

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
КОНЕГРА
(KONEGRA)

Загальна характеристика:

міжнародна та хімічна назви: sildenafil; цитрат 1-[[3-(6,7-дигідро-1-метил-7-оксо-3-пропіл-1H-піразоло[4,3- α]піримідин-5-іл)4-етоксифеніл]сульфоніл]піперазину;

основні фізико-хімічні властивості: таблетки рожевого кольору, круглої форми, двоопуклі, вкриті оболонкою;

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

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кальцію гідрофосфат, натрію кроскармелоза, лактоза, полівінілпіролідон, кальцію гідрогенфосфат, тальк очищений, магнію стеарат, титану діоксид (E171), гідроксипропілметилцелюлоза, макрогол 400, барвник Пончо 4R (E124).

Форма випуску. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються при порушенні ерекції.

Код АТС G04B E03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Конегра – пероральний препарат для лікування порушень ерекції. Відновлює порушену здатність до ерекції й забезпечує природну відповідь на сексуальне збудження. Фізіологічний механізм ерекції статевого члена полягає у вивільненні оксиду азоту (NO) у кавернозному тілі при сексуальній стимуляції. Оксид азоту активує фермент гуанілатциклазу, що призводить до підвищення рівня цГМФ, розслаблення гладких м'язів кавернозного тіла й посилення кровотоку у статевому члені. Силденафіл є потужним і селективним інгібітором цГМФ-специфічної фосфодіестерази типу 5 (ФДЕ), яка забезпечує розпад цГМФ у кавернозному тілі. Силденафіл не чинить прямої розслаблюючої дії на ізольоване кавернозне тіло, однак посилює релаксуючу дію NO у тканині кавернозного тіла. При активації шляху NO/цГМФ, що спостерігається при сексуальному збудженні, пригнічення ФДЕ під впливом силденафілу призводить до підвищення рівня цГМФ у кавернозному тілі. Через це для досягнення сприятливого фармакологічного ефекту Конегри необхідна адекватна сексуальна стимуляція.

При одноразовому прийомі Конегри внутрішньо у дозі до 100 мг препарат не має клінічно значущих змін ЕКГ. Зниження артеріального тиску пояснюється вазодилатуючим ефектом силденафілу за рахунок підвищення рівня цГМФ у гладких м'язах судин.

Конегра не впливає на гостроту зору й контрастність сприйняття.

Фармакокінетика. Препарат швидко всмоктується після прийому внутрішньо. Концентрація препарату в плазмі крові після перорального прийому натщесерце досягає максимального значення протягом 30 - 120 хв (в середньому 60 хв). Абсолютна біодоступність при прийомі внутрішньо становить в середньому 41% (25 - 63%). Фармакокінетика Конегри при прийомі внутрішньо у рекомендованих дозах (25 - 100 мг) лінійна. При прийомі Конегри разом з жирною їжею швидкість всмоктування знижується, період досягнення максимальної концентрації збільшується на 60 хв, а максимальна концентрація у плазмі крові знижується в середньому на 29%. Об'єм розподілу силденафілу у рівноважному стані становить у середньому 105 л/кг. Силденафіл та його основний циркулюючий М-десметиловий метаболіт приблизно на 96% зв'язується з білками плазми крові. Зв'язування з білками не залежить від концентрації препарату. Менше 0,0002% (у середньому 188 нг) дози виявляється у спермі через 90 хв після прийому. Одноразовий прийом Конегри внутрішньо у дозі 100 мг не супроводжується зміною рухливості або морфології сперматозоїдів.

Силденафіл метаболізується переважно під впливом CYP3A4 (основний шлях) та CYP2C9

(неосновний шлях) мікосомальних ізоферментів печінки. Основний циркулюючий метаболіт утворюється внаслідок N-десметилування силденафілу. За селективністю дії на ФДЕ метаболіт можна порівняти з силденафілом, а його активність щодо ФДЕ становить приблизно 50% активності самого препарату. Концентрація метаболіту в плазмі крові становить майже 40% від такої у силденафілу. N-десметилметаболіт піддається подальшому метаболізму; термінальний період його напіввиведення – приблизно 4 год. Загальний кліренс силденафілу з організму дорівнює 41 л/год, а термінальний період напіввиведення – 3 - 5 год. Після прийому внутрішньо або внутрішньовенного введення силденафіл виводиться у вигляді метаболітів переважно з калом (десь 80% введеної дози) і меншою мірою з сечею (майже 13% введеної дози).

