

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
КАМАГРА ЖЕЛЕ
(KAMAGRA JELLY)

Склад:

діюча речовина: 5 г гелю містять силденафілу 50 мг або 100 мг (у вигляді силденафілуцитрату);

допоміжні речовини: цукроза, натрію метилпарагідроксибензоат (Е 219), натрію пропілпарагідроксибензоат (Е 217), ацесульфамкалію, натрію хлорид, пропіленгліколь, сорбіт (Е 420), натрію карбоксиметилцелюлоза, кислота лимонна, барвник хіноліновий жовтий (Е 104), ароматизатор ананасовий, вода очищена.

Лікарська форма. Гель для перорального застосування.

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 ефективною дії силденафілу потрібне сексуальне збудження.

Протипоказання.

Застосування силденафілу протипоказане пацієнтам з відомою підвищеною чутливістю до діючої або будь-якої допоміжної речовини.

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

Препарати для лікування порушень ерекції, в тому числі силденафіл, не слід застосовувати пацієнтам, для яких сексуальна активність небажана (наприклад, пацієнти з тяжкими формами серцево-судинних захворювань, такими як нестабільна стенокардія або тяжка серцева недостатність).

Прийом силденафілу протипоказаний пацієнтам, які втратили зір на одному оці через неартеріальну передню ішемічну оптичну нейропатію, незалежно від того, чи сталося це через попередній прийом інгібітору ФДЕ5 або ні.

Безпека силденафілу не вивчалася у таких підгрупах пацієнтів, тому цим пацієнтам застосування препарату протипоказане: пацієнти з тяжкими 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.

Камагра желе призначений для перорального прийому. Для реалізації ефекту силденафілу необхідне статеве збудження.

Застосування дорослими. 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. Максимальна рекомендована доза становить 100 мг. Максимальна рекомендована частота прийому - один раз на добу. Активність силденафілу може виявлятися через більший термін при прийомі з їжею, порівняно з прийомом натщесерце.

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

Побічні реакції.

Побічні явища були транзиторними, легкими та помірними. Під час досліджень частота і тяжкість зростали при збільшенні дози. Природа побічних ефектів у дослідженнях з варіабельною дозою, що більшою мірою відображає рекомендований режим дозування, була подібною до досліджень фіксованою дозою.

Найчастішими побічними ефектами були головний біль і припливи.

Дуже часті побічні прояви – частота понад 1/10

З боку нервової системи – головний біль.

З боку серцево-судинної системи – вазодилатація (припливи).

Часті – частота 1/100-1/10:

З боку нервової системи – запаморочення.

З боку зору – аномальний зір (затуманення зору, підвищена чутливість до світла) хроматопсія (помірного ступеня, транзиторна, головним чином кольоровий зір).

З боку серцево-судинної системи: пальпітація (відчуття серцебиття).

З боку дихальної системи – риніт (закладеність носа).

З боку травного тракту – диспепсія.

При застосуванні препарату в дозах, що перевищують рекомендовані, небажані ефекти були подібні, але виникали частіше.

Застосування силденафілу не впливало на частоту захворюваності на інфаркт міокарда та показник летальності від серцево-судинних захворювань.

У післяреєстраційний період спостерігалися нетипові або малорозповсюджені реакції при прийомі препарату:

імунна система - реакції гіперчутливості (включаючи шкірні висипання);

нервова система – епілептичний напад, рецидив епілептичного нападу;

серцево-судинні – тахікардія, артеріальна гіпотензія, синкопе, носові кровотечі;

травний тракт - блювання;

розлади зору - біль в очах, почервоніння очей;

репродуктивна система - пролонгована ерекція та/або пріапізм

Передозування.

У дослідженнях на здорових добровольцях при разовому прийомі препарату у дозах до 800 мг небажані ефекти були подібними до тих, які спостерігалися при більш низьких дозах силденафілу, але частота їх виникнення та ступінь тяжкості збільшувалися.

