

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**25.08.2020 № 1957**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/14514/01/01**  
**UA/14514/01/02**

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

**ФАКЕЛ®**  
**(FAKEL)**

**Склад:**

*діюча речовина:* силденафіл;

1 таблетка містить 50 мг або 100 мг силденафілу (у вигляді силденафілу цитрату);

*допоміжні речовини:* калію полакрилін; магнію стеарат; кремнію діоксид колоїдний безводний; аспартам (Е 951); натрію кроскармелоза; ароматизатор м'ятний (мальтодекстрин, крохмаль кукурудзяний модифікований, масло м'яти перцевої); лактоза, моногідрат; повідон.

**Лікарська форма.** Таблетки жувальні.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

таблетки по 50 мг: білі, трикутні, двоопуклі таблетки з тисненням «50» з одного боку;

таблетки по 100 мг: білі, трикутні, двоопуклі таблетки з тисненням «100» з одного боку.

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

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Факел® є препаратом для перорального застосування, призначений для лікування еректильної дисфункції. При сексуальному збудженні препарат відновлює знижену еректильну функцію шляхом посилення притоку крові до пеніса.

Фізіологічний механізм, що зумовлює ерекцію, включає вивільнення оксиду азоту (NO) у кавернозних тілах під час статевого збудження. Вивільнений оксид азоту активує фермент гуанілатциклазу, що стимулює підвищення рівня циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) що, у свою чергу, спричиняє 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 носять периферичний характер. Силденафіл не спричиняє безпосередньої релаксуючої дії на ізольовані кавернозні тіла людини, але потужно посилює розслаблювальну дію NO на цю тканину. При активації метаболічного шляху NO/цГМФ, що відбувається при статевій стимуляції, інгібування силденафілом ФДЕ5 призводить до підвищення рівня цГМФ у кавернозних тілах. Таким чином, для того, щоб силденафіл спричиняв необхідний фармакологічний ефект, необхідне сексуальне збудження.

Силденафіл селективно впливає на 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 впливу 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.

Силденафіл спричиняє легке та короткочасне зниження артеріального тиску, що в більшості випадків не має клінічних проявів. Однократне пероральне застосування силденафілу в дозах до 100 мг у здорових добровольців не спричиняло жодних клінічно значущих змін на електрокардіограмі.

Легкі та тимчасові порушення здатності розрізняти кольори (блакитний/зелений) були виявлені у деяких пацієнтів при проведенні 100-відтінкового тесту Фарнворта–Манселла через 1 годину після застосування силденафілу в дозі 100 мг. Ці ефекти повністю зникали через 2 години після застосування препарату. Можливий механізм цієї зміни в розпізнаванні кольорів пов'язаний з інгібуванням ФДЕ6, що бере участь у фотоперетворювальному каскаді реакцій у сітківці. Силденафіл не впливає на гостроту зору або контрастну чутливість.

Однократне пероральне застосування силденафілу в дозі 100 мг здоровими добровольцями не впливало на рухливість або морфологію сперматозоїдів.

#### *Фармакокінетика.*

*Абсорбція.* Силденафіл швидко абсорбується. Максимальні плазмові концентрації препарату досягаються протягом 30–120 хвилин (із медіаною 60 хвилин) після його перорального застосування натще. Середня абсолютна біодоступність після перорального застосування становить 41 % (з діапазоном значень від 25 % до 63 %). У рекомендованому діапазоні доз (від 25 до 100 мг) показники АUC та  $C_{max}$  силденафілу після його перорального застосування підвищуються пропорційно до дози.

При застосуванні силденафілу під час прийому їжі ступінь абсорбції знижується із середнім подовженням  $T_{max}$  до 60 хвилин і середнім зниженням  $C_{max}$  на 29 %.

