

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЗИДЕНА

(ZYDENA®)

Склад:

діюча речовина: udenafil;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить уденафілу 100 мг або 200 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, гідроксипропілцелюлоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, тальк, магнію стеарат, гіпромелоза, титану діоксид (E 171), жовтий захід FCF (E 110).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті плівковою оболонкою блідо-оранжевого кольору, овальні, з тисненням 100 для дозування 100 мг та 200 для дозування 200 мг з одного боку та Z і Y, розділених рискою, з іншого.

Фармакотерапевтична група. Лікарські засоби, що впливають на сечостатеву систему та статеві гормони. Урологічні лікарські засоби. Лікарські засоби, що застосовуються при еректильній дисфункції. Уденафіл.

Код АТХ G04B E11.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Уденафіл – селективний оборотний інгібітор циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ), специфічної фосфодіестерази 5-го типу (ФДЕ-5).

Уденафіл не чинить прямої розслаблюючої дії ізольовано на кавернозне тіло, але при сексуальній стимуляції посилює розслаблюючий ефект оксиду азоту за допомогою інгібування ФДЕ-5, відповідальної за розпад цГМФ у кавернозному тілі. Наслідком цього є релаксація гладких м'язів артерій і приплив крові до тканин статевого члена, що й спричиняє ерекцію. Препарат не ефективний за відсутності сексуального збудження.

Уденафіл є селективним інгібітором ферменту ФДЕ-5. ФДЕ-5 присутній у гладких м'язах кавернозного тіла, у гладких м'язах судин внутрішніх органів, у скелетних м'язах, тромбоцитах, нирках, легенях і мозочку. Уденафіл як інгібітор у 10 000 разів сильніший щодо ФДЕ-5, ніж

щодо ФДЕ-1, ФДЕ-2, ФДЕ-3 і ФДЕ-4, які локалізуються в серці, головному мозку, кровоносних судинах, печінці й інших органах.

Крім того, уденафіл у 700 разів активніший щодо ФДЕ-5, ніж до ФДЕ-6, виявленої в сітківці, відповідальній за кольоросприйняття. Уденафіл не інгібує ФДЕ-11, що пояснює відсутність випадків міалгії, болю у попереку й проявів тестикулярної токсичності.

Оптимальна тривалість дії препарату до 24 годин. Ефект проявляється вже через 30 хвилин після прийому препарату за наявності сексуального збудження.

Уденафіл у здорових добровольців не спричиняє достовірної зміни систолічного й діастолічного тиску порівняно із плацебо в положенні пацієнта лежачи й стоячи (середнє максимальне зниження становить 1,6/0,8 мм рт. ст. і 0,2/4,6 мм рт. ст. відповідно). Уденафіл не змінює розпізнавання кольорів (блакитний/зелений), що пояснюється його низькою спорідненістю з ФДЕ-6. Уденафіл не впливає на гостроту зору, електроретинограму, внутрішньоочний тиск і розмір зіниці.

Не виявлено клінічно значимого впливу препарату на кількість і концентрацію сперми, рухливість і морфологію сперматозоїдів.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Після прийому всередину уденафіл швидко всмоктується. Час досягнення максимальної концентрації в плазмі крові (t_{max}) становить 30-90 хвилин (у середньому 60 хвилин). Період напіввиведення ($t_{1/2}$) становить 12 годин, високе зв'язування уденафілу з білками плазми крові (93,9 %) подовжує період його ефективності до 24 годин після прийому всього однієї дози.

Прийом їжі з високим вмістом жиру не впливає на всмоктування уденафілу. Супутній прийом 112 мл алкоголю (у перерахуванні на 40 % етиловий спирт) з пероральним прийомом уденафілу у дозі 200 мг не впливає на фармакокінетичний профіль уденафілу.

У клінічних дослідженнях за участю 24 пацієнтів щодо порівняльної оцінки фармакокінетичних властивостей і безпеки було доказано, що корекція дози для пацієнтів літнього віку не потрібна.

