

Инструкция по медицинскому применению препарата (для пациентов)

Либигран™ таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Libigran™

Международное непатентованное название: Sildenafil

Состав

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Активное вещество: сildenafil 50 мг или 100 мг (в форме силенадифила цитрат)

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кальция гидрофосфат безводный, краскораспылитель натрия, магния стеарат, Орадрай II Blue 32 K 2040G; гидроксипропилметилцеллюлоза, оксид железа желтый (E172), триацинет, лактозы моногидрат, титана дикарбид (E171), индигокармин (E132).

Описание

Таблетки 50 мг: Шестиугольные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, голубого цвета, с гравировкой "50" на одной стороне, "LGB" - на другой.

Таблетки 100 мг: Шестиугольные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, голубого цвета, с гравировкой "100" на одной стороне, "LGB" - на другой.

Фармакотерапевтическая группа

Лекарственные средства для лечения нарушений эрекции. Ингибиторы фосфодиэстеразы.

Код ATХ: S04BE03

Силенадифил является средством для лечения эректильной дисфункции, принимаемым внутрь. Он восстанавливает эректильную функцию посредством улучшения кровоснабжения полового члена в ответ на сексуальную стимуляцию.

Физиологический механизм эрекции полового члена связан с высвобождением оксида азота (NO) в кавернозном теле при сексуальной стимуляции.

Оксид азота активирует фермент гуанилатциклазу, что приводит к повышению уровня циклического гуанозинмонофосфата (cGMP), как следствие этого, расслаблению гладких мышц кавернозного тела (*corpus spongiosum*) и расширению кавернозных синусов. Силенадифил не оказывает прямого расслабляющего влияния на изолированное кавернозное тело человека, но усиливает расслабляющий эффект NO на эту ткань. При сексуальной стимуляции локально освобождается NO, под влиянием силенадифила ингибиторами cF50, вызывая рост уровня cGMP в кавернозном теле. По этой причине обязательным условием эффективности препарата Либигран является сексуальная стимуляция.

Фармакокинетика

Всасывание

Силенадифил быстро всасывается. Концентрация в плазме достигает максимума в течение 30-120 мин (в среднем 60 мин). Абсолютная биодоступность при приеме внутрь в среднем составляет 41% (в диапазоне 25-63%). При приеме силенадифила внутрь в рекомендуемых дозах (25-100 мг) показатели AUC и C_{max} увеличиваются пропорционально дозе. При приеме силенадифила с пищей скорость всасывания снижается; T_{max} увеличивается в среднем на 60 мин, C_{max} снижается в среднем на 29%.

Распределение

Объем распределения в равновесном состоянии составляет в среднем 105 л, что указывает на его распределение в тканях. Силенадифил и его основной циркулирующий N-десметилировый метаболит примерно на 96% связываются с белками плазмы и его C_{max} составляет 18 нг/мл (38 нМ). Связывание с белками плазмы не зависит от общей концентрации препарата.

Биотрансформация

Силенадифил метаболизируется главным образом под действием CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (дополнительный путь) изоферментов печени. Основной метаболит – N-десметилисиленадифил. Позже этот метаболит тоже подвергается метаболизму. По селективности действия на ФДЭ метаболит сопоставим с силенадифилом, а его активность в отношении ФДЭ *in vitro* составляет примерно 50% активности самого силенадифила. Концентрация метаболита в плазме, составляет примерно 40% от концентрации основного вещества. N-десметилировый метаболит подтверждает дальнейшему метаболизму, его T_{1/2} составляет около 4 ч.

Выведение

Общий клиренс силенадифила составляет 41 л/ч, а конечный T_{1/2} - 3-5 ч. После приема внутрь силенадифил выделяется в виде метаболитов, в основном, с каплю (примерно 80% дозы) и в меньшей степени - с мочой (примерно 13% дозы).

Фармакокинетика у особых групп больных

Пожилые пациенты

У здоровых пожилых добровольцев (65 лет и старше) клиренс силенадифила снижен, а концентрация силенадифила и N-десметилметаболита в плазме примерно на 90% превышает уровень его у здоровых молодых добровольцев (18-45 лет). Из-за различной степени связывания с белками плазмы у лиц пожилого возраста концентрация свободного активного вещества в плазме примерно на 40% превышает его концентрацию у молодых пациентов.

