

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЕРОТЕКС ДЛЯ ЧОЛОВІКІВ

(EROTEX DLIA CHOLOVIKIV)

Склад:

діюча речовина: sildenafil;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить силденафілу цитрату у перерахуванні на силденафіл 50 мг або

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить силденафілу цитрату у перерахуванні на силденафіл 100 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; повідон К 29-32; натрію кроскармеллоза; магнію стеарат; Opadry Blue 03F20404 (гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), макрогол 6000, індигокарміну алюмінієвий лак).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

50 мг: блакитні двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, овальної форми, з надписом «SL50» з одного боку;

100 мг: блакитні двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, овальної форми, з надписом «SL100» з одного боку.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Силденафіл – це лікарський засіб, що застосовується для лікування еректильної дисфункції. При сексуальній стимуляції він відновлює порушену еректильну функцію шляхом збільшення притоку крові до статевого члена.

Фізіологічний механізм, що відповідає за ерекцію статевого члена, включає вивільнення оксиду азоту (NO) до кавернозного тіла під час сексуальної стимуляції. Потім NO активує фермент гуанілатциклази, що викликає підвищення рівня циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), призводячи до розслаблення гладкого м'яза у кавернозному тілі і викликаючи приплив крові.

Силденафіл є потужним селективним інгібітором цГМФ-специфічної фосфодіестерази 5-го типу (ФДЕ5) у кавернозному тілі, де ФДЕ5 відповідає за деградацію цГМФ. Силденафіл діє на ерекцію периферійно. Силденафіл не виявляє прямого розслаблюючого впливу на ізольоване кавернозне тіло людини, але дуже підсилює розслаблюючу дію NO на цю тканину. Коли шлях NO/цГМФ активований, як це відбувається при сексуальній стимуляції, пригнічення ФДЕ5 за допомогою силденафілу призводить до підвищення рівня цГМФ у кавернозному тілі. Таким чином, сексуальна стимуляція потрібна для досягнення фармакологічного ефекту силденафілу.

Фармакодинамічний ефект

Дослідження *in vitro* продемонстрували, що силденафіл є селективним до ФДЕ5, що бере активну участь у процесі ерекції. Вплив силденафілу на ФДЕ5 потужніший, ніж на інші відомі фосфодіестерази. Цей вплив у 10 разів потужніший, ніж вплив 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

Силденафіл швидко абсорбується. Максимальна концентрація препарату в плазмі крові ($C_{\max}$) досягається протягом 30-120 хв (з медіаною 60 хв) після його перорального застосування натще. Середня абсолютна біодоступність після перорального застосування становить 41 % (з діапазоном значень від 25 до 63 %). У рекомендованому діапазоні доз (від 25 до 100 мг) площа під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) і $C_{\max}$ силденафілу після його перорального застосування підвищуються пропорційно дозі.

При застосуванні силденафілу під час вживання їжі ступінь абсорбції знижується зі середнім подовженням часу досягнення максимальної концентрації ($T_{\max}$) до 60 хв і середнім зниженням $C_{\max}$ на 29 %.

Розподіл

Середній рівноважний об'єм розподілу (V_d) силденафілу становить 105 л, який свідчить про розподіл препарату в тканинах організму. Після одноразового перорального застосування силденафілу в дозі 100 мг середня максимальна загальна концентрація силденафілу в плазмі крові становить приблизно 440 нг/мл (коефіцієнт варіації – 40 %). Оскільки зв'язування силденафілу (та його головного N-десметил-метаболіту) з білками плазми крові складає 96 %, середня максимальна концентрація вільного силденафілу в плазмі крові становить 18 нг/мл (38 нмоль). Ступінь зв'язування з білками плазми крові не залежить від загальної концентрації силденафілу.

У здорових добровольців, які застосовували силденафіл одноразово в дозі 100 мг, через 90 хв в

еякуляті визначалося $< 0,0002 \%$ (у середньому 188 нг) від прийнятої дози.

