

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**25.10.2017 № 1319**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/12601/01/01**  
**UA/12601/01/02**  
**UA/12601/01/03**

**ЗМІНИ ВНЕСЕНО**  
**Наказ Міністерства**  
**охорони здоров'я України**  
**25.04.2023 № 773**  
№ \_\_\_\_\_  
№ \_\_\_\_\_

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**Візарсин®**  
**(Vizarsin®)**

**Склад:**

*діюча речовина:* силденафіл;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 25 мг або 50 мг, або 100 мг силденафілу у вигляді силденафілу цитрату;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, кальцію гідрофосфат безводний, натрію кроскармелоза, гіпромелоза, магнію стеарат, Опадрай II 31K58875 білий (містить лактози моногідрат, гіпромелозу, титану діоксид (E 171), триацетин).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

таблетки по 25 мг: овальні, двоопуклі таблетки від білого до майже білого кольору, вкриті плівковою оболонкою, з маркуванням «25» з одного боку;

таблетки по 50 мг: овальні, двоопуклі таблетки від білого до майже білого кольору, вкриті плівковою оболонкою, з маркуванням «50» з одного боку;

таблетки по 100 мг: овальні, двоопуклі таблетки від білого до майже білого кольору, вкриті плівковою оболонкою, з маркуванням «100» з одного боку.

**Фармакотерапевтична група.**

Засоби, що застосовуються при еректильній дисфункції. Силденафіл.

Код АТХ G04B E03.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Силденафіл є препаратом для перорального застосування, призначеним для лікування еректильної дисфункції. При сексуальному збудженні препарат відновлює знижену еректильну функцію шляхом посилення притоку крові до статевого члена.

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного доосьє



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

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

Дослідження *in vitro* продемонстрували, що силденафіл є селективним до ФДЕ5, що бере активну участь у процесі ерекції. Ефект силденафілу на ФДЕ5 потужніший, ніж на інші відомі фосфодіестерази. Цей ефект у 10 разів потужніший, ніж ефект на ФДЕ6, що бере участь у процесах фотоперетворення у сітківці. При застосуванні максимальних рекомендованих доз селективність силденафілу до ФДЕ5 у 80 разів перевищує його селективність до ФДЕ1, у 700 разів вища, ніж до ФДЕ2, ФДЕ3, ФДЕ4, ФДЕ7, ФДЕ8, ФДЕ9, ФДЕ10 та ФДЕ11. Зокрема, селективність силденафілу до ФДЕ5 у 4000 разів перевищує його селективність до ФДЕ3 – цАМФ-специфічної ізоформи фосфодіестерази, що бере участь у регуляції серцевої скоротливості.

Фармакокінетика.

#### Абсорбція

Силденафіл швидко абсорбується. Максимальні концентрації, що спостерігалися, досягалися протягом 30–120 хвилин (у середньому 60 хвилин) після перорального застосування в стані натще. Середня абсолютна пероральна біодоступність становить 41 % (діапазон 25–63 %). Після перорального застосування силденафілу 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 в  $t_{max}$  60 хвилин та із середнім зменшенням  $C_{max}$  на 29 %.

#### Розподіл

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

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного доосьє



Силденафіл головним чином перетворюється за допомогою мікосомальних 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 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/год, зумовлюючи період його напіввиведення тривалістю 3-5 годин. Як після перорального, так і після внутрішньовенного застосування екскреція силденафілу у вигляді метаболітів здійснюється головним чином із калом (приблизно 80 % введеної пероральної дози) та меншою мірою з сечею (приблизно 13 % введеної пероральної дози).

#### Фармакокінетика у особливих групах пацієнтів

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

Ниркова недостатність. У добровольців із порушеннями функції нирок легкого та помірного ступеня (кліренс креатиніну 30–80 мл/хв) фармакокінетика силденафілу залишалася незмінною після його однократного перорального застосування у дозі 50 мг. Середні AUC та  $C_{max}$  N-деметильованого метаболіту підвищувалися на максимум 126 % та максимум 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 (класів А та В за класифікацією Чайлда – П'ю) кліренс силденафілу знижувався, що призводило до підвищення AUC (84 %) та  $C_{max}$  (47 %) порівняно з добровольцями такого ж віку без порушень функцій печінки. Фармакокінетика силденафілу у пацієнтів із порушеннями функцій печінки тяжкого ступеня не вивчалася.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

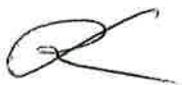
Препарат Візарсин<sup>®</sup> рекомендується застосовувати чоловікам із еректильною дисфункцією, яка визначається як нездатність досягти або підтримати ерекцію статевого члена, необхідну для успішного статевого акту.

