

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

КОНЕГРА (KONEGRA)

Склад:

діюча речовина: силденафіл;

1 таблетка містить силденафілу цитрату еквівалентно силденафілу 50 мг або 100 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, лактоза моногідрат, полівінілпіролідон, кальцію гідрофосфат, тальк, магнію стеарат, титану діоксид (Е 171), гідроксипропілметилцелюлоза, макрогол 400, понсо 4R (Е 124).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою

Фармакотерапевтична група.

Засоби, що застосовуються при еректильній дисфункції. Силденафіл.

Код АТС G04B E03

Клінічні характеристики

Показання.

Лікування порушень ерекції, що визначаються як нездатність досягти та підтримати ерекцію статевого члена, необхідну для успішного статевого акту.

Для ефективної дії Конегри потрібне сексуальне збудження

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.
- Одночасне застосування з донорами оксиду азоту (такими як амілінітрил) або нітратами у будь-якій формі, оскільки відомо, що силденафіл має вплив на шляхи метаболізму оксиду азоту/циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) та потенціює гіпотензивний ефект нітратів.
- Чоловікам, яким не рекомендована статевая активність (наприклад пацієнти з тяжкими серцево-судинними розладами, такими як нестабільна стенокардія та серцева недостатність тяжкого ступеня).
- Втрата зору на одне око внаслідок неартеріальної передньої ішемічної нейропатії зорового нерва, незалежно від того, чи пов'язана ця патологія із попереднім застосуванням інгібіторів ФДЕ5.
- 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 безпечність силденафілу не досліджувалася у таких підгруп пацієнтів.

Спосіб застосування та дози.

Таблетки призначені для перорального прийому. Для реалізації ефекту силденафілу необхідне статеве збудження.

Рекомендована доза Конегри становить 50 мг та застосовується, при необхідності, приблизно за 1 годину до статевого акту. 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 Конегра під час прийому їжі дія препарату може наставати пізніше, ніж при його застосуванні натще.

Пацієнти літнього віку.

Необхідність у корекції дози для пацієнтів літнього віку відсутня.

Пацієнти із нирковою недостатністю.

Пацієнтам із нирковою недостатністю легкого та помірного ступеня тяжкості (кліренс креатиніну від 30 до 80 мл/хв) рекомендована доза препарату є аналогічною дозі, наведеній вище.

Оскільки у пацієнтів з нирковою недостатністю тяжкого ступеня (кліренс креатиніну нижче 30 мл/хв) кліренс силденафілу знижений, рекомендована доза препарату становить 25 мг. Залежно від ефективності та переносимості препарату дозу можна збільшити до 50 мг та 100 мг.

Пацієнти із печінковою недостатністю.

Оскільки у пацієнтів із печінковою недостатністю (наприклад цирозом) кліренс силденафілу знижений, рекомендована доза препарату становить 25 мг. Залежно від ефективності та переносимості препарату дозу можна збільшити до 50 мг та 100 мг.

Пацієнти, які застосовують інші лікарські засоби.

Рекомендована початкова доза препарату пацієнтам, які застосовують інгібітори СYP3A4 за винятком ритонавіру, становить 25 мг.

З метою мінімізації ризику розвитку ортостатичної гіпотензії стан пацієнтів, які застосовують блокатори альфа-адренорецепторів, має бути стабілізований до початку застосовування силденафілу. Також рекомендована початкова доза силденафілу становить 25 мг.

Препарат Конегра не призначений для застосування жінкам.

Побічні реакції.

Найчастіше можливі такі побічні реакції як головний біль, припливи, диспепсія, розлади зору, закладеність носа, запаморочення та порушення сприйняття кольорів.

Розлади з боку імунної системи: реакції гіперчутливості.

Розлади з боку нервової системи: головний біль, запаморочення, сонливість, гіпестезія, інсульт, непритомність, транзиторна ішемічна атака, судоми, рецидиви судом.

