

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ПЕНІГРА
(P E N E G R A)

Загальна характеристика:

міжнародна та хімічна назви: силденафіл, 1 {[6,7-дигідро-1-метил-7-оксо-3-пропіл-1,Н-піразоло[4,3-d]піримідин-5-іл)-4-етоксифеніл]сульфаніл}-4-метилпіперазин цитрат;

основні фізико-хімічні властивості: світло-рожевого кольору, ромбоподібної форми, двоопуклі таблетки, вкриті оболонкою, з логотипом «Z» на одному боці і тисненням «50» (на таблетках по 50 мг) або «100» (на таблетках по 100 мг) – на іншому боці;

склад: 1 таблетка Пенігри містить силденафілу 50 мг або 100 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кальцію фосфат двоосновний, полісорбат-80 (твін-80), повідон К-30, крохмаль кукурудзяний, натрію кроскармелоза, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний, гідроксипропілметилцелюлоза, поліетиленгліколь 6000, тальк очищений, титану діоксид, заліза оксид червоний.

Форма випуску. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовують при еректильній дисфункції.

Код АТС G04B E03.

Фармакологічні властивості. *Фармакодинаміка.* Силденафіл (активна речовина Пенігри) є селективним інгібітором цГМФ-специфічної фосфодіестерази типу 5 (ФДЕ 5), яка відповідає за розщеплення цГМФ (циклогуанозинмонофосфату) в кавернозних тілах пеніса. цГМФ викликає розслаблення гладких м'язів кавернозних тіл, завдяки чому судини пеніса розширюються, що забезпечує його кровонаповнення, та виникає ерекція. Під час сексуального збудження у кавернозні тіла пеніса вивільняється закис азоту (NO), який активує фермент гуанілатциклазу, що приводить до зростання рівня цГМФ. Завдяки тому що силденафіл блокує ФДЕ 5, рівень цГМФ у кавернозних тілах підвищується, що забезпечує розслаблення гладкої мускулатури кавернозних тіл і приплив до них крові. Силденафіл не має прямої релаксуючої дії на мускулатуру кавернозних тіл, але підсилює ефект закису азоту (NO) шляхом інгібування ФДЕ 5, також силденафіл не діє за відсутності сексуального стимулювання.

У здорових добровольців при одноразовому застосуванні силденафілу в дозі 100 мг не відмічалися клінічно значущі зміни на ЕКГ. Застосування силденафілу спричинювало незначне або помірне зниження артеріального тиску (АТ), у середньому систолічне на 8,4 мм рт.ст. і на 5,5 мм рт.ст. – діастолічне, що не впливало на терапевтичний ефект. Більш значне пониження АТ спостерігалось у пацієнтів, які одночасно застосовували нітрати.

Фармакокінетика. Силденафілу цитрат швидко абсорбується після перорального застосування з біодоступністю, яка дорівнює майже 40%. Його фармакокінетика є дозопропорційною у межах рекомендованого діапазону доз. Максимум концентрацій у плазмі досягається протягом від 30-120 хвилин (у середньому 60 хвилин) після перорального застосування натще. Коли силденафілу цитрат приймається з жирною їжею, ступінь абсорбції знижується, тому для досягнення максимальної концентрації в плазмі крові необхідно в середньому на 60 хвилин більше часу. Середній об'єм розподілу в стані рівноваги для силденафілу дорівнює 105 л. Він метаболізується головним чином ізоферментами печінки CYP3A4 (основний шлях) та CYP2C9, перетворюється у печінці на активний метаболіт N-десметилсилденафіл, з властивостями, подібними до силденафілу. Концентрація цього метаболіту в плазмі – приблизно 40% від такої, що спостерігалася для силденафілу, таким чином цей метаболіт становить майже 20% фармакологічної дії силденафілу. Силденафіл, як і його головний циклічний метаболіт, приблизно на 96% зв'язуються з протеїнами плазми. Силденафіл і зазначений метаболіт мають період напіврозпаду 4 години. Загальний кліренс силденафілу дорівнює 41 л/год,

період напіввиведення – 3-5 годин. Силденафіл виводиться у вигляді метаболітів переважно з калом (приблизно 80% дози, яка приймається перорально) і меншою мірою – із сечею (приблизно 13% дози, яка приймається перорально). У пацієнтів похилого віку (старше 65 років) відмічалось зниження показників кліренсу силденафілу, а концентрації силденафілу та його активного метаболіту були приблизно на 40% вище, ніж у здорових пацієнтів молодшого віку. У пацієнтів з тяжкою (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв) недостатністю функції нирок кліренс силденафілу знижувався, що призводило до збільшення показника площі під кривою «концентрація-час» (AUC) на 100% та підвищення максимальної концентрації в крові на 88% у порівнянні з такими у пацієнтів без порушень функції нирок. У пацієнтів з легким і помірно вираженим цирозом печінки кліренс силденафілу знижувався, що призводило до збільшення показника AUC (на 84%) та підвищення максимальної концентрації в плазмі крові (на 47%) у порівнянні з такими у пацієнтів без печінкової недостатності.

