

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

## Візарсин® Q-Tab®

(Vizarsin® Q-Tab®)

### **Склад:**

*діюча речовина:* 1 таблетка містить 25 мг або 50 мг, або 100 мг силденафілу,

*допоміжні речовини:* гідроксипропілцелюлоза, кросповідон, кальцію силікат, магнію стеарат, неогесперидину дегідрохалькон, ароматизатор м'яти курчавої, ароматизатор м'яти перечної (містить сорбіт (E 420)), аспартам (E 951), маніт (E 421).

Лікарська форма Таблетки, що диспергуються в ротовій порожнині

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

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Порушення ерекції, що виявляються як нездатність досягти та підтримати ерекцію статевого члена, необхідну для успішного статевого акту.

Для ефективної дії Візарсину потрібне сексуальне збудження

#### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату.

Впливаючи на обмін оксиду азоту/гуанозинмонофосфату (цГМФ), силденафіл посилює гіпотензивну дію нітратів, тому його сумісне призначення з донорами оксиду азоту (такими як амілінітрил) або нітратами в будь-якій формі протипоказане.

Препарати для лікування порушень ерекції, в тому числі силденафіл, не повинні застосовуватися пацієнтами, для яких сексуальна активність небажана (наприклад пацієнти з тяжкими формами серцево-судинних захворювань, такими як нестабільна стенокардія або тяжка серцева недостатність).

Візарсин протипоказаний пацієнтам, які перестали бачити на одне око через неартеріальну передню ішемічну нейропатію зорового нерва незалежно від того, чи сталося це через попередній прийом інгібітору ФДЕ-5, чи ні.

Безпека силденафілу не вивчалася у таких підгрупах пацієнтів: пацієнти з тяжкими порушеннями функції печінки, з артеріальною гіпотензією (артеріальний тиск < 90/50 мм рт. ст.), з нещодавно перенесеним інсультом або інфарктом міокарда та відомими спадковими дегенеративними захворюваннями сітківки, такими як пігментний ретиніт (менша частина таких пацієнтів має генетичне захворювання фосфодіестерази сітківки). Тому цим пацієнтам застосування препарату протипоказано.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Препарат призначено для перорального застосування дорослими чоловіками.

Таблетку треба покласти до рота на язик, де вона швидко розчиняється в 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 відразу після відкриття блістера. Таблетки, що диспергуються, можуть бути альтернативою Візарсину, таблеткам, вкритим плівковою оболонкою, для пацієнтів, які відчувають труднощі при ковтанні таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

#### ***Застосування дорослими:***

Рекомендована доза становить 50 мг, яку приймають приблизно за 1 годину до сексуальної активності. Залежно від ефективності і 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. Дія Візарсину може проявлятися пізніше у разі прийому з їжею порівняно з прийомом натщесерце.

#### ***Застосування пацієнтами літнього віку:***

Для пацієнтів літнього віку зміна дозування не потрібна.

#### ***Застосування пацієнтами з порушенням функції нирок:***

Пацієнтам з нирковою недостатністю легкого та середнього ступеня тяжкості (кліренс креатиніну – 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.

#### ***Застосування пацієнтами з порушенням функції печінки:***

Оскільки у пацієнтів з печінковою недостатністю кліренс силденафілу знижений, наприклад при цирозі, застосування препарату потрібно починати з дози 25 мг.

#### ***Застосування пацієнтами, які приймають інші препарати:***

Враховуючи ступінь взаємодії у пацієнтів, які отримують супутню терапію ритонавіром, не рекомендується перевищувати максимальну одноразову дозу 25 мг силденафілу протягом 48 годин. Початкову дозу 25 мг рекомендовано пацієнтам, які отримують супутнє лікування інгібіторами СYP3A4 (наприклад еритроміцин, саквінавір, кетоконазол, ітраконазол).

Для зменшення ризику розвитку постуральної гіпотензії слід досягти стабілізації стану пацієнтів на тлі терапії альфа-блокаторами до застосування силденафілу. Крім того, слід розпочинати прийом силденафілу з дози 25 мг.

