sildenafil;

1 мл суспензії оральної містить 35,1 мг силденафілу цитрату (що відповідає 25,0 мг силденафілу);

1 вприск вивільнює 0,5 мл суспензії, яка містить 12,5 мг силденафілу;

допоміжні речовини: натрію бензоат (Е 211), кислота лимонна безводна, сукралоза, ацесульфам калію (Е 950), гіпромелоза, ксантанова камедь, ароматизатор «М'ятний» (501500 TP0504¹), додатковий ароматизатор (SC241160²), вода очищена.

¹Ароматизатор «М'ятний» (501500 TP0504) містить кукурудзяний мальтодекстрин, смакові компоненти (ментофуран 0,6 %, пулегон 0,2 %, естрагол 0,09 %) та модифікований кукурудзяний крохмаль Е 1450 (7,9 %).

²Додатковий ароматизатор (SC241160) містить природні смакові речовини, Е-955 сукралозу (94,5 %), картопляний мальтодекстрин та моноамоній гліциризинат (0,4 %).

Лікарська форма. Суспензія оральна.

Основні фізико-хімічні властивості: суспензія від білого до майже білого кольору, яка не містить сторонніх домішок, з м'ятним запахом.

Фармакотерапевтична група.

Засоби, які застосовують при еректильній дисфункції. Силденафіл.

Код АТХ G04B E03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Силденафіл – препарат для перорального застосування, призначений для лікування

еректильної дисфункції. У нормальних умовах, тобто при сексуальному збудженні, препарат відновлює порушену еректильну функцію шляхом посилення припливу крові до статевого члена.

Фізіологічний механізм, що зумовлює ерекцію, включає вивільнення оксиду азоту (NO) у кавернозних тілах під час сексуального збудження. Потім вивільнений NO активує фермент гуанілатциклазу, що стимулює підвищення рівня циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), що, у свою чергу, викликає розслаблення гладкої мускулатури кавернозних тіл, сприяючи припливу 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 мають периферичний характер. Силденафіл не чинить безпосередньої розслаблюючої дії на окремі 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.

Фармакодинамічна дія

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 спостерігається селективність у 80 разів порівняно з ФДЕ1 і більше ніж у 700 разів порівняно з 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

Силденафіл швидко абсорбується. Максимальна концентрація у плазмі крові ($C_{\max}$) досягалася протягом 30-120 хвилин (у середньому 60 хвилин) після перорального застосування натще. Середня абсолютна пероральна біодоступність становить 41 % (діапазон – від 25 до 63 %). Після перорального прийому силденафілу площа під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) та $C_{\max}$ збільшуються пропорційно збільшенню дози в рамках рекомендованого діапазону дозування (25-100 мг).

При прийомі силденафілу разом з їжею швидкість абсорбції знижується із середньою затримкою $t_{\max}$ 60 хвилин та зі середнім зменшенням $C_{\max}$ на 29 %.

Розподіл

Середній об'єм розподілу в стабільному стані (V_d) для силденафілу становить 105 літрів, що свідчить про розподіл у тканинах організму. Після перорального застосування одноразової дози 100 мг середня максимальна загальна концентрація силденафілу в плазмі крові становить приблизно 440 нг/мл (CV 40 %). Оскільки силденафіл (та його основний метаболіт N-дезметил у загальному кровообігу) на 96 % зв'язується з білками плазми крові, це призводить до середньої

максимальної концентрації вільного силденафілу в плазмі крові – 18 нг/мл (38 нМ). Зв'язування з білками не залежить від загальної концентрації препарату.

У здорових добровольців, які приймали силденафіл (100 мг – одноразова доза), менше ніж 0,0002 % (в середньому 188 нг) введеної дози було наявним в еякуляті через 90 хвилин після дозування.

