ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Візарсин® Q-Tab®

(Vizarsin® Q-Tab®)

Склад:

діюча речовина: силденафіл;

1 таблетка містить 25 мг або 50 мг, або 100 мг силденафілу;

допоміжні речовини: гідроксипропілцелюлоза, кросповідон, кальцію силікат, магнію стеарат, неогесперидину дегідрохалькон, аспартам (Е 951), маніт (Е 421), ароматизатор м'яти кучерявої, ароматизатор м'яти перцевої (містить сорбіт (Е 420)[1] або цукрозу[2]).

[1]для дози 25 мг

[2]для дозувань 50 мг та 100 мг

Лікарська форма. Таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі, злегка двоопуклі таблетки від білого до майже білого кольору, з можливими темними включеннями.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Силденафіл – це пероральний терапевтичний засіб, що застосовується для лікування порушень ерекції у чоловіків. У природному становищі, зокрема при статевій стимуляції, він відновлює порушену ерекцію шляхом посилення притоку крові до статевого члена.

Фізіологічний механізм ерекції статевого члена полягає у звільненні окису азоту (NO) у кавернозному тілі при статевій стимуляції. NO активує фермент гуанілатциклазу, що спричиняє підвищення рівня циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), розслаблення гладких м'язів кавернозного тіла і посилення припливу до них крові.

Силденафіл – потужний та селективний інгібітор специфічної фосфодіестерази типу 5 (ФДЕ-5)

цГМФ у кавернозному тілі, де ФДЕ-5 – відповідальна за розпад цГМФ. Силденафіл має периферичний характер впливу на ерекцію. Силденафіл не має прямого послаблювального ефекту на ізольоване кавернозне тіло людини, але значно посилює розслаблювальний ефект NO на цю тканину.

При активації шляху NO/цГМФ, який має місце при статевій стимуляції, пригнічення ФДЕ-5 за допомогою силденафілу призводить до збільшення рівнів цГМФ у кавернозному тілі. Тому і необхідне статеве збудження, щоб силденафіл здійснив цільовий позитивний фармакологічний вплив.

Дослідження *in vitro* показали, що силденафіл є селективним відносно ФДЕ-5, який залучений до процесу ерекції. Його вплив є сильнішим на ФДЕ-5, ніж на інші відомі фосфодіестерази. Існує 10-разова селективність над ФДЕ-6, який залучений у процес фотоперетворення у сітківці. При максимально рекомендованих дозах існує 80-разова селективність над ФДЕ-1 та більше ніж 700-разова над ФДЕ-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 та 11. Зокрема силденафіл має більше ніж 4000-разову селективність відносно ФДЕ-5 над ФДЕ-3, цГМФ-специфічної ізоформи фосфодіестерази, яка бере участь у контролі за скороченням серця.

Фармакокінетика.

Абсорбція.

Силденафіл швидко абсорбується. Максимальні концентрації, що спостерігалися, досягалися протягом 30-120 хвилин (у середньому 60 хвилин) після його перорального застосування у стані натще. Середня абсолютна біодоступність після перорального застосування становить 41 % (діапазон 25-63 %). Після перорального застосування силденафілу AUC та C_{max} збільшуються пропорційно до збільшення дози у рамках рекомендованого діапазону дозування (25-100 мг).

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

Розподіл.

Середній об’єм розподілу у стабільному стані (V_d) для силденафілу становить 105 л, вказуючи на розподіл у тканини. Після перорального застосування одноразової дози 100 мг середня максимальна загальна концентрація силденафілу у плазмі крові становить приблизно 440 нг/мл (коефіцієнт варіації 40 %). Оскільки силденафіл (та його основний метаболіт Nдезметил у загальному кровообігу) на 96 % зв’язується з білками плазми крові, це призводить до середньої максимальної концентрації вільного силденафілу у плазмі крові – 18 нг/мл (38 нмоль). Зв’язування з білками не залежить від загальної концентрації препарату.