У здорових чоловіків віком 65 років і старше кліренс силденафілу знижений, а концентрація вільної лікарської речовини у плазмі крові приблизно на 40% перевищує рівень його у здорових молодих чоловіків (18 - 45 років). Однак вік не впливає на частоту негативних побічних ефектів.

При легкій (кліренс креатиніну – 50 - 80 мл/хв) та помірній (кліренс креатиніну – 30 - 49 мл/хв) нирковій недостатності фармакокінетика силденафілу після одноразового прийому внутрішньо у дозі 50 мг не змінюється. При тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) кліренс силденафілу знижений, що призводить до збільшення AUC (100%) та максимальної концентрації (88%) у плазмі крові порівняно з такими у здорових чоловіків.

Показання для застосування. Порушення ерекції.

Спосіб застосування та дози. Таблетки призначені для перорального прийому.

Застосування дорослими. Рекомендована доза для дорослих становить 50 мг, дозу приймають за необхідності, приблизно за годину до статевого акту. Враховуючи ефективність і переносимість, дозу можна збільшити до 100 мг або зменшити до 25 мг. Максимальна рекомендована доза становить 100 мг. Максимальна рекомендована частота застосування – 1 раз на добу. При прийомі з їжею активність Конегри може виявлятися пізніше, ніж при застосуванні натщесерце.

Застосування пацієнтами з порушеннями функції нирок. Пацієнтам з нирковою недостатністю легкого та середнього ступеня тяжкості (кліренс креатиніну становить 30 - 80 мл/хв) режим дозування не змінюється. 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 порушеннями функції печінки. Оскільки у пацієнтів з печінковою недостатністю кліренс силденафілу знижений, наприклад, при цирозі, застосування препарату потрібно починати з дози 25 мг.

Застосування для пацієнтів, які використовують інші види лікування. Враховуючи ступінь взаємодії у пацієнтів, які отримують супутню терапію ритонавіром, рекомендується не перевищувати максимальну одноразову дозу 25 мг силденафілу протягом 48 год. Стартова доза 25 мг повинна рекомендуватися пацієнтам, котрі одержують супутнє лікування інгібіторами СYP3A4 (наприклад, еритроміцин, саквінавір, кетоконазол, ітраконазол).

З метою зменшення ризику розвитку постуральної гіпотензії слід досягти стабілізації стану пацієнтів на тлі терапії альфа-блокаторами до застосування препарату. Крім того, слід розпочати призначення препарату з найменших доз.

За необхідності приймання силденафілу в дозі 25 мг необхідно застосовувати препарат у відповідній дозі.

Застосування дітьми. Конегра не показана для застосування особами молодше 18 років.

Застосування пацієнтами літнього віку. Для пацієнтів літнього віку зміна дозування не потрібна.

Побічна дія. Препарат переноситься добре. Найвірогіднішими побічними ефектами є головний біль, припливи крові, запаморочення, диспепсичні реакції, закладеність носа, мінущі порушення зору (головним чином, зміни кольоросприйняття об'єктів, а також посилення сприйняття світла й затуманення зору); при застосуванні препарату у дозах, що перевищували рекомендовані, небажані

явища були подібними до зазначених вище, однак реєструвалися частіше. Відзначені міалгія та випадки пріапізму.

Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату; одночасне застосування донаторів NO або нітратів у будь-яких формах; дитячий вік до 18 років.

Передозування. У дослідженнях на здорових добровольцях при разовому прийомі препарату у дозах до 800 мг небажані ефекти були подібними до тих, які спостерігались при нижчих дозах Конегри, але частота їх виникнення та ступінь тяжкості зростали.

У разі передозування, за необхідності, застосовують симптоматичну терапію. Слід відмітити, що діаліз не може прискорити виведення препарату, тому що силденафіл міцно зв'язаний з білками плазми і не виводиться з сечею.

Особливості застосування. Для діагностики порушень ерекції, визначення їх можливих причин та вибору адекватного лікування необхідно зібрати повний медичний анамнез та провести ретельне фізичне обстеження пацієнта. Сексуальна активність становить певний ризик за наявності захворювань серцево-судинної системи. Через це перед початком лікування з приводу порушень ерекції необхідне кардіологічне обстеження хворого. Після широкого впровадження препарату в практику надійшли повідомлення про серйозні порушення з боку серцево-судинної системи, які включали стенокардію, інфаркт міокарда, раптову коронарну смерть, шлуночкові аритмії, геморагічний інсульт, минаючі ішемію, артеріальну гіпер- або гіпотензію. Вказані випадки переважно розвивалися під час або відразу після сексуальної активності. У більшості пацієнтів, але не у всіх, були наявні фактори ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи.