Метаболізм

Силденафіл головним чином перетворюється за допомогою мікросомальних ізоферментів печінки CYP3A4 (основний шлях) та CYP2C9 (другорядний шлях). Основний метаболіт у загальному кровообігу утворюється шляхом N-деметилування силденафілу. Цей метаболіт має профіль селективності фосфодіестерази, подібний до силденафілу, та потужність *in vitro* для ФДЕ5 приблизно 50 % тієї, що має первинний препарат. Концентрація цього метаболіту в плазмі крові становить приблизно 40 % тих концентрацій, що спостерігалися для силденафілу. Метаболіт N-дезметил далі метаболізується з кінцевим періодом напіввиведення приблизно 4 години.

Виведення

Загальний кліренс силденафілу становить 41 л/годину, 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 % введеної пероральної дози) та меншою мірою із сечею (приблизно 13 % введеної пероральної дози).

Фармакокінетика у особливих груп пацієнтів

Пацієнти літнього віку

У здорових добровольців літнього віку (віком від 65 років) відзначалося зниження кліренсу силденафілу, що зумовлювало підвищення плазматичних 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 плазматичної 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 незмінною після його одноразового перорального застосування у дозі 50 мг. Середні AUC та C_{max} N-деметильованого метаболіту підвищувалися максимум 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 200 % та 79 % відповідно.

Печінкова недостатність

У добровольців із цирозом печінки легкого та помірного ступеня (класи А та В за класифікацією Чайлда – П'ю) кліренс силденафілу знижувався, що призводило до підвищення AUC (84 %) та $C_{\max}$ (47 %) порівняно із добровольцями такого ж віку без порушень функції печінки. Фармакокінетика силденафілу у пацієнтів із порушеннями функції печінки тяжкого ступеня не вивчалася.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Для ефективної дії препарату необхідне сексуальне збудження.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.
- Одночасне застосування із донорами NO (такими як амілінітрил) або нітратами у будь-якій формі протипоказане, оскільки відомо, що силденафіл має вплив на шляхи метаболізму NO/ цГМФ (див. розділ «Фармакодинаміка») та потенціює гіпотензивний ефект нітратів.
- Одночасне застосування інгібіторів ФДЕ5 (у тому числі силденафілу) зі 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, пацієнтам із тяжкими серцево-судинними розладами, такими як нестабільна стенокардія або серцева недостатність тяжкого ступеня).
- Втрата зору на одне око внаслідок неартеріальної передньої ішемічної невропатії зорового нерва (NAION), незалежно від того, пов'язана ця патологія із попереднім застосуванням інгібіторів ФДЕ5 чи ні (див. розділ «Особливості застосування»).
- Наявність таких захворювань, як порушення функції роботи 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 застосування 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 3A4 (головний шлях) та ізоформи 2C9 (другорядний шлях) цитохрому P450 (CYP). Тому інгібітори цих ізоферментів можуть знижувати кліренс силденафілу, а індуктори цих ізоферментів можуть підвищувати кліренс силденафілу.

Дослідження *in vivo*

Популяційний фармакокінетичний аналіз даних клінічних досліджень продемонстрував зниження кліренсу силденафілу при його одночасному застосуванні з інгібіторами CYP3A4 (такими як кетоконазол, еритроміцин, циметидин). Хоча у цих пацієнтів при одночасному застосуванні силденафілу та інгібіторів CYP3A4 зростання частоти побічних явищ не спостерігалось, слід розглянути можливість застосування початкової дози силденафілу 25 мг (2 активації дозатора).

