

Dərman vasitəsinin istifadəsi üzrə təlimat (xəstələr üçün)

ERMESTO

örtüklü tabletlər

Beynəlxalq patentləşdirilməmiş adı: Sildenafil

Tərkibi

Təsiredici maddə: 1 tabletin tərkibində 100 mq sildenafilə ekvivalent 142 mq sildenafil sitrat vardır.

Köməkçi maddələr: kalsium hidrofosfat dihidrat, mikrokristallik sellüloza, maqnezium stearat, susuz kolloid silisium dioksid, natrium kroskarmelloza.

Örtük: hipromelloza, titan dioksid (E-171), makroqol 6000, talk, indiqokarmin lakı (E-132).

Təsviri

Göy, uzunsov, iki tərəfi qabarıq formalı örtüklü tabletlərdir. Tabletın bir tərəfində (100) yazısı qeyd olunmuşdur.

Farmakoterapevtik qrupu

Erektıl disfunksiya zamanı istifadə olunan preparatlar. Fosfodiesteraza-5 fermentinin inhibitoru.

ATC kodu: G04BE03.

Farmakoloji xüsusiyyətləri

Farmakodinamikası

Sildenafil erektıl disfunksiyanın müalicəsi üçün istifadə olunan peroral preparatdır. Təbii şəraitlərdə, məsələn, seksual stimullaşma zamanı, preparat cinsiyyət üzvünə qan axınını gücləndirməklə pozulmuş erektıl funksiyanı bərpa edir.

Cinsiyyət üzvünün ereksiyasına səbəb olan fizioloji mexanizm seksual stimulyasiya zamanı kavernoz cisimdə azot- oksidinin (NO) azad olması ilə əlaqəlidir. Sonra azot-oksidi qvanilatsiklazə fermentini aktivləşdirir ki, bu da siklik qvanozinmonofosfatın (sQMF) səviyyəsini artırır, hansı ki, kavernoz cisimdə sayə əzələləri boşaldır və ora qan axınına səbəb olur. Sildenafil kavernoz cisimdə sQMF-spesifik 5-ci tip fosfodiesterazanın (FDE5) güclü selektiv inhibitorudur. FDE5 isə kavernoz cisimdə sQMF-in parçalanması üçün məsuldur. Sildenafil ereksiyaya periferik tipli təsirə malikdir. İnsanın təcrid edilmiş kavernoz cisminə sildenafil birbaşa boşaldıcı təsir göstərmir, lakin azot-oksidinin bu toxumaya göstərdiyi boşaldıcı təsiri gücləndirir.

Seksual stimulyasiya zamanı olduğu kimi, NO/sQMF yolunun aktivləşməsi zamanı sildenafilin təsiri altında FDE5-in inhibə olunması kavernoz cisimdə sQMF-in səviyyəsinin yüksəlməsinə səbəb olur. Ona görə də sildenafilin gözlənilən effektiv farmakoloji təsir göstərməsi üçün seksual stimulyasiya vacibdir.

In vitro tədqiqatlar göstərmişdir ki, sildenafil ereksiya prosesində iştirak edən FDE5-ə münasibətdə selektivdir. Onun FDE5-ə münasibətdə aktivliyi digər məlum fosfodiesterazalara münasibətdə aktivliyindən yüksəkdir. Bu aktivlik onun torlu qışada işığın ötürülməsi prosesində iştirak edən FDE6-ə münasibətdə aktivliyindən 10 dəfə yüksəkdir. Maksimal tövsiyə olunan dozalarda preparatın selektiv təsiri FDE1-ə münasibətdə aktivliyindən 80 dəfə, FDE 2, 3, 4, 7,8, 9, 10 və 11-ə münasibətdə aktivliyindən isə 700 dəfə yüksəkdir. Xüsusilə, sildenafilin FDE5-ə münasibətdə aktivliyi ürəyin yığılmasına nəzarətdə iştirak edən FDE3-ə, AÇF-spesifik fosfodiesterazanın izoformasına münasibətdə aktivliyindən 4000 dəfə

yüksəkdir.

Sildenafil arterial təzyiqin əhəmiyyətsiz dərəcədə və keçici azalmasına səbəb olur. Əksər hallarda bu, klinik olaraq üzə çıxmır. Sildenafilin 100 mq dozada peroral qəbulundan sonra arxası üstə uzanan zaman sistolik arterial təzyiqin orta maksimal azalması 8,4 mm c.süt. təşkil etmişdir. Arxası üstə uzanmış vəziyyətdə diastolik arterial təzyiqin müvafiq dəyişməsi 5,5 mm c.süt. təşkil etmişdir. Arterial təzyiqin belə azalması sildenafilin damargenişləndirici təsirinə (yəqin ki, bu təsir sildenafilin damarların saya əzələlərində sQMF-in səviyyəsini artırması ilə əlaqədardır) uyğundur. Sağlam könüllülərə sildenafilin 100 mq-a qədər dozada birdəfəlik peroral yeridilməsi EKQ parametrlərinə klinik əhəmiyyətli təsir göstərməmişdir.

