

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және фармацевтикалық
бақылау комитеті» РММ төрағасының
20_ ж. «____» _____
№ _____ бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ АТАУЫ

Силденафил-Тева, 50 мг, 100 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

2.1 Жалпы сипаттамасы

Силденафил

2.2 Сапалық және сандық құрамы

Бір таблетканың құрамында

белсенді зат: – 70.24 мг немесе 140.48 мг силденафил цитраты (50.00 мг немесе 100.00 мг силденафилге баламалы),

қосымша заттар: 124.76 мг немесе 249.52 мг лактоза моногидраты бар, микрокристалды целлюлоза, повидон К29-К32, натрий кроскармеллозасы, магний стеараты

қабық құрамы: Опадрай 03F20404 Көк.

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1 тармағынан қараңыз.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

Екі беті дөңес, ұзындығы 13.0 мм және ені 6.5 мм, «SL50» жазуы өрнектелген, көгілдір түсті үлбірлі қабықпен қапталған, сопақша таблеткалар (50 мг доза үшін).

Екі беті дөңес, ұзындығы 17.0 мм және ені 8.5 мм, «SL100» жазуы өрнектелген, көгілдір түсті үлбірлі қабықпен қапталған, сопақша таблеткалар (100 мг доза үшін).

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР

4.1 Қолданылуы

Жыныс мүшесінің қанағаттанарлық жыныстық қатынас үшін жеткілікті эрекцияға жетуге немесе оны сақтап тұруға қабілетсіздігімен сипатталатын эрекция бұзылуларын емдеу үшін.

Силденафил-Тева тек сексуалдық стимуляцияда ғана тиімді.

4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Дозалау режимі

Силденафилдін-Тева ұсынылатын дозасы ішке шамамен жыныстық қатынас алдында 1 сағат бұрын 50 мг құрайды. Дозаны тиімділігі мен жағымдылығын ескере отырып, 100 мг дейін ұлғайтуға немесе 25 мг дейін азайтуға болады. Ұсынылатын ең жоғары доза 100 мг құрайды.

Максималды ұсынылған қолдану жиілігі – күніне 1 рет.

Силденафил-Тева тамақпен бірге қабылданған кезде, препараттың әсері ашқарынға қабылдағанға қарағанда кейінірек дамуы мүмкін.

Пациенттердің ерекше топтары

Бала жастағы және жасөспірімдік жастағы пациенттер

Силденафил-Тева балаларда қолдануға болмайды (<18 жас).

Егде жастағы пациенттер

Егде жастағы пациенттерде (≥ 65 жас) доза түзету талап етілмейді.

Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер

Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде силденафил клиренсі төмендегендіктен, мысалы, цирроз кезінде, препаратты қолдануды 25 мг дозадан бастау керек. Тиімділігі мен төзімділігіне байланысты доза 50 мг және 100 мг дейін ұлғайтылуы мүмкін.

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер

Бүйректің жеңіл және орташа ауырлық дәрежесіндегі жеткіліксіздігінде (креатинин клиренсі (КК) 30-80 мл/мин) дозаны түзету қажет емес, ауыр бүйрек жеткіліксіздігінде (КК < 30 мл/мин) – Силденафил-Тева препаратының дозасын 25 мг дейін төмендету керек. Тиімділігі мен төзімділігіне байланысты доза 50 мг және 100 мг дейін ұлғайтылуы мүмкін.

Силденафилдің-Тева басқа дәрілік препараттарды қабылдау аясында қолдану

Силденафилмен бір мезгілде қолдану ұсынылмайтын ритонавирді қоспағанда, СҮРЗА4 тежегіштерімен қатарлас ем алатын пациенттерде препаратты 25 мг бастапқы дозада қолдану мүмкіндігін қарастыру керек.

Альфа-адреноблокаторлармен ем алып жүрген пациенттерде постуральді артериялық гипотензия даму қаупін төмендету мақсатында силденафилмен ем бастамас бұрын альфа-адреноблокаторлар алып жүрген пациенттердің жай-күйін тұрақтандыру керек. Бұдан басқа, 25 мг дозадан бастап, силденафил қолдану мүмкіндігін қарастыру керек.

Қолдану тәсілі

Ішке қабылдауға арналған.

4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

- силденафилге немесе 6.1 бөлімінде атап көрсетілген қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық
- азот тотығының (амилнитрит) немесе нитраттардың кез келген түрінің донаторлары болып табылатын препараттарды бір мезгілде қабылдау
- гуанилатциклаза стимуляторларымен (риоцигуат) бір мезгілде қабылдау
- бауырдың ауыр жеткіліксіздігі
- көздің торқабығының тұқым қуалаған дегенеративті аурулары (мысалы, тұқым қуалаған пигментті ретинит (бұл пациенттердің біршамасында тұқым қуалаған торқабығының фосфодиэстеразасы бұзылуы бар)
- көру жүйкесінің алдыңғы артериялық емес ишемиялық невропатиясы (NAION) салдарынан бір көзде көру қабілетінің жоғалуы (оның ФДЭ-5 тежегіштерін қолданумен байланысты болуына немесе болмауына қарамастан)
- артериялық гипотензия (АҚ < 90/50 мм сын. бағ.)
- ауыр жүрек-қантамыр аурулары (мысалы, ауыр жүрек жеткіліксіздігі, тұрақсыз стенокардия)
- соңғы 6 айда бастан өткерген миокард инфарктісі
- соңғы 6 айда бастан өткерген инсульт
- СҮРЗА4 изоферменті тежегіштерімен бір мезгілде қабылдау (мысалы, кетоконазол, итраконазол, ритонавир, эритромицин, саквинавир, кларитромицин)
- өкпе артериялық гипертензиясын емдеуге арналған препараттарды (бозентан, илопрост) және құрамында силденафил бар препараттарды немесе riociguat сияқты кез келген ФДЭ-5 басқа тежегіштерін бір мезгілде қабылдау
- сирек тұқым қуалайтын галактоза жақпаушылығы, Лапп-лактаза тапшылығы немесе глюкоза және галактоза мальабсорбциясы синдромы бар еркектерге
- эректильді дисфункцияны емдеуге арналған басқа ішу арқылы қабылданатын немесе жергілікті қолданылатын дәрілермен бір мезгілде қабылдау.