Одночасне застосування інгібітора ВІЛ-протеази – ритонавіру, дуже потужного інгібітора P450, у стані рівноважної концентрації (500 мг 2 рази 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 плазмові рівні силденафілу все ще становили приблизно 200 нг/мл, порівняно з рівнем приблизно 5 нг/мл, характерним для застосування силденафілу окремо, що відповідає значному впливу ритонавіру на широкий спектр субстратів P450. Силденафіл не впливає на фармакокінетику ритонавіру. Враховуючи ці фармакокінетичні дані, одночасне застосування силденафілу та ритонавіру не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»); у будь-якому випадку максимальна доза силденафілу за жодних обставин не повинна перевищувати 25 мг (2 активації дозатора) 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 днів) спостерігалось підвищення AUC силденафілу на 182 %. У здорових добровольців чоловічої статі не спостерігалось впливу азитроміцину (500 мг на добу протягом 3 діб) на AUC, $C_{\max}$ та $T_{\max}$, константу швидкості елімінації та подальший період напіввиведення силденафілу та його головного циркулюючого метаболіту. Циметидин (інгібітор цитохрому P450 та неспецифічний інгібітор CYP3A4) у дозі 800 мг при одночасному застосуванні зі силденафілом у дозі 50 мг у здорових добровольців призводив до підвищення плазмових концентрацій силденафілу на 56 %.

Грейпфрутовий сік є слабким інгібітором CYP3A4 у стінці кишечника і може викликати помірне підвищення 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 добровольців чоловіків 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 в плазмі крові.

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

Вплив силденафілу на інші лікарські засоби

Дослідження *in vitro*

Силденафіл – це слабкий інгібітор ізоформ цитохрому P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 та 3A4 ($IC_{50} > 150$ мкМ). Оскільки пікові плазмові концентрації силденафілу дорівнюють приблизно 1 мкмоль, вплив лікарського засобу на кліренс субстратів цих ізоферментів малоімовірний. Відсутні дані щодо взаємодії силденафілу та таких неспецифічних інгібіторів фосфодіестерази, як теофілін та дипіридамо́л.

Дослідження *in vivo*

Оскільки відомо, що силденафіл має вплив на метаболізм NO/цГМФ (див. розділ «Фармакодинаміка»), було встановлено, що силденафіл потенціює гіпотензивну дію нітратів, тому його одночасне застосування з донорами NO або з нітратами в 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 із ріоцигуатом. Протипоказане одночасне застосування ріоцигуату з інгібіторами ФДЕ5, у тому числі зі 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 «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»). 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) застосовувалися одночасно пацієнтам із доброякісною гіперплазією передміхурової залози, стабілізація стану яких була досягнута при застосуванні доксазозину.

У цих популяціях спостерігалось середнє додаткове зниження артеріального тиску у положенні лежачи на 7/7 мм рт. ст., 9/5 мм рт. ст. та 8/4 мм рт. ст. та середнє зниження артеріального тиску у положенні стоячи на 6/6 мм рт. ст., 11/4 мм рт.ст., 4/5 мм рт. ст. відповідно. При одночасному застосуванні силденафілу та доксазозину у пацієнтів, стабілізація стану яких була досягнута при застосуванні доксазозину, іноді повідомлялося про розвиток симптоматичної гіпотензії. У цих повідомленнях йшлося про випадки запаморочення та стан перед непритомністю, але без синкопе.

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

Силденафіл (50 мг) не призводить до збільшення тривалості кровотечі, спричиненої ацетилсаліциловою кислотою (150 мг).

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

У пацієнтів, які застосовували силденафіл, не спостерігалось жодних відмінностей профілю побічних ефектів порівняно з плацебо при одночасному застосуванні таких класів гіпотензивних лікарських засобів, як діуретики, блокатори α -адренорецепторів, інгібітори АПФ, антагоністи ангіотензину II, антигіпертензивні лікарські засоби (судинорозширювальні та центральної дії), блокатори адренергічних нейронів, блокатори кальцієвих каналів та блокатори α -адренорецепторів. У специфічному дослідженні взаємодії при одночасному застосуванні силденафілу (100 мг) та амлодипіну пацієнтам із артеріальною гіпертензією спостерігалось 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 порівнянними з тими, що спостерігалися при застосуванні лише силденафілу у здорових добровольців (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 прийомом тільки сакубітрилу/валсартану. Таким чином, слід дотримуватися обережності на початку застосування силденафілу пацієнтам, які отримують лікування сакубітрилом/валсартаном.

Особливості застосування.