Почечная недостаточность

У добровольцев с легкой и умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-80 мл/мин) фармакокинетика после однократного приема внутрь 50 мг не менялась. У добровольцев с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) клиренс силенадифила снижен. По этой причине у подобных пациентов показатели AUC примерно на 100% и C_{max} примерно на 88% выше по сравнению с таковыми показателями при нормальной функции почек у пациентов той же возрастной группы.

Лечебная недостаточность

У добровольцев с легкой и умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-80 мл/мин) фармакокинетика после однократного приема внутрь 50 мг не менялась. У добровольцев с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) клиренс силенадифила снижен. Тем не менее, при повышении у них AUC(84%) и C_{max}(47%). Фармакокинетика силенадифила у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (класс С по шкале Чайлда-Пью) не изучалась.

Показания к применению

Либигран™ показан для симптоматического лечения эректильной дисфункции.

Либигран™ не оказывает эффекта без наличия сексуальной стимуляции. Не применяется у женщин.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к силенадифилу или к другим компонентам препарата.

Благодаря известному эффекту на обмен NO/cGMP силенадифил усиливает гипотензивное действие нитратов, поэтому его применение одновременно с органическими нитратами (такими как амилодипин, бутилнитрат) или другим формами нитратов (такими как нитроглицерин, изосорбид мононитрат, пентаглизитрол, тетраглизитрол, эритротола тетраглизитрол, изосорбид динитрат/феноэтилбензодиазепин) противопоказано.

Передняя неартериальная ишемическая невропатия зрительного нерва. Лекарственные средства, используемые при эректильной дисфункции (включая силенадифил), не назначаются пациентам, для которых сексуальная активность нежелательна (например, при серьезных нарушениях со стороны сердечно-сосудистой системы, таких как нестабильная стенокардия).

Силенадифил противопоказан никеследующим группам пациентов, так как не проводилось клинических исследований по поводу его безопасности:

- тяжелая почечная недостаточность

- артериальная гипотензия (АД <90/50 мм рт.ст.)

- недавно перенесенные инсульт или инфаркт миокарда.

Наследственные, дегенеративные, нарушения сетчатки, такие как пигментный ретинит (у небольшого числа больных имеются генетические нарушения активности фосфодиэстеразы сетчатки).

Особые указания

Одновременное применение с ингибитором протеаз ритонавиром приводит к значительному повышению концентрации в плазме (AUC повышается в 11 раз). Пациентам, получающим ритонавир, силенадифил назначают с осторожностью и в низких дозах. Данные, связанные с

высоким системным уровнем силенадифила, ограничены. Сообщалось о снижении артериального давления, обмороке и длительной эрекции у здоровых добровольцев, принимавших 200-800 мг препарата.

Перед тем как назначить препарат Либигран™, необходимо обратить внимание на нижеизложенное: 100 мг силенадифила вызывает снижение систолического и диастолического давления в среднем на 8 мм рт.ст. и 7 мм рт.ст. соответственно при назначении пациентам с гипертензией, получающим 5-10 мг амлодипина (см. "Взаимодействие с другими лекарственными средствами"). Контролируемым клиническим исследованием по изучению одновременного применения силенадифила с другими антигипертензивными средствами не проводилось.

Безопасность применения силенадифила у больных с кровотечением или обострением язвенной болезни не установлена.

Безопасность и эффективность применения силенадифила в комбинации с другими средствами, предназначенными для лечения нарушений эрекции, не установлена. В связи с этим применение подобных комбинаций не рекомендуется.

У людей силенадифил не влияет на время кровотечения, в том числе при назначении в комбинации с ацетилсалicylicевой кислотой.

Перед тем как назначить лечение для определения возможных причин нарушений эрекции необходимо собрать полный медицинский анамнез и провести тщательное физикальное обследование пациента.

Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы:

Сексуальная активность представляется определенным риском при наличии заболеваний сердца. В связи с этим перед началом лечения силенадифилом необходимо тщательное обследование сердечно-сосудистой системы.

Силенадифил обладает вазодилатирующим действием, что приводит к преходящему и незначительному снижению АД. Тем не менее, до назначения препарата врач должен тщательно оценить риск возможных нежелательных проявлений вазодилатирующего действия у пациентов с соответствующими заболеваниями, особенно на фоне сексуальной активности. Повышенная чувствительность к вазодилататорам наблюдается у пациентов с обструкцией выводного тракта левого желудочка (например, при стенозе аорты, гипертрофической обструктивной кардиомиопатии), а также с редко встречающимися тяжелыми нарушениями регуляции АД со стороны вегетативной нервной системы. Препарат усиливает гипотензивное действие нитратов.

