

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ВІГРАМАКС
(Vigramax)

Загальна характеристика:

міжнародна назва: силденафіл;

основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті оболонкою, блакитного кольору, у формі ромба;

склад: 1 таблетка, вкрита оболонкою, містить 50 мг силденафілу цитрату;

допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, целюлоза мікрокристалічна, полівінілпіролідон, гидроксипропілметилцелюлоза, діоксид кремнію колоїдний, магнію стеарат, барвник синій Е 132 М.

Форма випуску. Таблетки вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються при порушеннях ерекції.

Код АТС G04BE03.

Фармакологічні властивості. *Фармакодинаміка.* Активний інгредієнт препарату - силденафіл є селективним інгібітором ЦГМФ-специфічної фосфодіестерази типу V (ФДЕ 5).

Фізіологічний механізм ерекції припускає вивільнення оксиду азоту (NO) у кавернозному тілі при сексуальній стимуляції. Оксид азоту активує фермент гуанілатциклазу, що призводить до підвищення рівня циклічного гуанозинмонофосфату (ЦГМФ), розслабленню гладких м'язів кавернозного тіла і посиленню кровотоку в статевому члені. Силденафіл підсилює ефект оксиду азоту на цю тканину, тому що він інгібує фосфодіестеразу типу V (ФДЕ 5), що забезпечує розпад ЦГМФ у кавернозному тілі. При ЦГМФ-інгібуванні фосфодіестерази типу V силденафілом, підвищується рівень ЦГМФ, що призводить до розслаблення гладких м'язів і підвищенню кровотоку в статевому члені.

Застосування силденафілу неефективно при відсутності сексуальної стимуляції. *Фармакокінетика.* Препарат швидко всмоктується при пероральному прийомі, абсолютна біодоступність складає 40 %. Фармакокінетика препарату залежить від доз що рекомендовані для прийому. Препарат метаболізує в печинці (системою цитохрому P4503A4); активна речовина і метаболіт мають однаковий період напіввиведення ($t_{1/2}$) - 4 години. Пік концентрації в плазмі досягається через 30-120 хвилин при пероральному прийомі перед їжею. Середній об'єм розподілу при рівноважному стані (V_{ss}) складає 105 л, що свідчить про розподіл по всіх тканинах організму. Силденафіл і його активний N-дісметилметаболіт зв'язуються з білками плазми на 96 % незалежно від прийнятої внутрішньої дози. N-дісметилметаболіт піддається подальшому метаболізму.

N-дісметаболіт є селективним у відношенні до ФДЕ 5, *in vitro* він демонструє активність до ФДЕ 5, що складає 50 % активності силденафілу, *in vivo* активність метаболіту складає 20 % від активності силденафілу.

Силденафіл екскретується, в основному, у вигляді метаболітів з калом (80% від пероральної дози), а також із сечею (13 % від пероральної дози). Подібна фармакокінетика спостерігається у добровольців і у пацієнтів.

Геріатрія: у здорових літніх добровольців (65 років і більше) спостерігається знижений кліренс силденафілу: вільна концентрація в плазмі на 40 % перевищує концентрацію в плазмі у молодих добровольців (18 - 45 років).

Ниркова недостатність: при легкій (кліренс креатиніну – 50 - 80 моль/хв) і помірній (кліренс креатиніну – 30 - 49 моль/хв) нирковій недостатності фармакокінетика разової пероральної дози не змінюється. При тяжкій нирковій недостатності (кліренс креатиніну = <30 моль/хв). Кліренс силденафілу знижений у порівнянні з кліренсом у людей літнього віку без ниркової недостатності (значення AUC і C_{max} подвоюються).

Печінкова недостатність: у хворих з цирозом печінки кліренс силденафілу знижений, це виражається в підвищенні значень AUC (84 %) і C_{max} (47 %) у порівнянні з даними в літніх добровольців без ураження печінки. Рекомендована початкова доза для таких пацієнтів складає 25 мг.

