

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «01» 06 2018г.
№N015424

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
ЗИМАГРА-ODS 50**

Торговое название

Зимагра-ODS 50

Международное непатентованное название

Силденафил

Лекарственная форма

Пластинки диспергируемые в полости рта, 50 мг

Состав

Одна пластинка содержит

активное вещество - силденафила цитрат 70.24 мг эквивалентно силденафила 50 мг;

вспомогательные вещества: спирт поливиниловый, натрия карбонат, пропиленгликоль, полисорбат 80, гипромеллоза (5 cps), гипромеллоза (15 cps), гипромеллоза (50 cps), сукралоза, повидон 30, неотам, ванильный ароматизатор, банановый ароматизатор, FD&C голубой краситель, вода очищенная.

Описание

Пластинки прямоугольной формы, голубого цвета, непрозрачные, не липкие. Длина 40.00±1.00 мм, ширина 30.00±0.25 мм.

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения урологических заболеваний. Другие препараты для лечения урологических заболеваний, включая спазмолитики.

Препараты для лечения нарушений эрекции. Силденафил.

Код АТХ G04BE03

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Силденафил быстро всасывается. Максимальные концентрации в плазме достигаются в течение 30 - 120 минут (в среднем 60 минут) после перорального введения в голодном состоянии. Средняя абсолютная

биодоступность при приёме внутрь составляет 41 % (диапазон 25-63%). Средний равновесный объём распределения (V_d) силденафила составляет в среднем 105 л, что означает его проникновение в ткани. После однократного приёма внутрь 100 мг, средняя максимальная общая концентрация силденафила составляет примерно 440 нг/мл (CV 40%). Поскольку силденафил (и его основной циркулирующий N-десметилловый метаболит) на 96 % связаны с белками плазмы, средние плазменные концентрации свободной фракции силденафила составляют 18 нг/мл (38 нМ). Связывание с белками не зависит от общей концентрации препарата. Силденафил трансформируется преимущественно в CYP3A4 (основной путь) и CYP2C9 (второстепенный способ) в печени. Основным циркулирующим активным метаболитом образуется в результате N-деметилирования силденафила. Этот метаболит обладает профилем селективности к фосфодиэстеразам, аналогичным профилю силденафила, а его активность в отношении ФДЭ5 составляет примерно 50% от активности основного вещества. Концентрация метаболита в плазме крови составляет около 40% концентрации силденафила. N-деметилированный метаболит подвергается дальнейшему метаболизму; конечный период его полувыведения составляет около 4 часов.

Общий клиренс силденафила составляет 41 л/ч с результирующей терминальной фазой полураспада 3-5 ч. После перорального введения силденафил выводится в виде метаболитов, преимущественно с калом (примерно 80 % введенной пероральной дозы) и в меньшей степени с мочой (примерно 13 % введенной пероральной дозы).

Фармакодинамика

Зимагра-ODS 50- препарат для лечения нарушения эрекции.

Силденафил - мощный и селективный ингибитор циклогуанозинмонофосфата (цГМФ)-специфической фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ5) в кавернозном теле, где ФДЭ5 отвечает за распад цГМФ, оказывает периферическое воздействие на эрекцию.

Исследования *in vitro* показали, что силденафил селективен в отношении ФДЭ5, участвующей в процессе развития эрекции. Его активность в отношении ФДЭ5 превосходит активность в отношении других известных фосфодиэстераз. Он в 10 раз менее эффективен в отношении ФДЭ6, которая принимает участие в фотопередаче в сетчатке. В максимальных рекомендуемых дозах он в 80 раз менее селективен в отношении ФДЭ1, в 700 раз – в отношении ФДЭ 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 и 11. Активность силденафила в отношении ФДЭ5 примерно в 4 000 раз превосходит его активность в отношении ФДЭ3, цАМФ - специфической фосфодиэстеразы, участвующей в сокращении сердца.

В естественных условиях, т.е. при наличии сексуальной стимуляции, восстанавливает нарушенную эректильную функцию за счёт усиления притока крови к половому члену.

Физиологический процесс, лежащий в основе эрекции полового члена, включает в себя высвобождение оксида азота в кавернозном теле под

действием сексуальных стимулов. Оксид азота активирует фермент гуанилатциклазу и повышает содержание циклического гуанозин монофосфата (цГМФ), которые расслабляют гладкомышечные клетки кавернозного тела и способствуют его наполнению кровью.