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

Особливості застосування.

Для діагностики порушень ерекції, визначення можливих причин захворювання та призначення адекватного лікування необхідно ретельно вивчити історію хвороби пацієнта та провести ретельні медичні обстеження.

Для ефективності дії силденафілу необхідна сексуальна стимуляція.

Із сексуальною активністю пов'язаний певний ступінь ризику через можливість серцевого нападу. Отже, перш ніж розпочати курс будь-якого лікування порушень ерекції, лікар повинен перевірити стан серцево-судинної системи пацієнта. Препарати, призначені для лікування еректильної дисфункції не повинні застосовуватися у пацієнтів, для яких сексуальна активність небажана.

У період після впровадження препарату у широку медичну практику повідомлялося про серйозні серцево-судинні ускладнення, які за часом збігаються з прийомом силденафілу. До них належать інфаркт міокарда, раптова серцева смерть, вентрикулярна аритмія, цереброваскулярна геморагія та транзиторна ішемічна атака. Більшість, але не всі, з цих пацієнтів мали попередні серцево-судинні фактори ризику. Переважна кількість таких випадків спостерігалася протягом або відразу після сексуального навантаження, незначна частина – через короткий період після прийому силденафілу без сексуальної активності. Інші випадки траплялися через години або дні після застосування силденафілу та сексуального навантаження. Таким

чином, неможливо встановити пряму залежність таких випадків із застосуванням силденафілу, сексуальним навантаженням, із супутніми серцево-судинними захворюваннями, комбінацією цих факторів або іншими факторами.

У здорових добровольців при разовому прийомі силденафілу в дозах до 100 мг не виявлено клінічно суттєвих змін ЕКГ. Середнє максимальне зниження систолічного тиску у горизонтальному положенні після перорального прийому препарату у дозі 100 мг становило 8,34 мм рт. ст. Відповідна зміна діастолічного тиску у горизонтальному положенні становила 5,3 мм рт. ст. Нижче, ніж звичайно, але короткочасно артеріальний тиск знижувався у пацієнтів, які одночасно приймали нітрати.

У дослідженнях силденафіл чинив системну вазодилатуючу дію, що призводила до минушого зменшення артеріального тиску. Цей ефект має невелике значення або взагалі не призводить до будь-яких наслідків у більшості пацієнтів. Проте до призначення силденафілу лікар повинен ретельно зважувати ризик небажаних проявів вазодилатуючої дії у пацієнтів з певними супутніми захворюваннями, особливо при сексуальній активності. Підвищена чутливість до вазодилаторів спостерігається у хворих із лівошлуночною обструкцією (аортальний стеноз, обструктивна гіпертрофічна кардіоміопатія), а також із множинними проявами системної атрофії, що зустрічається в поодиноких випадках і проявляється тяжким порушенням автономного контролю артеріального тиску.

Силденафіл у дозі 100 мг один раз на день при пероральному прийомі у пацієнтів з тяжкими захворюваннями серця (стеноз > 70% щонайменше однієї коронарної артерії) знижує показники середнього систолічного тиску спокою та діастолічного тиску на 7% та 6% відповідно, порівняно з вихідним рівнем. Середній легеневий систолічний тиск знизився на 9%. Силденафіл не чинив ніякого ефекту на серцевий викид та кровотік у стенозованих коронарних артеріях, внаслідок покращання (приблизно на 13%) аденозин-стимульованого резерву кровотоку (у коронарних артеріях з та без стенозу).

У хворих з еректильною дисфункцією та стабільною стенокардією, які регулярно приймали антиангінальні препарати (за виключенням нітратів) та застосовували силденафіл 100 мг один раз на день внутрішньо, було відмічено збільшення тривалості предміл-тесту (19,9 сек.; 95% довірчий інтервал 0,9-38,9 сек.) та середнього часу виконання вправи до загострення симптомів стенокардії 423,6 та 403,7 сек. порівняно з плацебо.