Метаболізм

Метаболізм силденафілу здійснюється головним чином за участю мікосомальних ізоферментів печінки CYP3A4 (головний шлях) та CYP2C9 (другорядний шлях). Головний циркулюючий метаболіт утворюється шляхом N-деметилування силденафілу. Профіль селективності цього метаболіту щодо фосфодіестерази 5-го типу схожий на такий силденафілу, а активність метаболіту щодо ФДЕ5 становить приблизно 50 % активності вихідної речовини. Плазмова концентрація цього метаболіту становить приблизно 40 % концентрації силденафілу в плазмі крові. N-деметильований метаболіт метаболізується надалі, а його період напіввиведення складає приблизно 4 години.

Виведення

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

Фармакокінетика в особливих групах пацієнтів

Пацієнти літнього віку

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

Ниркова недостатність

У добровольців із порушеннями функції нирок легкого та помірного ступеня тяжкості (кліренс креатиніну становить 30-80 мл/хв) фармакокінетика силденафілу залишалася незміненою після його одноразового перорального застосування у дозі 50 мг. Середні AUC і $C_{\max}$ N-деметильованого метаболіту підвищувалися максимум на 126 % і 73 % відповідно порівняно з тими ж показниками у добровольців аналогічного віку без порушень функції нирок. Однак через високу індивідуальну варіабельність ці відмінності не були статистично значущими. У добровольців з тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) кліренс силденафілу знижувався, що призводило до середніх підвищень AUC і $C_{\max}$ на 100 % і 88 % відповідно порівняно з відповідними показниками добровольців аналогічного 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 з цирозом печінки легкого та помірного ступеня тяжкості (класи A і B за класифікацією Чайлда-П'ю) кліренс силденафілу знижувався, що призводило до підвищення AUC (84 %) і $C_{\max}$ (47 %) порівняно з такими у добровольців аналогічного віку без порушень функції печінки. Фармакокінетика силденафілу у пацієнтів з порушеннями функції печінки тяжкого ступеня не вивчалася.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікарський засіб Еротекс для чоловіків рекомендується застосовувати чоловікам з еректильною дисфункцією, яка визначається як нездатність досягти або підтримати ерекцію статевого члена, необхідну для успішного статевого акту.

Для ефективної дії препарату Еротекс для чоловіків потрібне сексуальне збудження.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.
- Одночасне застосування із донорами оксиду азоту (такими як амілнітрит) або нітратами у будь-якій формі протипоказане, оскільки відомо, що силденафіл має вплив на шляхи метаболізму NO/цГМФ 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, тяжкі серцево-судинні розлади, такі як нестабільна стенокардія або серцева недостатність тяжкого ступеня).
- Втрата зору на одне око внаслідок неартеріальної передньої ішемічної нейропатії 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 застосування силденафілу не досліджувалася у таких підгрупах пацієнтів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на силденафіл

Дослідження в умовах in vitro

Силденафіл метаболізується головним чином за допомогою ізоформ 3A4 (основний шлях) і 2C9 (другорядний шлях) цитохрому P450 (CYP). Таким чином, інгібітори цих ізоферментів можуть зменшити кліренс силденафілу, а індуктори цих ізоферментів можуть підвищити кліренс силденафілу.

Популяційний фармакокінетичний аналіз даних клінічних випробувань продемонстрував зниження кліренсу силденафілу при супутньому застосуванні з інгібіторами CYP3A4 (такими як кетоконазол, еритроміцин, циметидин). Хоча збільшення випадків виникнення побічних явищ не спостерігалось у цих пацієнтів, при введенні силденафілу одночасно з інгібіторами CYP3A4 слід розглянути можливість застосування початкової дози силденафілу 25 мг.