- 18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдер

4.4 Айрықша нұсқаулар және қолданған кездегі қажетті сақтандыру шаралары

Мына кездерде сақтықпен қолданылады:

- жыныс мүшесінің анатомиялық деформациясы (соның ішінде, ангуляция, кавернозды фиброз немесе Пейрони ауруы)
- приапизмнің дамуына бейімдейтін аурулар (орақ-жасушалы анемия сияқты (қызыл қан денешіктерінің аномалиясы), көптеген миелома (сүйек кемігінің обыры) немесе лейкемия (қан жасушаларының обыры))
- қан ұюының кінәраттары (гемофилия)
- қан кетуімен байланысты аурулар
- асқазан немесе он екі елі ішектің ойық жара ауруының өршуі
- альфа-адреноблокаторлар тобының препараттарымен бір мезгілде қабылдау
- артериялық гипертензия (артериялық қысым (АҚ) > 170/100 мм сын. бағ.)

Эрекцияның бұзылуын диагностикалау, олардың ықтимал себептерін анықтау және талапқа сай емдеу түрін таңдау үшін толық медициналық анамнез жинап, мұқият тексеру жүргізу қажет.

Жүрек-қантамыр ауруларының қауіп факторлары.

Эректильді дисфункцияны емдеуді бастамас бұрын, дәрігер пациенттердің жүрек-қантамыр жүйесінің күйін ескеруі керек, себебі жыныстық белсенділікке байланысты жүрек қауіпінің белгілі бір деңгейі бар.

Силденафил артериялық қысымның уақытша төмендеуіне әкелетін жүйелі вазодилатациялық әсерге ие (5.1 бөлімді қараңыз). Силденафилды тағайындағанға дейін дәрігер әсіресе сексуалдық белсенділік аясында, тиісті аурулары бар пациенттерде вазодилатациялық әсердің ықтимал жағымсыз көріністерінің қауіпін мұқият бағалауы тиіс. Вазодилататорларға сезімталдықтың жоғарылауы сол жақ қарыншаның шығу жолдарының обструкциясы бар науқастарда (аорта стенозы, гипертрофиялық обструктивті кардиомиопатия), сондай-ақ вегетативті жүйке жүйесінен АҚ реттеудің ауыр бұзылуымен көрінетін бірнеше жүйелік атрофияның сирек кездесетін синдромы бар науқастарда байқалады.

Силденафил-Тева нитраттардың гипотензивті әсерін күшейтеді (4.3 бөлімді қараңыз).

Кейбір постмаркетингтік зерттеулерде миокард инфарктісін, тұрақсыз стенокардияны, кенеттен жүректен болатын өлімді, қарыншалық аритмияны, церебральді-васкулярлық қан кетуді, ми қан айналымының өткінші бұзылуын, Силденафил-Теваны қабылдаумен уақытша байланысы бар гипертензия мен гипотонияны қоса, елеулі жүрек-қантамыр патологиялары туралы хабарланды. Көбінесе хабарламалар бұрын жүрек-қантамыр ауруларының қауіпі бар пациенттерден келіп түсті. Көптеген жағдайлар жыныстық қатынас кезінде немесе одан кейін көп ұзамай, ал кейбіреулері Силденафил-Теваны қабылдағаннан кейінгі жыныстық белсенділіксіз кезінде болды. Бұл хабарламалардың тікелей осы немесе басқа қауіп факторларымен байланысты екенін анықтау мүмкін емес.

Приапизм

Силденафилды қоса, эректильді дисфункцияны емдеу құралдары жыныс мүшесінің анатомиялық деформациясы бар пациенттерде (ангуляция, кавернозды фиброз, Пейрони ауруы) немесе приапизм дамуының қауіп факторлары бар пациенттерде (орақ-жасушалы анемия, көптеген миелома, лейкемия) сақтықпен қолданылуы тиіс.

Силденафилды тіркеуден кейінгі қолдану кезеңінде ұзақ эрекция және приапизм туралы хабарланды. 4 сағаттан астам уақытқа созылатын эрекция кезінде пациент дереу медициналық көмекке жүгінуі керек. Приапизм кезінде уақтылы медициналық көмектің болмауы жыныстық тіндердің зақымдалуына және потенцияның жоғалуына әкелуі мүмкін.

ФДЭ-5 тежегіштерімен және эректильді дисфункцияны емдеуге арналған басқа препараттармен бір мезгілде қолдану.