У пацієнтів із супутньою артеріальною гіпертензією, які одночасно приймають два та більше антигіпертензивних препарати, силденафіл у дозі 100 мг один раз на день внутрішньо покращував ерекцію на 71%, збільшував кількість успішних сексуальних спроб на 62%.

Кількість побічних ефектів була однаковою порівняно з пацієнтами у інших груп пацієнтів, які приймали три та більше антигіпертензивних препаратів.

У всіх дослідженнях із застосуванням інгібіторів ФДЕ5, включаючи силденафіл, повідомлялося про неартеріальну передню ішемічну невропатію зорового нерва (NAION), що є причиною зменшення або втрати зору. Більшість цих пацієнтів мали такі фактори ризику, як зменшене співвідношення глибина/площа («застійний диск»), вік старше 50 років, діабет, артеріальна гіпертензія, захворювання коронарних судин, гіперліпідемія куріння. Не було встановлено жодних причинних зв'язків між застосуванням інгібіторів ФДЕ5 і виникненням NAION. Лікар повинен попередити пацієнтів, які вже мали прояви NAION, про можливий рецидив NAION. Пацієнти повинні бути попереджені про необхідність негайно звернутися до лікаря у разі раптового погіршення зору.

У пацієнтів з віковою дегенерацією сітківки силденафіл у дозі 100 мг один раз на день внутрішньо був добре переносимий та не чинив клінічного ефекту при дослідженні зорових функцій у тестах (гострота зору, сітка Амслера, розпізнання кольору, «штучний потік світла» периметрія по Гамфрея та фотострес).

Силденафіл рекомендується застосовувати з обережністю пацієнтам, які одночасно застосовують альфа-адреноблокатори, оскільки в деяких випадках це може призвести до симптоматичної гіпотензії. Для того, щоб мінімізувати ризик розвитку постуральної гіпотензії слід досягти стабілізації показників артеріального тиску за допомогою альфа-блокаторів до застосування силденафілу. Слід починати застосовувати силденафіл з низьких доз. Крім того, лікарі повинні розповісти пацієнтам, що робити у разі виникнення симптомів постуральної гіпотензії.

У деяких пацієнтів із вродженим пігментним ретинітом відзначені генетичні дефекти фосфодіестерази сітківки. Немає жодної інформації щодо безпеки призначення силденафілу пацієнтам з пігментним ретинітом, тому цій групі пацієнтів силденафіл слід призначати з обережністю.

Дослідження тромбоцитів людини *in vitro* свідчать, що силденафіл посилює антиагрегаційний ефект натрію нітропрусиду (донатора NO). Немає жодної інформації з безпеки стосовно призначення силденафілу пацієнтам зі схильністю до кровотечі або з гострою виразкою шлунка, тому цій групі пацієнтів силденафіл слід призначати з обережністю.

Препарати, призначені для лікування порушень ерекції, необхідно застосовувати з обережністю пацієнтам з анатомічними деформаціями пеніса (такими як ангуляції кавернозні фібрози або хвороба Пейроні) або пацієнтам, які мають захворювання, що можуть призвести до розвитку ріпаїзму (такі як серпоподібно-клітинна анемія, множинна мієлома або лейкемія).

Безпека та ефективність комбінацій силденафілу з іншими видами лікування для еректильної дисфункції не вивчалися, тому застосовувати такі комбінації не рекомендується.

Після перорального прийому разової дози 100 мг силденафілу не спостерігалось ніякого впливу на рухливість та морфологічні властивості сперматозоїдів у здорових добровольців.

Про раптове зниження та втрату слуху повідомлялося у незначній кількості випадків у постмаркетингових дослідженнях при застосуванні інгібіторів ФДЕ5 інгібіторів, включаючи силденафіл. Більша частина цих пацієнтів мали фактори ризику для раптового зниження чи втрати слуху. Жодних причинних зв'язків застосування інгібіторів ФДЕ5 та раптового зниження та втрати слуху пацієнтів не встановлено. У випадку раптового зниження та втрати слуху пацієнтам слід рекомендувати припинити застосування силденафілу та негайно проконсультуватися з лікарем.