Метаболізм. Уденафіл в основному метаболізується за участю ізоферменту (СYP)3A4 цитохрому P450.

Виведення. У здорових добровольців загальний кліренс уденафілу становить 755 мол/хв. Після прийому всередину уденафіл виводиться у вигляді метаболітів з калом.

Уденафіл не накопичується в організмі. При щоденному прийомі здоровими добровольцями уденафілу в дозі 100 і 200 мг на добу протягом 10 днів не було виявлено істотних змін його фармакокінетики.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування порушень ерекції, що характеризуються нездатністю досягти або зберегти ерекцію

статевого члена, необхідну для успішного статевого акту.

Для ефективної дії Зидена потрібне сексуальне збудження.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату Зидена;
- регулярне або періодичне застосування нітратів та інших донаторів оксиду азоту (не можна застосовувати одночасно гліцерилтринітрат (розчин для ін'єкцій, таблетки, спреї або пластирі), ізосорбідні солі, нітропрурид натрію, амлітрит, нікорандил або органічні нітрати в будь-якій формі);
- неконтрольована артеріальна гіпертензія (артеріальний тиск > 170/100 мм рт. ст.);
- артеріальна гіпотензія (артеріальний тиск < 90/50 мм рт. ст.);
- неконтрольована аритмія;
- інсульт, інфаркт міокарда або проведення аортокоронарного шунтування протягом останніх 6 місяців;
- спадкові дегенеративні захворювання сітківки (включаючи пігментний ретиніт);
- втрата зору на одне око внаслідок неартеріальної ішемічної невропатії;
- тяжка печінкова або ниркова недостатність;
- наявність уродженого синдрому подовження інтервалу QT або збільшення інтервалу QT внаслідок приймання препаратів;
- застосування сильних інгібіторів цитохрому P450 3A4 (інгібітор протеази ВІЛ індинавір або ритонавір);
- одночасне застосування препарату Зидена та стимулятора гуанілатциклази (ГЦ) (наприклад, ріоцигуату) протипоказане, оскільки інгібітори ФДЕ-5, включно з препаратом Зидена, можуть посилювати гіпотензивну дію стимуляторів ГЦ.
- одночасний прийом препарату Зидена з іншими препаратами для лікування еректильної дисфункції;
- наявність основних серцево-судинних захворювань (наприклад, нестабільна стенокардія або тяжка серцева недостатність), у зв'язку з чим сексуальна активність є недоцільною; слід враховувати можливість недиагностованих серцево-судинних розладів у чоловіків з еректильною дисфункцією;
- вік до 18 років.

Якщо у Вас встановлено непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш

ніж приймати цей лікарський засіб.

Зидена містить барвник жовтий захід FCF, тому препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які мають гіперчутливість або алергічну реакцію на цей інгредієнт в анамнезі.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Інгібітори ізоферментів цитохрому P450 CYP3A4 (кетоконазол, ітраконазол, ритонавір, індинавір, циметидин, еритроміцин, сік грейпфрута) можуть підвищувати плазмову концентрацію препарату Зидена.

Одночасне застосування кетоконазолу (у дозі 400 мг) та уденафілу (у дозі 100 мг) підвищує біодоступність і C_{max} практично у два рази (212 %) і в 0,8 раза (85 %) відповідно.

Інгібітори ФДЕ-5 при спільному застосуванні з потужними інгібіторами CYP450 3A4, такими як інгібітори протеази ВІЛ індинавір або ритонавір, значно підвищують системну концентрацію препарату.

У фармакокінетичному дослідженні спільного застосування Зидени 200 мг та дапоксетину 60 мг у здорових добровольців критерій використання порівнювали з відповідним критерієм використання при спільному і роздільному введенні цих препаратів. Взаємного впливу препаратів не виявлено, концентрація (C_{max}) Зидени і дапоксетину знизилася приблизно на 13,6 % і 16,3 % відповідно. Такі зміни Зидени не вважалися клінічно значущими.