Силенадифил не обладает вазодилатирующим действием, что приводит к преходящему и незначительному снижению АД. Тем не менее, до назначения препарата врач должен тщательно оценить риск возможных нежелательных проявлений вазодилатирующего действия у пациентов с соответствующими заболеваниями, особенно на фоне сексуальной активности. Повышенная чувствительность к вазодилататорам наблюдается у пациентов с обструкцией выводного тракта левого желудочка (например, при стенозе аорты, гипертрофической обструктивной кардиомиопатии), а также с редко встречающимися тяжелыми нарушениями регуляции АД со стороны вегетативной нервной системы. Препарат усиливает гипотензивное действие нитратов.

Прием препарата усиливает гипотензивное действие нитратов (см. "Взаимодействие с другими лекарственными средствами").

Безопасность и эффективность применения силенадифила совместно с другими ингибиторами ФДЭ5 или другими препаратами для лечения легочной гипертензии, содержащими силенадифил или другими средствами лечения нарушений эрекции не изучались, в связи с чем применение подобных комбинаций не рекомендуется.

Влияние на зрение

Сообщалось о спонтанных нарушениях зрения во время применения силенадифила и других ингибиторов ФДЭ5. В редких случаях сообщалось о неастрептической передней ишемической невропатии зрительного нерва (НИПЗН). В случае внезапного нарушения зрения следует прекратить терапию силенадифилом и немедленно проконсультироваться с врачом.

Применение с ритонавиром

Препараты для лечения нарушений эрекции необходимо использовать с осторожностью у пациентов с анатомической деформацией полового члена (ангуляция, кавернозный фиброз, болезнь Пейроне) или состояниями, предрасполагающими к развитию призматизма (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкемия). В ходе постмаркетингового применения силенадифила сообщалось о серьезных осложнениях со стороны сердечно-сосудистой системы, таких как инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, внезапная сердечная смерть, желудочно-кишечная аритмия, гипертоническая геморрагия, геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака, артериальная гипертензия, гипотензия, гипогликемия. Большинство этих пациентов имело факторы риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Многие из указанных явлений наблюдались во время или сразу после сексуальной активности, некоторые из них отмечались после приема силенадифила без последующей сексуальной активности. Невозможно установить наличие прямой связи между отмечавшимися нежелательными явлениями и указанными или иными факторами.

Призматизм

Препараты для лечения нарушений эрекции необходимо использовать с осторожностью у пациентов с анатомической деформацией полового члена (ангуляция, кавернозный фиброз, болезнь Пейроне) или состояниями, предрасполагающими к развитию призматизма (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкемия). В ходе постмаркетингового применения силенадифила сообщалось о серьезных осложнениях со стороны сердечно-сосудистой системы, таких как инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, внезапная сердечная смерть, гипертоническая геморрагия, геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака, артериальная гипертензия, гипотензия, гипогликемия. Большинство этих пациентов имело факторы риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Безопасность и эффективность применения силенадифила совместно с другими ингибиторами ФДЭ5 или другими препаратами для лечения легочной гипертензии, содержащими силенадифил или другими средствами лечения нарушений эрекции не изучались, в связи с чем применение подобных комбинаций не рекомендуется.

Применение с альфа-адреноблокаторами

Поскольку совместное применение силенадифила и альфа-адреноблокаторов может привести к симптоматической гипотензии у отдельных чувствительных пациентов, препарат следует следить с осторожностью и назначать пациентам, принимающим альфа-адреноблокаторы. Подобное состояние как правило наблюдается в течение 4 часов после приема силенадифила. Чтобы свести к минимуму риск развития постуральной гипотензии у пациентов, принимающих альфа-адреноблокаторы, прием препарата Либигран™ следует начинать только после достижения стабилизации показателей гемодинамики. Следует также рассмотреть целесообразность применения силенадифила однократно в дозе 25 мг. При одновременном применении силенадифила однократно в дозе 100 мг и ингибитора протеаз ритонавира, являющегося мощным ингибитором цитохрома Р450, на фоне достижения равновесной плазменной концентрации ритонавира (500 мг 2 раза в день) наблюдалось увеличение C_{max} силенадифила в 4 раза (300%) и AUC – в 11 раз (100%). Концентрация силенадифила в плазме через 24 ч при приеме его одного составляет 5 нг/мл, а при совместном применении – 200 нг/мл. Силенадифил не оказывает влияния на фармакокинетику ритонавира, однако, учитывая особенности фармакокинетики, указанные выше, совместное применение ритонавира и силенадифила не рекомендуется.