Супутнє введення інгібітора протеази ВІЛ ритонавіру, який є сильнодіючим інгібітором P450, у стані рівноважної концентрації (500 мг 1 раз на добу) зі силденафілом (одноразова доза 100 мг) призводило до 300 % (у 4 рази) збільшення C_{max} силденафілу і 1000 % (в 11 разів) збільшення AUC силденафілу у плазмі крові. Через 24 години концентрація силденафілу в плазмі крові становила приблизно 200 нг/мл, тоді як при застосуванні тільки силденафілу ця концентрація становила 5 нг/мл. Це відповідає помітній дії ритонавіру на велику кількість субстратів P450. Силденафіл не впливає на фармакокінетику ритонавіру. На підставі цих фармакокінетичних результатів супутнє введення силденафілу з ритонавіром не рекомендоване (див. розділ «Особливості застосування»), а максимальна доза силденафілу у жодному разі не повинна перевищувати 25 мг за 48 годин.

Супутнє введення інгібітора протеази ВІЛ саквінавіру, який є інгібітором CYP3A4, у дозі, що забезпечує рівноважну концентрацію (1200 мг 3 рази на добу), зі силденафілом (100 мг одноразово) призводило до 140 % збільшення C_{max} силденафілу і 210 % збільшення AUC силденафілу. Силденафіл не впливає 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 введенні одноразової дози силденафілу, що становить 100 мг, з еритроміцином – помірним інгібітором CYP3A4, у рівноважному стані (500 мг 2 рази на добу протягом 5 днів) спостерігалось збільшення AUC силденафілу на 182 %. Здорові чоловіки-добровольці не продемонстрували жодних доказів ефекту азитроміцину (500 мг на добу протягом 3 діб) на AUC, C_{max} , T_{max} , константу швидкості елімінації або подальше напіввиведення силденафілу або його основного циркулюючого метаболіту. Циметидин (800 мг), що є інгібітором цитохрому P450 і неспецифічним інгібітором CYP3A4, викликав підвищення концентрації силденафілу в плазмі крові на 56 % при супутньому введенні зі силденафілом (50 мг) здоровим добровольцям.

Грейпфрутовий сік, який є слабким інгібітором CYP3A4, впливає на метаболізм у стінці кишечника і може викликати помірне підвищення концентрації силденафілу у плазмі крові.

Одноразове застосування антацидних засобів (магнію гідроксиду/алюмінію гідроксиду) не впливало на біодоступність силденафілу.

Хоча специфічні дослідження взаємодії не проводилися для всіх лікарських засобів, популяційний фармакокінетичний аналіз не продемонстрував будь-якого впливу на фармакокінетику силденафілу супутньої терапії інгібіторами CYP2C9 (такими як толбутамід, варфарин, фенітоїн), інгібіторами CYP2D6 (такими як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, трициклічні антидепресанти) з групою тіазидних та тіазидоподібних діуретиків, петльовими та калійзберігаючими діуретиками, інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), антагоністами кальцієвих каналів, блокаторами β -адренергічних рецепторів або індукторами метаболізму CYP450 (наприклад, із рифампіцином, барбітуратами). У дослідженні, що проводилося за участю здорових чоловіків-добровольців, супутнє введення антагоніста ендотеліну, а саме босентану (помірний індуктор CYP3A4, CYP2C9 і, можливо, CYP2C19), у рівноважному стані (125 мг 2 рази на добу) зі

силденафілом у рівноважному стані (80 мг 3 рази на добу) призвело до зниження AUC та C_{max} силденафілу на 62,6 % і 55,4 % відповідно. Таким чином, супутнє застосування сильних індукторів CYP3A4, таких як рифампіцин, призводить до більшого зниження концентрації силденафілу в плазмі крові.

Нікорандил є гібридом активатора калієвих каналів та нітрату. Через нітратний компонент він має потенціал до серйозної взаємодії зі силденафілом.

Вплив силденафілу на інші лікарські засоби

Дослідження в умовах in vitro

Силденафіл є слабким інгібітором цитохрому P450 ізоформ 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 і 3A4 ($IC_{50} > 150$ мкм). Враховуючи пікові концентрації силденафілу в плазмі крові, що становлять приблизно 1 мкм після введення рекомендованих доз, лікарський засіб Еротекс для чоловіків навряд чи змінить кліренс субстратів цих ізоферментів.

Дані про взаємодію силденафілу з неспецифічними інгібіторами фосфодіестерази, такими як теофілін або дипіридабол, відсутні.