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, не рекомендується перевищувати максимальну одноразову дозу 25 мг силденафілу протягом 48 годин. Початкова доза 25 мг повинна рекомендуватися пацієнтам, які отримують супутнє лікування інгібіторами СYP3A4 (наприклад, еритроміцин, аквінавір, кетоконазол, ітраконазол).

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Силденафіл не призначений для застосування жінками.

Діти.

Силденафіл не показаний для застосування особами віком до 18 років.

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

Дослідження впливу препарату на здатність керувати автомобілем та працювати з механізмами не проводилися.

Оскільки під час клінічних досліджень силденафілу спостерігалися запаморочення та порушення зору, пацієнти повинні знати свою реакцію на прийом Камагри желе, перш ніж керувати автомобілем або працювати з механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

Дослідження *in vivo*: популяційний фармакокінетичний аналіз результатів клінічного дослідження продемонстрував зменшення кліренсу силденафілу при одночасному застосуванні його з інгібіторами CYP 3A4 (такими як кетоконазол, еритроміцин, циметидин). Циметидин (800 мг), інгібітор цитохрому P450 та неспецифічний інгібітор CYP 3A4, при супутньому прийомі силденафілу у дозі 50 мг здорових добровольців спричиняв збільшення його концентрації у плазмі на 56%.

Коли призначали разову дозу 100 мг силденафілу з еритроміцином, специфічним інгібітором CYP 3A4 (500 мг двічі на добу 5 днів), системна доза силденафілу (AUC) зростала на 182%. Одночасний прийом інгібітору ВІЛ-протеази саквінавіру (1200 мг тричі на добу), який також є інгібітором CYP 3A4, призводив до збільшення C_{max} силденафілу на 140%, AUC - на 210%. Силденафіл не впливав на фармакокінетику саквінавіру. Сильні інгібітори CYP 3A4, такі як кетоконазол та ітраконазол, можуть виявляти більш виражені ефекти.

Одночасний прийом інгібітору ВІЛ-протеази ритонавіру, який є високоспецифічним інгібітором P450, на стадії рівноважних концентрацій (500 мг двічі на добу) силденафілом (100 мг одноразово) призводить до 300% збільшення (у 4 рази) C_{max} силденафілу і 1000% збільшенню (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 ритонавірзумовленими ефектами на ізоферменти P450. Силденафіл не впливає на фармакокінетику ритонавіру. Коли доза силденафілу для суб'єктів, які отримують інгібітор CYP 3A4, застосовувалася згідно з рекомендаціями, концентрація силденафілу в плазмі не перевищувала 200 нМ для будь-якого пацієнта, і препарат мав добру толерантність.

Одноразовий прийом антациду (магнію гідроксиду і алюмінію гідроксиду) не впливає на біодоступність силденафілу.

Інгібітори CYP 2C9 (такі як колбутамід, варфарин), інгібітори CYP 2D6 (такі як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, трициклічні антидепресанти), тiazиди і відповідні діуретики, інгібітори ангіотензин-конвертуючого ферменту і блокатори кальцієвих каналів 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.

Вплив силденафілу на інші препарати. Дослідження *in vitro*: силденафіл є слабким інгібітором ізоформ цитохрому P450, а саме 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 та 3A4 ($IC_{50} \approx 150 \mu M$). При застосуванні його в рекомендованих дозах максимальна концентрація силденафілу в плазмі досягає приблизно 1 μM , отже мало ймовірно, що силденафілу здатна змінити виведення субстратів цих ізоферментів.

Дослідження *in vivo*: Силденафіл посилює гіпотензивний ефект при короткочасному і тривалому застосуванні нітратів, тому одноразове або курсове застосування донорів оксиду азоту, органічних нітратів або органічних нітритів у будь-яких формах силденафілом протипоказане.