Силденафил комбинациясының ФДЭ-5 басқа тежегіштерімен немесе құрамында силденафил (РЕВАТИО) бар өкпе артериялық гипертониясын (ӨАГ) емдеудің басқа әдістерімен немесе эректильді дисфункцияны емдеудің басқа әдістерімен қауіпсіздігі мен тиімділігі зерттелген жоқ. Бұл біріктірілімдер ұсынылмайды.

Көру қабілетіне әсері

Силденафилды және басқа да ФДЭ-5 тежегіштерін қабылдауға байланысты көрудің бұзылу жағдайлары туралы кездейсоқ хабарланды (4.8 бөлімді қараңыз). Артериялық емес генездің алдыңғы ишемиялық оптикалық нейропатиясының даму жағдайлары ФДЭ5 және силденафилдың басқа тежегіштерін қолдануға байланысты обсервациялық зерттеулерде өздігінен және хабарланды (4.8 бөлімді қараңыз). Дәрігер пациентке кенеттен көру қабілеті бұзылған жағдайда Силденафил-Теваны қабылдауды тоқтатып, дереу дәрігермен кеңесу керек екенін хабарлауы керек (4.3 бөлімді қараңыз).

Ритонавирмен бірге қабылдау

Силденафил мен ритонавирді бір мезгілде қабылдауға болмайды (4.5 бөлімді қараңыз).

Альфа-блокаторлармен бір мезгілде қабылдау

Силденафилды α -блокаторлармен бір мезгілде пациенттерге сақтықпен қолдану ұсынылады, себебі кейбір жағдайларда бұл симптоматикалық гипотензияға (4.5 бөлімді қараңыз) әкелуі мүмкін, бұл силденафилды қабылдағаннан кейін 4 сағат ішінде болуы ықтимал. Постуральді гипотензияның даму қаупін азайту үшін α -блокаторларының көмегімен артериялық қысым көрсеткіштерін тұрақтандыруға қол жеткізу керек. Силденафилды қабылдауды 25 мг дозадан бастаған жөн (4.2 бөлімді қараңыз). Сонымен қатар, дәрігер постуральді гипотензияның дамуы кезіндегі іс-әрекеттерге қатысты пациенттерге кеңес беруі тиіс.

Қан кетуге әсері

Адам тромбоциттерін зерттеу силденафилдың *in vitro* натрий нитропруссидінің антиагрегациялық әсерін күшейтетінін көрсетеді. Қанның ұюы бұзылған немесе белсенді түрдегі ойық жарасы бар пациенттерге силденафилды қабылдаудың қауіпсіздігіне қатысты ешқандай ақпарат жоқ. Сондықтан силденафилды осы пациенттерге қауіп/пайда арақатынасын бағалағаннан кейін ғана тағайындау керек.

Қабықпен қапталған таблеткалардың құрамында лактоза бар. Силденафил-Теваны галактозаға төзбеушіліктің сирек тұқым қуалайтын аурулары, туа біткен лактаза жеткіліксіздігі немесе глюкоза-галактоза мальабсорбциясы бар еркектерге қабылдауға болмайды.

Әйелдер

Силденафил-Тева әйелдерде қолдану үшін арналмаған.

4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа да түрлері

Басқа дәрілік препараттардың силденафилге әсері

In vitro зерттеулері

Силденафилдың метаболизмі негізінен P450 (CYP) цитохромымен, атап айтқанда, оның 3A4 (негізгі жол) және 2C9 (қосымша жол) изоформаларымен байланысты. Сәйкесінше, осы изоферменттердің тежегіштері силденафилдың шығарылуын азайтып, индукторлар ұлғайтуы мүмкін.

In vivo зерттеулері

Клиникалық зерттеу деректерінің фармакокинетикалық талдауы CYP3A4 тежегіштерімен (кетоконазол, эритромицин, тагамет сияқты) қатар қабылдаған кезде силденафил клиренсінің азайғанын анықтады. CYP3A4 тежегіштерімен қатар силденафилды қабылдайтын пациенттер арасында жағымсыз реакциялардың жоғарылатылған деңгейі байқалмағанымен, қабылдауды 25 мг дозадан бастау қажет.

Қандағы ритонавирдің тұрақты концентрациясына қол жеткізу аясында силденафилды (бір рет 100 мг) және ритонавирді (тәулігіне 2 рет 500 мг-нан), АИТВ-протеаза тежегішін және Р450 цитохромының күшті тежегішін бір мезгілде қолдану силденафил Cmax 300%-ға (4 есе), ал AUC 1000%-ға (11 есе) ұлғаюына әкеледі. 24 сағаттан кейін қан плазмасындағы силденафилдың концентрациясы шамамен 200 нг/мл құрайды (бір силденафилды бір рет қолданғаннан кейін - 5 нг/мл). Бұл ритонавирдің Р450 субстратының үлкен диапазонына белгілі әсерімен үйлеседі. Силденафил ритонавирдің фармакокинетикасына әсер етпейді. Фармакокинетикалық деректерді негізге ала отырып, силденафил мен ритонавирды (4.4 бөлімді қараңыз) қатар қабылдау ұсынылмайды және кез келген жағдайда силденафилдың ең жоғары дозасы 48 сағат ішінде 25 мг аспауы тиіс.