*Розподіл.* Середній рівноважний об'єм розподілу становить 105 літрів, що свідчить про розподіл препарату в тканинах організму. Після однократного перорального застосування силденафілу в дозі 100 мг середня максимальна загальна плазмова концентрація силденафілу становить приблизно 440 нг/мл (коефіцієнт варіації становить 40 %). Оскільки зв'язування силденафілу та його головного N-деметил-метаболіту з білками плазми крові досягає 96 %, середня максимальна плазмова концентрація вільного силденафілу досягає 18 нг/мл (38 нмоль). Ступінь зв'язування з білками плазми не залежить від загальних концентрацій силденафілу.

У здорових добровольців, які застосовували силденафіл однократно в дозі 100 мг, через 90 хвилин в еякуляті визначалося менше 0,0002 % (в середньому 188 нг) застосованої дози.

*Метаболізм.* Метаболізм силденафілу здійснюється головним чином з участю мікросомальних ізоферментів печінки CYP3A4 (головний шлях) та CYP2C9 (другорядний шлях). Головний циркулюючий метаболіт утворюється шляхом N-деметилування силденафілу. Селективність метаболіту відносно ФДЕ5 порівнянна з селективністю силденафілу, а активність метаболіту відносно ФДЕ5 становить приблизно 50 % від активності початкової речовини. Плазмові концентрації цього метаболіту становлять приблизно 40 % від концентрацій силденафілу у плазмі крові. N-деметильований метаболіт зазнає подальшого метаболізму, а період його напіввиведення становить приблизно 4 години.

*Елімінація.* 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 % від введеної пероральної дози) та меншою мірою – з сечею (приблизно 13 % від введеної пероральної дози).

*Пацієнти літнього віку.* У пацієнтів 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 пацієнтів молодшого віку (18–45 років). У зв'язку з 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 тяжкості (кліренс креатиніну від 30 до 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 126 % та 73 % відповідно порівняно з такими показниками у добровольців такого ж віку без порушень функції нирок. Однак через високу індивідуальну варіабельність ці відмінності не були статистично значущими. У добровольців із тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв) кліренс силденафілу знижувався, що призводило до середнього підвищення AUC та  $C_{\max}$  на 100 % та 88 % відповідно порівняно з 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 тяжкості (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. Фармакокінетику силденафілу у пацієнтів із порушеннями функцій печінки тяжкого ступеня не вивчали.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

Препарат Факел® 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 Факел® потрібне сексуальне збудження.

#### **Протипоказання.**

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

– Одночасне застосування із донорами оксиду азоту (такими як амілнітрит) або нітратами у будь-якій формі протипоказане, оскільки відомо, що силденафіл має вплив на шляхи метаболізму оксиду азоту/ циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) та потенціює гіпотензивний ефект нітратів.

– Одночасне застосування інгібіторів ФДЕ5 (у тому числі силденафілу) зі стимуляторами гуанілатциклази, такими як ріоцигуат, протипоказане, оскільки може призвести до симптоматичної гіпотензії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

– Стани, при яких не рекомендована сексуальна активність (наприклад тяжкі серцево-судинні розлади, такі як нестабільна стенокардія або серцева недостатність тяжкого ступеня).

– Протипоказано пацієнтам із втратою зору на одне око внаслідок неартеріальної передньої ішемічної нейропатії зорового нерва незалежно від того, чи пов'язана ця патологія із попереднім застосуванням інгібіторів ФДЕ5.

– Наявність таких захворювань як порушення функції печінки тяжкого ступеня, артеріальна гіпотензія (артеріальний тиск нижче 90/50 мм рт. ст.), нещодавно перенесений інсульт або інфаркт міокарда та відомі спадкові дегенеративні захворювання сітківки, такі як пігментний ретиніт (невелика кількість таких пацієнтів має генетичні розлади фосфодіестераз сітківки), оскільки безпека силденафілу не досліджувалася у таких підгрупах пацієнтів.

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

##### **Ефекти інших лікарських засобів на силденафіл.**

Метаболізм силденафілу відбувається переважно з участю ізоформи 3A4 (головний шлях) та ізоформи 2C9 (другорядний шлях) цитохрому P450 (CYP). Тому інгібітори цих ізоферментів здатні знижувати кліренс силденафілу, а індуктори цих ізоферментів можуть підвищувати кліренс силденафілу.