Показания к применению

- эректильная дисфункция, характеризующаяся неспособностью к достижению или сохранению эрекции полового члена, достаточной для удовлетворительного полового акта.

Препарат эффективен только при наличии сексуальной стимуляции.

Способ применения и дозы

Пластинку помещают на язык и дают ей раствориться во рту, не запивая водой.

Рекомендуемая доза составляет 50 мг, которая принимается при необходимости, примерно за один час до предполагаемой сексуальной активности.

В зависимости от эффективности и переносимости дозу можно увеличить до 100 мг или снизить до 25 мг. Максимальная рекомендуемая доза составляет 100 мг.

Максимальная рекомендуемая частота приёма лекарственного средства составляет один раз в день.

При приёме с пищей начало активности может быть задержано по сравнению с приёмом в голодном состоянии.

Почечная недостаточность

При лёгкой и среднетяжёлой степени недостаточности функции почек (клиренс креатинина 30-80 мл/мин) коррекция рекомендуемой дозы не требуется.

В связи с тем, что у пациентов с тяжёлым нарушением функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) клиренс силденафила снижен, следует рассмотреть возможность применения препарата в дозе 25 мг. Исходя из эффективности и переносимости препарата, его дозу можно увеличивать поэтапно до 50 мг и до 100 мг по необходимости.

Печёночная недостаточность

В связи с тем, что клиренс силденафила снижен у пациентов с нарушением функции печени (например, циррозом), следует рассмотреть возможность применения препарата в дозе 25 мг. Исходя из эффективности и переносимости препарата, его дозу можно увеличивать поэтапно до 50 мг и до 100 мг по необходимости.

Пожилые пациенты

У пациентов пожилого возраста коррекции дозы препарата не требуется.

Пациенты детского возраста

Зимагра-ODS 50 не показан для применения у пациентов возрастом младше 18 лет.

Побочные действия

Очень часто ($\geq 1/10$)

- головная боль

Часто (\geq от $1/100$ до $< 1/10$)

- головокружение

- нарушения зрения, нарушение цветового восприятия, затуманенное зрение, изменение чувствительности к свету (необходимо прекратить прием силденафила и обратиться к врачу)

- гиперемия лица

- заложенность носа

- расстройства желудка, тошнота

Нечасто (\geq от $1/1000$ до $< 1/100$)

- расстройства со стороны конъюнктивы, глаза, слёзообразования, другие расстройства глаз

- сонливость, пространственная дезориентация, шум в ушах

- ощущение сердцебиения, тахикардия

- рвота, тошнота, сухость во рту

- кожная сыпь

- гипостезия

Редко

- реакции повышенной чувствительности

- острое нарушение мозгового кровообращения, синкопе

- глухота

- инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий

- гипертензия, гипотензия

- носовое кровотечение

Неизвестно

- преходящие ишемические приступы, судороги, повторяющиеся судороги

- передняя неартериитная ишемическая невропатия зрительного нерва (NAION), окклюзия сосудов сетчатки, дефект поля зрения

- желудочковая аритмия, нестабильная стенокардия, внезапная сердечная смерть

- синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз

Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ

- одновременный прием препаратов, являющихся донаторами оксида азота (амилнитрит) или нитратов в любой форме

- тяжелая печеночная недостаточность

- наследственные дегенеративные заболевания сетчатки глаза (например, наследственный пигментный ретинит (у небольшого числа этих пациентов имеются наследственные нарушения функций фосфодиэстераз сетчатки))

- потеря зрения на один глаз вследствие передней неартериитной ишемической невропатии зрительного нерва, вне зависимости от того, был

ли этот эпизод связан с предшествующим применением ингибитора ФДЭ-5 или нет

- артериальная гипотензия (АД < 90/50 мм рт. ст.)
- тяжелые сердечно-сосудистые заболевания (например, тяжелая сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия)
- перенесенный в последние 6 месяцев инфаркт миокарда
- перенесенный в последние 6 месяцев инсульт

По зарегистрированному показанию препарат не предназначен для применения у детей и подростков в возрасте до 18 лет и женщинами.

Лекарственные взаимодействия

Влияние других лекарственных средств на силденафил

Исследования in vivo

При одновременном приеме силденафила с ингибиторами СYP3A4 (такими как кетоконазол, эритромицин и циметидин) наблюдается снижение клиренса силденафила. У данной группы пациентов не наблюдается повышенной частоты побочных действий, тем не менее, необходимо начать лечение препаратом Зимагра-ODS 50 в начальной дозе 25 мг.