Силденафилды (бір рет 100 мг) және саквинавирды (күніне 3 рет 1200 мг), АИТВ-протеаза тежегішін және СҮР3А4 цитохромының изоферментін бірге қабылдаған кезде силденафилдың Cmax қандағы саквинавирдың тұрақты концентрациясына қол жеткізу аясында 140%-ға артты, ал AUC 210%-ға ұлғайды. Силденафил саквинавирдің фармакокинетикасына әсер етпейді (4.2 бөлімді қараңыз). Кетоконазол және итраконазол сияқты СҮР3А4 цитохромы изоферментінің неғұрлым күшті тежегіштері силденафил фармакокинетикасының күшті өзгерістерін тудыруы мүмкін.

Қандағы эритромициннің тұрақты концентрациясына қол жеткізу аясында СҮР3А4 цитохромы изоферментінің ерекше тежегішімен 100 мг силденафилды эритромицинмен бірге (5 күн ішінде күніне 2 рет 500 мг-нан) бір рет қабылдау силденафилдың AUC 182%-ға ұлғаюына әкеледі. Дені сау ерікті ер адамдарда азитромицин (3 күн ішінде тәулігіне 3 мг) AUC, Cmax, Tmax, шығару жылдамдығының константасына және силденафилдың T1/2 немесе оның негізгі айналымдағы метаболитіне әсер етпейді. Циметидин (800 мг), Р450 цитохромының тежегіші және силденафилмен (50 мг) бірге қабылдаған кезде СҮР3А4 цитохромы изоферментінің ерекше емес тежегіші дені сау еріктілер арасында силденафилдың плазмадағы концентрациясының 56%-ға артуын тудырады.

СҮР3А4 әлсіз тежегіші болып табылатын *грейпфрут шырыны* силденафилдың ішек қабырғасындағы метаболизміне әсер етеді және оның қан плазмасындағы деңгейінің шамалы жоғарылауына әкелуі мүмкін.

Антацидті (магний гидроксиді/алюминий гидроксиді) бір рет қабылдау силденафилдың биожетімділігіне әсер етпейді.

Барлық дәрілік препараттардың өзара әрекеттесуіне арнайы зерттеулер жүргізілмегенімен, популяциялық фармакокинетикалық талдау СҮР2С9 тежегіштерімен (толбутамид, варфарин, фенитоин сияқты), СҮР2D6 тежегіштерімен (серотонинді кері қармаудың іріктелген тежегіштері, трициклды антидепрессанттар сияқты), тиазидпен және олармен байланысты диуретиктермен, ілмекті және калий сақтаушы диуретиктермен, ангиотензинді алмастыратын ферменттің тежегіштерімен, кальций каналдарының блокаторларымен, бета-адренорецепторлардың антагонистері немесе СҮР450 метаболизмінің индукторларымен (рифампицин, барбитураттар сияқты) силденафил тежегіштерімен бірге қолданғанда силденафил фармакокинетикасымен қатар емнің әсерін анықтаған жоқ. Дені сау ер еріктілерді зерттеуде антагонист бозентан эндотелиннің (СҮР3А4 индукторы [бірқалыпты], СҮР2С9 және СҮР2С19 болуы мүмкін) тұрақты күйде (күніне екі рет 125 мг) силденафилмен тұрақты күйде (күніне үш рет 80 мг) бірге енгізу силденафилдың AUC және Cmax сәйкесінше 62,6% және 55,4%-ға төмендеуіне әкелді. Сондықтан рифампин сияқты күшті СҮР3А4 индукторларын бір мезгілде қабылдау плазмадағы силденафил концентрациясының айтарлықтай төмендеуіне әкеледі деп күтілуде.

Никорандил – калий каналдары мен нитрат белсендіргішінің гибриді. Нитрат компонентінің құрамына байланысты силденафилмен елеулі өзара әрекеттесу мүмкін.

Силденафилдың басқа препараттарға әсері

In vitro зерттеулері

Силденафил P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 және 3A4 (ИК50>150 мкмоль) цитохромы изоферменттерінің әлсіз тежегіші болып табылады. Оны силденафилдың плазмадағы Стах ұсынылған дозаларында қолданған кезде шамамен 1 мкмольге жетеді, сондықтан Силденафил-Тева осы изоферменттердің субстраттарының клиренсіне әсер етуі екіталай Теофиллин немесе дипиридамол сияқты силденафил мен фосфодиэстераза тежегіштерінің өзара әрекеттесуі туралы деректер жоқ.

In vivo зерттеулері

Азот/цГМФ алмасуына белгілі әсердің арқасында (5.1 бөлімді қараңыз), силденафил нитраттардың гипотензивті әсерін күшейтеді, сондықтан оны азот тотығы донаторларын немесе нитраттарды кез келген түрінде қабылдайтын пациенттерде қолдануға болмайды (4.3 бөлімді қараңыз).