Розлади з боку органів зору: розлади зору, затуманення зору, порушення сприйняття кольору, світла, розлади з боку кон'юнктиви, розлади сльозовиділення, інші розлади з боку органів зору, неартеріальна передня ішемічна нейропатія зорового нерва, оклюзія судин сітківки, дефекти поля зору.

Розлади з боку органів слуху та вестибулярного апарату: запаморочення, шум у вухах, глухота (при застосуванні всіх інгібіторів ФДЕ5, включаючи силденафіл, повідомлялося про невелику кількість випадків раптового зниження або втрати слуху).

Розлади з боку судин: припливи, гіпертензія, гіпотензія.

Розлади з боку серця: посилене серцебиття, тахікардія, інфаркт міокарда, фібриляція передсердь, шлуночкова аритмія, нестабільна стенокардія, раптова серцева смерть.

Розлади з боку респіраторної системи, грудної клітки та середостіння: закладеність носа, носова кровотеча.

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту: диспепсія, нудота, блювання, сухість у роті.

Розлади з боку шкіри та підшкірної тканини: висипання на шкірі, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз.

Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: міальгія

Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз: пріапізм, подовжена ерекція.

Загальні розлади та реакції у місці введення: біль у грудях, підвищена стомлюваність

Обстеження: підвищена частота серцевих скорочень

Передозування.

При застосуванні разової дози силденафілу до 800 мг побічні реакції подібні до тих, що спостерігаються при застосуванні силденафілу у нижчих дозах, але зустрічаються частіше та більш тяжкі. Застосування силденафілу у дозі 200 мг не призводить до підвищення ефективності, але спричиняє зростання кількості випадків розвитку побічних реакцій (головного болю, припливів, запаморочення, диспепсії, закладеності носа, порушень з боку органів зору).

У випадку передозування при необхідності вдаються до симптоматичної терапії. Прискорення кліренсу силденафілу при гемодіалізі малоімовірно внаслідок високого ступеня зв'язування препарату з білками плазми крові та відсутності елімінації силденафілу із сечею.

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Препарат Конегра не призначений для застосування жінкам.

Діти.

Препарат Конегра не показаний для застосування дітям

Особливості застосування.

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

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 має судинорозширювальний ефект, що проявляється легким та короточасним зниженням артеріального тиску. До призначення силденафілу лікар має ретельно зважити, чи може такий ефект чинити несприятливий вплив на пацієнтів із певними основними захворюваннями, особливо у комбінації зі статевою активністю. До пацієнтів із підвищеною чутливістю до вазодилаторів належать пацієнти з обструкцією вивідного тракту лівого шлуночка (наприклад стеноз аорти, гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія), або пацієнти з рідкісним синдромом мультисистемної атрофії, одним із проявів якої є тяжке порушення регуляції артеріального тиску з боку вегетативної нервової системи.

Силденафіл потенціює гіпотензивний ефект нітратів.

Повідомлялося про тяжкі побічні реакції з боку серцево-судинної системи, включаючи інфаркт міокарда, нестабільну стенокардію, раптову серцеву смерть, шлуночкову аритмію, цереброваскулярні крововиливи, транзиторну ішемічну атаку, артеріальну гіпертензію та артеріальну гіпотензію, які за часом збігалися з 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 із факторами ризику, чи їх розвиток зумовлений іншими чинниками.

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 пріапізму (такими як серповидно-клітинна анемія, множинна мієлома або лейкоз).

Безпечність та ефективність одночасного застосування силденафілу з іншими методами лікування еректильної дисфункції не вивчалися, тому застосування таких комбінацій не рекомендується.

Повідомлялося про розлади зору та випадки неартеріальної передньої ішемічної нейропатії зорового нерва, пов'язані із застосуванням силденафілу та інших інгібіторів ФДЕ5. Пацієнтів слід попередити, що у випадку раптового порушення зору застосовування препарату Конегра слід припинити та негайно звернутися до лікаря.

Одночасне застосування силденафілу та ритонавіру не рекомендується.