Ürəyin ağır dərəcəli işemik xəstəliyi (ÜİX) olan (ən azı, bir tac arteriyasının 70%-dən çox stenozu) 14 pasiyentdə 100 mq dozada birdəfəlik peroral qəbulu zamanı sildenafilin hemodinamikaya təsirinə dair tədqiqatda başlanğıc səviyyə ilə müqayisədə sistolik və diastolik arterial təzyiqin orta qiyməti müvafiq olaraq 7% və 6% azalmışdır. Ağciyər arteriyasında sistolik arterial təzyiqin orta qiyməti 9% azalmışdır. Sildenafil ürək atımına təsir göstərməmiş və stenozlaşmış tac arteriyasından qan axınını pozmamışdır. Daim stenokardiyanın müalicəsi üçün preparatlar qəbul edən (nitratlar istisna olmaqla), erektil disfunksiyalı və xroniki stabil stenokardiya 144 pasiyent üzərində stress fiziki yüklənmə ilə aparılan ikiqat kor plasebo-nəzarət olunan tədqiqatda sildenafilin qəbulu zamanı stenokardiyanın aradan qaldırılmasına qədər lazım olan vaxtda klinik əhəmiyyətli fərq aşkar edilməmişdir. Bəzi pasiyentlərdə preparatın 100 mq dozada qəbulundan sonra Farnsworth-Munsell 100 testinin köməyi ilə rəngi fərqləndirmək (mavi/yaşıl) qabiliyyətinin yüngül və keçici pozulması aşkar edilməmişdir, preparatın qəbulundan sonra 2 saat müddətində bu dəyişikliklər olmamışdır. Hesab edirlər ki, rəngli görmənin pozulmasının səbəbi torlu qışada işığın ötürülməsi prosesində iştirak edən FDE6-nın inhibə olunmasıdır. Sildenafil görmənin itiliyinə və ya kontrasta qarşı həssaslığa təsir göstərmir.

Əvvəllər torlu qışa xalının yaşla bağlı degenerativ dəyişikliyi təsdiq edilmiş pasiyentlərin (n=9) kiçik plasebo-nəzarət olunan tədqiqi zamanı sildenafil (100 mq dozada birdəfəlik qəbul zamanı) görmənin qiymətləndirilməsi üçün aparılan testlərin (görmə itiliyi, Amsler qrid testi, rəngi fərqləndirmə qabiliyyəti, Humphrey perimetri və fotostress-test) nəticələrində əhəmiyyətli dəyişiklik törətməmişdir. Sağlam könüllülərdə sildenafilin 100 mq dozada birdəfəlik qəbulundan sonra spermatozoidlərin hərəkətliliyinə və ya morfologiyasına təsir qeyd olunmamışdır.

Farmakokinetikası

Sorulması

Sildenafil sürətlə sorulur. Preparatın acqarına peroral qəbulundan sonra plazmada maksimal konsentrasiyası 30 dəqiqədən 120 dəqiqəyə qədər müddət ərzində (orta hesabla 60 dəqiqə) yaranır. Peroral qəbul zamanı orta mütləq biomənimsənilmə 41% təşkil edir (diapazon 25-63%). Sildenafilin peroral qəbulundan sonra dozaların tövsiyə olunan diapazonda (25-100 mq) qəbulu zamanı AUC və C_{max} dozaya mütənasib olaraq artır.

Sildenafilin qida ilə birlikdə qəbulu zamanı sorulma sürəti azalır, bu zaman T_{max} -un orta ləngiməsi 60 dəqiqə təşkil edir, C_{max} -un orta azalması isə – 29%.

Paylanması

Tarazlıq konsentrasiyası vəziyyətində sildenafilin orta paylanma həcmi (V_d) 105 l təşkil edir ki, bu da onun toxumalarda paylandığını göstərir. 100 mq dozada birdəfəlik peroral qəbuldan sonra plazmada sildenafilin orta maksimal ümumi konsentrasiyası təqribən 440 nq/ml (KB 40%) təşkil edir. Sildenafil (və

onun əsas dövr edən N-dezmetil metaboliti) plazma zülalları ilə 96% birləşdiyi üçün plazmada sərbəst sildenafilin orta maksimal konsentrasiyası 18 nq/ml (38 nM) təşkil edir. Zülallarla birləşməsi preparatın ümumi konsentrasiyasına təsir göstərmir.

Sildenafil alan sağlam könüllülərdə (100 mq dozada birdəfəlik qəbul), qəbuldan 90 dəqiqə sonra toxum mayesinde qəbul edilmiş dozanın 0,0002%-i (orta hesabla 188 nq) təyin edilmişdir.

Metabolizmi

Sildenafil başlıca olaraq qaraciyərin CYP3A4 (əsas yol) və CYP2C9 (ikinci dərəcəli yol) mikrosomal izofermentləri tərəfindən metabolizə olunur. Dövr edən əsas metabolit sildenafilin N-demetiləşməsi yolu ilə əmələ gəlir. Bu metabolit fosfodiesterazaya münasibətdə sildenafilə oxşar selektivlik profilinə malikdir və onun FDE5-ə münasibətdə aktivliyi *in vitro* başlanğıc preparatın aktivliyinin təqribən 50%-ni təşkil edir. Plazmada bu metabolitin konsentrasiyası sildenafilin konsentrasiyasının təqribən 40%-ni təşkil edir. Sonra N-dezmetil metaboliti metabolizə olunur, bu zaman onun yarımxaricolma dövrü təqribən 4 saat təşkil edir.

Xaric olması

Sildenafilin ümumi klirensi 41 l/saat təşkil edir, bu zaman yarımxaricolmanın terminal dövrü 3-5 saat təşkil edir. Peroral və venadaxili yeridilmədən sonra sildenafil metabolitlər şəklində, əsasən nəcislə (peroral yeridilmiş dozanın təqribən 80%-i) və az miqdarda sidiklə (peroral yeridilmiş dozanın təqribən 13%-i) xaric olur.