Показання для застосування.

Порушення ерекції.

Спосіб застосування та дози. Для більшості пацієнтів рекомендується разова доза 50 мг за 1 годину до сексуальної активності. Але в окремих випадках можливе застосування Віграмаксу від 4 годин до 0,5 години перед сексуальною активністю. Виходячи з ефекту і переносимості препарату, добова доза може бути збільшена до максимальної (100 мг) або знижена до 25 мг. Рекомендується застосовувати препарат не більш ніж 1 раз на добу.

У пацієнтів з нирковою недостатністю – 25 мг.

Побічна дія.

Кількість побічних ефектів залежить від дози. Побічні ефекти, в основному, швидко минають: головний біль, запаморочення, порушення зору, почервоніння, нежить, диспепсія, діарея, інфекції сечовивідних шляхів, висипи.

Інші побічні ефекти відбувалися рідко (> 2%): інфекції дихальних шляхів, грипозний синдром, біль у спині, артралгія.

Постмаркетинговий досвід.

Повідомлялося про серйозні серцево-судинні побічні дії: інфаркт міокарда, зупинка серця, шлуночкова аритмія, цереброваскулярний крововилив, транзиторний ішемічний напад і артеріальна гіпертензія, асоційовані з прийомом силденафілу. У більшості, але не у всіх пацієнтів, спостерігалися попередні фактори серцевого ризику. Повідомляється, що більшість зазначених явищ відбувалися незабаром після сексуальної активності, декілька побічних явищ помічено після прийому силденафілу без сексуальної активності. В інших випадках події відбувалися після сексуальної активності. До кінця не з'ясовано, чи причиною побічних ефектів було застосування силденафілу, сексуальна активність, серцево-судинне захворювання, чи комбінація цих факторів.

Протипоказання. Гіперчутливість до активного інгредієнта й інших інгредієнтів таблетки.

Препарат протипоказаний до застосування хворими, які приймають постійно або з перервами донатори оксиду азоту, органічні нітрати, тому що Віграмакс підсилює їх гіпотензивну дію.

Передозування. У здорових пацієнтів прийом разової дози 800 мг силденафілу викликав ті ж побічні ефекти, що і більш низькі дози, хоча рівень кількості випадків зростає.

У випадку передозування рекомендується підтримуюча терапія. Нирковий діаліз не підвищує кліренс силденафілу через його міцний зв'язок з білками плазми, силденафіл не виводиться нирками.

Особливості застосування. Сексуальна активність представляє визначений ризик у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, тому перед початком терапії порушення ерекції лікар слід провести обстеження серцево-судинної системи.

Силденафіл викликає невелике зниження тиску крові у здорових добровольців у лежачому положенні (максимальне значення – 8,4/5,5 мм рт. ст.). Це не впливає на здорових людей, але може вплинути на хворих із серцево-судинними захворюваннями, особливо на фоні сексуальної активності.

Не представлено контрольованих клінічних даних з безпеки Віграмаксу для наступних груп пацієнтів (що вимагає обережності при призначенні препарату):

пацієнти після інфаркту міокарда або з аритмією, загрозливою для життя за останні 6 місяців;

пацієнти з залишковою артеріальною гіпотензією (АТ < 90/50), або гіпертензією (АТ 170/110);

пацієнти із серцевою недостатністю або хворобою коронарних артерій, що викликана нестабільною стенокардією;

пацієнти з пігментним ретинітом (деякі з цих пацієнтів мають генетичні порушення

ретиальних фосфодіестераз).

