

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування
КАМАГРА
(KAMAGRA)

Склад:

діюча речовина: sildenafil;

1 таблетка містить силденафілу цитрату у перерахуванні на силденафіл 50 мг або 100 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат, натрію крохмальгліколят, повідон, тальк, покриття Instacoat Sol IC-S-3788 (зелений): тальк, гіпромелоза, полі- етиленгліколь, титану діоксид (E 171), хіноліновий жовтий (E 104), діамантовий синій (E 133).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група.

Засоби, що застосовуються при порушенні ерекції. 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.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої або будь-якої допоміжної речовини.

Завдяки впливу на обмін оксиду азоту/цГМФ силденафіл посилює гіпотензивну дію нітратів при їх одноразовому або тривалому застосуванні, тому його спільне призначення з донорами оксиду азоту, органічними нітратами або органічними нітридами у будь-якій формі постійно або періодично протипоказане.

Препарати для лікування порушень ерекції, в тому числі силденафіл, не повинні застосовувати пацієнтами, для яких сексуальна активність не бажана (наприклад, пацієнти з важкими формами серцево-судинних захворювань, такими як нестабільна стенокардія або тяжка серцева недостатність). Прийом Камагри протипоказаний пацієнтам, які втратили зір на одному оці через неартеріальну передню ішемічну оптичну нейропатію, незалежно від того, чи сталося це через попередній прийом інгібітору PDE5.

Прийом силденафілу протипоказаний пацієнтам, у яких безпека застосування даного препарату не вивчалася: пацієнтам із важкими порушеннями функції печінки, з артеріальною гіпотензією (артеріальний тиск < 90/50 мм рт. ст.), з нещодавно перенесеним інсультом або інфарктом міокарда та відомими спадковими дегенеративними захворюваннями сітківки, такими як пігментний ретиніт (менша частина таких пацієнтів має генетичне захворювання фосфодіестераз сітківки).

Спосіб застосування та дози.

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

Застосування дорослим. Рекомендована доза для дорослих становить 50 мг, яку приймають за необхідності приблизно за 1 годину до сексуальних дій. Враховуючи ефективність і переносимість, дозу можна збільшити до 100 мг або зменшити до 25 мг. Максимальна рекомендована доза становить 100 мг. Максимальна рекомендована частота прийому – 1 раз на добу. Активність Камагри може виявлятися через більший термін при прийомі з їжею, порівняно з прийомом 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 у пацієнтів, які використовують інші види лікування. Враховуючи ступінь взаємодії у пацієнтів, котрі отримують супутню терапію ритонавіром, рекомендується не перевищувати максимальну одноразову дозу 25 мг силденафілу протягом 48 годин. Початкова доза 25 мг повинна рекомендуватися пацієнтам, які отримують супутнє лікування інгібіторами СУРЗА4 (наприклад, еритроміцин, саквінавір, кетоконазол, ітраконазол).

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

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

За необхідності застосування дози препарату менше 50 мг призначають силденафіл у відповідній лікарській формі та дозі.

Побічні реакції.

Побічні явища були транзиторними, легкими та помірними. Під час досліджень частота і тяжкість зростали при збільшенні дози.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, атаксія, невралгія, нейропатія, парестезія, тремор, запаморочення, порушення сну, безсоння, зниження рефлексів, підвищення чутливості, гіпестезія, дисфазія, астенія.

З боку серцево-судинної системи: стенокардія, атріовентрикулярна блокада, синкопе, тахікардія, відчуття серцебиття, артеріальна гіпотензія, постуральна гіпотензія, ішемія міокарда, тромбоз церебральних судин, серцева недостатність, порушення електрокардіограми.

З боку травного тракту: диспепсія, блювання, глосит, коліт, гастрит, гастроентероколіт, езофагіт, стоматит, діарея, сухість у роті, гінгівіт, порушення функції печінки, гемороїдальна кровотеча.

З боку дихальної системи: ларингіт, фарингіт, синусит, бронхіт, продуктивний кашель, біль у грудній клітці, риніт.