Для діагностики порушень ерекції, визначення можливих причин захворювання та призначення адекватного лікування необхідно ретельно вивчити історію хвороби пацієнта та провести ретельне медичне обстеження.

Тільки для перорального застосування. Не вводити будь-якими іншими способами.

Фактори ризику серцево-судинних захворювань.

Оскільки сексуальна активність супроводжується певним ризиком з боку серця, до початку будь-якого лікування еректильної дисфункції лікар має оцінити стан серцево-судинної системи пацієнта.

Силденафіл чинить судинорозширювальну дію, що проявляється легким та короточасним зниженням артеріального тиску (див. розділ «Фармакодинаміка»). До призначення силденафілу лікар має ретельно зважити, чи може такий ефект несприятливо впливати на пацієнтів із певними основними захворюваннями, особливо у комбінації із сексуальною активністю. До пацієнтів із підвищеною чутливістю до вазодилататорів належать пацієнти з обструкцією вивідного тракту лівого шлуночка (наприклад, стеноз аорти, гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія) або пацієнти із рідкісним синдромом мультисистемної атрофії, одним із проявів якої є тяжке порушення регуляції артеріального тиску з боку вегетативної нервової системи.

Лікарський засіб посилює гіпотензивну дію нітратів (див. розділ «Протипоказання»).

У період після впровадження силденафілу у широку медичну практику повідомлялося про серйозні серцево-судинні ускладнення, включаючи інфаркт міокарда, нестабільну стенокардію, раптову серцеву смерть, вентрикулярну аритмію, цереброваскулярну геморагію, транзиторну ішемічну атаку, артеріальну гіпертензію та артеріальну гіпотензію, які за часом збігалися із застосуванням силденафілу. Більшість, але не всі, з цих пацієнтів мали попередні серцево-судинні фактори ризику. Переважна кількість таких випадків спостерігалася протягом або відразу після статевого акту і лише кілька трапилося невдовзі після застосування силденафілу без сексуальної активності. Тому неможливо визначити, чи пов'язаний розвиток таких побічних реакцій безпосередньо із факторами ризику, чи їх розвиток зумовлений іншими чинниками.

Пріапізм.

Засоби для лікування еректильної дисфункції, у тому числі й силденафіл, слід призначати з обережністю пацієнтам із анатомічною деформацією статевого члена (такою як ангуляція, кавернозний фіброз або хвороба Пейроні) або пацієнтам зі станами, що спричиняють розвиток пріапізму (такими як серпоподібноклітинна анемія, множинна мієлома або лейкоз). Після виходу силденафілу 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 статевого члена та до стійкої втрати потенції.

Однчасне застосування з іншими інгібіторами ФДЕ5 або іншими препаратами для лікування еректильної дисфункції.

Безпека та ефективність одночасного застосування силденафілу з іншими інгібіторами ФДЕ5, препаратами для лікування гіпертензії легеневої артерії, які містять силденафіл (наприклад, препарат Ревацио), або іншими препаратами для лікування еректильної дисфункції не вивчалися, тому застосовувати такі комбінації не рекомендується.

Вплив на зір.

Дефекти зору та випадки неартеріальної передньої ішемічної нейропатії здорового нерва спостерігалися у зв'язку з прийомом 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 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.

Силденафіл рекомендується з обережністю застосовувати пацієнтам, які одночасно застосовують α -адреноблокатори, оскільки в деяких випадках це може призвести до симптоматичної гіпотензії у деяких схильних до цього пацієнтів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). 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 (2 активації дозатора) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Крім того, слід проінформувати пацієнтів, як діяти у разі появи симптомів ортостатичної гіпотензії.

Вплив на кровотечі.

Дослідження тромбоцитів людини *in vitro* свідчать, що силденафіл посилює антиагрегаційний ефект натрію нітропрусиду. Немає жодної інформації з безпеки щодо призначення силденафілу пацієнтам зі схильністю до кровотечі або з гострою виразкою шлунка, тому цій групі пацієнтів силденафіл слід призначати тільки після ретельної оцінки користі та ризику.