Ayrı-ayrı pasiyent qruplarında preparatın farmakokinetikası

Yaşlılar

Ahıl yaşlı sağlam könüllülərdə (65 yaşdan yuxarı) sildenafilin klirensinin azalması qeyd edilmişdir ki, bu da, daha cavan (18-45 yaş) sağlam könüllülərlə müqayisədə sildenafilin və aktiv metabolit N-dezmetilin plazmada konsentrasiyasının 90% yüksəlməsinə gətirib çıxarmışdır. Yaşla bağlı olaraq plazma zülalları ilə birləşmədə olan fərq nəticəsində plazmada sərbəst sildenafilin konsentrasiyasının müvafiq olaraq yüksəlməsi təqribən 40% təşkil etmişdir.

Böyrək çatışmazlığı olan pasiyentlər

Yüngül və orta dərəcəli böyrək çatışmazlığı olan könüllülərdə (kreatinin klirensi = 30-80 ml/dəq) 50 mq dozada sildenafilin birdəfəlik peroral qəbulundan sonra onun farmakokinetik parametrləri dəyişməmişdir. N-dezmetil metabolitinin AUC və C_{max} -nın orta qiymətləri böyrək funksiyaları pozulmamış eyni yaşda olan könüllülərlə müqayisədə müvafiq olaraq 126% və 73% yüksəlmişdir. Lakin yüksək fərdlərarası dəyişiklik nəticəsində bu fərqlər statistik əhəmiyyət daşımamışdır. Böyrək funksiyalarının ağır pozğunluğu olan könüllülərdə (kreatinin klirensi < 30 ml/dəq) sildenafilin klirensi aşağı düşmüşdür ki, bu da böyrək funksiyaları pozulmamış eyni yaşlı könüllülərlə müqayisədə AUC və C_{max} -un orta qiymətlərinin müvafiq olaraq 100% və 88% yüksəlməsinə gətirib çıxarmışdır. Bundan başqa, N-dezmetil metaboliti üçün AUC və C_{max} qiymətləri əhəmiyyətli dərəcədə – müvafiq olaraq 79%-ə və 200%-ə qədər yüksəlmişdir.

Qaraciyər çatışmazlığı olan pasiyentlər

Qaraciyərin yüngül və orta dərəcəli çatışmazlığı olan (Çayld-Pyu təsnifatı üzrə A və B sinfi) olan könüllülərdə sildenafilin klirensinin azalması qeyd edilmişdir ki, bu da qaraciyər funksiyası pozulmamış eyni yaşlı könüllülərlə müqayisədə AUC-un (84%) və C_{max} -un (47%) qiymətlərinin yüksəlməsinə gətirib çıxarmışdır. Qaraciyər funksiyalarının ağır pozulması olan pasiyentlərdə sildenafilin farmakokinetik parametrləri öyrənilməmişdir.

Klinikayaqədərki tədqiqatlarda təhlükəsizliyə dair məlumatlar

Klinikayaqədərki məlumatlar standart təhlükəsizlik, farmakoloji, təkrar yeridilmə zamanı toksiklik, genotoksiklik, reproduktiv sistemə münasibətdə kanserogenlik potensialı və toksiklik tədqiqatları əsasında insan üçün xüsusi riskin olduğu aşkar edilməmişdir.

İstifadəsinə göstərişlər

Qənaətbəxş cinsi əlaqə üçün kifayət edəcək ereksiya çatma və ya ereksiyanı saxlama qabiliyyətinin olmaması ilə xarakterizə olunan ereksiya çatışmazlığı olan kişilərin müalicəsi.

Sildenafilin effektiv təsir göstərməsi üçün seksual stimullaşma vacibdir.

Əks göstərişlər

Təsiredici maddəyə və ya köməkçi maddələrdən hər hansı birinə qarşı yüksək həssaslıq.

Preparatın azot oksidi/siklik quanozinmonofosfat (sQMF) mübadilə yoluna məlum təsirini nəzərə alaraq (bax: bölmə «Farmakodinamikası») demək olar ki, sildenafil nitratların hipotenziv təsirini gücləndirir, ona görə də onun azot oksidinin donorları ilə (amilnitrat kimi) və ya istənilən formada nitratlarla birlikdə istifadəsi əks göstərişdir.

Sildenafil daxil olmaqla, erektil disfunksiyanın müalicəsi üçün istifadə olunan preparatların seksual aktivlik tövsiyə olunmayan kişilərdə (məsələn, qeyri-stabil stenokardiya və ya ağır ürək çatışmazlığı kimi ürək-damar xəstəlikləri olan pasiyentlərə) istifadə etmək olmaz.

Bu epizodun əvvəlcə FDE5-in inhibitorunun istifadəsi ilə bağlı olub-olmamasından asılı olmayaraq, arteriyanın iltihabı ilə əlaqədar olmayan, görmə sinirinin ön işemik neyropatiyası nəticəsində bir gözdə görməni itirmiş pasiyentlərə Sildenafil əks göstərişdir (bax: bölmə «Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri»).

Aşağıdakı pasiyent qruplarında Sildenafilin istifadəsinin təhlükəsizliyi öyrənilmədiyindən, onlarda istifadəsi əks göstərişdir: yaxın anamnezdə qaraciyərin ağır zədələnməsi, hipotenziya (arterial təzyiq 90/50 mm cv.st.-dan aşağı), insult və ya miokard infarktı olan, torlu qışanın məlum degenerativ xəstəliyi, məsələn, pigmentli retinit olan (ing. *retinitis pigmentosa*) pasiyentlər (bu pasiyentlərin az qismi torlu qışanın fosfodiesterazasının genetik pozğunluğuna malik olmuşdur).

Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri

Farmakoloji müalicəni təyin etməzdən əvvəl tibbi anamnez toplamaq və erektil disfunksiyanın diaqnozu və onun inkişafının mümkün səbəbini təyin etmək üçün fiziki müayinə aparmaq lazımdır.

Ürək-damar risk faktorları

Seksual aktivlik ürək xəstəlikləri zamanı müəyyən riskə səbəb olduğu üçün ereksiyanın pozulmasına görə istənilən müalicəyə başlamazdan əvvəl pasiyentlərin ürək-damar sisteminin vəziyyətini müayinə etmək lazımdır. Sildenafil damargenişləndirici xassələrə malikdir ki, bu da arterial təzyiqin əhəmiyyətsiz dərəcədə və keçici enməsinə səbəb olur (bax: bölmə «Farmakodinamikası»). Sildenafili təyin etməzdən əvvəl, həkim, müəyyən əsas xəstəlikləri olan (xüsusilə seksual aktivliklə birlikdə) pasiyentlərdə damargenişləndirici təsirin arzuolunmaz təzahür etməsi riskini hərtərəfli ölçüb-biçməlidir.

Damargenişləndiricilərə qarşı yüksək həssaslıq sol mədəciyin çıxış yolunun obstruksiyası olan pasiyentlərdə (məsələn, aortal stenoz, hipertrofik obstruktiv kardiomiopatiya), həmçinin arterial təzyiqin avtonom tənzimlənməsinin ağır pozğunluğu şəklində meydana çıxan, nadir hallarda rast gəlinən çoxsaylı sistem atrofiyası sindromu olan pasiyentlərdə müşahidə olunur.

Sildenafil nitratların hipotenziv təsirini gücləndirir.

Postmarketing təcrübəsində ürək-damar sistemində meydana çıxan ciddi əlavə təsirlərə miokard

infarktı, qeyri-stabil stenokardiya, qəfləti ürək ölümü, mədəcik aritmiyası, baş beyinə qansızma, tranzitor işemik həmlə, hipertenziya və hipotenziya daxil olmuş və onlar vaxta görə sildenafilin istifadəsi ilə əlaqəli olmuşdur. Bu pasiyentlərdən hamısı yox, lakin əksəriyyəti ürək-damar sistemində əvvəllər risk faktorlarına malik olmuşdur. Məlumat verilmişdir ki, əlavə təsirlərin çoxu cinsi əlaqə zamanı və ya ondan dərhal sonra baş vermişdir, lakin onlardan bəziləri seksual aktivlik olmadan, sildenafilin qəbulundan dərhal sonra qeyd edilmişdir. Bu halların bilavasitə bu faktorlarla bağlı olduğunu və ya digər faktorlarla bağlılığını müəyyən etmək mümkün deyildir. *Priapizm*

Sildenafil daxil olmaqla, erektil disfunksiyanın müalicəsi üçün istifadə olunan preparatlar cinsiyyət üzvünün anatomik deformasiyası olan (o cümlədən anqulyasiya zamanı, kavernoz fibrozda və ya Peyroni xəstəliyi zamanı) pasiyentlərdə və ya priapizmin inkişafına meyillilik yaradan xəstəliklərdən (oraqvari-hüceyrə anemiyası, çoxsaylı mieloma və ya leykoz kimi) əziyyət çəkən pasiyentlərdə ehtiyatla istifadə edilməlidir.

Sildenafilin erektil disfunksiyanın müalicəsi üçün istifadə olunan digər preparatlarla kombinə olunmuş şəkildə istifadəsinin təhlükəsizliyi və effektivliyi tədqiq edilməmişdir. Ona görə də belə kombinasiyanın istifadəsi tövsiyə olunmur.

Digər FDE5 inhibitorları ilə birgə qəbulu

Sildenafilin və FDE5-in digər inhibitorların birlikdə qəbulu zamanı görmənin pozulması və görmə sinirinin arteriyanın iltihabı ilə əlaqəsi olmayan ön işemik neyropatiyasının inkişafı halları qeyd edilmişdir.

Görmənin qəflətən pozulması zamanı sildenafilin qəbulunu dayandırmaq və dərhal həkimlə məsləhətləşmək lazımdır.

Sildenafilin ritonavirlə birlikdə istifadəsi tövsiyə olunmur (bax: bölmə «Digər dərman maddələri ilə qarşılıqlı təsiri»).

Alfa-blokatorlar ilə birgə istifadəsi

Sildenafil alfa-blokatorlar qəbul edən pasiyentlərə ehtiyatla təyin etmək lazımdır, belə ki, onların birlikdə istifadəsi ayrı-ayrı həssas pasiyentlərdə klinik ifadə olunmuş arterial hipotenziyaya səbəb ola bilər (bax: bölmə «Digər dərman maddələri ilə qarşılıqlı təsiri»). Bu effektin sildenafilin qəbulundan sonra 4 saat müddətində inkişaf etməsi ehtimalı daha çoxdur. Alfa-blokatorlar qəbul edən pasiyentlərdə ortostatik hipotenzianın inkişafını minimuma endirmək üçün sildenafilə müalicəni bu pasiyentlərdə hemodinamikanın stabilləşdirilməsindən sonra başlamaq lazımdır. Sildenafilə müalicənin 25 mq başlanğıc minimal doza ilə aparılmasının məqsədə uyğunluğunu nəzərdən keçirmək lazımdır (bax: bölmə «İstifadə qaydası və dozası»). Bundan başqa, həkim xəstələrə ortostatik hipotenziya simptomları meydana çıxdığı zaman nə etmək lazım olduğunu izah etməlidir.