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

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-деметиляції силденафілу. Цей метаболіт має профіль селективності фосфодіестерази, подібний до силденафілу, та потужність *in vitro* для ФДЕ-5 приблизно 50 % тієї, що має первинний препарат. Концентрація цього метаболіту у

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 з організму становить 41 л/год з кінцевою фазою періоду напіввиведення 3-5 годин. Після перорального або внутрішньовенного застосування силденафіл виводиться у вигляді метаболітів, головним чином з фекаліями (приблизно 80 % введеної пероральної дози) та меншою мірою із сечею (приблизно 13 % введеної пероральної дози).

Фармакокінетика в особливих групах пацієнтів

Особи літнього віку

Здорові добровольці літнього віку (віком від 65 років) мали знижений кліренс силденафілу, призводячи до більших (приблизно на 90 %) концентрацій силденафілу метаболіту N-дезметилу у плазмі крові порівняно з тими, що спостерігались у здорових молодших добровольців (віком 18-45 років). Через вікову різницю у зв'язуванні з білками плазми крові відповідне збільшення концентрацій вільного силденафілу у плазмі становило приблизно 40 %.

Ниркова недостатність

У добровольців з легкими та помірними порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну 30-80 мл/хв) фармакокінетика силденафілу не була змінена після прийому 50 мг одноразової пероральної дози. Середні AUC та C_{max} метаболіту N-дезметилу збільшилися відповідно на 126 % та 73 % порівняно з відповідними віковими групами добровольців без порушення функції нирок. Однак через високу індивідуальну варіабельність ці відмінності не були статистично значущими. У добровольців з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) кліренс силденафілу знижувався, призводячи до середнього збільшення AUC та C_{max} відповідно на 100 % та 88 % порівняно з відповідними віковими групами добровольців без порушення функції нирок. Крім того, значення AUC та C_{max} метаболіту N-дезметилу були значно збільшені відповідно на 79 % та 200 %.

Печінкова недостатність

У добровольців із цирозом печінки легкого та помірного ступеня (класів A та B за класифікацією Чайлда-П'ю) кліренс силденафілу знижувався, що призводило до підвищення AUC (84 %) та C_{max} (47 %) порівняно з добровольцями такого ж віку без порушень функцій печінки. Фармакокінетику силденафілу у пацієнтів із порушеннями функцій печінки тяжкого ступеня не вивчали.

Клінічні характеристики.

Показання.

Препарат Візарсин® Q-Tab® 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 Візарсин® Q-Tab® потрібне статеве збудження.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до активної речовини або будь-якої з допоміжних речовин препарату.

– Одночасне застосування із донорами NO (такими як амілнітрит) або нітратами у будь-якій формі протипоказане, оскільки відомо, що силденафіл має вплив на шляхи метаболізму NO/ циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) та потенціює гіпотензивний ефект нітратів (див. розділ «Фармакодинаміка»)

– Одночасне застосування інгібіторів ФДЕ-5 (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 статева 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, чи пов’язана ця патологія із попереднім застосуванням інгібіторів ФДЕ-5 (див. розділ «Особливості застосування»)

– 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 безпеку силденафілу не досліджували у таких підгрупах пацієнтів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на силденафіл

Дослідження in vitro

Метаболізм силденафілу опосередковується головним чином ізоформами цитохрому P_{450} (CYP) 3A4 (основний шлях) та 2C9 (другорядний шлях). Отже, інгібітори цих ізоферментів можуть зменшити виведення силденафілу, а індуктори цих ізоферментів можуть підвищувати кліренс силденафілу.

Дослідження in vivo

Дані досліджень продемонстрували зменшення кліренсу силденафілу при супутньому прийомі інгібіторів CYP3A4 (кетоконазол, еритроміцин, циметидин).

Хоча при одночасному застосуванні силденафілу та інгібіторів CYP3A4 зростання частоти побічних явищ не спостерігалося, слід розглянути можливість застосування початкової дози силденафілу 25 мг.