Втрата слуху.

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

Одночасне застосування із гіпотензивними препаратами.

Силденафіл чинить системну судинорозширювальну дію та може в подальшому знижувати артеріальний тиск у пацієнтів, які застосовують гіпотензивні лікарські засоби. У окремому дослідженні лікарської взаємодії при одночасному застосуванні амлодипіну (5 мг або 10 мг) та силденафілу перорально спостерігалось середнє додаткове зниження систолічного тиску на 8 мм рт. ст. та діастолічного – на 7 мм рт. ст.

Захворювання, що передаються статевим шляхом.

Застосування силденафілу не захищає від захворювань, що передаються статевим шляхом. Слід розглянути можливість інформування пацієнтів щодо необхідних запобіжних заходів для захисту від захворювань, що передаються статевим шляхом, включаючи вірус імунодефіциту

людини.

Фертильність.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Лікарський засіб не призначений для застосування у жінок.

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

Препарат може мати незначний вплив на керування автотранспортом або іншими механізмами. У процесі клінічних досліджень застосування силденафілу повідомлялося про випадки запаморочення та порушення з боку органів зору, тому перед керуванням автотранспортом або іншими механізмами пацієнтам необхідно з'ясувати, якою є їхня індивідуальна реакція на застосування лікарського засобу.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі

Рекомендована доза становить 2 мл (4 активації дозатора), що еквівалентно 50 мг силденафілу, прийнятого за потребою, приблизно за годину до статевої активності. Враховуючи ефективність та переносимість, дозу можна зменшити до 1 мл (2 активації дозатора), що еквівалентно 25 мг силденафілу. Крім того, лікар рекомендуватиме дозу, яка відповідно підходить для кожного пацієнта.

Максимальна рекомендована доза становить 2 мл (4 активації дозатора), що еквівалентна 50 мг силденафілу. Максимальна рекомендована частота прийому – 1 раз на добу. Ефективність лікарського засобу під час вживання їжі може виявлятися пізніше, порівняно з прийомом натщесерце (див. розділ «Фармакокінетика»).

Кількість активацій дозатора	Кількість вивільненої суспензії, мл	Кількість силденафілу, мг
2	1	25
4	2	50

Кожна активація дозатора вивільнює 0,5 мл суспензії, яка містить 12,5 мг силденафілу.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку.

Для пацієнтів літнього віку (віком від 65 років) зміна дозування не потрібна.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

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

Оскільки у пацієнтів з нирковою недостатністю тяжкого ступеня (кліренс креатиніну <30 мл/хв) кліренс силденафілу знижений, слід розглянути можливість застосування дози 25 мг (2 активації дозатора). Залежно від ефективності та переносимості препарату при необхідності дозу можна збільшити поступово до 50 мг та до 100 мг.

Пацієнти із печінковою недостатністю.

Оскільки у пацієнтів із печінковою недостатністю (наприклад, із цирозом) кліренс силденафілу знижений, слід розглянути можливість застосування дози 25 мг (2 активації дозатора). Залежно від ефективності та переносимості препарату при необхідності дозу можна збільшити поступово до 50 мг та до 100 мг.

Пацієнти, які застосовують інші лікарські засоби.

Якщо пацієнти одночасно застосовують інгібітори СYP3A4 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), слід розглянути можливість застосування початкової дози в 1 мл (2 активації дозатора), що еквівалентна 25 мг силденафілу (за винятком ритонавіру, застосування якого одночасно зі силденафілом не рекомендується, див. розділ «Особливості застосування»).

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 в 1 мл (2 активації дозатора), що еквівалентна 25 мг силденафілу (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

-

Спосіб застосування.

Приймати перорально. Ні при яких обставинах розчин не вводити будь-яким іншим способом.

Рекомендовано приймати натщесерце, оскільки абсорбція може затримуватися при прийомі з їжею.