Риоцигуат: клиникаға дейінгі зерттеулерде ФДЭ-5 тежегіштері мен риоцигуатты бір мезгілде қолданғанда жүйелік артериялық қысымды төмендетудің аддитивті әсері анықталды. Клиникалық зерттеулерде риоцигуат ФДЭ-5 тежегіштерінің гипотензивті әсерін күшейткенін көрсетті. Зерттелетін популяциядағы біріктірілімнің қолайлы клиникалық әсерінің дәлелдері алынған жоқ. Силденафилды қоса, ФДЭ-5 тежегіштерімен риоцигуатты бір мезгілде қолдануға болмайды (4.3 бөлімді қараңыз)

Силденафил мен альфа-блокаторларды бір мезгілде қабылдау кейбір сезімтал пациенттерде симптоматикалық гипотонияға әкелуі мүмкін. Бұл әсер силденафил енгізілгеннен кейін 4 сағаттың ішінде орын алуы мүмкін (4.2 және 4.4-бөлімдерді қараңыз). Спецификалық дәрілік өзара әрекеттесудің үш зерттеуінде альфа-адреноблокатор доксазозин (4 мг және 8 мг) доксазозиннің көмегімен тұрақтандырылған қуықасты безінің қатерсіз гиперплазиясы бар пациенттерде силденафилмен (25 мг, 50 мг және 100 мг) бір мезгілде қолданылды. Бұл популяцияда арқасымен жатқан қалыпта систолалық/диастолалық АҚ орташа қосымша төмендеуі тиісінше 7/7 мм сын.бағ., 9/5 мм сын.бағ. және 8/4 мм сын.бағ., ал тұрған қалыпта тиісінше 6/6 мм сын.бағ., 11/4 мм сын.бағ. және 4/5 мм сын.бағ. құрады. Мұндай пациенттерде бас айналу, талып қалу алдындағы жай-күй (талып қалмай) түрінде көрінетін симптоматикалық постуральді гипотензия дамуының сирек жағдайлары туралы хабарланады.

Силденафилдың (50 мг) СYP2C9 метаболизденетін толбутамидпен (250 мг) немесе варфаринмен (40 мг) елеулі өзара әрекеттесу белгілері анықталған жоқ.

Силденафил (50 мг) ацетилсалицил қышқылын (150 мг) қабылдаған кезде қан кету уақытының қосымша ұлғаюына себеп болған жоқ.

Силденафил (50 мг) дені сау еріктілерде алкогольдің гипотензивті әсерін қандағы алкогольдің ең жоғары деңгейінде орташа есеппен 80 мг/мл асырған жоқ.

Гипертонияға қарсы препараттардың келесі кластарын біріктіру: несеп айдайтын дәрілер, бета-блокаторлар, АӨФ тежегіштері, ангиотензин II рецепторларының антагонистері, гипертонияға қарсы дәрілік препараттар (вазодилататорлар және орталық әсер ететін препараттар), альфа-адренергиялық блокаторлар, кальций өзекшелерінің блокаторлары және альфа-адренорецепторлардың блокаторлары силденафил қабылдайтын пациенттерде плацебо қабылдаумен салыстырғанда жағымсыз реакцияларды туғызбады. Спецификалық өзара әрекеттесу зерттеулерінде силденафилды (100 мг) артериялық гипертензиясы бар науқастарда амлодипинмен бірге қолданған кезде, жатқан қалпында артериялық қысымның орташа қосымша төмендеуі 8 мм сын.бағ., диастолалық - 7 мм сын.бағ. құрады, бұл дені сау еріктілер бір силденафилды қабылдағандағы деңгеймен салыстырмалы болды (5.1 бөлімді қараңыз).

100 мг дозадағы силденафил бір мезгілде СYP3A4 субстраты болып табылатын саквинавир және ритонавир сияқты қандағы тұрақты деңгейі кезінде АИТВ-протеаза тежегіштерінің фармакокинетикалық параметрлеріне әсер еткен жоқ.

Артериялық гипертензиясы бар тұрақты күйдегі пациенттер үшін силденафилдің сакубитрилге/валсартанға бір реттік дозасын қосу тек сакубитрилді/валсартанды қолданумен салыстырғанда артериялық қысымның едәуір айқын төмендеуімен

байланысты болды. Сондықтан сакубитрил/валсартан қабылдайтын пациенттерге силденафилді тағайындағанда сақ болу керек.
Дені сау ер еріктілерде силденафил тепе-теңдік күйінде (күніне 80 мг) бозентанның AUC 49,8%-ға және бозентанның C_{max} 42%-ға (күніне 125 мг) артуына алып келді.

4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация.

Силденафил-Тева әйелдерде қолдану үшін арналмаған.

Жүкті және бала емізетін әйелдерде талапқа сай және бақыланатын зерттеулер жүргізілген жоқ.

Силденафилды пероральді қабылдағаннан кейін егеуқұйрықтар мен қояндардағы репродукция зерттеулерінде тиісті жағымсыз әсерлері анықталған жоқ.

Дені сау еріктілерде 100 мг силденафилды бір рет қабылдағаннан кейін сперматозоидтардың қозғалғыштығы мен морфологиясына әсері байқалған жоқ (5.1 бөлімді қараңыз).

4.7 Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне ықпал етуі

Препаратты автокөлік басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне ықпал етуіне зерттеулер жүргізілмеген.

Алайда, силденафилмен клиникалық зерттеулер жүргізген кезде бастың айналуы және көру қабілетінің бұзылуы байқалды. Пациенттер автокөлікті басқару және механизмдермен жұмыс істеуді бастағанға дейін Силденафил-Теваға өздерінің реакциясын білуі тиіс.