Одночасне застосування інгібітору ВІЛ-протеази ритонавіру, дуже потужного інгібітору Р450, у

стані рівноважної концентрації (500 мг 2 рази на добу) та силденафілу (разова доза 100 мг) призводило до підвищення C_{max} силденафілу на 300 % (у 4 рази) та підвищення плазмової AUC силденафілу на 1000 % (у 11 разів). Через 24 години плазмові рівні силденафілу все ще становили приблизно 200 нг/мл порівняно з рівнем приблизно 5 нг/мл, характерним для застосування силденафілу окремо, що відповідає значному впливу ритонавіру на широкий спектр субстратів Р450. Силденафіл не впливає на фармакокінетику ритонавіру. З огляду на ці фармакокінетичні дані одночасне застосування силденафілу та ритонавіру не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»); у будь-якому випадку максимальна доза силденафілу за жодних обставин не повинна перевищувати 25 мг протягом 48 годин.

Одночасне застосування інгібітору ВІЛ-протеази саквінавіру, інгібітору CYP3A4, на стадії рівноважних концентрацій (1200 мг 3 рази на добу) із силденафілом (100 мг одноразово) призводить до збільшення на 140 % C_{max} силденафілу та до збільшення на 210 % AUC силденафілу. 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 введенні одноразової дози 100 мг силденафілу з еритроміцином, помірним інгібітором CYP3A4, у стабільному стані (500 мг 2 рази на добу щодобово протягом 5 днів) відбувалося збільшення на 182 % системної експозиції силденафілу (AUC). У здорових добровольців чоловічої статі не спостерігалося впливу азитроміцину (500 мг на добу протягом 3 діб) на AUC, C_{max}, T_{max}, константу швидкості елімінації та подальший період напіввиведення силденафілу або його основного метаболіту в кровообігу. 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 спричинити помірне підвищення рівнів силденафілу у плазмі крові.

Однократне 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 (селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, трициклічні антидепресанти), групи тіазидних та тіазидоподібних діуретиків, петльових та калійзберігаючих діуретиків, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, антагоністів кальцію, антагоністів β-адренорецепторів або індукторів метаболізму CYP450 (рифампіцин, барбітурати).

У ході дослідження з участю здорових добровольців-чоловіків одночасне застосування антагоніста ендотеліну босентану (помірний індуктор CYP3A4, CYP2C9 та, можливо, CYP2C19) у рівноважному стані (125 мг двічі на добу) та силденафілу у рівноважному стані (80 мг тричі на добу) призводило до зниження AUC та C_{max} силденафілу на 62,6 % та 55,4 % відповідно. Тому одночасне застосування таких потужних індукторів CYP3A4, як рифампін, може призводити до більш вираженого зниження концентрації силденафілу у плазмі крові.

Нікорандил – це гібрид активатора кальцієвих каналів та нітрату. Через нітратний компонент він має потенціал до 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 пікові плазмові концентрації силденафілу дорівнюють приблизно 1 мкмоль, вплив препарату 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 має вплив на метаболізм NO/циклічного гуанозинмонофосфату (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. розділ «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»). У ході трьох 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 спостерігалося 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 повідомляли 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 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 спостерігалося 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 спеціальному дослідженні взаємодії при одночасному застосуванні силденафілу (100 мг) та амлодипіну пацієнтам з артеріальною гіпертензією спостерігалося додаткове зниження систолічного артеріального тиску у 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 із тими, що спостерігалися при застосуванні лише силденафілу 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 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.

Особливості застосування.

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

Фактори ризику серцево-судинних захворювань. Перед початком будь-якого лікування порушень ерекції необхідно враховувати стан серцево-судинної системи пацієнтів, оскільки існує певний ризик з боку серцевої системи, пов’язаний зі статевою активністю. Силденафіл має судинорозширювальні властивості, що призводить до легкого та минущого зниження артеріального тиску. Перед призначенням силденафілу лікар повинен ретельно зважити ризик небажаних проявів судинорозширювальної дії у пацієнтів з певними супутніми захворюваннями на тлі статевої активності. Підвищена чутливість до судинорозширювальних засобів спостерігається у хворих із лівошлуночковою обструкцією (наприклад стеноз аорти; обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія) або пацієнтів із рідкісним синдромом мультисистемної атрофії, одним із проявів якої є тяжке порушення регуляції артеріального тиску з боку вегетативної нервової системи.