Пацієнтам, які застосовують блокатори альфа-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 ризику розвитку ортостатичної гіпотензії терапію силденафілом можна розпочинати лише у гемодинамічно стабільних пацієнтів, які застосовують блокатори альфа-адренорецепторів. Рекомендована початкова доза таким пацієнтам становить 25 мг силденафілу. Крім того, слід проінформувати пацієнтів як діяти у випадку появи симптомів ортостатичної гіпотензії.

Дослідження тромбоцитів людини продемонстрували, що *in vitro* силденафіл потенціює антиагрегаційні ефекти натрію нітропрусиду. Немає жодної інформації щодо безпечності 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. Препарат Конегра містить лактозу, не слід застосовувати чоловікам із такими рідкісними спадковими порушеннями як непереносимість галактози, недостатність лактази Лаппа або мальабсорбція глюкози-галактози.

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

Досліджень впливу препарату на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами не проводилося.

Оскільки при застосуванні силденафілу можливі 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 Конегра.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ефекти інших лікарських засобів на силденафіл.

Дослідження *in vitro*.

Метаболізм силденафілу відбувається переважно за участі ізоформи 3A4 (головний шлях) та ізоформи 2C9 (другорядний шлях) цитохрому P450 (CYP), тому інгібітори цих ізоферментів здатні знижувати кліренс силденафілу.

Дослідження *in vivo*.

Відзначається 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, рекомендована початкова доза силденафілу становить 25 мг.

Одночасне застосування інгібітора ВІЛ-протеази ритонавіру, дуже потужного інгібітора 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; у будь-якому випадку максимальна доза силденафілу за жодних обставин не має перевищувати 25 мг протягом 48 годин.

Одночасне застосування інгібітора ВІЛ-протеази саквінавіру, інгібітора CYP3A4, 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 (AUC) силденафілу на 210 %. Не виявлено впливу силденафілу на фармакокінетику саквінавіру. Передбачається, що більш потужні інгібітори CYP3A4, такі як кетоконазол та ітраконазол, будуть мати більш виражений вплив.

При застосуванні силденафілу (100 мг разово) та еритроміцину, специфічного інгібітору CYP3A4, 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 CYP3A4) у дозі 800 мг при одночасному застосуванні із силденафілом у дозі 50 мг у здорових добровольців призводив до підвищення плазмових концентрацій силденафілу на 56 %.

Грейпфрутовий сік є слабким інгібітором CYP3A4 у стінці кишечника і може викликати 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 проводилося, за даними популяційного фармакокінетичного аналізу фармакокінетика силденафілу не змінювалася при його одночасному застосуванні з лікарськими засобами, що належать до групи інгібіторів CYP2C9 (толбутамід, варфарин, фенітоїн), групи інгібіторів CYP2D6 (таких як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, трициклічні антидепресанти), групи тіазидних та тіазидоподібних діуретиків, петльових та калійзберігаючих діуретиків, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, антагоністів кальцію, антагоністів бета-адренорецепторів або індукторів метаболізму CYP450 (таких як рифампіцин, барбітурати).

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

Ефекти силденафілу на інші лікарські засоби.

Дослідження *in vitro*.

Силденафіл – слабкий інгібітор ізоформ 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 та 3A4 ($K_{50} > 150$ мкмоль) цитохрому P450. Оскільки пікові плазмові концентрації силденафілу становлять приблизно 1 мкмоль, вплив силденафілу на кліренс субстратів цих ізоферментів малоімовірний.

Відсутні дані щодо взаємодії силденафілу та таких неспецифічних інгібіторів фосфодіестерази як теофілін та дипіридамола.

Дослідження *in vivo*.

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.