Показання для застосування. Порушення ерекції у чоловіків.

Спосіб застосування та дози. Для більшості пацієнтів рекомендована доза становить 50 мг, що застосовується за необхідності, приблизно за годину до сексуальної активності. Препарат можна приймати в межах від 4 годин до 0,5 години перед сексуальною активністю. На основі ефективності та переносимості дозування може бути збільшено до максимальної рекомендованої дози 100 мг або знижено до 25 мг. Максимальна добова доза становить 100 мг на день. При одночасному прийманні їжі ефект Пенігри розвивається повільніше, ніж при прийомі натще. Для розвитку ефекту препарату необхідно сексуальне стимулювання.

Фактори, що збільшують концентрацію силденафілу в плазмі: вік ≥ 65 , печінкова недостатність, ниркова недостатність (кліренс креатиніну ≤ 30 мл/хв, 100%) і одночасне застосування з інгібіторами цитохрому P₄₅₀3A4 (кетоконазол, ітраконазол, еритроміцин, саквінавір). Оскільки збільшення концентрацій в плазмі може як посилювати ефективність, так і збільшувати випадки побічної дії, таким пацієнтам слід застосовувати початкову дозу 25 мг.

Побічна дія. Силденафілу цитрат, звичайно, добре переноситься. У плацебоконтрольованих клінічних дослідженнях відсоток припинення прийому через несприятливу дію силденафілу (2,5%) не дуже відрізнявся від плацебо (2,3%). Випадки несприятливої дії переважно були тимчасовими і за формою були від легких до помірних. Випадки побічної дії спостерігалися менше ніж у 2% пацієнтів, які отримували терапію силденафілом, частіше при збільшенні дози і включали такі: головний біль (11%), гіперемія шкіри (11%), диспепсія (3%), набряки слизової оболонки носа (2,1%), порушення зору, підвищена чутливість до світла (3%), хроматопсія (1,1%), діарея (3%), запаморочення (3%) і висипання (2%). У декотрих пацієнтів через годину після застосування дози 100 мг було виявлено легке та тимчасове порушення сприйняття кольорів (синій/зелений кольори), яке через 2 години після прийому минало. У дослідженнях з гнучкою дозою, розлади травлення (17%) зустрічалися частіше при дозуваннях 100 мг, ніж при нижчих дозуваннях. У постстресраційний період спостерігались нетипові або поодинокі реакції на фоні застосування препарату: з боку імунної системи - реакції гіперчутливості (включаючи шкірні висипання), з боку серцево-судинної системи - тахікардію, артеріальну гіпотензію, синкопе, носові кровотечі; з боку травної системи - блювання, з боку органа зору - біль в очах, почервоніння очей. При дозуваннях, що перевищують межу рекомендованих доз, несприятлива дія була подібна до описаних вище, але спостерігалася частіше. Довготривала ерекція (більше 4 годин) і пріапізм (болісні ерекції тривалістю більше 6 годин) відмічені в поодиноких випадках при прийомі силденафілу.

Протипоказання. Відповідно до відомої дії на основний шлях оксиду азоту /сGMP препарат Пенігра посилює гіпотензивну дію нітратів та амілінітриту, тому його застосування протипоказано тим пацієнтам, які застосовують ці препарати та нітрати органічного походження у будь-якій формі, як регулярно, так і в іншому режимі. Препарат Пенігра також протипоказаний пацієнтам з гіперчутливістю до будь-якого компонента таблеток. Не слід призначати Пенігру пацієнтам, для яких

сексуальна активність є не бажаною (наприклад пацієнтам з тяжкими формами захворювань серцево-судинної системи, такими як нестабільна стенокардія та виражена серцева недостатність).

Передозування. У дослідженнях на здорових волонтерах при разових дозах до 800 мг випадки несприятливої дії були подібні до таких, що спостерігалися при нижчих дозах, але кількість випадків, ступінь їх прояву були більшими. У разі передозування необхідно застосовувати стандартні підтримуючі дії. Нирковий діаліз не прискорює елімінацію препарату, оскільки силденафіл міцно зв'язується з протеїнами плазми і не виводиться із сечею.

Особливості застосування. Існує ризик кардіальних порушень при сексуальній активності для пацієнтів, які раніше мали серцево-судинні захворювання.

Силденафілу цитрат має системні судинорозширюючі властивості, що призводили до тимчасових знижень кров'яного тиску у здорових волонтерів (середнє максимальне зниження 8,4/5,5 мм рт.ст). Незважаючи на те, що звичайно це не є значним наслідком прийому препарату для більшості пацієнтів, слід ретельно зважувати користь/ризик перед призначенням силденафілу цитрату, чи можуть пацієнти із серцево-судинним захворюванням зазнавати впливу несприятливої дії препарату, особливо під час сексуальної активності. Підвищена чутливість до вазодилаторів відмічається у хворих з обструкцією шляху відтоку з лівого шлуночка (стеноз артерії, обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія) та із синдромом системної атрофії з виявленими порушеннями автономного контролю АТ.