### ***Побічні реакції.***

Найчастішими побічними реакціями, про які повідомляли в клінічних дослідженнях, у пацієнтів, які приймали силденафіл, були головний біль, припливи, диспепсія, розлади зору, закладеність носа, запаморочення та порушення кольорового зору.

Нижче вказано всі клінічно важливі побічні реакції, за системами організму та частотою: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ).

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

#### ***З боку імунної системи***

Рідко: реакції підвищеної чутливості, включаючи шкірні висипання

#### ***З боку нервової системи***

Дуже часто: головний біль;

часто: запаморочення;

нечасто: сонливість, гіпестезія;

рідко: інсульт, непритомність;

невідомо: минулий ішемічний напад, епілептичний напад, рецидив епілептичного нападу.

#### ***З боку органів зору***

Часто: аномальний зір (затуманення зору, підвищена чутливість до світла), хроматопсія (помірного ступеня, транзиторна, головним чином кольоровий зір);

нечасто: кон'юнктивальні розлади, захворювання очей (біль в очах, почервоніння очей), розлади лакримації, інші розлади очей;

невідомо: неартеріальна передня ішемічна невропатія зорового нерва, оклюзія судин сітківки, дефект зорового поля.

*З боку органів слуху*

Нечасто: вертиго, дзвін у вухах;

рідко: туговухість.

*З боку судин*

Часто: припливи;

рідко: артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія.

*З боку серцевої системи*

Нечасто: прискорене серцебиття, тахікардія;

рідко: інфаркт міокарда, фібриляція передсердь;

невідомо: шлуночкова аритмія, нестабільна стенокардія, раптова серцева смерть/синкопе.

*Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення*

Часто: риніт (закладеність носа)

рідко: носова кровотеча.

*З боку шлунково-кишкового тракту*

Часто: диспепсія;

нечасто: блювання, нудота, сухість у роті.

*З боку шкіри, підшкірних та м'яких тканин*

Нечасто: висипання на шкірі, синдром Стівена-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз.

*З боку кістково-м'язового апарату та сполучної тканини*

Нечасто: міалгія.

*З боку репродуктивної функції та молочних залоз*

Невідомо: пріапізм, подовжена ерекція.

*Загальні розлади та порушення умов введення*

Нечасто: біль у груднині, втома.

*Дані лабораторних досліджень*

Нечасто: підвищена частота серцевих скорочень.

Застосування силденафілу не впливає на частоту захворюваності на інфаркт міокарда та показник летальності від серцево-судинних захворювань.

### ***Передозування.***

При передозуванні спостерігалось посилення побічних реакцій.

У випадках передозування за необхідності слід застосовувати симптоматичну терапію. Діаліз не може прискорити виведення препарату, оскільки силденафіл міцно зв'язаний з білками плазми і не виводиться із сечею.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Не застосовують жінкам

### ***Діти.***

Не застосовують

### ***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.

Перед початком будь-якого лікування порушень ерекції необхідно враховувати стан серцево-судинної системи пацієнтів, оскільки існує певний ризик з боку серцевої системи, пов'язаний із сексуальною активністю. Силденафіл має судинорозширювальні властивості, що призводить до легкого та миттєвого зниження артеріального тиску. Перед призначенням силденафілу лікар повинен зважити ризик небажаних проявів судинорозширювальної дії у пацієнтів з певними супутніми захворюваннями на тлі сексуальної активності. Підвищена чутливість до судинорозширювальних засобів спостерігається у хворих із лівошлуночною обструкцією (наприклад стеноз аорти; обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія) або в осіб з рідкісним синдромом множинної системної атрофії, яка проявляється тяжким порушенням автономного контролю артеріального тиску.

Візарсин посилює гіпотензивну дію нітратів

У період після впровадження препарату у широку медичну практику повідомлялося про серйозні серцево-судинні ускладнення, у пацієнтів включаючи інфаркт міокарда, нестабільну стенокардію, раптову серцеву смерть, вентрикулярну аритмію, цереброваскулярну геморагію, транзиторну ішемічну атаку, артеріальну гіпертензію та артеріальну гіпотензію. Більшість з цих пацієнтів мали серцево-судинні фактори ризику. Переважно ці ускладнення спостерігалися під час статевого акту або відразу після нього. Інколи вони виникали невдовзі після прийому силденафілу без сексуальної активності. Неможливо встановити пряму залежність таких випадків із застосуванням силденафілу, серцево-судинних захворювань, комбінації цих факторів або інших факторів.