Відзначалося 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 інгібітора ВІЛ-протеази ритонавіру, дуже потужного інгібітора Р450, у стані рівноважної концентрації (500 мг 1 раз на добу) та силденафілу (разова доза 100 мг) призводило до підвищення  $C_{max}$  силденафілу у 4 рази та підвищення плазмової АUC силденафілу в 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; у будь-якому випадку максимальна доза силденафілу за жодних обставин не повинна перевищувати 25 мг протягом 48 годин.

Одночасне застосування інгібітора ВІЛ-протеази саквінавіру, інгібітора СYP3A4, у дозі, що забезпечує рівноважну концентрацію (1200 мг тричі на добу), та силденафілу (100 мг разово) призводило до підвищення  $C_{max}$  силденафілу на 140 % та збільшення системної експозиції (АUC) силденафілу на 210 %. Не виявлено впливу силденафілу на фармакокінетику саквінавіру. Передбачається, що більш потужні інгібітори СYP3A4, такі як кетоконазол та ітраконазол, будуть мати більш виражений вплив.

При застосуванні силденафілу (100 мг разово) та еритроміцину, помірного інгібітору СYP3A4, у рівноважному стані (500 мг двічі на добу протягом 5 днів) спостерігалось підвищення системної експозиції силденафілу на 182 % (АUC). У здорових добровольців чоловічої статі не спостерігалось впливу азитроміцину (500 мг на добу протягом 3 діб) на АUC,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , константу швидкості елімінації та подальший період напіввиведення силденафілу або його головного циркулюючого метаболіту. Циметидин (інгібітор цитохрому Р450 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 спричиняти помірне підвищення плазмових рівнів силденафілу.

Однократне застосування антацидних засобів (магнію гідроксиду/ алюмінію гідроксиду) не впливає на біодоступність силденафілу.

Хоча досліджень специфічної взаємодії з усіма лікарськими засобами не проводили, за даними популяційного фармакокінетичного аналізу, фармакокінетика силденафілу не змінювалася при його одночасному застосуванні з лікарськими засобами, що належать до групи інгібіторів СYP2C9 (толбутамід, варфарин, фенітоїн), групи інгібіторів СYP2D6 (таких як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), трициклічні антидепресанти), групи тіазидних та тіазидоподібних діуретиків, петльових та калійзберігаючих діуретиків, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, антагоністів кальцію, антагоністів бета-адренорецепторів або індукторів метаболізму СYP450 (таких як рифампіцин, барбітурати).

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 АUC 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 у плазмі крові.

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

*Ефекти силденафілу на інші лікарські засоби.*

Силденафіл – слабкий інгібітор ізоформ 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 та 3A4 цитохрому Р450. Малоімовірно, що силденафіл здатний змінити виведення субстратів цих ізоферментів.

Відсутні дані щодо взаємодії силденафілу та таких неспецифічних інгібіторів фосфодіестерази, як теofilін та дипіридамомл.

Оскільки відомо, що силденафіл має вплив на метаболізм оксиду азоту/ циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), було встановлено, що цей препарат потенціює гіпотензивну дію нітратів, тому його одночасне застосування з донорами оксиду азоту або з нітратами в

будь-якій формі протипоказане.

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 силденафілом).

У деяких схильних до цього пацієнтів одночасне застосування силденафілу та блокаторів альфа-адренорецепторів може призвести до розвитку симптоматичної гіпотензії, що найчастіше виникала протягом 4 годин після застосування силденафілу. У ході 3 досліджень специфічної взаємодії лікарських засобів, коли силденафіл (25 мг, 50 мг і 100 мг) застосовували пацієнтам з доброякісною гіперплазією простати одночасно з терапією альфа-блокатором доксазозином (4 мг і 8 мг), яка підтримувалася на стабільному рівні, простежувалося додаткове зниження артеріального тиску у положенні пацієнта лежачи на 7/7 мм рт. ст., 9/5 мм рт. ст. та 8/4 мм рт. ст. і середні додаткові скорочення артеріального тиску у положенні пацієнта стоячи на 6/6 мм рт. ст., 11/4 мм рт. ст., 4/5 мм рт. ст. відповідно. Коли силденафіл і доксазозин призначали одночасно пацієнтам, стійким до терапії доксазозином, спостерігалися нечасті випадки симптоматичної постуральної гіпотензії. Її ознаки включали запаморочення та переднепритомний стан, 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 призводив до подовження часу кровотечі, спричиненої застосуванням ацетилсаліцилової кислоти (150 мг).