4.8 Жағымсыз реакциялар

Жағымсыз реакциялар жиілігінің сандық критерийлері және жағымсыз реакцияларды жүйелік-ағзалық жіктеуге және олардың туындау жиілігіне сәйкес жіктеу (*Жағымсыз құбылыстардың жиілігін анықтау келесі белгілерге сәйкес жүргізіледі: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100$ -ден $< 1/10$ дейін), жиі емес ($\geq 1/1000$ -нан $< 1/100$ дейін), сирек ($\geq 1/10000$ -нан $< 1/1000$ дейін), өте сирек ($< 1/10000$), белгісіз (қолда бар деректердің негізінде бағалау мүмкін емес).*

Ағзалар жүйесінің класы	Өте жиі ($\geq 1/10$)	Жиі ($\geq 1/100$ және $< 1/100$)	Жиі емес ($\geq 1/1000$ және $< 1/100$)	Сирек ($\geq 1/10000$ және $< 1/1000$)
Инфекциялық және паразиттік аурулар			Ринит	
Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар			Жоғары сезімталдық	
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	Бас ауыру	Бастың айналуы	Ұйқышылдық, гипестезия	Ми қан айналымының жедел бұзылуы, ми қан айналымының өтпелі бұзылуы, құрысулар*, қайталанған құрысулар*, естен тану

<p>Көру мүшесінің тарапынан бұзылулар</p>		<p>Түстің визуалды бұрмалануы**, көру қабілетінің бұзылуы, көру айқындығының бұзылуы</p>	<p>Лакримацияның бұзылуы***, көздің ауыруы, көздің қарығуы, фотопсия, көз гиперемиясы, жарықты көру, конъюнктивит</p>	<p>Көру жүйкесінің алдыңғы артериялық емес ишемиялық невропатиясы (NAION), көздің торқабық тамырының окклюзиясы*, торқабыққа қан құйылу, атеросклероздық ретинопатия, торқабықтың зақымдануы, глаукома, көру өрісінің ақаулығы, диплопия, көру жітілігінің төмендеуі, миопия, астигматизм, шыны тәріздес денеде қалқып жүрген бұлдырлық, нұрлы қабықтың зақымдануы, мидриаз, көру өрісінде жарықтың айналасында құбылмалы шеңберлердің болуы, көздің ісініп домбығуы, көздің зақымдануы, конъюнктивальді гиперемия, көздің тітіркенуі, көздің қалыптан тыс сезімі, қабақтың ісінуі, ақ қабақтың түссізденуі.</p>
<p>Есту мүшесі және тепе-теңдіктің тарапынан бұзылулар</p>			<p>Бастың айналуы, құлақтағы шу</p>	<p>Кереңдік</p>

Жүрек тарапынан бұзылуы			Тахикардия, жүрек соғысын сезу	кенеттен жүректен болатын өлім*, миокард инфарктісі, қарыншалық аритмия *, жыбырлақ аритмия, тұрақсыз стенокардия
Қан тамырлары тарапынан бұзылуы		Қан кернеулері	Гипертония, гипотония	
Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы және көкірек тарапынан бұзылуы		Мұрынның бітелуі	Мұрыннан қан кету, мұрынның бітелуі	Тамақтың тарылу сезімі, мұрынның ісінуі, мұрынның құрғауы
Асқазан-ішек жолдары тарапынан бұзылулар		Жүректің айнуы, диспепсия	Гастроэзофагеальді рефлюкс ауруы, құсу, іштің жоғарғы бөлігінің ауыруы, ауыздың құрғауы	Оральді гипоестезия
Тері, тері асты тіндері тарапынан бұзылулар			Бөртпе	Стивенс-Джонсон синдромы (ССД)*, уытты эпидермальді некролиз (УЭН)*
Қаңқа-бұлшықет және дәнекер тіннің тарапынан бұзылулар			Миалгия, аяқ-қолдардың ауыруы	
Бүйрек және несеп жолдары тарапынан бұзылулар			Гематурия	
Жыныс мүшелері мен сүт безі тарапынан бұзылулар				Жыныс мүшесіне қан құйылу, приапизм*, гемоспермия, эрекцияның жоғарылауы
Жалпы бұзылулар мен енгізу орнындағы реакциялар			Кеудедегі ауырсыну, шаршау, ысыну сезімі	Ашушаңдық
Зерттеулер			ЖСЖ артуы	

* Тіркеуден кейінгі бақылау кезінде ғана хабарланды

** Түстің визуалды бұрмалануы: хлоропсия, хромотопсия, цианоопсия, эритропсия және ксантопсия

*** Лакримацияның бұзылуы: көздің құрғауы, жас ағудың бұзылуы және жас ағудың артуы

Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

Дәрілік препараттың «пайда – қауіп» арақатынасын үздіксіз мониторингтеуді қамтамасыз ету мақсатында дәрілік препаратты тіркеуден кейін күдік тудыратын жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медициналық қызметкерлерге ҚР жағымсыз реакциялар туралы ұлттық хабарландыру жүйесі арқылы дәрілік препараттың кез келген күмәнді жағымсыз реакциялары туралы мәлімдеуге кеңес беріледі.

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитетінің «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

4.9 Артық дозалануы

Симптомдары: 800 мг дейінгі дозаларда препаратты бір рет қабылдау кезіндегі зерттеулердегі жағымсыз құбылыстар силденафилды төмен дозаларда қабылдау кезіндегілерге ұқсас болды, бірақ жиі кездесті. 200 мг дозасын қабылдағаннан кейін: ысыну сезімі, бас айналу, беттің қызаруы, бастың ауыруы, көру айқындығының бұзылуы, диспепсиялық құбылыстар, артериялық қысымның төмендеуі жиі байқалды.