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 досліджень специфічної взаємодії лікарських засобів блокатор альфа-адренорецепторів доксазозин (4 мг та 8 мг), та силденафіл (25 мг, 50 мг та 100 мг) застосовували одночасно пацієнтам із доброякісною гіперплазією передміхурової залози (ДГПЗ), стабілізація стану яких була досягнута при застосуванні доксазозину. У цих досліджуваних 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 повідомлялось про розвиток симптоматичної ортостатичної гіпотензії. У цих повідомленнях йшлося про випадки 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 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. У спеціальному дослідженні взаємодії при одночасному застосуванні силденафілу (100 мг) та амлодипіну пацієнтам з артеріальною гіпертензією спостерігалось додаткове зниження систолічного артеріального тиску у положенні лежачи на 8 мм.рт.ст. Відповідне зниження діастолічного артеріального тиску становило 7 мм.рт.ст. За величиною ці додаткові зниження артеріального тиску були співставними 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.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Силденафіл є препаратом для перорального застосування, призначений для лікування еректильної дисфункції. При статевій стимуляції 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, викликає розслаблення гладенької 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 розслаблюючу дію NO на дану 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 викликав необхідний фармакологічний ефект, необхідне статеве збудження.

Дослідження *in vitro* силденафілу показали селективність впливу силденафілу на ФДЕ5, що бере активну участь у процесі ерекції. Ефект силденафілу на ФДЕ5 потужніший, ніж на інші відомі фосфодіестерази. Цей ефект у 10 раз 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 – цГМФ-специфічної ізоформи фосфодіестерази, що бере участь у регуляції серцевої скоротливості.

У клінічних дослідженнях силденафілу за участю пацієнтів, які застосовували силденафіл натще, при проведенні фаллоплетизмографії (RigiScan) медіана часу до початку ерекції у пацієнтів, які досягли ерекції із ригідністю 60 % (достатньою для здійснення статевого контакту), становила 25 хвилин (у діапазоні значень 12-37 хвилин). В окремому дослідженні із використанням RigiScan силденафіл все ще був здатний викликати ерекцію через 4-5 годин після застосування.

Силденафіл спричиняє легке та короткочасне зниження артеріального тиску, що у більшості випадків не має клінічних проявів. Середнє максимальне зниження систолічного артеріального тиску у положенні лежачи після перорального застосування силденафілу у дозі 100 мг становило 8,4 мм.рт.ст. Відповідна зміна діастолічного артеріального тиску у положенні лежачи становила 5,5 мм.рт.ст. Ці зниження артеріального тиску добре узгоджуються із судинорозширювальною дією силденафілу, можливо, внаслідок підвищення рівнів цГМФ у гладенькій мускулатурі судин. Однократне пероральне застосування силденафілу в дозах до 100 мг у здорових добровольців не викликало жодних клінічно значущих змін на електрокардіограмі.

У дослідженні гемодинамічних ефектів однократного перорального застосування силденафілу у дозі 100 мг у 14 пацієнтів із тяжкою ішемічною хворобою серця (ІХС) (зі стенозом щонайменше однієї коронарної артерії більш ніж 70 %), середній систолічний та діастолічний артеріальний тиск у стані спокою знижувався на 7 % та 6 % відповідно відносно початкового рівня. Середній легеневиий систолічний тиск знижувався на 9 %. Силденафіл не призводив до зміни показників серцевого викиду та не зменшував кровоток по стенозованих коронарних артеріях.

Жодних клінічно значущих відмінностей не було продемонстровано для часу до виникнення лімітуючої стенокардії при застосуванні силденафілу порівняно з плацебо у подвійно-сліпих плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях із використанням тесту з фізичним навантаженням за участю 144 пацієнтів з еректильною дисфункцією та хронічною стабільною стенокардією, які постійно застосовували антиангінальні лікарські засоби (крім нітратів).

Легкі та тимчасові порушення здатності розрізняти кольори (блакитний/зелений) були виявлені у деяких пацієнтів при проведенні 100-відтінкового тесту Фарнsworth-Манселла через 1 годину після застосування силденафілу у дозі 100 мг. Ці ефекти повністю зникали через 2 години після застосування препарату. Можливий механізм цієї зміни у 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. У невеликих плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях за участю пацієнтів із документально підтвердженою макулярною дистрофією (n=9), застосування силденафілу (однократно, у дозі 100 мг) не викликало достовірних змін у результатах проведених досліджень зору (гострота зору, сітка Амслера, моделювання розпізнавання кольорів світлофора, периметр Хамфрі і фотострес).