Індуктори метаболізму CYP450 3A4 дексаметазон, рифампін і протиепілептичні препарати (карбамазепін, фенітоїн і фенобарбітал) прискорюють метаболізм уденафілу, тому при одночасному застосуванні очікується зниження концентрації препарату.

Одночасне введення уденафілу (30 мг/кг перорально) і нітрогліцерину (2,5 мг/кг одноразово внутрішньовенно) в експериментах на щурах не показало впливу на фармакокінетику уденафілу, однак одночасне застосування нітрогліцерину й уденафілу не рекомендується через можливе зниження артеріального тиску шляхом дії уденафілу на розширення судин.

Оскільки амлодипіну бесилат чинить антигіпертензивну дію шляхом розширення судин, кров'яний тиск може знижуватися через амлодипін. Тому для одночасного застосування необхідний медичний висновок.

Уденафіл і препарати групи альфа-блокаторів є судинорозширювальними засобами, тому при необхідності сумісного прийому їх слід призначати у мінімальних рекомендованих дозах.

Пацієнти з ускладненням відтоку крові з лівого шлуночка (аортальний стеноз) можуть бути більш чутливими до дії вазодилаторів, включаючи інгібітори ФДЕ.

У дослідженнях *in vitro* Зидени показано, що концентрація напівмаксимального інгібування більше 200 пмоль/л у всіх ізоформах CYP450 1A2, 2A6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, за винятком 2D6 (КНІ 67,7 пмоль/л. З огляду на те, що максимальна концентрація препарату в плазмі крові становила 2,2 пмоль/л після введення рекомендованої дози, малоймовірно, що Зидена вплине на швидкість кліренсу цих ізоформ.

Пероральне застосування омепразолу (протягом приблизно одного тижня) з подальшим пероральним прийомом Зидени призводило до збільшення максимальної концентрації

уденафілу в плазмі крові.

При одночасному застосуванні алкоголю (0,6 г/кг, середня максимальна концентрація в плазмі 0,088 %) з Зиденою (200 мг) Зидена не посилювала впливу алкоголю на артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень, фармакокінетика препарату також не змінювалася. Однак, оскільки і Зидена, і алкоголь чинять незначну судинорозширювальну дію, ефект зниження артеріального тиску може посилюватись при спільному застосуванні. Тому необхідно проінформувати пацієнта про те, що можуть виникати такі симптоми, як прискорене серцебиття, зниження артеріального тиску, запаморочення, головний біль та ортостатичні симптоми.

Особливості застосування.

Для діагностики еректильної дисфункції та оцінки потенційних ризиків необхідно провести обстеження та ретельно вивчити анамнез пацієнта. Застосування препарату Зидена слід обмежити пацієнтам, які на основі даних об'єктивної діагностики потребують клінічного лікування. Перед початком застосування препарату Зидена необхідно ретельно обстежити стан серцево-судинної системи, оскільки сексуальна активність – це потенційний ризик для пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями. Тому лікування еректильної дисфункції, в тому числі із застосуванням уденафілу, не слід проводити у чоловіків із захворюваннями серця, при яких сексуальна активність не рекомендована. Препарат Зидена протипоказаний пацієнтам, які протягом останніх 6 місяців перенесли інсульт, крововилив в мозок або інфаркт міокарда.

Якщо у пацієнта спостерігається раптова втрата зору (на одне або обидва ока), лікар повинен заборонити пацієнту приймати інгібітори ФДЕ-5 та звернутися по медичну допомогу. Ці симптоми можуть бути ознакою постійної передньої неартеріїтної ішемічної нейропатії зорового нерва (НАІНЗН), яка може спричинити зниження зору, включно з повною втратою зору; про такі випадки рідко повідомлялося в післяреєстраційних спостережних дослідженнях інгібіторів ФДЕ-5, і було встановлено, що ці явища потенційно можуть бути пов'язані з прийманням інгібіторів ФДЕ-5. Невідомо, чи ці побічні реакції безпосередньо пов'язані з прийманням інгібіторів ФДЕ-5 або з іншими факторами.