Препарати, призначені для лікування порушень ерекції, необхідно застосовувати з обережністю пацієнтам з анатомічною деформацією пеніса (ангуляція, кавернозний фіброз або хвороба Пейроні), також пацієнтам із захворюваннями, що можуть призвести до розвитку пріапізму (серпоподібноклітинна анемія, множинна мієлома або лейкемія).

Безпека та ефективність комбінацій силденафілу з іншими препаратами для лікування еректильної дисфункції не вивчалися, тому застосовувати такі комбінації не рекомендується.

Дефекти зору та випадки неартеріальної передньої ішемічної нейропатії зорового нерва спостерігалися у зв'язку з прийомом силденафілу та інших інгібіторів ФДЕ-5. Пацієнтам рекомендується у випадку раптового розладу зору припинити прийом Візарсину та негайно звернутися до лікаря.

Не рекомендується супутній прийом силденафілу з ритонавіром.

Силденафіл рекомендується застосовувати з обережністю пацієнтам, які одночасно приймають альфа-адреноблокатори, оскільки це може призвести до симптоматичної гіпотензії. Для того, щоб мінімізувати ризик розвитку постуральної гіпотензії, слід досягти стабілізації показників артеріального тиску за допомогою альфа-блокаторів до застосування силденафілу. Слід починати застосовувати силденафіл з дози 25 мг. Крім того, лікарі повинні розповісти пацієнтам, що робити у разі виникнення симптомів постуральної гіпотензії.

Дослідження тромбоцитів людини *in vitro* свідчать, що силденафіл посилює антиагрегаційний ефект натрію нітропрусиду. Немає жодної інформації щодо безпеки застосування силденафілу пацієнтам зі схильністю до кровотечі або з гострою виразкою шлунка, тому цій групі пацієнтів силденафіл слід призначати добре зваживши користь і ризик.

Візарсин містить лактозу, тому пацієнтам з такими рідкісними спадковими проблемами, як галактозна непереносимість, дефіцит лактози Лаппа або синдром глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід приймати цей препарат.

Візарсин протипоказан для застосування жінкам

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

Дослідження впливу препарату на здатність керувати автомобілем та працювати з механізмами не проводилися.

Оскільки при прийомі силденафілу можливо короточасне запаморочення та порушення зору, пацієнти повинні знати свою реакцію на застосування Візарсину, перш ніж керувати автомобілем або працювати з механізмами

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

### *Вплив інших лікарських засобів на силденафіл*

Метаболізм силденафілу опосередковується, головним чином, ізоформами цитохрому P450 (CYP) 3A4 (основний шлях) та 2C9 (другорядний шлях). Отже, інгібітори цих ізоферментів можуть зменшити виведення силденафілу.

Кліренс силденафілу зменшується при супутньому прийомі інгібіторів CYP3A4 (кетоконазол, еритроміцин, циметидин).

Хоча в таких випадках і не спостерігається жодного підвищення частоти появи побічних явищ, однак слід призначати початкову дозу 25 мг, коли силденафіл застосовується одночасно з інгібіторами CYP3A4.

Одночасний прийом інгібітору ВІЛ-протеази ритонавіру, який є високоспецифічним інгібітором P450, на стадії рівноважних концентрацій (500 мг двічі на добу) із силденафілом (100 мг одноразово) призводить до 300 % збільшення (в 4 рази) максимальної концентрації ( $C_{max}$ ) силденафілу і 1000 % збільшення (в 11 разів) AUC силденафілу у плазмі крові. Через 24 години концентрації силденафілу в плазмі становлять 200 нг/мл, у той час як при застосуванні тільки силденафілу ці концентрації становлять 5 нг/мл. Це пов'язано з дією ритонавіру на ізоферменти P450. Силденафіл не має жодного впливу на фармакокінетику ритонавіру. На основі цих фармакокінетичних даних супутній прийом силденафілу з ритонавіром не рекомендується, в будь-якому разі максимальна доза силденафілу не повинна перевищувати 25 мг протягом 48 годин.

