МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 001716 - 020712
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ВИГРАНДЕ®

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: ВИГРАНДЕ®

Международное непатентованное название: силденафил

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

СОСТАВ

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Таблетки 50 мг:

активное вещество:

силденафила цитрат 70,24 мг (в пересчете на силденафил – 50 мг);

вспомогательные вещества:

ядро: кальция гидрофосфат 125,76 мг, целлюлоза микрокристаллическая 70,00 мг, кроскармеллоза натрия 8,40 мг, магния стеарат 5,60 мг;

пленочная оболочка: сепифилм 3048 желтый (гипромеллоза 40-45 %, целлюлоза микрокристаллическая 30-40 %, макрогола 40 стеарат 4-12 %, титана диоксид 10-15 %, краситель хинолиновый желтый 0,15-0,5 %) 12,00 мг, макрогол 6000 0,12 мг.

Таблетки 100 мг:

активное вещество:

силденафила цитрат 140,48 мг (в пересчете на силденафил – 100 мг),

вспомогательные вещества:

ядро: кальция гидрофосфат 251,52 мг, целлюлоза микрокристаллическая 140,00 мг, кроскармеллоза натрия 16,80 мг, магния стеарат 11,20 мг;

пленочная оболочка: сепифилм 3048 желтый (гипромеллоза 40-45 %, целлюлоза микрокристаллическая 30-40 %, макрогола 40 стеарат 4-12 %, титана диоксид 10-15 %, краситель хинолиновый желтый 0,15-0,5 %) 20,00 мг, макрогол 6000 0,24 мг.

ОПИСАНИЕ

Таблетки 50 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с маркировкой "50" на одной стороне.

Таблетки 100 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с маркировкой "100" на одной стороне.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Эректильной дисфункции средство лечения – ФДЭ5-ингибитор

Код АТХ: G04BE03

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Силденафил является мощным селективным ингибитором циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) – специфической фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ5). Реализация физиологического механизма эрекции связана с высвобождением оксида азота (NO) в кавернозном теле во время сексуальной стимуляции. Это, в свою очередь, приводит к увеличению уровня цГМФ, последующему расслаблению гладкомышечной ткани кавернозного тела и увеличению притока крови. Силденафил не оказывает прямого расслабляющего действия на изолированное кавернозное тело у человека, но усиливает эффект NO посредством ингибирования ФДЭ5, которая ответственна за распад цГМФ. Применение силденафила в рекомендованных дозах неэффективно при отсутствии сексуальной стимуляции.

Силденафил селективен в отношении ФДЭ5 *in vitro,* его активность в отношении ФДЭ5 значительно превосходит активность в отношении других известных изоферментов фосфодиэстеразы.

Фармакокинетика

Фармакокинетика силденафила в рекомендуемом диапазоне доз носит линейный характер.

Всасывание

После приема препарата внутрь силденафил быстро всасывается. Абсолютная биодоступность в среднем составляет 40 % (25-63 %). *In vitro* силденафил в концентрации около 1,7 нг/мл (3,5 нМ) подавляет ФДЭ5 человека на 50 %. После однократного приема силденафила в дозе 100 мг внутрь средняя максимальная концентрация (C_{max}) свободного силденафила в плазме крови составляет 18 нг/мл (38нМ) и достигается при приеме натощак в среднем в течение 60 мин (30-120 мин). При приеме в сочетании с жирной пищей скорость всасывания снижается: C_{max} снижается в среднем на 29 %, а время

достижения максимальной концентрации (T_{max}) увеличивается на 60 мин, однако степень абсорбции достоверно не изменяется (площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) снижается на 11 %).

Распределение

Объем распределения силденафила в равновесном состоянии составляет в среднем 105 л. Силденафил и его основной циркулирующий N-дезметильный метаболит примерно на 96 % связываются с белками плазмы. Связывание с белками не зависит от общей концентрации силденафила. Менее 0,0002 % дозы (в среднем 188 нг) обнаруживается в сперме через 90 мин после приема силденафила.