Коли силденафіл (25 мг, 50 мг і 100 мг) застосовувався у хворих на доброякісну гіперплазію простати одночасно з терапією α -блокатором доксазозином (4 мг і 8 мг), яка підтримувалась на стабільному рівні, простежувалося додаткове зниження артеріального тиску на 7/7 рт.ст., 9/5 рт.ст. і 8/4 рт.ст. відповідно і середні додаткові скорочення артеріального тиску 6/7 рт.ст., 11/4 рт.ст., і 4/5 рт.ст., відповідно. Коли силденафіл і доксазозин призначали одночасно пацієнтам, стійким до доксазозин-терапії, спостерігалися нечасті випадки симптоматичної постуральної гіпотензії. Її ознаки включали запаморочення і порушення координації при дії світла, але не втрату свідомості. Супутнє лікування силденафілом пацієнтів, що застосовують альфа-адреноблокаторну терапію, може призвести до виникнення симптоматичної гіпотензії у деяких пацієнтів.

Ознак суттєвої взаємодії силденафілу (50 мг) з толбутамідом (250 мг) або варфарином (40 мг), кожен з яких метаболізується CYP 2C9, не виявлено.

Силденафіл (100 мг) не змінює рівноважну фармакокінетику інгібітору ВІЛ-протеаз, саквінавіру та ритонавіру, які є інгібіторами CYP 3A4.

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

Силденафіл (50 мг) не посилював гіпотензивний ефект 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. Середня додаткового зниження артеріального тиску була 8 мм рт.ст. систолічного та 7 ммHg - діастолічного. Аналіз безпеки показав відсутність різниці у профілі побічних реакцій у пацієнтів, які приймають силденафіл окремо та з антигіпертензивними препаратами.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Силденафіл є пероральним препаратом, що застосовується для лікування порушень ерекції у чоловіків. Препарат являє собою цитратну сіль силденафілу, селективний інгібітор циклічної гуанозинмонофосфат (цГМФ) специфічної фосфодіестерази типу 5 (ФДЕ5).

Фізіологічний механізм ерекції статевого члена полягає у звільненні окису азоту (NO) в кавернозному тілі при сексуальній стимуляції. NO активує фермент гуанілатциклазу, що спричиняє підвищення рівня циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), розслаблення гладких м'язів кавернозного тіла і посилення припливу до них крові.

Силденафіл не чинить прямої розслаблюючої дії на ізольоване кавернозне тіло людини, але посилює ефективність азотного окису (NO), пригнічуючи фосфодіестеразу типу 5 (ФДЕ5), що відповідає за деградацію цГМФ у кавернозному тілі.

Коли при сексуальній стимуляції відбувається локальне вивільнення NO, пригнічення ФДЕ5 силденафілом спричиняє підвищення рівня цГМФ у кавернозному тілі, внаслідок чого настає розслаблення гладких м'язів і посилюється приплив крові до кавернозного тіла.

Застосування силденафілу у рекомендованих дозах неефективне при відсутності сексуальної стимуляції. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що силденафіл є селективним щодо ФДЕ5. Його вплив на ФДЕ5 сильніший, ніж 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, цГМФ специфічної ізоформи фосфодіестерази яка бере участь у процесах регуляції серцевих скорочень.

Порушення зору

При застосуванні силденафілу в дозі 100 мг у деяких пацієнтів через 1 год виявлено (за допомогою тесту «Farnsworth-Munsell 100») легке, мінливе порушення розрізнення кольору (синього/зеленого); через 2 години після прийому препарату ці зміни минали. Ймовірним механізмом порушення кольорового зору вважають пригнічення ФДЕ6, яка бере участь у процесі передачі світла в сітківці. Результати досліджень *in vitro* показують, що ефект силденафілу на ФДЕ6 у 10 разів поступається його активності щодо ФДЕ5. Силденафіл не впливає на гостроту зору, контрастність сприйняття, електроретинограми, внутрішньоочний тиск або пузілометрію.