Візарсин® Q-Tab® посилює гіпотензивну дію нітратів (див. розділ «Протипоказання»).

У період після впровадження силденафілу у широку медичну практику повідомляли 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. Більшість, але не всі, з цих пацієнтів мали попередні серцево-судинні фактори ризику. Переважна кількість таких випадків спостерігалася протягом або одразу після статевого навантаження, незначна частина – через

короткий період після прийому силденафілу без статевої активності. Неможливо встановити пряму залежність таких випадків із застосуванням силденафілу, статевим навантаженням, із супутніми серцево-судинними захворюваннями, комбінацією цих факторів або іншими факторами.

Пріапізм. Препарати, призначені для лікування порушень ерекції, у тому числі і силденафіл, необхідно застосовувати з обережністю пацієнтам з анатомічною деформацією пеніса (ангуляція, кавернозний фіброз або хвороба Пейроні) або пацієнтам зі станами, що сприяють розвитку пріапізму (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 ФДЕ-5 або іншими препаратами для лікування еректильної дисфункції. Безпека та ефективність одночасного застосування силденафілу з іншими інгібіторами ФДЕ-5 або іншими препаратами для лікування гіпертензії легеневої артерії, які містять силденафіл або з іншими видами лікування для еректильної дисфункції не вивчали, тому застосовувати такі комбінації не рекомендується.

Вплив на зір. Надходили спонтанні повідомлення про виникнення дефектів зору 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 як про асоційовані із застосуванням силденафілу та інших інгібіторів ФДЕ5 (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам рекомендується у випадку раптового розладу зору припинити прийом силденафілу та негайно звернутися до лікаря (див. розділ «Протипоказання»).

Ритонавір. Одночасне застосування силденафілу та ритонавіру не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Блокатори α-адренорецепторів. Силденафіл рекомендується застосовувати з обережністю пацієнтам, які одночасно застосовують α-адреноблокатори, оскільки в деяких випадках це може призвести до симптоматичної гіпотензії у деяких схильних до цього пацієнтів. Симптоматична гіпотензія зазвичай виникає протягом 4 годин після застосування силденафілу. Для того, щоб мінімізувати ризик розвитку постуральної гіпотензії, слід досягти стабілізації показників артеріального тиску за допомогою α-блокаторів до 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 *in vitro* свідчать, що силденафіл посилює антиагрегаційний ефект натрію нітропрусиду. Немає жодної інформації з безпеки стосовно 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.

Після застосування дози 100 мг здоровим добровольцям не спостерігалося впливу на

морфологію або рухомість сперматозоїдів (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Втрата слуху. Лікарям слід порадити пацієнтам припинити застосування інгібіторів ФДЕ-5, включаючи препарат Візарсин® Q-Tab®, та негайно звернутися за медичного допомогою у випадках раптового зниження чи втрати слуху. Ці явища, які також можуть супроводжуватися дзвоном у вухах та запамороченням, були пов'язані у часі із застосуванням інгібіторів ФДЕ-5, включаючи силденафіл. Визначити, чи ці явища прямо пов'язані із застосуванням інгібіторів ФДЕ-5 чи з іншими факторами, неможливо.

Одночасне застосування із гіпотензивними препаратами. Візарсин® Q-Tab® чинить системну судинорозширювальну дію та може у подальшому знижувати артеріальний тиск у пацієнтів, які застосовують гіпотензивні лікарські засоби. В окремому дослідженні лікарської взаємодії одночасне 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 препарату Візарсин® Q-Tab® не захищає від захворювань, що передаються статевим шляхом. Слід розглянути можливість проінструктувати пацієнтів щодо необхідних запобіжних засобів для захисту від захворювань, що передаються статевим шляхом, включаючи вірус імунодефіциту людини.

Препарат Візарсин® Q-Tab® містить аспартам (Е 951), який є джерелом фенілаланіну. Препарат може бути шкідливим для чоловіків з фенілкетонурією.

Препарат Візарсин® Q-Tab®, таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині, по 25 мг містить сорбіт (Е 420). Чоловікам з рідкими спадковими захворюваннями непереносимості фруктози не слід застосовувати препарат.