Для ефективної дії препарату Візарсин<sup>®</sup> потрібне сексуальне збудження.

#### **Протипоказання.**

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

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



- Одночасне застосування із донорами оксиду азоту (такими як амілнітрит) або нітратами у будь-якій формі протипоказане, оскільки відомо, що силденафіл має вплив на шляхи метаболізму оксиду азоту/циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) та потенціє 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 невропатії зорового нерва незалежно від того, пов'язана ця патологія із попереднім застосуванням інгібіторів ФДЕ5 чи ні.
- Наявність таких захворювань, як порушення функції печінки тяжкого ступеня, артеріальна гіпотензія (артеріальний тиск нижче 90/50 мм рт. ст.), нещодавно перенесений інсульт або інфаркт міокарда та спадкові дегенеративні захворювання сітківки, такі як пігментний ретиніт (невелика кількість таких пацієнтів має генетичні розлади фосфодіестераз сітківки), оскільки безпека силденафілу не досліджувалася у таких підгрупах пацієнтів.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

#### *Вплив інших лікарських засобів на силденафіл*

##### *Дослідження in vitro*

Метаболізм силденафілу відбувається переважно за участю ізоформи 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 при одночасному застосуванні силденафілу та інгібіторів CYP3A4 зростання частоти побічних явищ не спостерігалось, слід розглянути можливість застосування початкової дози силденафілу 25 мг.

Одночасне застосування інгібітору ВІЛ-протеази ритонавіру, дуже потужного інгібітору P450, у стані рівноважної концентрації (500 мг 1 раз 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 P450. Силденафіл не впливає на фармакокінетику ритонавіру. З огляду на ці фармакокінетичні дані одночасне застосування силденафілу та ритонавіру не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»); в будь-якому випадку максимальна доза силденафілу за жодних обставин не повинна перевищувати 25 мг протягом 48 годин.



Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



Одночасне застосування інгібітору ВІІ-протеази саквінавіру, інгібітору СYP3A4, у дозі, що забезпечує рівноважну концентрацію (1200 мг тричі на добу), та силденафілу (100 мг однократно) призводило до підвищення  $C_{max}$  силденафілу на 140 % та збільшення системної експозиції (AUC) силденафілу на 210 %. Не виявлено впливу силденафілу на фармакокінетику саквінавіру (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Передбачається, що більш потужні інгібітори СYP3A4, такі як кетоконазол та ітраконазол, будуть мати більш виражений вплив.

При застосуванні силденафілу (100 мг однократно) та еритроміцину, помірного інгібітору СYP3A4, у рівноважному стані (500 мг двічі на добу протягом 5 днів) спостерігалось підвищення системної експозиції силденафілу на 182 % (AUC). У здорових добровольців чоловічої статі не спостерігалось впливу азитроміцину (500 мг на добу протягом 3 діб) на AUC,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , константу швидкості елімінації та подальший період напіввиведення силденафілу або його головного циркулюючого метаболіту. Циметидин (інгібітор цитохрому P450 та неспецифічний інгібітор СYP3A4) 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 СYP3A4 у стінці кишечника і може викликати 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 із лікарськими засобами, що належать до групи інгібіторів СYP2C9 (толбутамід, варфарин, фенітоїн), групи інгібіторів СYP2D6 (таких як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, трициклічні антидепресанти), групи тiazидних та тiazидоподібних діуретиків, петльових та калійзберігаючих діуретиків, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, антагоністів кальцію, антагоністів  $\beta$ -адренорецепторів або індукторів метаболізму СYP450 (таких як рифампіцин, барбітурати).

У ході дослідження за участю здорових добровольців-чоловіків одночасне застосування антагоніста ендотеліну босентану (помірний індуктор СYP3A4, СYP2C9 та, можливо, СYP2C19) 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 СYP3A4, 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 з 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 препарату Візарсин® 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 оксиду азоту/циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), було встановлено, що силденафіл потенціює гіпотензивну дію нітратів, тому його одночасне застосування з донорами оксиду азоту або з нітратами в будь-якій формі протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



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 від одночасного застосування інгібіторів ФДЕ5 з ріоцигуатом. Протипоказане одночасне застосування ріоцигуату з інгібіторами ФДЕ5 (у тому числі силденафілом) (див. розділ «Протипоказання»).