Tədqiqatlar göstərir ki, sildenafil insan trombositlərinə natrium-nitroprussidin antiaqreqant təsirini *in vitro* gücləndirir.

Sildenafilin qanaxma ilə müşayiət olunan xəstəlikləri olan pasiyentlərdə və ya mədənin xora xəstəliyinin kəskinləşməsi zamanı istifadəsinin təhlükəsizliyinə dair məlumat yoxdur. Ona görə də belə pasiyentlərə sildenafili yalnız risk/fayda nisbətinin hərtərəfli qiymətləndirilməsindən sonra təyin etmək lazımdır.

Sildenafil qadınlarda istifadə üçün nəzərdə tutulmamışdır.

Digər dərman maddələri ilə qarşılıqlı təsiri

In vitro tədqiqatlar

Sildenafilin metabolizmi başlıca olaraq, sitoxrom P₄₅₀-nin izoformaları – əsasən 3A4 və az dərəcədə 2C9 vasitəsilə həyata keçirilir. Ona görə də bu izofermentlərin inhibitorları sildenafilin klirensini aşağı sala

bilər.

In vivo tədqiqatlar

Klinik tədqiqatların məlumatlarının populyasion farmakokinetik analizi göstərir ki, CYP3A4-ün inhibitorları ilə (ketokonazol, eritromisin, simetidin) birlikdə istifadə zamanı sildenafilin klirensi azalır. Belə pasiyentlərdə əlavə təsirlərin tezliyinin yüksəlməsi müşahidə olunmasa da, sildenafilin CYP3A4-ün inhibitorları ilə birlikdə istifadəsi zamanı başlanğıc dozanın 25 mq minimal dozaya qədər azaldılmasının məqsədəuyğunluğu nəzərdən keçirilməlidir.

Sildenafil (100 mq birdəfəlik dozada) və İİV-proteazanın inhibitoru, P₄₅₀ sitoxromun güclü inhibitoru olan ritonavirin (gündə 2 dəfə 500 mq) qanda ritonavirin tarazlıq konsentrasiyaları şəraitində birlikdə istifadəsi sildenafilin C_{max}-nın 300% (4 dəfə), sildenafilin AUC-nun isə 1000% (11-qat) artmasına səbəb olmuşdur. 24 saatdan sonra qan plazmasında sildenafilin səviyyəsi, təkcə sildenafilin istifadəsi zamanı yaranan 5 nq/ml səviyyə ilə müqayisədə təqribən 200 nq/ml təşkil etmişdir. Bu, ritonavirin P₄₅₀ sitoxromun substratları olan tam bir sıra preparatlara təsirinə uyğundur. Sildenafil ritonavirin farmakokinetikasına təsir göstərmir. Bu nəticələrə əsasən sildenafilə ritonavirin birlikdə istifadəsi tövsiyə olunmur (bax: bölmə «Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri»).

Sildenafil (100 mq birdəfəlik dozada) və İİV-proteazanın inhibitoru, CYP3A4-ün inhibitoru olan sakvinavirin tarazlıq konsentrasiyaları şəraitində (gündə 3 dəfə 1200 mq) birlikdə istifadəsi sildenafilin C_{max}-nın 140%, sildenafilin AUC-nun isə 210% artmasına səbəb olmuşdur. Sildenafil sakvinavirin farmakokinetikasına təsir göstərməmişdir (bax: bölmə «İstifadə qaydası və dozası»). CYP3A4 izofermentinin ketokonazol və itrakonazol kimi daha güclü inhibitorları daha aydın ifadə olunan təsir göstərə bilər.

100 mq dozada sildenafilin CYP3A4-ün xüsusi inhibitoru olan eritromisinlə (5 gün müddətində gündə 2 dəfə 500 mq dozada) birlikdə birdəfəlik qəbulu eritromisinin tarazlıq konsentrasiyası şəraitində sildenafilin sistem ekspozisiyasının (AUC) 182% artmasına səbəb olur. Kişi cinsli sağlam könüllülərdə eyni zamanda azitromisinin qəbulu (3 gün müddətində gündə 500 mq) sildenafilin və onun əsas dövr edən metabolitinin AUC, C_{max}, T_{max}, xaricolma sürətinin sabitinə və yarımxaricolma dövrünə təsir göstərmir. Sitoxrom P₄₅₀-nin inhibitoru və CYP3A4-ün spesifik inhibitoru olan Simetidin (800 mq) sağlam könüllülərdə sildenafilə (50 mq) birlikdə istifadə zamanı plazmada sildenafilin konsentrasiyasının 56% artmasına səbəb olur.

Qreypprut şirəsi mədə-bağırsaq traktının divarında CYP3A4 izofermentinin metabolizminin zəif inhibitorudur və qan plazmasında sildenafilin səviyyəsinin zəif artmasına səbəb ola bilər.

Antasid preparatların (maqnezium-hidroksid/alüminium-hidroksid) birdəfəlik qəbulu sildenafilin biomənimlənməsinə təsir göstərmir.