Дослідження в умовах in vivo

Відповідно до відомих впливів на шляхи метаболізму NO/цГМФ силденафіл продемонстрував посилення гіпотензивної дії нітратів, а його супутнє введення з донорами оксиду азоту або нітратами у будь-якій формі, таким чином, 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 зі силденафілом) (див. розділ «Протипоказання»).

Супутнє застосування силденафілу з α -блокаторами може викликати симптоматичну гіпотензію у невеликої кількості чутливих осіб, що імовірно спостерігатиметься протягом 4 годин після введення дози силденафілу (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»). У трьох специфічних дослідженнях взаємодії лікарських засобів α -блокатор доксазозин (4 мг і 8 мг) і силденафіл (25 мг, 50 мг або 100 мг) вводили одночасно пацієнтам з доброякісною гіперплазією передміхурової залози, які отримували доксазозин для стабілізації їхнього стану. У цих пацієнтів спостерігалися середні додаткові зниження артеріального тиску у положенні лежачи, що складали 7/7 мм рт. ст., 9/5 мм рт. ст. і 8/4 мм рт. ст., а також додаткові середні зниження артеріального тиску в положенні стоячи, що складали 6/6 мм рт. ст., 11/4 мм рт. ст. і 4/5 мм рт. ст. відповідно. Коли силденафіл і доксазозин вводили одночасно пацієнтам, які отримували доксазозин для стабілізації їхнього стану, з'являлися нечасті повідомлення про виникнення симптоматичної постуральної гіпотензії, запаморочення та переднепритомний стан, але без синкопе.

Жодних суттєвих взаємодій не було виявлено при супутньому застосуванні силденафілу (50 мг) з толбутамідом (250 мг) або варфарином (40 мг), обидва з яких метаболізуються за допомогою CYP2C9.

Силденафіл (50 мг) не викликав збільшення часу кровотечі, спричиненої ацетилсаліциловою

кислотою (150 мг).

Силденафіл (50 мг) не підсилював гіпотензивну дію алкоголю у здорових добровольців зі середнім максимальним рівнем алкоголю в 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 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 специфічному дослідженні взаємодії, у якому силденафіл (100 мг) застосовували разом з амлодипіном пацієнтам із гіпертонічною хворобою, спостерігалось додаткове зниження артеріального систолічного тиску у положенні лежачи, що становило 8 мм рт. ст. Спостерігалось відповідне додаткове зниження артеріального діастолічного тиску, що складало 7 мм рт. ст. Ці додаткові зниження артеріального тиску були подібними до тих, що спостерігаються при монотерапії силденафілом у здорових добровольців (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Додавання разової дози силденафілу до сакубітрилу/валсартану в рівноважному стані у пацієнтів з артеріальною гіпертензією було пов'язано зі значно більшим зниженням артеріального тиску порівняно із застосуванням сакубітрилу/валсартану окремо. Тому слід з обережністю розпочинати застосування силденафілу пацієнтам, які отримують сакубітрил/валсартан.

Силденафіл (100 мг) не впливав на фармакокінетику в рівноважному стані інгібіторів протеази ВІЛ саквінавіру та ритонавіру, обидва з яких є субстратами CYP3A4.

У здорових чоловіків-добровольців застосування силденафілу в рівноважному стані (80 мг 3 рази на добу) призвело до збільшення AUC босентану на 49,8 % і C_{max} босентану (125 мг 2 рази на добу) на 42 %.

Особливості застосування.

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

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

Еротекс для чоловіків потенціює гіпотензивний ефект нітратів (див. розділ «Протипоказання»).

У постмаркетинговому періоді повідомлялося про тяжкі побічні реакції з боку серцево-судинної

системи, включаючи інфаркт міокарда, нестабільну стенокардію, раптову серцеву смерть, шлуночкову аритмію, цереброваскулярні крововиливи, транзиторну ішемічну атаку, артеріальну гіпертензію та артеріальну гіпотензію, які за часом збігалися зі застосуванням препарату Еротекс для чоловіків. У більшості пацієнтів існували фактори ризику серцево-судинних захворювань. Багато таких побічних реакцій спостерігалось під час або одразу після статевого акту і лише кілька відзначалося невдовзі після застосування препарату Еротекс для чоловіків без сексуальної активності. Тому неможливо визначити, пов'язаний розвиток таких побічних реакцій безпосередньо із факторами ризику чи їх розвиток зумовлений іншими чинниками.