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

У пацієнтів, які застосовували силденафіл, не спостерігалось жодних відмінностей профілю побічних ефектів порівняно з плацебо при одночасному застосуванні таких класів гіпотензивних лікарських засобів, як діуретики, блокатори бета-адренорецепторів, інгібітори АПФ, антагоністи ангіотензину II, антигіпертензивні лікарські засоби (судинорозширювальні та центральної дії), блокатори адренергічних нейронів, блокатори кальцієвих каналів та блокатори альфа-адренорецепторів. При одночасному застосуванні силденафілу (100 мг) та амлодипіну пацієнтам з артеріальною гіпертензією спостерігалось додаткове зниження систолічного артеріального тиску в положенні лежачи та зниження діастолічного артеріального тиску. За величиною ці додаткові зниження артеріального тиску були порівнянними з тими, що спостерігалися при застосуванні лише силденафілу у здорових добровольців.

Силденафіл у дозі 100 мг не впливав на фармакокінетичні показники інгібіторів ВІЛ-протеази, саквінавіру та ритонавіру, які є субстратами CYP3A4.

Застосування силденафілу у рівноважному стані (80 мг тричі на добу) призводило до підвищення AUC та  $C_{max}$  босентану (125 мг двічі на добу) на 49,8 % та 42 % відповідно.

### **Особливості застосування.**

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

#### **Фактори ризику серцево-судинних захворювань.**

Оскільки сексуальна активність супроводжується певним ризиком з боку серця, до початку будь-якого лікування еректильної дисфункції лікар має оцінити стан серцево-судинної системи пацієнта. Силденафіл чинить судинорозширювальну дію, що проявляється легким та короткочасним зниженням артеріального тиску. До призначення силденафілу лікар має ретельно зважити, чи може такий ефект несприятливо впливати на пацієнтів із певними основними захворюваннями, особливо у комбінації із сексуальною активністю. До пацієнтів із підвищеною чутливістю до вазодилататорів належать пацієнти з обструкцією вивідного тракту лівого шлуночка (наприклад, стеноз аорти, гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія) та пацієнти з рідкісним синдромом мультисистемної атрофії, одним із проявів якої є тяжке

порушення регуляції артеріального тиску з боку вегетативної нервової системи.

Факел<sup>®</sup> потенціє гіпотензивний ефект нітратів.

Після впровадження силденафілу у широку медичну практику повідомляли про тяжкі побічні реакції з боку серцево-судинної системи, включаючи інфаркт міокарда, нестабільну стенокардію, раптову серцеву смерть, шлуночкову аритмію, цереброваскулярні крововиливи, транзиторну ішемічну атаку, артеріальну гіпертензію та артеріальну гіпотензію, які за часом збігалися із застосуванням силденафілу. У більшості пацієнтів, але не у всіх, існували фактори ризику серцево-судинних захворювань. Багато таких побічних реакцій спостерігалось під час або одразу 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 з 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), та пацієнтам зі станами, що сприяють розвитку пріяпізму (такими як серповидно-клітинна анемія, множинна мієлома або лейкемія).

Повідомляли про випадки подовженої ерекції та пріяпізму. Якщо ерекція триває більш ніж 4 години, пацієнтам слід негайно звернутися—за медичною допомогою. У разі відсутності негайного лікування пріяпізм може призвести до пошкодження тканин пеніса та до стійкої втрати потенції.