З боку кістково-м'язової системи: артрити, артрози, міалгія, розрив сухожилля, тендосиновіїти, синовіїти, біль у кістках, міастенія.

З боку системи крові: анемія, лейкопенія, носові кровотечі.

З боку порушення обміну: порушення обміну вуглеводів, гіперглікемія, гіпоглікемія, гіперурикемія.

З боку органа зору: затуманення зору, підвищена чутливість до світла, хроматопсія, мідріаз, кон'юнктивіти, біль в очах, відчуття сухості в очах.

З боку імунної системи: алергічні реакції – анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк, шкірні висипання (кропив'янка, дерматит, ексfolіативний епідермальний некроз); гарячка.

З боку репродуктивної системи: пролонгована ерекція та/або пріапізм.

З боку сечовидільної системи: інфекція сечовивідних шляхів; цистит, ніктурія, частішання сечовиділення, затримка сечі.

Передозування.

У дослідженнях на здорових добровольцях при одноразовому прийомі препарату у дозах до 800 мг негативні явища були подібними до таких при прийомі Камагри у найнижчих дозах, але зустрічалися частіше. У разі передозування проводять стандартне симптоматичне лікування. Застосування діалізу не збільшує кліренс силденафілу, оскільки останній активно зв'язується з білками плазми і не виводиться з сечею.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат не застосовують жінкам.

Діти.

Не застосовують дітям віком до 18 років.

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 застосування препарату в практиці 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 у хворих з анатомічною деформацією статевого члена, наприклад, при ангуляції, кавернозному фіброзі (хвороба Пейроні) та в осіб із захворюваннями, що сприяють розвитку пріапізму (серпоподібноклітинна анемія, множинна мієлома або лейкоз). Відомостей про безпеку застосування Камагри при пептичній виразці та геморагічному діатезі не існує, тому хворим з такою патологією препарат призначають з обережністю.

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

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

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Оскільки під час клінічних випробувань силденафілу спостерігалися запаморочення та порушення зору, не слід керувати транспортом та працювати з потенційно небезпечними механізмами до з'ясування індивідуальної реакції на препарат.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Застосування пацієнтами, які отримують інші ліки.

За винятком ритонавіру, одночасне призначення якого із силденафілом не рекомендується, для хворих, які приймають супутнє лікування інгібіторами СYP3A4, передбачається початкова доза силденафілу 25 мг.

Вплив інших препаратів на силденафіл. Дослідження *in vitro*: метаболізм силденафілу опосередковується, головним чином, цитохромом P₄₅₀ (СYP), а саме: його ізоформами 3A4 (основний шлях) та 2C9 (другорядний шлях). Отже, інгібітори цих ізоферментів можуть зменшити виведення силденафілу.

Дослідження *in vivo*: фармакокінетичний аналіз результатів клінічного дослідження в окремих групах пацієнтів продемонстрував зменшення кліренсу силденафілу при одночасному застосуванні його з інгібіторами СYP 3A4 (такими як кетоконазол, еритроміцин, циметидин).

Циметидин (800 мг), неспецифічний інгібітор СYP, при супутньому прийомі у здорових добровольців спричиняє збільшення концентрації силденафілу в плазмі на 56 %. Хоча частота небажаних явищ при одночасному прийомі з інгібіторами СYP 3A4 у цих пацієнтів не зростала, початкова доза силденафілу повинна становити 25 мг.

При застосуванні разової дози 100 мг Камагри з еритроміцином, специфічним інгібітором СYP 3A4 (500 мг двічі на добу, 5 днів), системна доза силденафілу (AUC) збільшувалася на 182 %. Одночасний прийом інгібітору ВІЛ-протеази саквінавіру (1200 мг тричі на добу), який також є інгібітором СYP 3A4,

призводив до збільшення максимальної концентрації (C_{\max}) силденафілу на 140 %, AUC – на 210 %.