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

Додаткові дані клінічних досліджень.

У клінічних дослідженнях силденафіл застосовували більш ніж 8000 пацієнтам віком від 19 до 87 років. Були представлені наступні групи пацієнтів: пацієнти літнього віку (19,9 %), пацієнти з артеріальною

гіпертензією (30,9 %), пацієнти з цукровим діабетом (20,3 %), ішемічною хворобою серця (5,8 %), гіперліпідемією (19,8 %), травмами спинного мозку (0,6 %), депресією (5,2 %), трансуретральною резекцією передміхурової залози (3,7 %), радикальною простатектомією (3,3 %). Наступні групи пацієнтів не були представлені достатньою мірою або не включалися до клінічних досліджень: пацієнти після хірургічного втручання на органах таза, пацієнти після променевої терапії, пацієнти із тяжкою нирковою або печінковою недостатністю та пацієнти з деякими серцево-судинними захворюваннями.

У дослідженнях застосування фіксованої дози кількість пацієнтів, які повідомляли про покращення еректильної функції, становила 62 % (25 мг), 74 % (50 мг), та 82 % (100 мг) порівняно з 25 % у групі плацебо. У контрольованих клінічних дослідженнях кількість випадків відміни силденафілу була низькою та подібною до такої у групі плацебо.

Для усіх цих досліджень кількість пацієнтів, які повідомляли про покращення при застосуванні силденафілу, була наступною: психогенна еректильна дисфункція (84 %), змішана еректильна дисфункція (77 %), органічна еректильна дисфункція (68 %), пацієнти літнього віку (67 %), цукровий діабет (59 %), ішемічна хвороба серця (69 %), гіпертензія (68 %), трансуретральна резекція передміхурової залози (61 %), радикальна простатектомія (43 %), травми спинного мозку (83 %), депресія (75 %). Безпечність та ефективність силденафілу були підтверджені даними довгострокових досліджень.

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 AUC та C_{max} силденафілу після його перорального застосування підвищуються пропорційно до дози.

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

Розподіл. Середній рівноважний об'єм розподілу (V_d) становить 105 літрів, що свідчить про розподіл препарату у тканинах організму. Після однократного перорального застосування силденафілу у 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-деسمетил-метаболіту з білками плазми досягає 96 %, середня максимальна плазмова концентрація вільного силденафілу досягає 18 нг/мл (38 нмоль). Ступень зв'язування з білками плазми не залежить від загальних концентрацій силденафілу.

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

Метаболізм. Метаболізм силденафілу здійснюється головним чином за участю мікосомальних ізоферментів печінки CYP3A4 (головний шлях) та CYP2C9 (другорядний шлях). Головний циркулюючий метаболіт утворюється шляхом N-деметилування силденафілу. Селективність метаболіту по відношенню до ФДЕ5 співставна з селективністю силденафілу, а активність метаболіту по відношенню до 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 здорових добровольців літнього віку (віком 65 років та старше) 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 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 аналогічного віку без порушень функції нирок. Однак через високу міжіндивідуальну 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 з добровольцями аналогічного віку без порушень функції нирок. Крім того, значення AUC та $C_{\max}$ N-деметильованого метаболіту значуще підвищувалися на 79 % та 200 % 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 аналогічного віку без порушень функцій печінки.

Фармакокінетика силденафілу у пацієнтів із порушеннями функцій печінки тяжкого ступеня не вивчалася

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, рожевого кольору.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці

Упаковка.

Таблетки по 50 мг: по 1 або по 2, або по 4 таблетки у блістері по 1 блістеру в картонній коробці.

Таблетки по 100 мг: по 1 або по 4 таблетки у блістері по 1 блістеру в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ФДС Лімітед.

Місцезнаходження

Л-56/57, Фейз II-Д, Верна Індастріал Істейт, Верна, Салсет, Гоа – 403 722, Індія.

Заявник. Євро Лайфкер Лтд.

Місцезнаходження. 1-й поверх, 26, Фоубертс Плейс, Лондон, W1F7PP, Велика Британія.