*Одночасне застосування з іншими інгібіторами ФДЕ5 або іншими препаратами для лікування еректильної дисфункції.* Безпека та ефективність одночасного застосування силденафілу з іншими інгібіторами ФДЕ5 або іншими препаратами для лікування гіпертензії легеневої артерії, які містять силденафіл, чи з іншими препаратами для лікування еректильної дисфункції не вивчали. Тому застосування таких комбінацій не рекомендоване.

*Вплив на зір.* Спонтанні повідомлення про виникнення дефектів зору надходили асоційовано із застосуванням силденафілу та інших інгібіторів ФДЕ5. Про випадки неартеріальної передньої ішемічної невротатії зорового нерва, що є рідкісним станом, надходили спонтанні повідомлення та повідомляли у наглядовому дослідженні асоційованому із застосуванням силденафілу та інших інгібіторів ФДЕ5. Пацієнтів слід попередити, що у випадку раптового порушення зору застосування препарату Факел<sup>®</sup> слід припинити та негайно звернутися до лікаря.

#### *Одночасне застосування з ритонавіром.*

Одночасне застосування силденафілу та ритонавіру не рекомендується.

#### *Одночасне застосування з блокаторами $\alpha$ -адренорецепторів.*

Пацієнтам, які застосовують блокатори  $\alpha$ -адренорецепторів, застосовувати силденафіл слід з обережністю, оскільки така комбінація може призвести до симптоматичної гіпотензії у деяких схильних до цього пацієнтів. Симптоматична гіпотензія зазвичай виникає протягом 4 годин після застосування силденафілу. З метою мінімізації можливого розвитку постуральної гіпотензії у пацієнтів, які застосовують блокатори  $\alpha$ -адренорецепторів, їх стан потрібно стабілізувати за допомогою блокаторів  $\alpha$ -адренорецепторів до початку застосування силденафілу. Також слід розглянути можливість застосування початкової дози 25 мг. Крім того, слід проінформувати пацієнтів, як діяти у випадку появи симптомів ортостатичної гіпотензії.

#### *Вплив на кровотечі.*

Дослідження тромбоцитів людини продемонстрували, що *in vitro* силденафіл потенціє антиагрегаційні ефекти натрію нітропрусиду. Немає жодної інформації щодо безпеки застосування силденафілу пацієнтам із порушеннями згортання крові або гострою пептичною виразкою. Таким чином, застосування силденафілу пацієнтам цієї групи можливе лише після ретельної оцінки співвідношення користі та ризиків.

Таблетки Факел<sup>®</sup> містять лактозу. Не слід застосовувати чоловікам із такими рідкісними спадковими порушеннями як непереносимість галактози, недостатність лактази Лаппа або мальабсорбція глюкози-галактози.

Також таблетки Факел® містять аспартам, тому їх не слід застосовувати хворим на фенілкетонурию.

Після застосування дози 100 мг не спостерігалось впливу на морфологію або рухомість сперматозоїдів.

*Втрата слуху.* Лікарям слід поради́ти пацієнтам припинити застосування інгібіторів ФДЕ5, включаючи препарат Факел®, та негайно звернутися за медичною допомогою у випадках раптового зниження або втрати слуху. Про ці явища, які також можуть супроводжуватися дзвоном у вухах та запамороченням, повідомляти з асоціацією у часі із застосуванням інгібіторів ФДЕ5, включаючи препарат Факел®. Визначити, чи ці явища прямо пов'язані із застосуванням інгібіторів ФДЕ5 чи з іншими факторами, неможливо.

*Одночасне застосування з гіпотензивними препаратами.* Силденафіл чинить системну судинорозширювальну дію та може в подальшому знижувати артеріальний тиск у пацієнтів, які застосовують гіпотензивні лікарські засоби.

*Захворювання, що передаються статевим шляхом.* Застосування препарату Факел® 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.

*Застосування у період вагітності та годування груддю.*

Препарат Факел® не призначений для застосування жінкам.

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

Факел® може мати незначний вплив на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами.