Метаболизм

Силденафил метаболизируется, главным образом, в печени под действием изоферментов CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (второстепенный путь). Основной циркулирующий метаболит, который образуется в результате N-деметилирования силденафила, подвергается дальнейшему метаболизму. По селективности действия на ФДЭ метаболит сопоставим с силденафилом, а его активность в отношении ФДЭ5 *in vitro* составляет примерно 50 % активности силденафила. Концентрация метаболита в плазме крови составляет примерно 40 % от концентрации силденафила. N-дезметильный метаболит подвергается дальнейшему метаболизму. Период его полувыведения ($T_{1/2}$) составляет около 4 ч.

Выведение

Общий клиренс силденафила составляет 41 л/час, а конечный $T_{1/2}$ – 3-5 часов. После приема внутрь, также как после внутривенного введения, силденафил выводится в виде метаболитов, в основном, кишечником (около 80 % пероральной дозы) и, в меньшей степени, почками (около 13 % пероральной дозы).

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пожилые пациенты

У здоровых пожилых пациентов (старше 65 лет) клиренс силденафила снижен, а концентрация свободного силденафила в плазме крови примерно на 40 % выше, чем у молодых (18-45 лет). Возраст не оказывает клинически значимого влияния на частоту развития побочных эффектов.

Нарушения функции почек

При легкой (клиренс креатинина (КК) равен 50-80 мл/мин) и умеренной (КК равен 30-49 мл/мин) степени почечной недостаточности фармакокинетика силденафила после однократного приема внутрь в дозе 50 мг не изменяется. При тяжелой степени почечной

недостаточности (КК ≤ 30 мл/мин) клиренс силденафила снижается, что приводит примерно к двукратному увеличению значения AUC (100 %) и C_{max} (88 %) по сравнению с таковыми показателями при нормальной функции почек у пациентов той же возрастной группы.

Нарушения функции печени

У пациентов с циррозом печени (стадии А и В по классификации Чайлд-Пью) клиренс силденафила снижается, что приводит к повышению значения AUC (84 %) и C_{max} (47 %) по сравнению с таковыми показателями при нормальной функции печени у пациентов той же возрастной группы. Фармакокинетика силденафила у больных с тяжелыми нарушениями функции печени (стадия С по классификации Чайлд-Пью) не изучалась.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение эректильной дисфункции, характеризующейся неспособностью к достижению или сохранению эрекции полового члена, достаточной для удовлетворительного полового акта.

Препарат эффективен только при сексуальной стимуляции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к силденафилу или к любому компоненту препарата;
- Одновременный прием донаторов оксида азота или органических нитратов или нитритов в любых лекарственных формах;
- Одновременный прием других лекарственных средств, стимулирующих эрекцию, ритонавира;
- Пациентам, для которых сексуальная активность нежелательна (в том числе с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как нестабильная стенокардия, тяжелая сердечная недостаточность);
- Артериальная гипотензия (артериальное давление менее 90/50 мм рт.ст.);
- Недавно перенесенное нарушение мозгового кровообращения или инфаркт миокарда;
- Наследственные дегенеративные заболевания сетчатки, в том числе пигментный ретинит (меньшая часть таких пациентов имеет генетическое нарушение ФДЭ сетчатки);

- Тяжелая печеночная недостаточность;
- Возраст до 18 лет;
- Женский пол.

С осторожностью

- При анатомической деформации полового члена (ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони);
- При заболеваниях, предрасполагающих к развитию приапизма (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкоз, тромбоцитопения);
- При заболеваниях, сопровождающихся кровотечением;
- При обострении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки;
- У пациентов, принимающих альфа-адреноблокаторы (опасность развития ортостатической гипотензии).

Беременность и период лактации

По зарегистрированному показанию препарат ВИГРАНДЕ® не предназначен для применения у женщин.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Таблетки принимают внутрь за один час до сексуальной активности. При приёме ВИГРАНДЕ® во время приёма пищи начало действия препарата может быть отсрочено по сравнению с приёмом натощак.