Препарат Візарсин® Q-Tab®, таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині, по 50 мг та 100 мг містить цукрозу. Пацієнтам зі спадковими станами, що супроводжуються непереносимістю фруктози, мальабсорбцією глюкози-галактози та недостатністю цукрази-ізомальтази не слід застосовувати лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат Візарсин® Q-Tab® не призначений для застосування жінкам.

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

Візарсин® Q-Tab® може мати незначний вплив на керування автотранспортом або іншими механізмами.

Оскільки у ході клінічних досліджень застосування силденафілу повідомляли про випадки запаморочення та порушення з боку органів зору, перед керуванням автотранспортом або іншими механізмами пацієнтам необхідно з'ясувати, якою є їхня індивідуальна реакція на застосування препарату Візарсин® Q-Tab®.

Спосіб застосування та дози.

Препарат призначено для перорального застосування дорослим чоловікам.

Таблетку треба покласти до рота на язик, де вона швидко розчиняється у слині, після чого її можна легко проковтнути. Таблетку можна приймати як з рідиною, так і без неї. Видалити з рота цілою таблетку, що диспергується, важко. Оскільки таблетка крихка, її слід прийняти одразу після відкриття блістера.

Таблетки, що диспергуються, можуть бути альтернативою препарату Візарсин®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, для пацієнтів, які відчувають труднощі при ковтанні таблеток, вкритих плівковою оболонкою. При необхідності застосування дози 100 мг другу таблетку слід прийняти лише після повного розпадання першої таблетки.

Дорослі. Рекомендована доза препарату становить 50 мг, яку слід приймати у разі необхідності приблизно за 1 годину до статевої активності. Залежно від ефективності та переносимості, дозу можна збільшити до 100 мг або зменшити до 25 мг. Максимальна рекомендована доза становить 100 мг. Максимальна рекомендована частота прийому – 1 раз на добу. Ефективність препарату Візарсин® Q-Tab® може проявлятися пізніше при прийомі з їжею порівняно з прийомом натщесерце.

Пацієнти літнього віку. Для пацієнтів літнього віку (≥ 65 років) зміна дозування не потрібна.

Пацієнти з порушеннями функції нирок. Пацієнтам з нирковою недостатністю легкого та середнього ступеня тяжкості (кліренс креатиніну становить 30-80 мл/хв) режим дозування не змінюють. Оскільки у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) кліренс силденафілу знижений, застосування препарату потрібно починати з дози 25 мг. Залежно від ефективності та переносимості препарату при необхідності дозу можна збільшити поступово до 50 мг та до 100 мг.

Пацієнти з порушенням функції печінки. Оскільки у пацієнтів з печінковою недостатністю кліренс силденафілу знижений, наприклад при цирозі, застосування препарату потрібно починати з дози 25 мг. Залежно від ефективності та переносимості препарату при необхідності дозу можна поступово збільшити до 50 мг та до 100 мг.

Пацієнти, які застосовують інші лікарські засоби. Якщо пацієнти одночасно застосовують інгібітори CYP3A4 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), слід розглянути можливість застосування початкової дози 25 мг (за винятком ритонавіру, застосування якого одночасно із 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 застосовування силденафілу. Також слід розглянути можливість застосування початкової дози 25 мг (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти.

Препарат не показаний до застосування особам віком до 18 років.

Передозування.

У ході клінічних досліджень з участю добровольців під час застосування разової дози силденафілу до 800 мг побічні реакції були подібними до тих, що спостерігалися при застосуванні силденафілу у нижчих дозах, але виникали частіше та були більш тяжкими. Застосовування силденафілу у дозі 200 мг не призводило до підвищення ефективності, але спричиняло зростання кількості випадків розвитку побічних реакцій (головного болю, припливів, запаморочення, диспепсії, закладеності носа, порушень з боку органів зору).