Оскільки при застосуванні силденафілу повідомляли про випадки запаморочення та порушення з боку органів зору, перед тим як сідати за кермо транспортного засобу або працювати з механізмами, пацієнтам необхідно з'ясувати, якою є їхня індивідуальна реакція на застосування препарату Факел®.

***Спосіб застосування та дози.***

Препарат застосовувати перорально. Таблетки слід розжувати, перед тим як проковтнути.

*Дорослі.*

Рекомендована доза препарату Факел® становить 50 мг та застосовується, при необхідності, приблизно за годину до сексуальної активності. Залежно від ефективності та переносимості препарату дозу можна збільшити до 100 мг або зменшити до 25 мг. Максимальна рекомендована доза становить 100 мг.

Максимальна рекомендована частота застосування препарату становить 1 раз на добу. При застосуванні препарату Факел® під час прийому їжі дія препарату може наставати пізніше, ніж при його застосуванні натще.

*Пацієнти літнього віку.*

Необхідність у корекції дози пацієнтам літнього віку ( $\geq 65$  років) відсутня.

*Пацієнти із нирковою недостатністю.*

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

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

*Пацієнти із печінковою недостатністю.*

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. розділ «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

*Діти.* Препарат Факел® не показаний для застосування особам віком до 18 років.

### ***Передозування.***

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. Застосування силденафілу у дозі 200 мг не призводило до підвищення ефективності, але спричиняло зростання кількості випадків розвитку побічних реакцій (головного болю, припливів крові, запаморочення, диспепсії, закладеності носа, порушень з боку органів зору).

У випадку передозування при необхідності вдаються до звичайних підтримувальних заходів. Прискорення кліренсу силденафілу при гемодіалізі малоімовірно через високий ступінь зв'язування препарату з білками плазми крові та відсутність елімінації силденафілу із сечею.

### ***Побічні реакції.***

Профіль безпеки силденафілу базується на даних, отриманих від 9570 пацієнтів у ході 74 подвійних сліпих плацебо-контрольованих клінічних досліджень. Найчастіше повідомляли про такі побічні реакції як головний біль, припливи крові, диспепсія, закладеність носа, біль у спині, запаморочення, нудота, припливи жару, порушення зору, ціанопсія та затьмарення зору. Інформація щодо побічних реакцій у рамках постмаркетингового спостереження була зібрана протягом періоду тривалістю більше ніж 10 років. Оскільки заявники повідомляли 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.

Усі клінічно значущі побічні реакції наведено нижче відповідно до класифікації «Система-орган-клас» та частоти: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1000 - < 1/100$ ) та рідко ( $\geq 1/10000 - < 1/1000$ ). У межах кожної групи побічні ефекти зазначені у порядку зменшення їх ступеня тяжкості.

*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:* розлади зору, порушення сприйняття кольору\*\*, затьмарення 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:* посилене серцебиття, тахікардія.

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

*З боку судин.*

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

*Нечасто:* гіпертензія, гіпотензія.

*З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння.*

*Часто:* закладеність носа.

*Нечасто:* носова кровотеча, закладеність придаткових пазух носа.

*Рідко:* відчуття стиснення у горлі, набряк слизової оболонки носа, сухість у носі.

*З боку травної системи.*

*Часто:* диспепсія, нудота.

*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 кістково-м'язової та сполучної тканини.*

*Нечасто:* міалгія, біль у кінцівках.

*З боку сечовидільної системи.*

*Нечасто:* гематурія.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз.*

*Рідко:* пріапізм\*, кровотеча зі статевого члена, гематоспермія, подовжена ерекція.

*Загальні порушення.*

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

*Рідко:* подразнення.

*Лабораторні показники.*

*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 були легкими та повідомлення були неточними, щоб мати значення, але мали вірогідний зв'язок із застосуванням лікарського засобу.

*Загальні порушення:* 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.

*З боку обміну речовин 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, ексфолювативний дерматит.

*З боку органів слуху та вестибулярного апарату:* раптове зниження або втрата слуху, біль у вухах.

*З боку органів зору:* крововилив у око, катаракта, сухість в очах.