Одночасний прийом інгібітору ВІЛ-протеази саквінавіру, інгібітору CYP3A4, на стадії рівноважних концентрацій (1200 мг три рази на добу) із силденафілом (100 мг одноразово) призводить до збільшення на 140 %  $C_{max}$  силденафілу та до збільшення на 210 % AUC силденафілу. Силденафіл не має жодного впливу на фармакокінетику саквінавіру. Можна передбачити, що сильніші інгібітори CYP3A4, такі як кетоконазол та ітраконазол, матимуть більші ефекти.

При введенні одноразової дози 100 мг силденафілу з еритроміцином, специфічним інгібітором CYP3A4, у стабільному стані (500 мг 2 рази на добу протягом 5 днів) відбувається збільшення на 182 % системної експозиції силденафілу (AUC). Не має доказу впливу азитроміцину (500 мг щодобово протягом 3 днів) на AUC,  $C_{max}$ ,  $t_{max}$  константу швидкості виведення або наступний після цього період напіввиведення силденафілу або його основного метаболіту в кровообігу. Циметидин (800 мг), інгібітор цитохрому P450 та неспецифічний інгібітор CYP3A4, спричиняє збільшення на 56 % концентрацій силденафілу в плазмі при супутньому прийомі силденафілу (50 мг).

Грейпфрутовий сік є слабким інгібітором метаболізму в стінках кишечника CYP3A4 та може спричинити помірне збільшення рівня силденафілу в плазмі.

Одноразовий прийом антациду (магнію гідроксиду і алюмінію гідроксиду) не впливає на біодоступність силденафілу.

Хоча спеціальні дослідження взаємодії не проводились для всіх лікарських засобів, фармакокінетичний аналіз не показав жодного впливу на фармакокінетику силденафілу супутнього лікарського засобу з групи інгібіторів CYP2C9 (толбутамід, варфарин, фенітоїн), інгібіторів CYP2D6 (селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, трициклічні антидепресанти), тiazидів та споріднених діуретиків, петльових та калійзберігаючих діуретиків, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, блокаторів кальцієвих каналів, антагоністів бета-адренорецепторів або стимуляторів метаболізму CYP450 (рифампіцин, барбітурати).

Нікорандил – гібрид активатора кальцієвих каналів та нітрату. Маючи нітратний компонент, він здатен до серйозної взаємодії із силденафілом.

### *Вплив силденафілу на інші лікарські засоби*

Силденафіл – слабкий інгібітор ізоформ цитохрому P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 та 3A4 ( $IC_{50} > 150$  мкМ). Враховуючи, що максимальна концентрація силденафілу в плазмі становить приблизно 1 мкМ після прийому рекомендованих доз, малоімовірно, що Візарсин впливатиме на кліренс субстратів цих ізоферментів.

Немає жодних даних про взаємодію силденафілу та неспецифічних інгібіторів фосфодіестерази, таких як теофілін чи дипіридамо́л.

Відомо про вплив силденафілу на обмін оксиду азоту/гуанозинмонофосфату (цГМФ), також підтверджено, що він посилює гіпотензивний ефект нітратів, тому протипоказано його супутній прийом з донорами оксиду азоту або нітратами в будь-якій формі.

Супутнє лікування силденафілом пацієнтів, що застосовують альфа-адреноблокаторну терапію, може призвести до виникнення симптоматичної гіпотензії. Це може статися протягом 4 годин після прийому силденафілу. Одночасне застосування силденафілу з альфа-блокаторами може спричинити виникнення симптоматичної гіпотензії в деяких пацієнтів.

Жодної значущої взаємодії не було виявлено при супутньому прийомі силденафілу (50 мг) з толбутамідом (250 мг) або варфарином (40 мг), обидва з яких перетворюються за участю CYP2C9.

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

Силденафіл (50 мг) не посилював гіпотензивного ефекту алкоголю при максимальному рівні алкоголю в крові – 80 мг/дцл.