Bütün dərman preparatları üçün xüsusi qarşılıqlı təsirlərin tədqiq edilməməsinə baxmayaraq, populyasion farmakokinetik analiz göstərmişdir ki, CYP2C9 inhibitorları (məsələn, tolbutamid, varfarin, fenitoin), CYP2D inhibitorları (məsələn, selektiv serotoninin geriudulmasının inhibitorları, trisiklik antidepressantlar), tiazidlər və tiazidəoxşar diuretiklər, ilgək diuretikləri və kaliumtutucu diuretiklər, angiotenzinçevirici fermentin inhibitorları, kalsium kanallarının blokatorları, β-adrenoreseptorların antaqonistləri və ya CYP₄₅₀-nin metabolizminin induktorları (məsələn, rifampisin, barbituratlar) kimi yanaşı preparatların birlikdə istifadəsi sildenafilin farmakokinetik parametrlərinə təsir göstərmir.

Nikorandil kalium kanallarının və nitratların aktivatorudur. O, tərkibində nitrat komponentinin mövcudluğuna görə sildenafilə ciddi qarşılıqlı təsir imkanına malikdir.

Sildenafil digər preparatlara təsiri

In vitro tədqiqatlar

Sildenafil sitoxrom P₄₅₀-nin – 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 və 3A4 (İK₅₀ > 150 mkmol) izofermentlərinin zəif inhibitorudur. Nəzərə alınsa ki, tövsiyə olunan dozalarda yeridildikdən sonra plazmada sildenafilin pik konsentrasiyası təqribən 1 mkmol təşkil edir, sildenafilin bu izofermentlərin substratlarına təsir göstərə bilməsi az ehtimal olunur.

Fosfodiesterazanın teofillin və ya dipiridamol kimi qeyri-spesifik inhibitorları ilə sildenafilin qarşılıqlı təsiri barədə məlumat yoxdur.

In vivo tədqiqatlar

Preparatın azot oksidi/sQMF mübadilə yoluna məlum təsiri nəzərə alınaraq (bax: bölmə «Farmakodinamikası»), sildenafil nitratların hipotenziv təsirini gücləndirir, ona görə də onun azot oksidinin donatorları və ya istənilən formada nitratlarla birlikdə istifadəsi əks göstərişdir.

Sildenafilin alfa-blokatorlar qəbul edən pasiyentlərə yanaşı yeridilməsi ayrı-ayrı həssas pasiyentlərdə simptomatik hipotenzionun inkişafına səbəb ola bilər. Bu effektin sildenafilin qəbulundan sonra 4 saat müddətində inkişaf etməsi ehtimalı daha çoxdur (bax: bölmə «İstifadə qaydası və dozası» və «Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri»). Dərman qarşılıqlı təsirinə dair üç xüsusi tədqiqatda stabil hemodinamika ilə prostat vəzinin xoşxassəli hiperplaziyası olan pasiyentlərə doksazozinlə müalicə fonunda eyni zamanda alfa-adrenoblokator doksazozin (4 mq və 8 mq) və sildenafil (25 mq, 50 mq və 100 mq) yeridilmişdir. Bu tədqiq olunan populyasiyada arxası üstə uzanıqlı vəziyyətdə sistolik/diastolik arterial təzyiqin əlavə olaraq azalması müvafiq olaraq 7/7 mm cv.st., 9/5 mm cv.st. və 8/4 mm cv.st., ayaqüstü vəziyyətdə isə müvafiq olaraq – 6/6 mm cv.st, 11/4 mm cv.st. и 4/5 mm cv.st. təşkil etmişdir. Sildenafil və doksazozinin stabil hemodinamikalı pasiyentlərə doksazozinlə müalicə fonunda birlikdə yeridilməsi zamanı bu pasiyentlərdə nadir hallarda simptomatik ortostatik hipotenzionun inkişaf etməsi barədə məlumat verilmişdir. Bu hala bayılma baş vermədən başgicəllənmə də daxil edilmişdir.

Sildenafilin (50 mq) CYP2C9 vasitəsilə metabolizə olunan tolbutamidə (250 mq) və ya varfarinlə birlikdə istifadəsi zamanı əhəmiyyətli qarşılıqlı təsir əlamətləri müşahidə olunmamışdır.

Sildenafil (50 mq) asetilsalisil turşusunun (150 mq) qəbul edilməsi ilə əlaqədar olaraq baş verən qanaxmanın müddətinin əlavə artmasına səbəb olmamışdır.

Sağlam könüllülərdə qanda alkoqolun orta hesabla 80 mq/dl maksimal səviyyəsində olduğu zaman Sildenafil (50 mq) alkoqolun təsirini gücləndirməmişdir.

Antihipertenziv dərman preparatlarının aşağıdakı qruplarına dair birləşdirilmiş məlumatlar: diuretiklər, β-blokatorlar, AÇF-in inhibitorları, angiotenzin II-nin antaqonistləri, antihipertenziv dərman preparatları (damargenişləndiricilər və mərkəzi təsirli preparatlar), adrenoblokatorları, kalsium kanallarının blokatorları və α-adrenoblokatorları plasebonun yeridilməsi ilə müqayisədə sildenafil qəbul edən pasiyentlərdə əlavə təsirlərin profilində fərq yaratmamışdır. Arterial hipertenzivalı pasiyentlər üzərində aparılan dərman qarşılıqlı təsirinə dair xüsusi tədqiqatlarda sildenafil ilə (100 mq) amlodipinin birlikdə istifadəsi zamanı arxası üstə uzanmış vəziyyətdə sistolik arterial təzyiqin əlavə olaraq 8 mm cv. st. enməsi qeyd edilmişdir. Arxası üstə uzanmış vəziyyətdə diastolik arterial təzyiqin müvafiq əlavə enməsi 7 mm cv.st. təşkil etmişdir. Arterial təzyiqin əlavə olaraq enməsi, sağlam könüllülərdə sildenafilə monoterapiya zamanı baş verən enmə ilə oxşar olmuşdur (bax: bölmə «Farmakodinamikası»). Sildenafil (100 mq) tarazlıq vəziyyətində İİV-protezanın inhibitorları sakvinavirin və ritonavirin farmakokinetik parametrlərinə təsir göstərməmişdir, hansı ki, hər ikisi CYP3A4-ün substratıdır.