Одночасне застосування силденафілу та блокаторів  $\alpha$ -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 ході 3 досліджень специфічної взаємодії лікарських засобів блокатор  $\alpha$ -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 ортостатичної 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  $\beta$ -адренорецепторів, інгібітори АПФ, антагоністи ангіотензину II, антигіпертензивні лікарські засоби (судинорозширювальні та центральної дії), блокатори адренергічних нейронів, блокатори кальцієвих каналів та блокатори  $\alpha$ -адренорецепторів. У спеціальному 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 із тими, що спостерігалися при застосуванні лише силденафілу у здорових добровольців (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

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

Силденафіл в 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 день) на 49,8 % 42 % відповідно.

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного доосьє

### **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.

**Фактори ризику серцево-судинних захворювань.** Оскільки сексуальна активність супроводжується певним ризиком з боку серця, до початку будь-якого лікування еректильної дисфункції лікар має оцінити стан серцево-судинної системи пацієнта. Силденафіл чинить судинорозширювальну дію, що проявляється легким та короткочасним зниженням артеріального тиску (див. розділ «Фармакодинаміка»). До призначення силденафілу лікар має ретельно зважити, чи може такий ефект несприятливо впливати на пацієнтів із певними основними захворюваннями, особливо у комбінації із сексуальною активністю. До пацієнтів із підвищеною чутливістю до вазодилітаторів належать пацієнти із 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.

Візарсин® 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. 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.

**Пріяпізм.** Засоби для лікування еректильної дисфункції, у тому числі й силденафіл, слід призначати з обережністю пацієнтам із анатомічними деформаціями пеніса (такими як ангуляція, кавернозний фіброз або хвороба Пейроні) або пацієнтам зі станами, що сприяють розвитку пріяпізму (такими як серпоподібноклітинна анемія, множинна мієлома або лейкоземія).

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

Після одноразового використання дози у 100 мг у здорових добровольців, не було ніякого впливу на морфологію сперматозоїдів або їх рухливість (див. розділ «Фармакодинаміка»).

**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 або з іншими видами лікування еректильної дисфункції не вивчалися, тому застосовувати такі комбінації не рекомендується.

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного доосье



*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 наглядному дослідженні як про асоційовані із застосуванням силденафілу та інших інгібіторів ФДЕ5 (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтів слід попередити, що у разі раптового порушення зору застосування препарату Візарсин® слід припинити та негайно звернутися до лікаря (див. розділ «Протипоказання»).

*Втрата слуху.* Лікарям слід порадити пацієнтам припинити застосування інгібіторів ФДЕ5, включаючи препарат Візарсин®, та негайно звернутися за медичною допомогою у випадках 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.

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

*Блокатори  $\alpha$ -адренорецепторів.* Силденафіл рекомендується застосовувати з обережністю пацієнтам, які одночасно застосовують альфа-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  $\alpha$ -адренорецепторів, їх стан потрібно стабілізувати за допомогою блокаторів  $\alpha$ -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 *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.

*Одночасне застосування із гіпотензивними препаратами.* Візарсин® 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 препарату Візарсин® (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 Візарсин® 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.

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

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Препарат Візарсин® не призначений для застосування жінкам.

 Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє 

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

Препарат Візарсин® може мати незначний вплив на керування автотранспортом або іншими механізмами. У ході 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 препарату Візарсин®.

### **Спосіб застосування та дози.**

Для перорального застосування дорослими чоловіками.

*Дорослі.* Рекомендована доза препарату становить 50 мг, яку приймають за необхідності приблизно за 1 годину до сексуальних дій. Враховуючи ефективність і переносимість, 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® може виявлятися пізніше при прийомі з їжею, порівняно з прийомом натщесерце (див. розділ «Фармакокінетика»).

*Пацієнти літнього віку.* Для пацієнтів літнього віку ( $\geq 65$  років) зміна дозування не потрібна.

*Пацієнти з порушенням 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 із печінковою недостатністю (наприклад цирозом) 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, 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 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  $\alpha$ -адренорецепторів, їх стан потрібно стабілізувати за допомогою блокаторів  $\alpha$ -адренорецепторів до початку застосування 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 за 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 зустрічалися частіше та були більш тяжкими. Застосування силденафілу у дозі 200 мг не призводило до підвищення ефективності, але спричиняло зростання кількості випадків розвитку побічних реакцій (головного болю, приливів крові, запаморочення, диспепсії, закладеності носа, порушень з боку органів зору).