Препарат Зидена протипоказаний пацієнтам, які раніше отримували або в даний час отримують будь-які форми нітратів або інших донаторів оксиду азоту (нітрогліцерин, амільнітрил, ізосорбїду динітрат та ін.), оскільки Зидена може посилити їхню антигіпертензивну дію. Тому перед призначенням препарату Зидена слід визначити, чи приймає пацієнт нітрати або інші донатори оксиду азоту. Також пацієнтів необхідно попередити про заборону застосування нітратів або інших донаторів оксиду азоту під час та після лікування препаратом Зидена.

Лікарі повинні рекомендувати пацієнтам припинити застосування всіх інгібіторів ФДЕ, включаючи Зидену, і звернутися за медичною допомогою у разі раптової втрати слуху або глухоти, яка може супроводжуватися шумом у вухах і запамороченням, на одне або обидва вуха.

Встановлено, що уденафіл має системні судинорозширювальні властивості, які призводять до мінущого зниження артеріального тиску. Наслідки цього у більшості пацієнтів незначні або взагалі відсутні. Однак, перш ніж призначати уденафіл, необхідно ретельно розглянути можливість негативного судинорозширювального ефекту, особливо в поєднанні з сексуальною

активністю, у пацієнтів з певними основними захворюваннями.

До пацієнтів з підвищеною чутливістю до вазодилаторів належать пацієнти з обструкцією відтоку лівого шлуночка (наприклад, аортальний стеноз, ідіопатичний гіпертрофічний субаортальний стеноз) та пацієнти з тяжкими порушеннями вегетативного контролю артеріального тиску.

У деяких пацієнтів, що приймають альфа-блокатори, одночасне застосування інгібіторів ФДЕ-5 спричиняло симптоматичну гіпотензію.

Зидена не рекомендується пацієнтам з помірною або тяжкою нирковою недостатністю, оскільки концентрація Зидени (AUC) підвищується. Пацієнтам з порушенням функції печінки (АСТ, АЛТ більш ніж у три рази перевищує верхню межу норми) або порушенням функції нирок (сироватковий креатинін > 2,5 мг/дл) Зидену слід призначати з обережністю. Безпека застосування препарату пацієнтами з печінковою або нирковою недостатністю не вивчалась.

Засоби для лікування еректильної дисфункції слід застосовувати з обережністю пацієнтам з анатомічною деформацією статевого члена (наприклад, ангуляція, кавернозний фіброз або хвороба Пейроні), а також пацієнтам із захворюваннями, які можуть підвищувати схильність до пріапізму (наприклад, серпоподібноклітинна анемія, множинна міелома або лейкоз).

При застосуванні препарату Зидена у клінічних дослідженнях не було зареєстровано жодного випадку пріапізму або ерекції, що триває більше 4 годин. Крім того, ерекція, що триває більше 4 годин, і пріапізм (хвороблива ерекція, що триває більше 6 годин) рідко реєструвалися при застосуванні інгібіторів ФДЕ-5. Якщо ерекція триває більше 4 годин, необхідно якнайшвидше звернутися за медичною допомогою. Якщо пацієнт не отримує лікування, можливе пошкодження тканин і необоротна втрата ерекції.

Оскільки Зидена не є ні афродизіаком, ні підсилювачем витривалості, препарат не можна використовувати для будь-яких інших цілей, крім лікування еректильної дисфункції.

У пацієнтів, які отримували інгібітори СYP450 3A4 (еритроміцин, ітраконазол, кетоконазол), спостерігалось підвищення концентрації уденафілу в плазмі крові. Тому їх слід використовувати з обережністю, наприклад, з початковою корекцією дози.

Слід також бути обережним при призначенні препарату Зидена пацієнтам з активною гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) або грижею стравохідного отвору діафрагми, пов'язаною з рефлюкс-езофагітом, та пацієнтам, які приймають альфа-адреноблокатори (повідомлялося, що одночасне застосування інгібіторів ФДЕ-5 з альфа-адреноблокаторами спричиняло симптоматичну гіпотензію у деяких пацієнтів).