Hamiləlik və laktasiya dövründə istifadəsi

Sildenafil qadınlarda istifadə üçün nəzərdə tutulmamışdır.

Siçovullarda və dovşanlarda reproduktiv funksiyanın tədqiqi zamanı sildenafilin peroral yeridilməsindən sonra əhəmiyyətli arzuolunmaz təsirlər aşkar edilməmişdir.

Nəqliyyat vasitəsini və digər potensial təhlükəli mexanizmləri idarəetmə qabiliyyətinə təsiri

Preparatın nəqliyyat vasitələrini və digər potensial təhlükəli mexanizmləri idarəetmə qabiliyyətinə cüzi təsir göstərə bilər.

Klinik tədqiqatlar zamanı sildenafilin qəbulu fonunda başgicəllənmə və görmənin pozulması baş verdiyi üçün, pasiyentlər nəqliyyat vasitəsini və ya digər potensial təhlükəli mexanizmləri idarəetmədən əvvəl sildenafilə necə reaksiya verdiklərini aydınlaşdırmalıdır.

İstifadə qaydası və dozası

Peroral istifadə edilir.

Böyükklərdə istifadəsi

Təvsiyə olunan 50 mq doza lazım gəldiyi zaman, cinsi əlaqədən təqribən 1 saat əvvəl qəbul edilir.

Effektivliyi və ona qarşı pasiyentin dözümlülüyü nəzərə alınmaqla doza 100 mq-a qədər yüksəldilə və ya minimal dozaya – 25 mq-a qədər azaldıla bilər. Maksimal təvsiyə olunan doza 100 mq-dır. Maksimal təvsiyə olunan dozalanma tezliyi gündə 1 dəfədir. Sildenafilin qida ilə birlikdə qəbulu zamanı onun təsirinin başlanması acqarına qəbul zamanı olduğuna nisbətən ləngiyə bilər (bax: bölmə «Farmakokinetikası»).

Yaşlı pasiyentlərdə istifadəsi

Ahıl yaşlı pasiyentlərdə sildenafilin metabolizmi ləngiyə bilər, ona görə də başlanğıc dozanı sildenafilin minimal dozasına – 25 mq-a qədər azaltmaq təvsiyə olunur. Sonrakı dozalar, effektivlikdən və dözümlülükdən asılı olaraq, 50 və ya 100 mq sildenafilə qədər yüksəldilə bilər.

Böyrək funksiyaları pozulmuş pasiyentlərdə istifadəsi

“Böyükklərdə istifadəsi” bölməsində verilən təvsiyələr böyrək funksiyalarının zəif və orta dərəcəli pozğunluğu olan pasiyentlərə (kreatinin klirensi = 30-80 ml/dəq) də aid edilir. Böyrək funksiyalarının ağır pozğunluğu olan pasiyentlərdə (kreatinin klirensi <30 ml/dəq) sildenafilin klirensi azaldığından, 25 mq dozanın istifadə olunması düşünülməlidir.

Effektivlik və dözümlülük nəzərə alınmaqla, doza 50 mq-a və 100 mq-a qədər yüksəldilə bilər.

Qaraciyər funksiyaları pozulmuş pasiyentlərdə istifadəsi

Qaraciyər funksiyalarının pozğunluğu olan pasiyentlərdə (məsələn, sirroz zamanı) sildenafilin klirensi azaldığından, 25 mq dozanın istifadə olunması məsələsinə baxmaq lazımdır. Effektivlik və dözümlülük nəzərə alınmaqla, doza 50 mq-a və 100 mq-a qədər yüksəldilə bilər.

Ağır qaraciyər çatışmazlığı olan pasiyentlərdə sildenafilin istifadəsi əks göstərişdir.

Uşaqlarda istifadəsi

18 yaşa qədər uşaqlarda sildenafilin istifadəsi göstəriş deyildir. Uşaqlarda istifadəsinə göstəriş yoxdur.

Digər dərman preparatları qəbul edən pasiyentlərdə istifadəsi

Sildenafilə birlikdə istifadəsi təvsiyə olunmayan ritonavir istisna olmaqla (bax: bölmə «Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri»), yanaşı olaraq CYP3A4-ün inhibitorları ilə müalicə alan pasiyentlərdə başlanğıc dozanın 25 mq təyin olunması halını nəzərdən keçirmək lazımdır (bax: bölmə «Digər dərman maddələri ilə qarşılıqlı təsiri»)

α-Blokatorlar qəbul edən pasiyentlərdə ortostatik hipotenziyanın inkişafını minimuma endirmək üçün

sildenafillə müalicəni bu pasiyentlərdə hemodinamikanın stabiləşdirilməsindən sonra başlamaq lazımdır. Bundan başqa, sildenafil müalicənin 25 mq başlanğıc minimal doza ilə aparmaq məsələsini nəzərdən keçirmək lazımdır (bax: bölmə «Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri» və «Digər dərman maddələri ilə qarşılıqlı təsiri»).