Перед першим застосуванням необхідно тричі натиснути на активатор дозатора, щоб відкинути вміст для заповнення дозатора. Неможливість заповнити дозатор може призвести до введення нижчої дози при першому застосуванні.

Ні при яких обставинах не вводити лікарський засіб назально або підшкірно.

1. Перед кожним застосуванням енергійно струсіть флакон для розчинення осаду лікарського засобу. (див. рис. 1).



2. Поверніть дозатор у відкрите положення (див. рис. 2).



3. Тільки для першого використання: тричі натисніть на активатор дозатора для його заповнення та не використовуйте першу дозу препарату, яка виприскується з дозатора після третього натиснення (через конструкцію дозатора при перших двох активаціях дозатора продукт відсутній).

4. Трошки нахиліть голову назад. Помістіть дозатор у рот. Натискайте на дозатор стільки разів, скільки необхідно, відповідно до дози, яка призначена Вашим лікарем, і нанесіть суспензію на язик та негайно проковтніть її зі слиною. Уникайте прямого контакту між кінцем дозатора та внутрішньою частиною рота та язика (див. рис. 3).



5. Поверніть дозатор у закрите положення (див. рис. 4).



Діти.

Лікарський засіб не показаний до застосування дітям 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 спричинило зростання кількості випадків розвитку побічних реакцій (головного болю, почервоніння обличчя, запаморочення, диспепсії, закладеності носа, порушень з боку органів зору).

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

Побічні реакції.

Короткий зміст профілю безпеки.

Профіль безпеки силденафілу заснований на даних 9,570 пацієнтів у процесі 74 подвійних сліпих, плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях. Найчастішими побічними реакціями під час клінічних досліджень серед пацієнтів, які приймали силденафіл, були головний біль, почервоніння обличчя, диспепсія, закладеність носа, біль у спині, запаморочення, нудота, припливи жару, порушення зору, ціанопсія та затьмарення зору.

Інформація щодо побічних реакцій у рамках постмаркетингового спостереження застосування силденафілу була зібрана протягом більш ніж 10 років. Оскільки не всі побічні реакції

повідомляються власнику реєстраційного посвідчення та включалися до бази даних з безпеки, частоту цих реакцій неможливо точно визначити.

Табличний перелік побічних реакцій.

Нижче вказані всі клінічні важливі побічні реакції, які мали місце в клінічних дослідженнях при частоті появи більше, ніж при прийомі плацебо, за системами організму та частотою:

- дуже часто ($\geq 1/10$);
- часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$);
- нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$);
- рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$);
- дуже рідко ($< 1/10000$);
- частота невідома (не може бути визначена на основі наявних даних), яка повідомлялася з постмаркетингового досвіду.

У кожній групі за частотою побічні ефекти представлені в порядку зниження серйозності.

Клінічно значимі побічні реакції, які відмічені в контрольованих клінічних дослідженнях при частоті, більшій, ніж плацебо, та клінічно значимі побічні реакції, відмічені протягом постмаркетингового періоду.

Інфекційні та інвазивні захворювання

Нечасто: риніт.

З боку імунної системи

Нечасто: гіперчутливість.

З боку нервової системи

Дуже часто: головний біль.

Часто: запаморочення.

Нечасто: сонливість, гіпестезія.

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

З боку органів зору

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

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

Рідко: неартеріальна передня ішемічна нейропатія зорового нерва*, оклюзія судин сітківки*, ретинальний крововилив, артеріосклеротична ретинопатія, порушення з боку сітківки, глаукома, дефекти поля зору, диплопія, зниження гостроти зору, міопія, астенопія, плаваючі

помутніння скловидного тіла, порушення з боку райдужної оболонки, мідріаз, поява сяючих кругів навколо джерела світла (гало) у полі зору, набряк очей, припухлість очей, порушення з боку очей, гіперемія кон'юнктиви, подразнення очей, аномальні відчуття в очах, набряк повік, знебарвлення склери.

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: почервоніння 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 розлади та реакції у місці введення

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

Рідко: подразнення.