Є повідомлення про пролонговану ерекцію понад 4 години і пріапізм (болісні ерекції тривалістю понад 6 годин);

У випадку, коли ерекція триває понад 4 години, пацієнтові варто звернутися за медичною допомогою. Якщо не надається невідкладна допомога може відбутися ушкодження тканини пенісу, у результаті чого настає перманентна втрата потенції. Слід дотримуватися обережності при призначенні силденафілу пацієнтам, які застосовують інгібітор протеаз ретонавір, може відбутися одинадцятикратне підвищення значення АUC силденафілу. Дані про пацієнтів з високим сироватковим рівнем силденафілу обмежені. Це виражається в зниженні артеріального тиску, непритомності, пролонгованій ерекції – випадки описані при проведенні клінічних досліджень у пацієнтів, які застосовували 200 - 800 мг силденафілу. Пацієнтам, які приймають ретонавір, рекомендується знизити дозу силденафілу для запобігання побічних ефектів.

Немає даних щодо безпеки силденафілу для пацієнтів із кровотечею або з відкритою пептичною виразкою. Не рекомендується сполучати силденафіл з іншими препаратами для лікування порушення ерекції, тому що не вивчено ефективність і безпеку комбінацій.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

Вплив інших препаратів на Віграмакс. Силденафіл метаболізується ізоферментами цитохрому P450 (CYP): 3A4 (головним чином) і 2C9 (мінімально), тому інгібітори цих ферментів можуть знижувати кліренс силденафілу.

Циметидин (800 мг), специфічний аніонний інгібітор CYP спричиняли підвищення концентрації силденафілу в плазмі на 59 % при одночасному прийомі здоровими добровольцями.

Одночасне застосування разової дози 50 мг або 100 мг еритроміцину, специфічного інгібітору CYP підвищує на 182 % АUC силденафілу. При одночасному застосуванні силденафілу (разова доза 50 або 100 мг) з інгібітором ВІЛ-протеаз саквінавіром (добова доза 1200 мг 3 рази на день) на фоні досягнення постійного рівня спостерігається підвищення C_{max} силденафілу на 140 % і АUC силденафілу на 210 %. Силденафіл не впливає на фармакокінетику саквінавіру.

Разові дози антацидів (магнію або алюмінію гідрооксид) не впливають на біодоступність силденафілу. Інгібітори CYP2C9 (толбутамід або варфарин) і CYP2D6 (трициклічні антидепресанти), тіазиди, інгібітори АПФ, антагоністи кальцію не роблять впливу на фармакокінетику силденафілу.

АUC дисметилметаболіту силденафілу зростає на 62 % при застосуванні петльових і калію, що зберігають діуретинів, і на 102 % - при застосуванні неспецифічних бетаадреноблокаторів.

Вплив Віграмаксу на інші препарати. Силденафіл слабкий інгібітор ізоферментів 1A2, 2C9, 2C19, 2B6, 2E1, 3A4 ($IC_{50} > 150$ нМ) цитохрому P450.

При одночасному застосуванні силденафілу 50 мг або 100 мг з амлодипіном 5 мг або 10 мг у хворих гіпертензією спостерігали додаткове зниження артеріального тиску на 8/7 мм рт. ст.

Не відзначали істотної взаємодії силденафілу з толбутамідом і варфарином, які метаболізуються CYP2C9.

Віграмакс не збільшує тривалість кровотечі при одночасному призначенні з ацетилсаліциловою кислотою. Він також не потенціює гіпотензивний ефект алкоголю у здорових добровольців при максимальному рівні алкоголю 0,08 %. Віграмакс також не впливає на інгібітори ВІЛ-протеаз саквінавір і ретонавір, що є субстратами CYP3F4.

Силденафіл потенціює антиагрегантний ефект нітропрусида натрію (донатора NO). Комбінація з гепарином спричиняє адитивний ефект на час кровотечі в анестезованих кроликів, але таких ефектів не виявлено в людей.

Умови та термін зберігання.

Зберігати в недоступному для дітей, сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °C. Не застосовувати після закінчення терміну придатності.

Термін придатності – 3 роки у невідкритій первинній упаковці.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка.

По 4 таблетки, вкритих оболонкою у блістері, вміщеному в картонну упаковку.

Виробник. Ібн Хайан Фармасьютікалз

Адреса. Сірійська Арабська Республіка, Хомс-Сірія, п\с 3573