Препарат Пенігра повинен з обережністю призначатись таким групам пацієнтів: які перенесли інфаркт міокарда, напад або небезпечну для життя аритмію протягом останніх шести місяців; із залишковою гіпотензією (артеріальний тиск 90/50) або гіпертензією (артеріальний тиск 170/110); із серцевою недостатністю або із захворюванням коронарних артерій, що спричиняють нестабільну стенокардію, тому що випробувань, які підтверджують безпеку такого застосування, не проводилось.

Препарат необхідно з обережністю призначати пацієнтам з анатомічними деформаціями статевого члена (наприклад з ангуляцією, кавернозним фіброзом, хворобою Пейроні) або пацієнтам з хворобами, що можуть призвести до розвитку пріапізму (серпоподібно-клітинна анемія, множинна анемія або лейкоз).

Довготривала ерекція (більше 4 годин) і пріапізм (болісні ерекції тривалістю більше 6 годин) відмічались нечасто при прийомі силденафілу. У разі ерекції, яка триває більше 4 годин, пацієнту слід негайно звернутися за медичною допомогою. Якщо не почати лікування пріапізму одразу, це може призвести до ушкодження тканини статевого члена і довготривалої втрати потенції.

З обережністю слід застосовувати Пенігру хворим на пігментний ретиніт з генетично зумовленим дефектом ФДЕ-сітківки. Безпека силденафілу цитрату не встановлена для пацієнтів з порушеннями, що, можливо, виявляються кровотечами, та для хворих на пептичну виразку у фазі загострення.

Безпека і ефективність комбінацій силденафілу цитрату з іншими видами терапії еректильної дисфункції не вивчалися. Тому застосування таких комбінацій не рекомендовано.

Препарат Пенігра не призначений для дітей та жінок.

Оскільки у деяких пацієнтів, які приймали препарат Пенігра, спостерігалось тимчасове порушення зору і запаморочення, особливо при дозуванні 100 мг, пацієнти повинні знати власну реакцію на прийом Пенігри, перед тим, як керувати автомобілем або механізмами, і проконсультуватися з лікарем щодо можливості застосування цього препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Якщо силденафіл застосовується одночасно зі специфічними інгібіторами СYP3A4, такими як кетоконазол, еритроміцин або ітраконазол, і з неспецифічними інгібіторами СYP, такими як циметидин, відбувається зміна його фармакокінетичних параметрів (зниження кліренсу). Можна очікувати, що одночасне застосування з індукторами СYP3A4, такими як рифампіцин, знижуватиме концентрації силденафілу в плазмі. Також максимальна концентрація силденафілу в плазмі крові підвищується при одночасному прийомі із саквінавіром, який є інгібітором СYP3A4. Не рекомендовано призначати силденафіл одночасно з ритонавіром, який є

інгібітором P450 та призводить до зміни фармакокінетичних показників силденафілу. Грейпфрутовий сік, який є слабким інгібітором CYP3A4, може незначно підвищити концентрацію силденафілу у плазмі крові. Разові дози антацидних засобів (гідроксиду магнію/гідроксиду алюмінію) не впливають на біодоступність силденафілу. Жодних суттєвих взаємодій не спостерігалось з толбутамідом або варфарином. Силденафіл у дозі 50 мг не збільшує час кровотечі при застосуванні разом з ацетилсаліциловою кислотою у дозі 150 мг. Силденафілу цитрат не посилює гіпотензивну дію алкоголю у здорових волонтерів. Можливо зниження АТ при одночасному прийомі силденафілу в дозі 100 мг з амлодипіном на 8 і 7 мм рт.ст. систолічне та діастолічне відповідно. АТ може знижуватись при одночасному застосуванні силденафілу в дозі 25 мг з блокатором α -адренорецепторів доксазозином у дозі 4 мг у хворих з доброякісною гіперплазією передміхурової залози. Протягом 4 годин після прийому препаратів спостерігалися нечасті випадки постуральної гіпотензії.

Умови та термін зберігання. Зберігати при температурі до 25 С, у захищеному від світла, недоступному для дітей місці.

Термін придатності. ПЕНІГРА ПО 100 мг: 3 роки; ПЕНІГРА ПО 50 мг: 3 роки.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. Коробка з картону на 1 blister по 1 або 4 таблетки по 50 мг або 100 мг. Кожний blister – в окремій коробці з картону.

Виробник. Каділа Хелткер Лтд.

Адреса. Sarkhej-Bavla N.H. No.8A, Moraiya, Tal. Sanand, Dist: Ahmedabad 382210, India.
Juddi Kalan, Baddi Dist. Solan H.P.-174101, India.