Обстеження

Нечасто: підвищена частота серцевих скорочень.

*Повідомлялося лише під час дослідження після виходу препарату на ринок.

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

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

Зазначені нижче побічні реакції спостерігалися у <2 % пацієнтів у процесі контрольованих клінічних досліджень; їх причинний взаємозв'язок із застосуванням силденафілу є невизначеним. Були зазначені побічні реакції, що мали вірогідний зв'язок із застосуванням лікарського засобу. При цьому не були зазначені побічні реакції легкого ступеня та ті, повідомлення про які були дуже неточними, щоб мати значення.

Загальні: набряк обличчя, реакції фоточутливості, шок, астения, біль, раптове падіння, біль у животі, раптове пошкодження.

З боку серцево-судинної системи: стенокардія, 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.

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

З боку скелетно-м'язової системи: 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 дихальної системи: астма, диспное, ларингіт, фарингіт, синусит, бронхіт, посилене слиновиділення, посилення кашлю.

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

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

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

Досвід застосування після виходу на ринок. Зазначені нижче побічні реакції були виявлені після реєстрації даного лікарського засобу. 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 побічні реакції були прийняті до уваги у зв'язку з наявністю таких факторів: серйозність, частота повідомлення, відсутність чіткого альтернативного зв'язку та комбінація всіх цих факторів.

Серцево-судинні та цереброваскулярні явища. Повідомлялося про серйозні серцево-судинні, цереброваскулярні та судинні явища, включаючи цереброваскулярну кровотечу, субарахноїдальну і внутрішньоцеребральну кровотечу та легенеvu кровотечу, що були пов'язані у часі із застосуванням силденафілу. У більшості пацієнтів, але не у всіх, були наявні фактори серцево-судинного ризику. Багато з цих явищ виникли під час або відразу після сексуальної активності та 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 пов'язані ці явища із застосуванням лікарського засобу, із сексуальною активністю, із наявними факторами ризику чи з комбінацією цих факторів, чи з іншими факторами.

З боку кровоносної та лімфатичної системи: вазооклюзивний криз. У невеликому, завчасно припиненому дослідженні застосування препарату Ревацио (силденафіл) пацієнтам із легеневою артеріальною гіпертензією, вторинною щодо серпоподібноклітинної анемії, при застосуванні силденафілу про розвиток вазооклюзивних кризів, що потребували госпіталізації, повідомлялося частіше, ніж при застосуванні плацебо. Клінічне значення цієї інформації для пацієнтів, які застосовують препарат Джокер з метою лікування еректильної дисфункції, невідоме.

З боку нервової системи: тривога, транзиторна глобальна амнезія.

Специфічні відчуття.

Слух. Після реєстрації силденафілу зафіксовано випадки раптового зниження чи втрати слуху, пов'язані у часі із застосуванням лікарського засобу. 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 лікарського засобу, чи з наявними факторами ризику втрати слуху, чи з комбінацією цих факторів або з іншими факторами, неможливо.

Зір. Тимчасова втрата зору, почервоніння очей, печіння в очах, підвищення внутрішньоочного тиску, набряк сітківки, судинні захворювання сітківки чи кровотеча, відшарування скловидного тіла. Після реєстрації силденафілу 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 такі фактори: 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, з наявними анатомічними або судинними факторами ризику, з комбінацією цих всіх факторів чи з іншими факторами.

Термін придатності.

Термін придатності – 3 роки.

Термін придатності після першого відкриття флакона – 12 місяців.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

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

Упаковка.

По 30 мл у флаконі з дозуючим насосом; по 1 флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник(и).

ФАРМАЛІДЕР, С.А.

та

ЕДЕФАРМ, С.Л.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

С/Арагонесес, 2, Алькобендас, 28108 Мадрид, Іспанія.

та

Полігоно Індастріал Енчілагар дель Рулло, 117, Віл'ямарчанте, 46191 Валенсія, Іспанія.