Ефективність. Ефективність силденафілу, яку оцінювали стосовно здатності препарату забезпечувати настання і збереження ерекції, достатньої для проведення статевого акту, була продемонстрована та зберігалася при тривалому застосуванні препарату (один рік).

У дослідженні при прийомі силденафілу в дозах 25 мг 50 мг 100 мг покращання ерекції спостерігалось у 62%, 74%, 82% відповідно. Крім поліпшення еректильної функції, аналіз МІЕФ (міжнародний індекс еректильної функції) показав, що лікування силденафілом підвищує також оргазм і задоволення від статевого акту.

При лікуванні силденафілом покращання було відмічено у 59% хворих на цукровий діабет; у хворих, що перенесли радикальну простатектомію, – 43%, хворих із травмою спинного мозку – 83%.

Фармакокінетика. У межах рекомендованого діапазону доз фармакокінетика силденафілу є пропорційною дозі. Препарат видаляється з організму переважно шляхом біотрансформації у печінці (в основному, за участі цитохрому P₄₅₀ 3A4) з утворенням активного метаболіту із властивостями, подібними до силденафілу.

Всмоктування. Силденафіл швидко всмоктується після прийому внутрішньо з абсолютною біодоступністю в середньому 41% (25% - 63%). Силденафіл пригнічує ФДЕ5 фермент *in vitro* до 50% при концентрації 3,5 nM. Середня концентрація в плазмі після вживання силденафілу у дозі 100 мг є приблизно 18 ng/mL або 38 nM.

Максимальні концентрації, які спостерігалися в плазмі, реєструвалися 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 тахдорівнює, в середньому, 60 хв, а зменшення C_{max} - в середньому 29%, однак ступінь абсорбції не порушується (AUC знижувалась на 11 %).

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 далі, його кінцевий час напівжиття дорівнює приблизно 4 год.

Виведення. Загальний кліренс силденафілу становить 41 л/год, з кінцевим терміном напівжиття 3-5 год. 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 (65 років і старше) мали знижені показники кліренсу силденафілу, а концентрації силденафілу та його N-дисметилового метаболіту були приблизно на 90% більшими, ніж у здорових молодих осіб (18 - 45 років). Враховуючи вікову залежність у зв'язуванні з білками, відповідне підвищення концентрації вільного силденафілу в плазмі становило майже 40 %.

Пацієнти з недостатністю функції нирок. У добровольців з легкою (кліренс креатиніну 50–80 мл/хв) та помірною (кліренс креатиніну 30–49 мл/хв) недостатністю функції нирок фармакокінетика силденафілу не змінювалася після його прийому внутрішньо в разовій дозі 50 мг. У добровольців з тяжкою (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) недостатністю функції нирок кліренс силденафілу знижувався, що призводило до збільшення AUC (100%) та C_{max} (88%), порівняно з добровольцями, такими ж за віком, які не мали порушень функції нирок. Крім того, значення AUC та C_{max} для N-дисметилового метаболіту значно підвищувалися (відповідно на 200 % та 79 %) у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок.

Пацієнти з недостатністю функції печінки. У добровольців з легким та помірним цирозом печінки (Чайлд-Пьюдж А і В) кліренс силденафілу зменшувався, що було причиною збільшення AUC (84%) та C_{max} (47%), порівняно з такими ж добровольцями, однаковими за віком, у яких не діагностована печінкова недостатність. Фармакокінетика силденафілу у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки (Чайлд-Пьюдж С) не досліджувалася.

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: однорідний гель жовтого кольору з приємним запахом.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 5г препарату у пакеті; по 1 або 50 пакетиків у картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

АДЖАНТА ФАРМА ЛІМІТЕД.

Місцезнаходження.

31-О М.І.Д.С., Індастріал ЕРІА, ЧІКАЛТХАНА, АУРАНГАБАД –431 210, Індія