*З боку сечовидільної системи:* цистит, ніктурія, підвищена частота сечовипускань, нетримання сечі.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* збільшення молочних залоз, порушення еякуляції, набряк статевих органів, аноргазмія.

Досвід застосування після виходу на ринок. Оскільки про такі реакції повідомляють добровільно та повідомлення надходять від популяції невідомої чисельності, не завжди можна достовірно оцінити їх частоту та встановити причинний зв'язок із експозицією лікарського засобу. Ці явища були зазначені як через їх серйозність, частоту повідомлення, відсутність чіткого альтернативного зв'язку, так і через комбінацію цих факторів.

*Серцево-судинні та цереброваскулярні явища.* Повідомляли про серйозні серцево-судинні, цереброваскулярні та судинні явища, включаючи цереброваскулярну кровотечу, субарахноїдальну та внутрішньочеребральну кровотечу і легенеvu кровотечу, що були пов'язані у часі із застосуванням силденафілу. У більшості пацієнтів, але не у всіх, були наявні фактори серцево-судинного ризику. Повідомляли, що багато з цих явищ виникли під час або одразу після сексуальної активності та декілька явищ виникли одразу після застосування силденафілу без сексуальної активності. Інші явища виникли протягом наступних годин або днів після застосування силденафілу та сексуальної активності. Неможливо встановити, чи ці явища пов'язані із застосуванням препарату, із сексуальною активністю, із наявними факторами ризику чи з комбінацією цих факторів, чи з іншими факторами.

*З боку нервової системи:* тривожність, транзиторна глобальна амнезія.

*З боку кровоносної та лімфатичної систем:* вазооклюзивний криз.

У невеликому завчасно припиненому дослідженні застосування силденафілу для пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією, вторинною щодо серпоподібноклітинної анемії, при застосуванні силденафілу про розвиток вазооклюзивних кризів, що потребували госпіталізації, повідомляли частіше, ніж при застосуванні плацебо. Клінічне значення цієї інформації для пацієнтів, які застосовують силденафіл з метою лікування еректильної дисфункції, невідоме.

*Специфічні відчуття.*

Слух. Після виходу препарату на ринок повідомляли про випадки раптового зниження чи втрати слуху, пов'язані у часі із застосуванням силденафілу. У деяких випадках повідомляли про наявність медичних станів та інших факторів, що могли відіграти роль у розвитку побічних реакцій з боку органів слуху. У багатьох випадках інформація щодо подальшого медичного спостереження відсутня. Визначити, чи ці явища прямо пов'язані із застосуванням препарату, чи з наявними факторами ризику втрати слуху, чи з комбінацією цих факторів, чи з іншими факторами, неможливо.

Зір. Тимчасова втрата зору, почервоніння очей, печіння в очах, підвищення внутрішньоочного тиску, набряк сітківки, судинні захворювання сітківки або кровотеча, відшарування скловидного тіла.

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 діаметра екскавації та диска зорового нерва (застійний диск зорового нерва), вік більше 50 років, артеріальна 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.

*Звітування про підозрювані побічні реакції.* Звітування про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити безперервний моніторинг співвідношення користі і ризиків, пов'язаних із застосуванням цього лікарського засобу. Лікарям слід звітувати про будь-які підозрювані побічні реакції відповідно до вимог законодавства.

**Термін придатності.** 3 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

**Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 1, 2 або 4 таблетки у блістері. По 1 блістеру у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Дженефарм СА/Genepfarm SA.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

18-й км Маратонос Авеню, Палліні Аттика, 15351, Греція/  
18th km Marathonos Ave, Pallini Attiki, 15351, Greece.

**Заявник.** «НОРД ФАРМ» ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ/  
«NORD FARM» SPOLKA Z OGRANICZONA ODPOWIEDZIALNOSCIA.

**Місцезнаходження заявника.**

02-672, м. Варшава, вул. Доманевська 37, приміщення № 2.43, Польща/  
ul. Domaniewska 37, lok. 2.43, 02-672 Warsaw, Poland.

**Дата останнього перегляду.** 25.08.2020.