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного доосьє



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.**

Найчастішими побічними реакціями під час клінічних досліджень у пацієнтів, які приймали силденафіл, були головний біль, приливи крові, диспепсія, закладеність носа, біль у спині, запаморочення, нудота, приливи жару, порушення зору, ціанопсія та затьмарення зору. Інформація щодо побічних реакцій у рамках постмаркетингового спостереження застосування силденафілу була зібрана протягом більше ніж 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 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 ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ).

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

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

#### **Інфекційні та інвазивні захворювання.**

*Нечасто:* риніт.

#### **Розлади з боку імунної системи.**

*Нечасто:* гіперчутливість.

#### **Розлади з боку нервової системи.**

*Дуже часто:* головний біль.

*Часто:* запаморочення.

*Нечасто:* сонливість, гіпестезія.

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

#### **Розлади з боку органів зору.**

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

*Нечасто:* розлади слезовиділення\*\*\*, 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, астеніопія, 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.

#### **Розлади з боку органів слуху та вестибулярного апарату.**

*Нечасто:* запаморочення, дзвін у вухах.

*Рідко:* глухота.

#### **Розлади з боку серця.**

*Нечасто:* тахікардія, посилене серцебиття.

*Рідко:* раптова серцева смерть\*, інфаркт міокарда, шлуночкова аритмія\*, фібриляція передсердь, нестабільна стенокардія.

#### **Розлади з боку судин.**

*Часто:* приливи крові до обличчя, приливи жару.

*Нечасто:* гіпертензія, гіпотензія.

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного доосьє



Розлади 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.

Розлади 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.

Розлади з боку шкіри та підшкірної тканини.

*Нечасто:* висипання.

*Рідко:* синдром Стівенса – Джонсона\*, токсичний епідермальний некроліз\*.

Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини.

*Нечасто:* міалгія, біль у кінцівках.

Розлади з боку сечовидільної системи.

*Нечасто:* гематурія.

Розлади 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.

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, астения, біль, раптове падіння, біль у животі, раптове пошкодження.

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

*Розлади 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.

*Розлади з боку скелетно-м'язової системи:* артрит, артроз, розрив сухожилля, теносиновіт, біль у кістках, міастенія, синовіт.

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

*Розлади з боку дихальної системи:* астма, диспное, ларингіт, фарингіт, синусит, бронхіт, посилене слиновиділення, посилення кашлю.

*Розлади з боку шкіри:* кропив'янка, герпес, свербіж, пітливість, виразки шкіри, контактний дерматит, екзофоліативний дерматит.

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



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

*Розлади 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. Оскільки про такі побічні реакції повідомляють добровільно та повідомлення надходять від популяції невідомого розміру, 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 та легеневу кровотечу, що були пов'язані у часі із застосуванням силденафілу. Більшість пацієнтів, але не всі, 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, із наявними факторами ризику чи із комбінацією цих факторів, чи з іншими факторами.

*Кровоносна та лімфатична системи:* вазооклюзивний криз. У невеликому завчасно припиненому дослідженні при застосуванні препарату «Ревацио» (силденафіл) пацієнтам з легеневою артеріальною гіпертензією, вторинною щодо серпоподібноклітинної анемії, розвиток вазооклюзивних кризів, що потребували госпіталізації, спостерігався частіше, ніж при застосуванні плацебо. Клінічне значення цієї інформації для пацієнтів, які застосовують силденафіл з метою лікування еректильної дисфункції, є невідомим.

*Нервова система:* тривога, транзиторна глобальна амнезія.

*Специфічні відчуття.*

Слух. Після виходу препарату на ринок повідомлялося про випадки раптового зниження чи 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 чи кровотеча, відшарування склоподібного тіла.

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

Узгоджено з матеріалом  
реєстраційного доосьє



Звітування про підозрювані побічні реакції.

Звітування про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити безперервне спостереження співвідношення між користю і ризиками, пов'язаними із застосуванням лікарського засобу. Спеціалісти у галузі охорони здоров'я повинні подавати інформацію про будь-які підозрювані побічні реакції за допомогою національної системи звітності.

**Термін придатності.** 5 років.

**Умови зберігання.** Для лікарського засобу не потрібні спеціальні умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

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

**Дата останнього перегляду.**



Текст уроджено 15.03.2023 р.



Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного доосьє



13