У разі передозування при необхідності слід вдаватися 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 препарату силденафілу базується на даних, отриманих у ході 74 подвійних сліпих плацебо-контрольованих клінічних досліджень (9570 пацієнтів). Найчастішими побічними реакціями, про які повідомляли у клінічних дослідженнях серед пацієнтів, які приймали силденафіл, були головний біль, припливи, диспепсія, закладеність носа, біль у спині, запаморочення, нудота, порушення зору, ціанопсія та затуманення зору. Інформація щодо побічних реакцій у рамках постмаркетингового спостереження застосування силденафілу була зібрана протягом більше 10 років.

Оскільки заявникові повідомлялося не про всі побічні реакції та не всі побічні реакції були включені в базу даних з безпеки, частота таких реакцій не може бути достовірно визначена.

Нижче вказані всі клінічно важливі побічні реакції, які мали місце у клінічних дослідженнях при частоті появи більше, ніж при прийомі плацебо, за системами організму та частотою: дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), рідко (≥1/10000, <1/1000).

Також включена частота появи клінічно важливих побічних реакцій, про які повідомляли з постмаркетингового досвіду як невідомі.

У кожній групі за частотою побічні ефекти зазначені у порядку зменшення проявів.

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, судоми*, рецидиви судом*, синкопе.

З боку органів зору

Часто: порушення сприйняття кольору**, розлади зору, затуманення 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 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: приливи крові до обличчя, приливи.

Нечасто: гіпертензія, гіпотензія.

З боку респіраторної системи, 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.

* Повідомляли лише під час дослідження 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 ході 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, 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, 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 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 виходу препарату на ринок. Оскільки про такі побічні реакції повідомляють добровільно та повідомлення надходять від популяції невстановленої кількості, 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. Повідомляли про серйозні серцево-судинні, цереброваскулярні та судинні явища, включаючи цереброваскулярну кровотечу, субарахноїдальну та внутрішньоцеребральну кровотечу і легеневу кровотечу, що були пов'язані у часі з застосуванням силденафілу. Більшість пацієнтів, але не всі, мали існуючі фактори серцево-судинного ризику. Повідомляли, що багато з цих явищ виникли під час або одразу після статевої активності, та декілька явищ виникли одразу під час застосування силденафілу без статевої активності. Інші явища виникли протягом наступних годин або днів після застосування силденафілу та статевої активності. Неможливо встановити, чи мають ці явища прямий зв'язок із застосуванням препарату, зі статевою активністю, із наявними факторами ризику чи з комбінацією цих факторів, чи з іншими факторами.

Кровоносна та лімфатична системи: вазооклюзивний криз. У невеликому завчасно припиненому дослідженні застосування препарату Ревацио (силденафіл) для пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією, вторинною щодо серпоподібноклітинної

анемії, при застосуванні силденафілу про розвиток вазооклюзивних кризів, що потребували госпіталізації, повідомляли частіше, ніж при застосовуванні плацебо. Клінічне значення цієї інформації для пацієнтів, які застосовують силденафіл з метою лікування еректильної дисфункції, є невідомим.

Нервова система: тривожність, транзиторна глобальна амнезія.

Специфічні відчуття.

Слух. 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.

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

Після виходу препарату на ринок рідко повідомляли про випадки неартеріальної передньої ішемічної нейропатії зорового нерва, що є причиною зниження зору, включаючи постійну втрату зору, які були пов'язані у часі із застосуванням інгібіторів ФДЕ-5, включаючи силденафіл. Багато з пацієнтів, але не всі, мали наявні анатомічні або судинні фактори ризику розвитку неартеріальної передньої ішемічної нейропатії зорового нерва, включаючи (але необов'язково обмежуючись) такі: низьке співвідношення діаметру екскавації та диску зорового нерва (застійний диск зорового нерва), вік більше 50 років, гіпертензія, захворювання коронарних артерій, гіперліпідемія та паління. Неможливо визначити, чи ці явища прямо пов'язані із застосуванням інгібіторів ФДЕ-5, 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 побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності.

Для дозування 25 мг: 2 роки.

Для дозування 50 мг та 100 мг: 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С в оригінальній упаковці для захисту від дії вологи. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 1 таблетці у блістері; по 1 або по 2 блістери у картонній коробці.

По 4 таблетки у блістері; по 1 або по 2, або по 3 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

КРКА, д.д., Ново место, Словенія/KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Шмар’єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.