Емі: симптоматикалық. Силденафил мен оның метаболитінің қан плазмасы ақуыздарымен жоғары дәрежеде байланысуына қарай диализ тиімсіз болып табылады.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1 Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: Урологиялық препараттар. Басқа урологиялық препараттар. Эректильді дисфункция кезінде қолданылатын препараттар Силденафил.

АТХ коды G04BE03

Әсер ету механизмі

Силденафил эректильді функциясының бұзылуын ішу арқылы емдеуге арналған. Табиғи жағдайларда, яғни сексуалдық стимуляциялану болғанда, ол жыныс мүшесіне қанның ағып келуінің күшеюі есебінен бұзылған эректильді функциясын қалпына келтіреді.

Жыныс мүшесінің эрекциясының физиологиялық механизмі жыныстық ынталандыру кезінде каверноздық денеде азот тотығының (NO) босатылуын қамтиды. Азот тотығы гуанилатциклаза ферментін белсендіреді, бұл циклдық гуанозинмонофосфат (цГМФ) деңгейінің жоғарылауына, каверноздық денеде тегіс бұлшықеттің босаңсуына және қан ағынының артуына әкеледі.

Силденафил каверноздық денедегі 5-типті (ФДЭ-5) спецификалық фосфодиэстеразаның күшті және селективті тежегіші болып табылады, онда цГМФ-ФДЭ-5 цГМФ ыдырауы үшін жауап береді. Силденафил эрекцияға шеткері әсер көрсетеді. Силденафил адамның оқшауланған кавернозды денесіне тікелей босаңсытатын әсер етпейді, бірақ бұл тінге NO босаңсытатын әсерін күшейтеді. Жыныстық ынталандыру кезінде орын алатын NO/цГМФ метаболизмдік жолын белсендірген кезде ФДЭ-5 силденафилмен тежелуі каверноздық денеде цГМФ деңгейінің жоғарылауына әкеледі. Сондықтан силденафилмен қажетті өнімді фармакологиялық әсерді көрсету үшін жыныстық ынталандыру қажет.

Фармакодинамикалық әсерлері

Силденафил *in vitro* зерттеулер көрсеткендей, эрекцияның дамуы үдерісіне қатысатын ФДЭ5-ке қатысты селективті. Оның ФДЭ5-ке қатысты белсенділігі басқа белгілі фосфодиэстеразаларға қатысты белсенділігінен жоғары. Оның торлы қабықта бейненің берілуіне қатысатын ФДЭ6-ға қатысты тиімділігі 10 есе төмен. Ең жоғары ұсынылатын дозаларда оның селективтілігі ФДЭ1-ге қатысты 80 есе, ФДЭ 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 және 11

қатысты 700 есе төмен. ФДЭ5 қатысты силденафилдің белсенділігі оның жүректің жиырылуына қатысатын спецификалық фосфодиэстераза ФДЭ3-ге қатысты белсенділігінен, шамамен 4 000 есе жоғары.

5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

Сіңуі

Силденафил тез сіңіріледі. Плазмадағы ең жоғары бақыланатын концентрацияға аш қарынға ішке қабылдау кезінде 30-120 минут ішінде (орта есеппен 60 минут) жетеді. Орташа абсолютті пероральді биожетімділігі 41% (диапазоны 25-63%) құрайды. Ішке қабылдағаннан кейін силденафилдың АUC және Cmax дозалар диапазонында ұсынылған дозаларға тепе-тең түрде ұлғаяды (25-100 мг).

Силденафилды тамақпен бірге қабылдаған кезде сіңірілуінің жылдамдығы tmax 60 минуттық орташа кідіріспен және Cmax 29% орташа есеппен азая отырып, төмендейді.

Таралуы

Силденафилдың тепе-теңдік күйіндегі орташа көрсеткіші (Vd) тіндерде таралуын қоса алғанда, орта есеппен 105 л құрайды. 100 мг бір реттік пероральді дозадан кейін силденафилдың плазмалық концентрациясының орташа ең жоғарғы мәні шамамен 440 нг/мл (40%) құрайды. Силденафил және оның негізгі айналымдағы N-десметилді метаболиті шамамен 96% плазма ақуыздарымен байланысады, бұл силденафилдың орташа ең жоғары плазмалық концентрациясына 18 нг/мл (38 нм) әкеледі. Ақуыздармен байланыстыру силденафилдың жалпы концентрациясына байланысты емес.

Дені сау еріктілерде (100 мг-ға бір реттік дозаны қолданғаннан кейін) шәуетте силденафилды қабылдағаннан кейін 90 минуттан соң дозаның 0,0002%-дан аз мөлшері (орта есеппен 188 нг) анықталды.

Биотрансформациясы

Силденафил негізінен CYP3A4 (негізгі жол) және CYP2C9 (қосымша жол) бауырдың микросомальді изоферменттерінің әсерінен метаболизденеді.

Силденафилдың N-десметилденуінің нәтижесінде пайда болатын негізгі айналымдағы метаболит одан әрі метаболизмге ұшырайды.

ФДЭ-ге әсер етуінің іріктелуі бойынша метаболитті силденафилмен салыстыруға болады, ал оның ФДЭ5 in vitro-ға қатысты белсенділігі силденафилдың белсенділігінің шамамен 50%-ын құрайды. Плазмадағы метаболиттің концентрациясы силденафил концентрациясының шамамен 40% құрайды. N-десметилметаболит одан әрі метаболизмге ұшырайды; оның терминалды T_{1/2} шамамен 4 сағатқа тең.