Рекомендованная доза составляет 50 мг. С учётом эффективности и переносимости эта доза может быть увеличена до 100 мг. Максимальная рекомендованная доза и частота приёма составляет 100 мг один раз в сутки. Корректировки дозы у пожилых пациентов не требуется.

Применение у пациентов с нарушенной функцией почек

Пациентам с лёгкой и умеренной степенью почечной недостаточности (КК = 30-80 мл/мин) коррекции дозы не требуется.

Применение у пациентов с нарушенной функцией печени.

У пациентов с нарушенной функцией печени (стадии А и В по классификации Чайлд-Пью) назначение препарата следует обязательно согласовать с лечащим врачом.

Применение у пациентов, принимающих другие лекарственные средства

Пациенты, получающие сопутствующее лечение другими ингибиторами изофермента цитохрома CYP3A4 (эритромицин, саквинавир, кетоконазол, итраконазол), перед началом применения препарата должны проконсультироваться с врачом.

Для уменьшения риска развития ортостатической гипотензии у пациентов, принимающих альфа-адреноблокаторы, приём силденафила следует начинать только после стабилизации их состояния на фоне терапии альфа-адреноблокаторами.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Классификация частоты развития побочных эффектов (ВОЗ): очень часто >1/10, часто от >1/100 до <1/10, нечасто от >1/1000 до <1/100, редко от >1/10000 до <1/1000, очень редко от <1/10000, включая отдельные сообщения.

Со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; часто – головокружение; нечасто – сонливость, гипестезия; редко – инсульт, обморок; частота неизвестна – транзиторная ишемическая атака, судороги, в т.ч. рецидивирующие.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – «приливы»; нечасто – ощущение сердцебиения, тахикардия; редко – повышение или снижение артериального давления, инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий; частота неизвестна – желудочковая аритмия, нестабильная стенокардия, внезапная смерть.

Со стороны органа зрения: часто – нарушение зрения, нарушение цветовосприятия; нечасто – поражение конъюктивы, нарушение слезотечения; частота неизвестна – передняя ишемическая оптическая нейропатия, окклюзия сосудов сетчатки, дефекты полей зрения.

Со стороны органа слуха: нечасто – вертиго, шум в ушах; редко – глухота.

Со стороны органов дыхания: часто – заложенность носа; редко – носовое кровотечение.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – диспепсия; нечасто – рвота, тошнота, сухость слизистой оболочки полости рта.

Аллергические реакции: нечасто – кожная сыпь; частота неизвестна – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Со стороны половых органов: частота неизвестна – приапизм, пролонгированная эрекция.

Прочие: редко – боль в груди, усталость.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При однократном приеме препарата в дозе до 800 мг нежелательные реакции были такими же, как и в случае более низких доз, но встречались чаще. Дозы 200 мг не приводили к

повышению эффективности, но частота нежелательных реакций (головная боль, приливы, головокружение, диспепсия, заложенность носа, нарушение зрения) возрастала.

В случае передозировки при необходимости следует проводить стандартные мероприятия по поддержанию жизненно важных функций организма. Лечение симптоматическое. Диализ не ускоряет клиренс, поскольку силденафил в значительной степени связан с белками плазмы и не выводится с мочой.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Метаболизм силденафила происходит, в основном, в печени под действием изоферментов цитохрома CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9, поэтому ингибиторы этих изоферментов могут уменьшать клиренс силденафила, а индукторы, соответственно, увеличивать клиренс силденафила. При одновременном применении ингибиторов изофермента CYP3A4 (таких как кетоконазол, эритромицин, циметидин) отмечено снижение клиренса силденафила. Циметидин (800 мг), являющийся неспецифическим ингибитором изофермента CYP3A4, при одновременном приеме с силденафилом (50 мг) вызывает повышение концентрации силденафила в плазме на 56 %. Однократный прием силденафила в дозе 100 мг одновременно с эритромицином, специфическим ингибитором изофермента CYP3A4 (при приеме эритромицина 2 раза в сутки по 500 мг в течение 5 дней), на фоне достижения постоянной концентрации эритромицина в крови, приводит к увеличению AUC силденафила на 182 %.