Ефективність Зидени не досліджували у пацієнтів з неконтрольованим цукровим діабетом, травмою спинного мозку, радикальною простатектомією або радикальною тазовою хірургією, низьким сексуальним бажанням, хіміотерапією та при прийомі антикоагулянтних препаратів.

Пацієнтам з проліферативною діабетичною ретинопатією слід призначати препарат з обережністю.

Зидена містить барвник жовтий захід FCF, що може спричинити алергічні реакції.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Препарат не призначений для застосування жінкам.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. У результатах постмаркетингового дослідження повідомлялося про запаморочення та помутніння зору при лікуванні уденафілом. Тому пацієнти повинні бути обережні при керуванні автомобілем або роботі з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Застосовують дорослим чоловікам всередину, незалежно від прийому їжі. Застосовують перорально одну таблетку 100 мг на день приблизно за 30 хвилин – 12 годин до передбачуваної сексуальної активності. Дозу можна збільшити з обережністю до 200 мг після ретельної оцінки всіх небажаних явищ, що виникали після прийому 100 мг препарату. Максимальна рекомендована кількість застосувань – 1 раз на добу.

Для чоловіків літнього віку (понад 65 років) коригування дози не потрібно.

Чоловікам з легкою формою ниркової недостатності коригувати дозу не потрібно.

Пацієнтам з легкою формою печінкової недостатності коригувати дозу не потрібно (клас А за Чайлдом – П'ю).

Діти. Не застосовують.

Передозування.

Під час досліджень застосування однієї дози препарату у здорових добровольців при застосуванні 400 мг уденафілу один раз на добу не спостерігалося жодних серйозних побічних реакцій. При підвищенні дози зростала частота появи небажаних явищ (головного болю, почервоніння обличчя), але більшість з них мали легкий ступінь тяжкості та минали без додаткового лікування. У разі передозування слід призначити загальну симптоматичну терапію. Препарат Зидена має високий показник зв'язування з білками плазми та не виводиться з сечею, тому після проведення діалізу нирковий кліренс препарату не підвищується.

Побічні реакції.

Побічні реакції, зазначені в таблиці нижче, виникали під час клінічних досліджень при застосуванні препарату Зидена 100 або 200 мг на вимогу пацієнтів перед сексуальною активністю. Загалом побічні реакції були минулими та мали легкий або середній ступінь тяжкості та незабаром проходили без лікування. До найпоширеніших побічних реакцій належать почервоніння, закладеність носа, головний біль і диспепсія.

Клас систем та органів	Побічні реакції за частотою		
Загальні порушення	[$\geq 10\%$]	[$\geq 1\%$, $< 10\%$]	[$\geq 0,1\%$, $< 1,0\%$]
		головний біль	біль у грудній клітці, біль у животі, втома, припливи крові, дискомфорт у грудній клітці
З боку нервової системи			запаморочення, ригідність потиличних м'язів, парестезія
З боку серцево-судинної системи	почервоніння		
З боку органів зору		почервоніння очей	затуманений зір, біль в очах, хроматопсія
З боку дихальної системи		закладення носа	задишка, сухість слизової оболонки носа
З боку шлунково-кишкового тракту		диспепсія	нудота, зубний біль,, запор, гастрит, дискомфорт у шлунку
З боку шкіри та підшкірних тканин			набряк обличчя чи очей, кропив'янка, свербіж
Метаболічні та ендокринні порушення			розлади видільної системи, спрага
З боку опорно-рухового апарату			періартрит

Побічні реакції, які не спостерігалися під час дореєстраційних досліджень препарату, проте були зафіксовані під час додаткових клінічних досліджень, тому їхні причинно-наслідкові зв'язки не можна виключити: тяжкість у голові, відчуття холоду, сонливість, сильне серцебиття, ортостатичне запаморочення, млявість, оніміння вушної раковини, дискомфорт очей, висипання, еритема, блювання, діарея, задишка при фізичних вправах, кашель, носові кровотечі, посилення ерекції та гіпотензія.