Камагра не впливала на фармакокінетику сиквінавіру. Сильні інгібітори CYP 3A4, такі як кетоконазол та ітраконазол, можуть виявляти виразніші ефекти. Одночасний прийом інгібітору ВІЛ-протеази ритонавіру, який є високоспецифічним інгібітором P₄₅₀, на стадії рівноважних концентрацій (500 мг двічі на добу) із силденафілом (100 мг одноразово) призводить до 300 % збільшення (у 4 рази) максимальної концентрації силденафілу і 1000 % збільшення (в 11 разів) AUC силденафілу у плазмі крові. Через 24 години концентрації силденафілу в плазмі були приблизно 200 нг/мл, у той час як при застосуванні силденафілу окремо ці концентрації становили 5 нг/мл. Це пов'язано з ритонавірумовленими ефектами на ізоферменти P₄₅₀.

Силденафіл не впливає на фармакокінетику ритонавіру. Базуючись на цих результатах, одночасне призначення силденафілу та ритонавіру не рекомендується, і в жодному разі доза силденафілу не повинна перевищувати 25 мг протягом 48 годин.

Грейпфрутовий сік, який є слабким інгібітором CYP 3A4, впливає на метаболізм у стінці кишечника та може призвести до невеликого підвищення рівня силденафілу в плазмі. Разовий прийом антациду (гідроксид магнію/гідроксид алюмінію) не впливав на біодоступність силденафілу.

Специфічні дослідження щодо вивчення взаємодії між усіма медичними препаратами не проводились. За даними фармакокінетичного аналізу окремих груп пацієнтів, інгібітори CYP2C9 (такі як толбутамід, варфарин), інгібітори CYP2D6 (такі як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, трициклічні антидепресанти), тiazид і споріднені діуретики, петльові та калійзберігаючі діуретики, інгібітори АПФ, блокатори кальцієвих каналів, антагоністи бета-адренорецепторів або стимулятори метаболізму CYP450 (такі як рифампіцин, барбітурати) не впливали на фармакокінетику силденафілу.

У здорових добровольців не доведений вплив азитроміцину (500 мг на добу протягом 3 днів) на AUC, C_{\max} , T_{\max} , швидкість виведення та період напівжиття силденафілу або його основних метаболітів. Безпека й ефективність комбінації силденафілу з іншими засобами, призначеними для лікування порушень ерекції, не вивчались. Отже, призначення таких комбінацій не рекомендується. Одночасне призначення силденафілу та ритонавіру не рекомендується.

Дослідження *in vitro* на тромбоцитах людини свідчать, що силденафіл підсилює антиагрегантні властивості нітропрусида натрію. Інформація щодо безпеки застосування препарату Камагра пацієнтами із захворюваннями, що супроводжуються кровотечею, або з активними виразками органів травлення, відсутня. Тому призначення силденафілу таким хворим можливе лише після ретельної оцінки ризику та користі.

Вплив Камагри на інші препарати. Дослідження *in vitro*: силденафіл є слабким інгібітором ізоформ цитохрому P₄₅₀, а саме: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 та 3A4 ($IC_{50} > 150$ мМ). При застосуванні його в рекомендованих дозах C_{\max} силденафілу в плазмі досягає приблизно 1 мМ, отже малоімовірно, що Камагра здатна змінити виведення субстратів цих ізоферментів.

Дослідження *in vivo*: ознак суттєвої взаємодії силденафілу (50 мг) з толбутамідом (250 мг) або варфарином (40 мг), кожен з яких метаболізується CYP2C9, не виявлено.

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

Силденафіл (50 мг) не підсилював гіпотензивного ефекту алкоголю у здорових добровольців, які мали максимальний рівень алкоголю в крові 0,08 % (80 мг/дл).

Не помічено взаємодії силденафілу (100 мг) та амлодипіну у хворих на артеріальну гіпертензію. Середнє додаткове зниження артеріального тиску було 8 mmHg систолічного та 7 mmHg - діастолічного.