При одновременном применении силденафила (однократно в дозе 100 мг) и саквинавира, являющегося как ингибитором ВИЧ-протеазы, так и ингибитором изофермента CYP3A4 (при приеме саквинавира 3 раза в сутки в дозе 1200 мг), на фоне достижения постоянного уровня саквинавира в крови, C_{max} силденафила в крови повышалась на 140 %, а AUC увеличивалась на 210 %. Силденафил не оказывал влияния на фармакокинетические параметры саквинавира. Более сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как кетоконазол или итраконазол, могут вызывать более выраженные изменения фармакокинетики силденафила.

При одновременном применении силденафила (однократно в дозе 100 мг) и ритонавира, являющегося ингибитором ВИЧ-протеазы и сильным ингибитором изоферментов системы цитохрома P450 (при приеме ритонавира по 500 мг 2 раза в сутки), на фоне достижения постоянного уровня ритонавира в крови, C_{max} силденафила увеличивалась на 300 % (в 4 раза), а AUC на 1000 % (в 11 раз). Через 24 ч концентрация силденафила в плазме крови

составляла приблизительно 200 нг/мл (при однократном применении одного силденафила – 5 нг/мл).

Если силденафил принимают в рекомендуемых дозах пациенты, получающие одновременно сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, C_{max} свободного силденафила не превышает 200 нМ, и препарат хорошо переносится.

Однократный прием антацида (магния гидроксида/алюминия гидроксида) не влияет на биодоступность силденафила.

Ингибиторы изофермента CYP2C9 (такие как толбутамид, варфарин), изофермента CYP2D6 (такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, трициклические антидепрессанты), тиазиды и тиазидоподобные диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антагонисты кальция не оказывают влияния на фармакокинетические параметры силденафила.

Одновременный прием азитромицина (500 мг в сутки в течение 3 дней) не оказывает влияния на AUC, C_{max}, T_{max}, константу скорости выведения и $T_{1/2}$ силденафила или его основного циркулирующего метаболита.

Силденафил является слабым ингибитором изоферментов системы цитохрома P450 - 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 ($ИК_{50}$ >150 мкмоль). Маловероятно, что силденафил может повлиять на клиренс субстратов этих изоферментов.

Силденафил усиливает гипотензивное действие нитратов, как при длительном применении, так и при применении по острым показаниям. В связи с этим применение силденафила в сочетании с нитратами или донаторами оксида азота противопоказано.

При одновременном приеме альфа-адреноблокатора доксазозина (4 мг и 8 мг) и силденафила (50 мг и 100 мг) у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы со стабильной гемодинамикой среднее дополнительное снижение систолического/диастолического АД в положении лежа на спине составляло 9/5 мм рт.ст. и 8/4 мм рт.ст., соответственно, а в положении стоя – 11/4 мм рт.ст. и 4/5 мм рт.ст., соответственно. Сообщается о редких случаях развития у таких пациентов симптоматической постуральной гипотензии, проявлявшейся в виде головокружений (без обморока). У отдельных чувствительных пациентов, получающих альфа-адреноблокаторы, одновременное применение силденафила может привести к симптоматической гипотензии.

Признаков значимого взаимодействия силденафила с толбутамидом (250 мг) или варфарином (40 мг), которые метаболизируются изоферментом CYP2C9, не выявлено.

Силденафил в дозе 100 мг не оказывает влияния на фармакокинетические параметры ингибиторов ВИЧ-протеазы при их постоянной концентрации в крови, таких как саквинавир и ритонавир, одновременно являющихся субстратами изофермента CYP3A4.

Силденафил (50 мг) не вызывает дополнительного увеличения времени кровотечения при приеме ацетилсалициловой кислоты (150 мг).

Силденафил (50 мг) не усиливает гипотензивное действие этанола у здоровых добровольцев при максимальном уровне этанола в крови в среднем 80 мг/дл.