У пацієнтів, які приймали дозу препарату до 200 мг на добу, спостерігали збільшення частоти та типів побічних реакцій порівняно із застосуванням дози 100 мг.

Під час постреєстраційного спостереження рідко відзначали тимчасову появу передньої неартеріїтної ішемічної невропатії зорового нерва (НАІНЗН), хоча при проведенні клінічних досліджень Зидени не було даних про це та причин зниження зору в зв'язку із застосуванням інгібіторів фосфодіестерази типу 5 (ФДЕ-5), в тому числі препарату Зидена. Більшість таких пацієнтів, мали супутні анатомічні або судинні фактори ризику НАІНЗН, включаючи низьке співвідношення діаметрів екскавації та диска зорового нерва (застійний диск), вік понад 50 років, цукровий діабет, артеріальну гіпертензію, ішемічну хворобу серця, гіперліпідемію та паління. Неможливо точно встановити, пов'язані ці небажані явища безпосередньо із застосуванням інгібіторів ФДЕ-5, із супутніми судинними факторами ризику або анатомічними патологіями пацієнта чи з комбінацією цих факторів або з іншими причинами.

Під час постреєстраційного спостереження у пацієнтів, які приймали інгібітори ФДЕ-5, включаючи препарат Зидена, не зафіксовано випадків раптового зниження або втрати слуху. При цьому повідомляли, що іноді стан здоров'я та інші фактори можуть впливати на появу небажаних явищ з боку органів слуху. Часто інформація про подальше медичне спостереження є обмеженою. Неможливо точно встановити, пов'язані ці небажані явища безпосередньо із застосуванням препарату Зидена, із супутніми факторами ризику втрати слуху чи з комбінацією цих факторів або з іншими причинами.

Результати постмаркетингового дослідження уденафілу 100 та 200 мг. Під час постреєстраційного дослідження для повторної експертизи в Кореї, що тривало 6 років, частота побічних реакцій без урахування причинно-наслідкового зв'язку становила 2,20 %; при цьому частота небажаних явищ, де не можна виключити зв'язок із застосуванням препарату Зидена, складала 2,03 %.

Зафіксовані побічні реакції включали: припливи крові (1,04 %), головний біль (0,76 %), запаморочення (0,11 %), закладення носа (0,11 %), диспепсію, почервоніння очей (0,06 %), порушення зору, гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу, посилене серцебиття (0,03 %). Серед всіх явищ гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба була непередбачуваною побічною реакцією.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С, для захисту від дії вологи та світла зберігати в оригінальній упаковці. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 1 або 2 таблетки, вкриті плівковою оболонкою, у блістері; 1 блістер з 1 таблеткою, 1 блістер з 2 таблетками або 2 блістери з 2 таблетками у пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Донг-А СТ Ко., Лтд./ Dong-A ST Co., Ltd.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. 2Ф Секція Б, 3Ф, 4Ф Секція Б, 200-23, Пексокгонден 1-ро, Собук-гу, Чхонан-сі, Чхунчхон-Намдо, Республіка Корея/ (2F Section B, 3F, 4F Section B) 200-23, Baekseokgongdan 1-ro, Seobuk-gu, Cheonan-si, Chungcheongnam-do, Republic of Korea.

Заявник. Донг-А СТ Ко., Лтд./ Dong-A ST Co., Ltd.

Місцезнаходження заявника. 2Ф Секція Б, 3Ф, 4Ф Секція Б, 200-23, Пексокгонден 1-ро, Собук-гу, Чхонан-сі, Чхунчхон-Намдо, Республіка Корея / (2F Section B, 3F, 4F Section B) 200-23, Baekseokgongdan 1-ro, Seobuk-gu, Cheonan-si, Chungcheongnam-do, Republic of Korea.