Загалом такі класи антигіпертензивних препаратів, як діуретики, бета-блокатори, інгібітори АПФ, антагоністи ангіотензину II, антигіпертензивні лікарські засоби (вазодилататори або препарати, що діють на центральну нервову систему), блокатори адренергічних нейронів, блокатори кальцієвих каналів та блокатори альфа-адренорецепторів, не мають різниці за профілем побічних реакцій у пацієнтів, які приймали силденафіл. При прийомі силденафілу (100 мг) одночасно з амлодипіном пацієнтам з артеріальною гіпертензією, відбувається додаткове зниження систолічного артеріального тиску в положенні лежачи на 8 мм рт. ст. Відповідне додаткове зниження діастолічного артеріального тиску в положенні лежачи становить 7 мм рт. ст. Ці додаткові зниження артеріального тиску мають значення, подібні до тих, що спостерігаються при прийомі тільки силденафілу.

Силденафіл (100 мг) у стабільному стані не впливає на фармакокінетику інгібіторів протеази ВІЛ, саквінавіру та ритонавіру, які обидва є субстратами CYP3A4.

## Фармакологічні властивості.

### *Фармакодинаміка.*

Силденафіл – пероральний терапевтичний засіб, що застосовується для лікування порушень ерекції у чоловіків. За природних обставин, зокрема під час статевого збудження, він відновлює порушену ерекцію шляхом збільшення припливу крові до статевого члена.

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

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 центр дії на ерекцію. Силденафіл не має прямого послаблюючого ефекту на ізольоване кавернозне тіло людини, але значно збільшує послаблюючий ефект оксиду азоту на цю тканину. При активації шляху оксид азоту/цГМФ, яка відбувається під час статевого збудження, пригнічення ФДЕ-5 за допомогою силденафілу призводить до збільшення рівня цГМФ у кавернозному тілі. Тому статеве збудження необхідне щоб силденафіл проявив свій лікувальний ефект.

Силденафіл є селективним відносно ФДЕ-5, що бере участь у процесі ерекції. Його вплив більш сильний на ФДЕ-5, ніж на інші відомі фосфодіестерази. Існує 10-кратна селективність над ФДЕ-6, яка залучена у процес фотоперетворення в сітківці. При максимальних рекомендованих дозах існує 80-кратна селективність над ФДЕ-1 та більш ніж 700-кратна над ФДЕ-2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 та 11. Зокрема силденафіл має більш ніж 4000-кратну 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, досягають протягом 30-120 хвилин (у середньому 60 хвилин) після перорального застосування натще. Середня абсолютна пероральна біодоступність становить 41 % (діапазон 25-63 %). Після перорального застосування силденафілу AUC та C<sub>max</sub> збільшуються пропорційно збільшенню дози в рамках рекомендованого діапазону дозування (25-100 мг).

При прийомі силденафілу разом з їжею швидкість абсорбції знижується із середньою затримкою  $t_{max}$  60 хвилин та 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 тканини. 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.

При прийомі силденафілу (100 мг – одноразова доза), менше ніж 0,0002 % (в середньому 188 нг) введеної дози наявно в еякуляті через 90 хвилин після прийому.

#### *Метаболізм.*

Силденафіл головним чином перетворюється за допомогою мікосомальних 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 в плазмі становить приблизно 40 % тих концентрацій, що спостерігалися у 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 чи 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 у особливих групах пацієнтів*

##### Особі літнього віку:

Пацієнти літнього віку від 65 років мають знижений кліренс силденафілу, що призводить до більших (приблизно на 90 %) концентрацій метаболіту силденафілу N-дезметилу в плазмі порівняно з пацієнтами віком 18-45 років. Через вікову різницю у зв'язуванні з білками плазми відповідне збільшення концентрацій вільного силденафілу в плазмі становить приблизно 40 %.

##### Ниркова недостатність:

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

##### Печінкова недостатність:

У пацієнтів з легким та помірним цирозом печінки (ступінь А та В за шкалою Чайлда – П'ю) знижений кліренс силденафілу, що призводить до збільшення AUC (84 %) та  $C_{max}$  (47 %), порівняно з відповідними віковими групами пацієнтів без порушення функції печінки. Фармакокінетика силденафілу у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки не досліджувалась.

## **Фармацевтичні характеристики.**

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

**Термін придатності.** 2 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, 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.**

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія.

Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.