Пріапизм. Засоби для лікування еректильної дисфункції, у тому числі й силденафіл, слід призначати з обережністю пацієнтам з анатомічною деформацією пеніса (ангуляція, кавернозний фіброз або хвороба Пейроні) та пацієнтам зі станами, що спричиняють розвиток пріапізму (серпоподібноклітинна анемія, множинна міелома або лейкоземія).

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

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

Вплив на зір. Надходили спонтанні повідомлення про виникнення дефектів зору, що асоціювалися зі застосуванням силденафілу та інших інгібіторів ФДЕ5 (див. розділ «Побічні реакції»). Про випадки неартеріальної передньої ішемічної нейропатії зорового нерва, що є рідкісним станом, надходили спонтанні повідомлення та повідомлялося у наглядовому дослідженні як про асоційовані зі застосуванням силденафілу та інших інгібіторів ФДЕ5 (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтів слід попередити, що у разі раптового порушення зору застосування препарату Еротекс для чоловіків 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, слід проінформувати пацієнтів, як діяти у разі появи симптомів ортостатичної гіпотензії.

Вплив на кровотечі. Дослідження тромбоцитів людини продемонстрували, що *in vitro*

силденафіл потенціює антиагрегаційні ефекти натрію нітропрусиду. Немає жодної інформації щодо безпеки застосування силденафілу пацієнтами із порушеннями згортання крові або гострою пептичною виразкою. Таким чином, застосування силденафілу пацієнтами цієї групи можливе лише після ретельної оцінки співвідношення користі та ризиків.

Плівкова оболонка таблеток містить лактозу. Препарат Еротекс для чоловіків не слід застосовувати чоловікам із такими рідкісними спадковими порушеннями, як непереносимість галактози, недостатність лактази Лаппа або мальабсорбція глюкози-галактози.

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

Втрата слуху. Слід порадити пацієнтам припинити застосування інгібіторів ФДЕ5, включаючи препарат Еротекс для чоловіків, 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 як про асоційовані у часі зі застосуванням інгібіторів ФДЕ5, включаючи препарат Еротекс для чоловіків. Визначити, пов'язані ці явища із застосуванням інгібіторів ФДЕ5 чи з іншими факторами, неможливо.

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

Захворювання, що передаються статевим шляхом. Застосування препарату Еротекс для чоловіків не захищає від захворювань, що передаються статевим шляхом. Слід поінформувати про це пацієнтів та проінструктувати щодо необхідних запобіжних заходів для захисту від захворювань, що передаються статевим шляхом, включаючи вірус імунодефіциту людини.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Еротекс для чоловіків не призначений для застосування жінками.

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

Еротекс для чоловіків 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 препарату Еротекс для чоловіків.

Спосіб застосування та дози.

Препарат застосовують перорально.

Дорослі. Рекомендована доза становить 50 мг, що приймається у разі потреби приблизно за одну годину до статевого акту. На основі ефективності і переносимості дозу можна збільшити до 100 мг або знизити до 25 мг*. Максимальна рекомендована доза становить 100 мг. Максимальна рекомендована частота прийому – 1 раз на добу. Якщо Еротекс для чоловіків приймається з їжею, початок дії препарату може бути відкладений порівняно з прийомом натще.

Пацієнти літнього віку. Для пацієнтів літнього віку (вік $\geq$ 65 років) коригування дози не потрібне.

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

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

Пацієнти з печінковою недостатністю. Оскільки кліренс силденафілу знижується у пацієнтів з печінковою недостатністю (наприклад, у пацієнтів з цирозом печінки), слід розглянути можливість застосування дози 25 мг*. На підставі даних ефективності і переносимості дозу можна поступово збільшити до 50 мг і до 100 мг у разі необхідності.