Əlavə təsirləri

İstənilən dərman preparatı kimi sildenafil də, hamıda olmasa da əlavə təsirlər yarada bilər. Sildenafilin qəbulundan sonra yaranan əlavə təsirlər adətən mülayim və qısamüddətli olur.

Əgər sizdə cinsi akt zamanı və ya sonra sinə nahiyyəsində ağrılar yaranarsa, bu zaman aşağıda qeyd olunanlara riayət edin:

- Yarımoturaq vəziyyət alaraq sakitləşməyə çalışın
- Sinədə ağrıları aradan qaldırmaq üçün nitratlar istifadə etməyin
- Dərhal həkimə müraciət edin.

İstənilən dərman preparatı kimi sildenafil də, allergik reaksiyalara səbəb ola bilər. Əgər sizdə sildenafilin qəbulundan sonra aşağıda qeyd olunan hallar yaranarsa, dərhal həkiminizə məlumat verin: xırıltılı səslər, təngnəfəslik və ya başgicəllənmə, göz qapaqlarının, üzün, dodaqların, boğazın şişməsi.

Sildenafilin qəbulundan sonra uzun müddətli və ağrılı ereksiya halları ola bilər. Əgər ereksiya 4 saatdan çox davam edərsə, təcili həkimə müraciət edin.

Əgər sildenafilin qəbulundan sonra görmənin zəifləməsi və ya itməsi halları baş verərsə, preparatın qəbulunu dayandırın və təcili həkimə müraciət edin.

Əlavə təsirlərin tezliyi aşağıdakı parametrlərlə təyin edilir: çox tez-tez ($\geq 1/10$); tez-tez ($\geq 1/100 - < 1/10$); bəzən ($\geq 1/1000 - < 1/100$); nadir hallarda ($\geq 1/10000 - < 1/1000$); çox nadir hallarda ($< 1/10000$); məlum deyil (əldə olan məlumatlara görə tezliyi qiymətləndirmək mümkün deyil).

Çox tez-tez ($\geq 1/10$);

Baş ağrısı

Tez-tez ($\geq 1/100 - < 1/10$);

Üzün qızarması, dispeptik pozğunluqlar, görmənin zəifləməsi (ışığa qarşı həssaslığın zəifləməsi, görmənin itiliyinin zəifləməsi), burun tıxanıqlığı və başgicəllənmə.

Bəzən ($\geq 1/1000 - < 1/100$);

Qusma, dəri səpgiləri, gözün torlu qişasına qansızma, gözlərin qıcıqlanması, gözdə səpgilər və qızartı, gözlərdə ağrı, ikili görmə, gözlərdə yaşarma, spermada və ya sidikdə qanın görünməsi, cinsi orqandan qanaxma, aritmiya və ya taxikardiya, əzələ ağrıları, yuxululuq, ağızda quruluq, sinə nahiyyəsində ağrı hissi, yorğunluq, hipertenziya, hipotenziya, qastroezofageal reflüks, qulaqlarda küy,

Çox nadir hallarda ($< 1/10000$);

Stevens-Conson sindromu, toksik epidermal nekroliz, huşun itməsi, insult, ürək tutması, burun qanaxması, burun nahiyyəsində quruluq, eşitmənin zəifləməsi və ya tam itməsi,

Postmarketing araşdırmaları zamanı meydana gələn əlavə təsirlər: ürək döyüntüsünün artması, sinə nahiyyəsində ağrı, qəfil ölüm, beyin qan dövrəni pozğunluğu. Həmçinin, qıcolmalar, dəri səpgiləri, dərinin qabıqlanması və s. Əgər, qeyd olunan əlavə təsirlər özünü ciddi biruzə verirsə və ya bu içlik vərəqədə qeyd olunmayan hər hansı digər əlavə təsir meydana gələrsə, bu haqda həkimə məlumat vermək

lazımdır.

Doza həddinin aşılması

Könüllülər üzərində aparılan tədqiqatlarda preparatın 800 mq dozada birdəfəlik qəbulu zamanı meydana çıxan arzuolunmaz təsirlər sildenafilin daha aşağı dozalarda istifadəsi zamanı meydana çıxan əlavə təsirlərlə müqayisə olunan olmuşdur, lakin onların tezliyi və ağırlıq dərəcəsi artmışdır. 200 mq doza effektivliyin artmasına səbəb olmamışdır, lakin arzuolunmaz reaksiyaların (baş ağrısı, üzə qan axınının artması, başgicəllənmə, dispepsiya, burun tutulması, görmənin pozulması) tezliyi artmışdır.

Doza həddi aşıldıqda lazım gələrsə, standart dəstəkləyici müalicə aparmaq lazımdır. Böyrək dializi sildenafilin klirensini sürətləndirmir, belə ki, sonuncu plazma zülalları ilə aktiv birləşir və sidiklə xaric olmur.

Buraxılış forması

4 tablet, blisterdə. 1 blister, içlik vərəqi ilə birlikdə karton qutuda qablaşdırılır.

Saxlanma şəraiti

25°C temperaturdan yüksək olmayan, işıqdan qorumaqla və uşaqların əli çatmayan yerdə saxlamaq lazımdır.

Yararlılıq müddəti

4 il.

Yararlılıq müddəti bitdikdən sonra istifadə etmək olmaz.

Aptekdən buraxılma şərti

Resept əsasında buraxılır.

İstehsalçı

LABORATORIOS NORMON S.A

Ünvan

Ronda de Valdecarrizo, 6 – 28760 Tres Cantos- Madrid (ESPAÑA)

Məhsulun və əmtəə nişanının sahibi

“WISE PHARMA” LP Scotland.