Препарати, призначені для лікування порушення ерекції, з обережністю застосовують для хворих з анатомічною деформацією статевого члена, наприклад, при ангуляції, кавернозному фіброзі (хвороба Пейроні) та для осіб із захворюваннями, що сприяють розвитку пріапізму (серпоподібно-клітинна анемія, множинна мієлома або лейкоз).

Відомостей про безпечність застосування Конегри при пептичній виразці та геморагічному діатезі не існує, через що препарат хворим з такою патологією призначають з обережністю.

У невеликої кількості хворих зі спадковим пігментним ретинітом відзначені спадкові порушення фосфодіестераз сітківки. Відомостей про безпеку застосування Конегри у хворих з пігментним ретинітом відсутні, тому для них слід з обережністю застосовувати препарат.

Препарати, призначені для лікування порушень ерекції, не слід призначати чоловікам, для яких сексуальна активність не бажана.

Оскільки під час застосування Конегри можуть спостерігатися запаморочення та порушення зору, не слід керувати транспортом або працювати зі складними механізмами до з'ясування індивідуальної реакції на препарат.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Безпечність та ефективність застосування препарату у комбінації з іншими засобами, призначеними для лікування порушень ерекції, не вивчалися, тому подібні комбінації застосовувати не рекомендується.

Одночасне призначення силденафілу та ритонавіру, високоспецифічного інгібітора P₄₅₀, не рекомендуються. Одночасний прийом інгібітора протеаз ВІІ ритонавіру на стадії рівноважної концентрації (500 мг 2 рази на добу) з силденафілом (100 мг одноразово) призводить до підвищення (у 4 рази) максимальної концентрації силденафілу у плазмі крові та 1 000% (в 11 разів) збільшення AUC силденафілу.

Циметидин у дозі 800 мг, що є неспецифічним інгібітором CYP3A4, при одночасному прийомі з Конегрою, спричиняє підвищення концентрації силденафілу у плазмі крові на 56%. Кліренс силденафілу при одночасному застосуванні інгібіторів CYP3A4 (таких як кетоконазол, еритроміцин, циметидин) знижується, однак частота побічних ефектів у цих пацієнтів не зростає.

Одноразовий прийом антациду (магнію/алюмінію гідроксиду) не впливав на біодоступність Конегри.

Інгібітори СYP2C9 (толбутамід, варфарин), СYP2D6 (селективні інгібітори зворотного нейронального захоплення серотоніну, трициклічні антидепресанти), тіазиди й тіазидоподібні діуретики, петльові та калійзберігаючі діуретики, інгібітори АПФ, антагоністи кальцію, блокатори β-адренорецепторів та індуктори метаболізму СYP450 (рифампіцин, барбітурати) не чинять вплив на фармакокінетику силденафілу. При застосуванні силденафілу у рекомендованих дозах його максимальна концентрація в плазмі крові становить близько 1 мкмоль, тому малоймовірно, що Конегра здатна впливати на кліренс субстратів цих ізоферментів.

Ознак істотної взаємодії з толбутамідом у дозі 250 мг або варфарином у дозі 40 мг, які метаболізують СYP2C9, не виявлено.

Конегра (50 мг) не посилює гіпотензивної дії алкоголю у здорових чоловіків при максимальному рівні алкоголю в середньому 80 мг/дл. У хворих на артеріальну гіпертензію ознак взаємодії Конегри (100 мг) з амлодипіном не виявлено. Середнє додаткове зниження артеріального тиску у положенні лежачи (систоличного – на 8 мм рт. ст., діастолічного – на 7 мм рт. ст.) наближається до такого при прийомі лише Конегри здоровими чоловіками. Відмінності у характері побічних ефектів у хворих, які приймають Конегру разом з антигіпертензивними препаратами та без них відсутні.

Умови та термін зберігання. Зберігати в недоступному для дітей, сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С. Термін придатності – 2 роки.

Умови відпуску. За рецептом.

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

Таблетки по 100 мг: по 1 або по 4 таблетки в блістері, кожний блістер у картонній коробці.

Виробник. ФДС ЛІМІТЕД.

Адреса. В-8, M.I.D.C. Industrial Estate, Waluj, District Aurangabad, 431136, Індія.