У пациентов с артериальной гипертензией признаков взаимодействия силденафила (100 мг) с амлодипином не выявлено. Применение силденафила в сочетании с антигипертензивными средствами не приводит к возникновению дополнительных побочных эффектов.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Перед фармакологическим лечением для диагностики нарушения эрекции необходимо собрать полный медицинский анамнез и провести физикальное обследование.

Перед началом любого лечения нарушения эрекции врач должен определить сердечно-сосудистый статус пациента, поскольку существует определённая степень риска, связанная с сексуальной активностью. Препараты, предназначенные для лечения нарушений эрекции, не следует назначать мужчинам, для которых сексуальная активность нежелательна (см. раздел «Противопоказания»).

ВИГРАНДЕ® обладает сосудорасширяющими свойствами, приводящими к незначительным транзиторным снижениям АД. Однако повышенная восприимчивость к вазодилататорам наблюдается у пациентов с обструкцией выходного тракта левого желудочка (например, аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), или у пациентов с редким синдромом множественной системной атрофии, проявляющимся тяжёлым нарушением регуляции давления крови со стороны вегетативной нервной системы.

В пострегистрационный период сообщались о серьёзных сердечно-сосудистых явлениях, включавших инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию, внезапную сердечную смерть, желудочковые аритмии, цереброваскулярные кровотечения, транзиторную ишемическую атаку, повышение или снижение АД, которые находились во временной связи с применением силденафила. У большинства из этих пациентов существовали сердечно-сосудистые факторы риска. Сообщалось, что многие явления возникали во время или вскоре после полового акта, и только небольшое количество возникало вскоре

после приёма силденафила без сексуальной активности, поэтому невозможно определить, связаны ли эти явления непосредственно с этими или с другими факторами.

Поскольку совместное применение силденафила и альфа-адреноблокаторов может привести к симптоматической гипотензии у отдельных чувствительных пациентов, силденафил следует с осторожностью назначать пациентам, принимающим альфа-адреноблокаторы. Чтобы свести к минимуму риск развития ортостатической гипотензии у пациентов, принимающих альфа-адреноблокаторы, начинать прием силденафила следует только после того, как будет достигнута стабилизация гемодинамики у этих пациентов. Следует рассмотреть целесообразность снижения начальной дозы силденафила. Кроме того, врач должен проинфомировать пациентов о том, какие действия следует предпринять в случае появления симптомов ортостатической гипотензии.

Силденафил усиливает антиагрегантный эффект натрия нитропруссида (донатора оксида азота) на тромбоциты человека *in vitro*. Сведения о безопасности применения препарата ВИГРАНДЕ® у пациентов с внутренними кровотечениями или активной пептической язвой желудка отсутствуют, поэтому в таких случаях препарат следует применять только после тщательной оценки соотношения пользы и риска терапии.

Препарат ВИГРАНДЕ не предназначен для применения у женщин (см. раздел «Противопоказания»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

На фоне приема препарата ВИГРАНДЕ® какого-либо отрицательного влияния на способность управлять автомобилем или другими техническими средствами не наблюдалось. Однако поскольку возможно снижение АД, развитие хроматопсии, затуманенного зрения, следует внимательно относиться к индивидуальному действию препарата, особенно в начале лечения и при изменении режима дозирования и соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг.

По 1 или 4 таблетки в ПВХ/ПВДХ/Al блистере. По 1 блистеру по 1 или по 4 таблетки или по 2 блистера по 4 таблетки помещены в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Не требует специальных условий хранения.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

ЗЕНТИВА а.с., Словацкая Республика

Нитрианска 100, 920 27 Глоговец, Словацкая Республика

Претензии по качеству препарата направлять

по адресу ООО «ЗЕНТИВА ФАРМА»:

Россия, 119017, Москва,

ул. Большая Ордынка, д. 40, стр.4

Тел: (495) 721-16-66/67/68

Факс: (495) 721-16-69

Менеджер по регистрации
ООО «Зентива Фарма» Кошель