Элиминациясы

Силденафилдың организмнен жалпы клиренсі 41 л/сағатқа, ал T_{1/2} терминалдық фазада 3-5 сағатқа тең. Ішке қабылдағаннан кейін силденафил негізінен нәжіспен (дозаның шамамен 80%) және аз дәрежеде несеппен (дозаның шамамен 13%) метаболиттер түрінде шығарылады.

Дозаға тәуелділігі (тәуелсіздігі)

Қолданылмайды.

Фармакокинетикалық-фармакодинамикалық тәуелділігі

Пациенттердің ерекше топтарындағы фармакокинетикасы

Егде жастағы пациенттер

Дені сау егде жастағы еріктілер (65 жастан асқан) силденафил клиренсінің төмендегенін көрсетті, соның нәтижесінде қан плазмасындағы силденафил және белсенді N-десметил метаболитінің концентрациясы дені сау жас еріктілерге (18-45 жас) қарағанда шамамен 90%-ға жоғары болды. Плазма ақуыздарының байланысуындағы жас айырмашылығына

байланысты плазмадағы бос силденафил концентрациясының тиісінше артуы шамамен 40%-ды құрады. Бүйрек жеткіліксіздігі

Жеңілден орташа дәрежеге дейін бүйрек жеткіліксіздігі бар еріктілерде (креатинин клиренсі = 30-80 мл / мин) силденафил фармакокинетикасы 50 мг бір реттік пероральді дозаны қабылдағаннан кейін өзгерген жоқ. AUC және C_{max} N-десметил метаболитінің орташа мәндері бүйрек жеткіліксіздігімен ауырмайтын сондай жастағы еріктілердің мәндерімен салыстырғанда тиісінше 126%-ға дейін және 73%-ға дейін өсті. Алайда, субъектілер арасындағы өзгергіштігінің жоғары болуына байланысты бұл айырмашылықтар статистикалық тұрғыдан маңызды болмады. Бүйрек жеткіліксіздігі ауыр еріктілерде (креатинин клиренсі <30 мл / мин) силденафилдың клиренсі төмендеді, бұл бүйрек жеткіліксіздігімен ауырмайтын тиісті жастағы еріктілермен салыстырғанда AUC және C_{max}-тің сәйкесінше орташа есеппен 100%-ға және 88%-ға өсуіне алып келді. Сонымен қатар, AUC және C_{max} N-десметил метаболитінің мәндері сәйкесінше 200% және 79% артты.

Бауыр жеткіліксіздігі

Жеңіл немесе орташа бауыр циррозымен ауыратын еріктілерде (Чайлд-Пью бойынша А және В) силденафил клиренсі төмендеді, бұл бауыр жеткіліксіздігімен ауырмайтын сол жастағы еріктілермен салыстырғанда AUC (84%) және C_{max} (47%) ұлғаюына әкелді. Бауыр функциясы бұзылған ауыр пациенттерде силденафилдың фармакокинетикасы зерттелмеген.

5.3. Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Қауіпсіздігін клиникаға дейінгі зерттеу барысында қауіпсіздіктің фармакологиялық зерттеулеріне, қайталама дозаның уыттылығына, гендік уыттылығына және канцерогендік потенциалына, репродуктивті/эмбрионалды уыттылығына негізделген адамдар үшін қауіптілігі анықталған жоқ.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

6.1 Қосымша заттардың тізбесі

Лактоза моногидраты
Микрокристалды целлюлоза
Повидон К29-К32
Натрий кроскармеллозасы
Магний стеараты
Қабықтың құрамы:
Опадрай 03F20404 Көк

6.2. Үйлесімсіздігі

Деректер жоқ.

6.3 Жарамдылық мерзімі

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

6.4 Сақтаған кездегі айрықша сақтандыру шаралары

25⁰С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы

Үлбірлі қабықпен қапталған 50 мг және 100 мг таблеткалар.

1 немесе 4 таблеткадан поливинилхлоридті үлбірден және алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға салады.

1 пішінді қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салады.

6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданғаннан кейін немесе онымен жұмыс істеген соң алынған қалдықтарды жойған кездегі айрықша сақтық шаралары.

Қатысты емес

6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

Actavis Group PTC ehf.,

Reykjavikurvegur 76-78

220 Хафнарфьордур, Исландия

+354 550 3300

7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІН ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ

Тұтынушылардың шағымдарын мына мекенжайға жолдау керек:

«ратиофарм Қазақстан» ЖШС

050059 (A15E2P), Алматы қ., Әл-Фараби даңғ. 17/1

Нұрлы-Тау БО 5Б, 6-қабат.

Телефон: (727)3251615

e-mail: info.tevakz@tevapharm.com

Веб сайты: www.kaz.teva

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

ҚР-ДЗ -5№018947 (50 мг доза)

ҚР-ДЗ -5№018948 (100 мг доза)

9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕЛГЕН КҮНІ (ТІРКЕЛГЕНІН, ҚАЙТА ТІРКЕЛГЕНІН РАСТАУ)

Бірінші тіркелген күні: 04.06.2012 ж.

10. МӘТІНІ ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮН

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасы ресми сайтта қолжетімді <http://www.ndda.kz>