Застосування пацієнтам, які приймають інші лікарські засоби. За винятком ритонавіру, для якого супутнє введення зі силденафілом не рекомендоване (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»), для пацієнтів, які проходять супутнє лікування інгібіторами СYP3A4, слід розглянути початкову дозу 25 мг*.

Для того, щоб звести до мінімуму можливість розвитку постуральної гіпотензії у пацієнтів, яких лікують α -блокаторами, стан пацієнтів необхідно стабілізувати за допомогою α -блокаторів до початку лікування силденафілом. Крім того, початкову терапію силденафілом слід розглядати у дозі 25 мг* (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»).

*Застосовувати у відповідному дозуванні.

Діти.

Еротекс для чоловіків не застосовують дітям (віком до 18 років).

Передозування.

У добровольців, які приймали одноразову дозу до 800 мг, побічні реакції були аналогічні тим, які спостерігалися при більш низьких дозах, але частота виникнення та серйозність побічних реакцій були підвищені. Дози, які становили 200 мг, не підвищували ефективність, а частота виникнення побічних реакцій (головний біль, припливи крові, запаморочення, диспепсія, закладеність носа, порушення з боку органів зору) зростає.

У разі передозування необхідно вжити загальних підтримуючих заходів, якщо це потрібно.

Прискорення кліренсу силденафілу при гемодіалізі мало ймовірно внаслідок високого ступеня зв'язування препарату з білками плазми крові та відсутності елімінації силденафілу зі сечею.

Побічні реакції.

Профіль безпеки силденафілу базується на даних, отриманих від 9570 пацієнтів у 74 подвійних сліпих плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях. У клінічних дослідженнях серед пацієнтів, які приймали силденафіл, найчастіше повідомляли 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.

Побічні реакції, про які повідомлялося під час постмаркетингового спостереження, були зібрані за період >10 років. Оскільки не про всі побічні реакції було повідомлено та не всі побічні реакції були включені в базу даних з безпеки, частота виникнення цих реакцій не може бути точно визначена.

У таблиці нижче за системно-органим класом та частотою виникнення перелічені всі важливі з медичної точки зору побічні реакції, які спостерігалися під час проведення клінічних випробувань і виникали частіше, ніж при застосуванні плацебо (дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)). У кожній групі за частотою побічні реакції представлено в порядку зниження серйозності.

Система-орган-клас	Побічні реакції
Інфекційні та інвазивні захворювання	<i>Нечасто:</i> риніт.
З боку імунної системи	<i>Нечасто:</i> реакції підвищеної чутливості.
З боку нервової системи	<i>Дуже часто:</i> головний біль.
	<i>Часто:</i> запаморочення.
	<i>Нечасто:</i> сонливість, гіпестезія.
	<i>Рідко:</i> інсульт, транзиторна ішемічна атака, судоми*, рецидиви судом*, непритомність, синкопе.
З боку органів зору	<i>Часто:</i> порушення сприйняття кольору**, розлади зору, затьмарення зору.
	<i>Нечасто:</i> розлади слюзовиділення***, біль в очах, фотофобія, фотопсія, гіперемія очей, яскравість зору, кон'юнктивіт.
	<i>Рідко:</i> неартеріальна передня ішемічна нейропатія зорового нерва*, оклюзія судин сітківки, крововилив у сітківку, атеросклеротична ретинопатія, ураження 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	<i>Нечасто:</i> вертиго, дзвін у вухах.
	<i>Рідко:</i> глухота.