Силденафіл (100 мг) не змінює рівноважну фармакокінетику інгібіторів ВІЛ-протеаз, саквінавіру та ритонавіру, які є інгібіторами CYP3A4.

Завдяки відомим ефектам на шляху обміну оксиду азоту/цГМФ силденафіл підсилює гіпотензивний ефект нітратів. Отже, застосування силденафілу у поєднанні з нітратами або донорами оксиду азоту в будь-яких формах протипоказано.

Коли α -блокатор доксазозин (4 мг) і силденафіл (25 мг) застосовувались одночасно хворим на доброякісну гіперплазію простати, простежувалося додаткове зменшення артеріального тиску на 7

mmHg систолічного та 7 mmHg – діастолічного. Протягом перших 4 годин після спільного прийому вищезазначених препаратів відмічалися нечасті випадки постуральної гіпотензії.

Одночасний прийом Камагри і α -блокаторів може спричинити симптоматичну гіпотензію у деяких пацієнтів.

Аналіз безпеки показав відсутність різниці в профілі побічних реакцій у пацієнтів, які приймають силденафіл окремо та з антигіпертензивними препаратами.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Камагра – пероральний препарат, що застосовується для лікування порушень ерекції у чоловіків. Препарат являє собою цитратну сіль силденафілу, селективний інгібітор циклічної гуанозинмонофосфат(цГМФ)специфічної фосфодіестерази типу 5 (ФДЕ5).

Камагра не має безпосереднього релаксуючого ефекту на ізольовані кавернозні тіла людини, але значно підвищує релаксуючий ефект закису азоту (NO) шляхом пригнічення ФДЕ5, яка відповідальна за розщеплення цГМФ у кавернозних тілах. При активації метаболічного шляху NO/цГМФ, що відбувається при сексуальній стимуляції, пригнічення ФДЕ5 силденафілом призводить до підвищення концентрації цГМФ у кавернозних тілах. Отже, для того, щоб Камагра чинила свою позитивну фармакологічну дію, необхідне сексуальне збудження.

Дослідження *in vitro* продемонстрували, що силденафіл є селективним відносно ФДЕ5. Його вплив на ФДЕ5 сильніший, ніж вплив інших відомих фосфодіестераз (у 10 разів сильніший, ніж ФДЕ6, у 80 разів – ніж ФДЕ1, у 700 разів – ніж ФДЕ2, ФДЕ3, ФДЕ4, ФДЕ7 – ФДЕ11). Зокрема силденафіл має у 400 разів кращу селективність відносно ФДЕ5, ніж ФДЕ3, цГМФспецифічної ізоформи фосфодіестерази, яка бере участь у процесах регуляції серцевих скорочень.

У здорових добровольців при разовому прийомі 100 мг силденафілу препарат не спричиняв клінічно суттєвих змін ЕКГ. Застосування силденафілу призводило до легкого або помірного зниження артеріального тиску, яке у більшості випадків не впливало на клінічний ефект. Середнє максимальне зниження систолічного артеріального тиску у положенні на спині після прийому перорально 100 мг препарату становило 8,4 мм рт. ст. Відповідна зміна діастолічного артеріального тиску у положенні на спині становила 5,5 мм рт. ст. Такі зниження артеріального тиску пояснюються судинорозширювальним ефектом силденафілу, який, можливо, зумовлюється підвищеними концентраціями цГМФ у гладких м'язах судин. Більше, ніж звичайно, артеріальний тиск знижувався у пацієнтів, які одночасно приймали нітрати.

Всмоктування. Силденафіл швидко всмоктується після прийому внутрішньо з абсолютною біодоступністю приблизно 40 % (25 - 63 %). Силденафіл пригнічує ФДЕ5 фермент *in vitro* до 50 % при концентрації 3,5 нМ. Середня концентрація в плазмі після застосування силденафілу у дозі 100 мг – майже 18 ng/mL або 38 нМ. Максимальні концентрації, які спостерігались у плазмі, реєструвались через 30 - 120 хв (у середньому 60 хв) після перорального прийому натщесерце. У випадках, коли препарат приймають разом із дуже жирною їжею, швидкість всмоктування зменшується і затримка максимального часу дорівнює, в середньому, 60 хв, а зменшення максимальної концентрації – в середньому 29 %.