На фоне равновесной плазменной концентрации ингибитора ВИЧ-протеазы саквинавира (1200 мг 3 раза в день) наблюдалось увеличение

Силенадифила (140%) и AUC (210%) при его применении в дозе 100 мг. Силенадифил не оказывает влияния на фармакокинетику саквинавира.

Ингибиторы CYP2C9 (такие как толбутамид, варфарин, фенитоин), CYP2D6 (такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты), дигутил, ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов, антиагонисты вазодилататоры и антигипертензивные средства центрального действия, блокаторы адренергических нейронов, блокаторы кальциевых каналов и альфа-адреноблокаторы.

Силенадифил противопоказан никеследующим группам пациентов, так как не проводилось клинических исследований по поводу его безопасности:

- тяжелая почечная недостаточность

- артериальная гипотензия (АД <90/50 мм рт.ст.)

- недавно перенесенные инсульт или инфаркт миокарда.

Наследственные, дегенеративные, нарушения сетчатки, такие как пигментный ретинит (у небольшого числа больных имеются генетические нарушения активности фосфодиэстеразы сетчатки).

Влияние силенадифила на другие лекарственные средства:

Исследование *in vitro*: Силенадифил является слабым ингибитором изофермента цитохрома Р-450 - 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 (IC₅₀> 150 мкМ). При применении силенадифила в рекомендованных дозах максимальная концентрация его в плазме составляет около 1 мкмоль. Поэтому маловероятно, что силенадифил способен повлиять на клиренс других изоферментов.

Силенадифил противопоказан никеследующим группам пациентов, так как не проводились клинические исследования по взаимодействию с ионотропными фосфодиэстеразами, таких как теофиллин или диприамидом, с силенадифилом.

Силенадифил усиливает гипотензивное действие нитратов. В связи с этим применение силенадифила в сочетании с нитратами (такими как амилодипин, бутилнитрат) или другим формами нитратов (такими как нитроглицерин, изосорбид мононитрат, пентаглизитрол, тетраглизитрол) противопоказано.

Силенадифил усиливает гипотензивное действие ингибиторов протеаз ритонавира, поэтому его применение совместно с ритонавиром противопоказано.

Силенадифил усиливает гипотензивное действие ингибиторов ФДЭ5. В связи с этим применение силенадифила совместно с ингибиторами ФДЭ5 противопоказано.

Силенадифил усиливает гипотензивное действие ингибиторов протеаз инхибиторов ФДЭ5. В связи с этим применение силенадифила совместно с ингибиторами ФДЭ5 противопоказано.

Силенадифил усиливает гипотензивное действие ингибиторов ФДЭ5. В связи с этим применение силенадифила совместно с ингибиторами ФДЭ5 противопоказано.

Силенадифил усиливает гипотензивное действие ингибиторов ФДЭ5. В связи с этим применение силенадифила совместно с ингибиторами ФДЭ5 противопоказано.

Силенадифил усиливает гипотензивное действие ингибиторов ФДЭ5. В связи с этим применение силенадифила совместно с ингибиторами ФДЭ5 противопоказано.

Силенадифил усиливает гипотензивное действие ингибиторов ФДЭ5. В связи с этим применение силенадифила совместно с ингибиторами ФДЭ5 противопоказано.

Силенадифил усиливает гипотензивное действие ингибиторов ФДЭ5. В связи с этим применение силенадифила совместно с ингибиторами ФДЭ5 противопоказано.

Силенадифил усиливает гипотензивное действие ингибиторов ФДЭ5. В связи с этим применение силенадифила совместно с ингибиторами ФДЭ5 противопоказано.

Силенадифил усиливает гипотензивное действие ингибиторов ФДЭ5. В связи с этим применение силенадифила совместно с ингибиторами ФДЭ5 противопоказано.

Силенадифил усиливает гипотензивное действие ингибиторов Ф