З боку серця	<i>Нечасто:</i> тахікардія, посилене серцебиття. <i>Рідко:</i> раптова серцева смерть*, інфаркт міокарда, шлуночкова аритмія,* фібриляція передсердь, нестабільна стенокардія.
З боку судин	<i>Часто:</i> припливи крові до обличчя, припливи жару. <i>Нечасто:</i> гіпертензія, гіпотензія.
З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння	<i>Часто:</i> закладеність носа. <i>Нечасто:</i> епістаксис, закладеність придаткових пазух носа. <i>Рідко:</i> відчуття стиснення у горлі, набряк слизової оболонки носа, сухість у носі.
З боку шлунково-кишкового тракту	<i>Часто:</i> нудота, диспепсія. <i>Нечасто:</i> гастроєзофагеальне рефлюксне захворювання, блювання, біль у верхній частині живота, сухість у роті. <i>Рідко:</i> гіпестезія ротової порожнини.
З боку шкіри та підшкірної тканини	<i>Нечасто:</i> висипання. <i>Рідко:</i> синдром Стівенса-Джонсона*, токсичний епідермальний некроліз*.
З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	<i>Нечасто:</i> міалгія, біль у кінцівках.
З боку сечовидільної системи	<i>Нечасто:</i> гематурія.
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	<i>Рідко:</i> кровотеча зі статевого члена, пріапізм*, гематоспермія, подовжена ерекція.
Загальні розлади та реакції у місці введення	<i>Нечасто:</i> біль у грудях, підвищена стомлюваність, відчуття жару. <i>Рідко:</i> подразнення.
Дослідження	<i>Нечасто:</i> підвищена частота серцевих скорочень.

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

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

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

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. Набряк обличчя, реакції фоточутливості, шок, астенія, біль, раптове падіння, біль у животі, раптове пошкодження.

З боку серцево-судинної системи: стенокардія, АВ-блокада, мігрень, постуральна гіпотензія, ішемія міокарда, тромбоз судин головного мозку, раптова зупинка серця, відхилення показників 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, ексфолюативний дерматит.

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

З боку уrogenітальної 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 силденафілу 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 внутрішньочеребральну кровотечу й легеневу кровотечу, що були пов'язані у часі зі застосуванням силденафілу. Більшість пацієнтів мали існуючі фактори серцево-судинного ризику. Повідомлялося, що багато з цих явищ виникли під час або відразу після сексуальної активності та декілька явищ виникли відразу під час застосування силденафілу без сексуальної активності. Інші явища виникли протягом наступних годин чи днів після застосування силденафілу та сексуальної активності. Неможливо встановити, чи мають ці явища прямий зв'язок із застосуванням препарату, із сексуальною активністю, з 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 силденафілу для пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією, вторинною щодо серпоподібноклітинної анемії, при застосуванні силденафілу про розвиток вазооклюзивних кризів, що потребували госпіталізації, повідомлялося частіше, ніж при застосуванні плацебо.

З боку нервової системи: тривога, транзиторна глобальна амнезія.

Специфічні відчуття

Слух. Повідомлялося про випадки раптового зниження чи втрати слуху, пов'язані у часі зі 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.

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

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

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після отримання дозволу на продаж лікарського засобу є важливим. Це дає змогу продовжувати моніторинг балансу користь/ризик лікарського засобу. Лікарям слід звітувати про будь-які підозрювані побічні реакції відповідно до вимог законодавства.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці, при температурі не вище 30 °C.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 1 або по 4 таблетки, вкриті плівковою оболонкою, у блістері; по 1 блістеру у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Актавіс Лтд.

Actavis Ltd.

Місцезнаходження виробників та адреса місця провадження їх діяльності.

BLB 015, Булебел Індастріал Естейт, м. Зейтун, ZTN 3000, Мальта/

BLB 015, Bulebel Industrial Estate, Zejtun ZTN 3000, Malta.

BLB 016, Булебел Індастріал Естейт, м. Зейтун, ZTN 3000, Мальта/

BLB 016, Bulebel Industrial Estate, Zejtun ZTN 3000, Malta.

Заявник.

СПЕРКО ІНТЕРНЕШНЛ ЛІМІТЕД.

SPERCO INTERNATIONAL LIMITED.

Місцезнаходження заявника.

Спиру Кипріану, 57, БИБЛОСЕРВ БІЗНЕС-ЦЕНТР, 2-й поверх, 6051, Ларнака, Кіпр.

Spyrou Kyprianou, 57, BYBLOSERVE BUSINESS CENTER, 2nd Floor, 6051, Larnaca, Cyprus.