Розподіл. Середній об'єм розподілу силденафілу у рівноважному стані (V_{ss}) дорівнює 105 л, що свідчить про його проникнення у тканини. Як силденафіл, так і його головний циркулюючий N-дисметиловий метаболіт приблизно на 96 % зв'язаний з білками плазми. Зв'язування з білками не залежить від загальних концентрацій препарату.

У здорових добровольців, які отримували силденафіл (один раз у дозі 100 мг), через 90 хв після прийому препарату в еякуляті було зареєстровано менше 0,0002 % речовини (у середньому 188 нг) від прийнятої дози.

Метаболізм. Силденафіл метаболізується, головним чином, ізоферментами печінки, локалізованими в мікросомах, CYP3A4 (головний шлях) та CYP2C9 (другорядний шлях). Головний циркулюючий метаболіт утворюється внаслідок N-диметиляції силденафілу. Цей метаболіт характеризується селективністю до ФДЕ5, подібною до силденафілу, але його активність відносно ФДЕ5 *in vitro* становить приблизно 50 % від селективності вихідного препарату. Концентрації цього метаболіту в

плазмі становлять приблизно 40 % від відповідних концентрацій силденафілу. N-дисметиловий метаболіт метаболізується і далі, його кінцевий час напіввиведення дорівнює приблизно 4 години.

Виведення. Загальний кліренс силденафілу становить 41 л/год з кінцевим терміном напіввиведення 3 - 5 годин. При пероральному застосуванні силденафіл екскретується у вигляді метаболітів, головним чином з фекаліями (приблизно 80 % прийнятої дози) і меншою мірою – з сечею (приблизно 13 % прийнятої дози).

Фармакокінетика у пацієнтів спеціальних груп.

Пацієнти літнього віку. Здорові добровольці літнього віку (старше 65 років) мали знижені показники кліренсу силденафілу, а концентрації силденафілу та його N-дисметилового метаболіту були приблизно на 40 % більші, ніж у здорових молодих добровольців віком 18 - 45 років. Аналіз великої кількості досліджень показав, що вік не має клінічно важливого значення для частоти побічних явищ.

Пацієнти з недостатністю функції нирок. У добровольців з легкою та помірною (кліренс креатиніну дорівнює 30 - 80 мл/хв) недостатністю функції нирок фармакокінетика силденафілу не змінювалася після прийому внутрішньо разової дози препарату 50 мг. У добровольців з тяжкою недостатністю функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) кліренс силденафілу знижувався, що призводило до збільшення AUC (100 %) та C_{max} (88 %), порівняно з добровольцями такого ж віку, які не мали порушень функції нирок.

Пацієнти з недостатністю функції печінки. У добровольців з легким та помірним цирозом печінки (Чайлд-П'юд А і В) кліренс силденафілу зменшувався, що було причиною збільшення AUC (84 %) та максимальної концентрації (47 %), порівняно із здоровими добровольцями такого ж віку. Фармакокінетика силденафілу у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки не вивчалась.

Дані доклінічних досліджень, що базувались на загальноприйнятих дослідженнях безпеки, токсичності доз, що повторюються, генотоксичності, канцерогенності та токсичного впливу на репродукцію, не показали особливого ризику для людини.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: ромбовидної форми таблетки, вкриті оболонкою, зеленого кольору, з тисненням «ар» з одного боку та «KGR 50» – з іншого.

ромбовидної форми таблетки, вкриті оболонкою, зеленого кольору, з тисненням «ар» з одного боку та «KGR 100» – з іншого.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 1 або 4 таблетки у блістері; по 1 блістеру в картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Аджанта Фарма Лімітед.

Місцезнаходження. Б-4/5/6, М.І.Д.С. Ерія, Пайтхан-431 128, Діст. Аурангабад, Індія.