Одновременный прием ингибитора протеазы ВИЧ ритонавира, являющегося сильным ингибитором цитохрома P450, в равновесном состоянии (500 мг два раза в сутки) с силденафилом (100 мг разовой дозой) приводит к увеличению максимальной концентрации (C_{max}) силденафила на 300 % (4-кратно), а также к увеличению AUC силденафила в плазме крови на 1000 % (11-кратно). Через 24 часа уровни силденафила в плазме крови составляют приблизительно 200 нг/мл по сравнению с приблизительно 5 нг/мл после приема только силденафила. Эти данные согласуются с выраженными эффектами ритонавира на широкий спектр субстратов цитохрома P450. Основываясь на вышеуказанных данных, одновременное применение силденафила с ритонавиром не рекомендуется, и при любых обстоятельствах, максимальная доза Силденафила ни в коем случае не должна превышать 25 мг в течение 48 часов. Зимагра-ODS 50 не влияет на фармакокинетику ритонавира.

Одновременный прием ингибитора протеазы ВИЧ саквинавира, являющегося ингибитором СYP3A4, в равновесном состоянии (1200 мг три раза в сутки) с силденафилом (100 мг разовой дозой) приводит к увеличению C_{max} силденафила на 140 %, а также увеличению AUC силденафила на 210 %. Силденафил не влияет на фармакокинетику саквинавира. Более сильные ингибиторы СYP3A4, такие как кетоконазол и итраконазол, имеют более выраженный эффект.

При однократном приеме силденафила в дозе 100 мг вместе с эритромицином, умеренным ингибитором СYP3A4, в равновесном состоянии (500 мг два раза в сутки в течение 5 дней), наблюдается увеличение системного воздействия силденафила на 182 % (определяется по значению AUC).

Азитромицин (в дозе 500 мг в сутки в течение 3 дней) не влияет на показатели AUC, C_{max}, T_{max}, константу скорости элиминации или последующий период полувыведения силденафила или его основного циркулирующего метаболита.

Одновременное применение циметидина (800 мг), являющегося ингибитором цитохрома P450 и неспецифическим ингибитором CYP3A4 с силденафилом (в дозе 50 мг) у здоровых добровольцев, вызывает увеличение концентраций силденафила в плазме крови на 56 %.

Грейпфрутовый сок является слабым ингибитором CYP3A4-опосредованного метаболита в стенке кишечника и может вызывать умеренное повышение уровня силденафила в плазме крови.

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

Никорандил является гибридом активатора калиевых каналов и нитрата. За счет нитратного компонента он потенциально способен вступать в серьезные взаимодействия с силденафилом.

Влияние силденафила на другие лекарственные средства

Исследования in vitro

Данные о взаимодействии силденафила с неспецифическими ингибиторами фосфодиэстераз, такими как теофиллин или дипиридамола, отсутствуют.

Исследования in vivo

В соответствии с известным действием силденафила на сигнальный путь NO/цГМФ, силденафил способен к усилению гипотензивного эффекта нитратов, а именно к значительному снижению артериального давления. Поэтому его одновременное применение с донаторами оксида азота или нитратами в любой форме противопоказано.

Одновременный прием с альфа-адреноблокаторами

Рекомендуется с осторожностью применять силденафил у пациентов, принимающих препараты группы альфа-адреноблокаторов, поскольку их одновременное употребление может привести к симптоматической артериальной гипотензии у некоторых чувствительных пациентов. Вероятнее всего это может наблюдаться в течение 4 часов после приема дозы силденафила. Для снижения риска развития постуральной артериальной гипотензии следует достигнуть состояния гемодинамической стабильности пациентов, получающих лечение альфа-адреноблокаторами, прежде чем начинать лечение силденафилом. Следует рассмотреть возможность применения силденафила, начиная с дозы 25 мг. Кроме того, врачам следует проинструктировать пациентов о действиях в случае возникновения симптомов постуральной гипотензии.

При одновременном применении силденафила и доксазозина у пациентов, стабилизированных при помощи терапии доксазозином, сообщалось о редких случаях возникновения симптоматической артериальной гипотензии, головокружения и предобморочного состояния, но не обморока.

При одновременном применении силденафила (в дозе 50 мг) с толбутамидом (в дозе 250 мг) или варфарином (в дозе 40 мг), оба из которых метаболизируются CYP2C9, значительных взаимодействий не обнаружено.

Силденафил (в дозе 50 мг) не способствует увеличению времени кровотечения, вызванного приемом ацетилсалициловой кислоты (в дозе 150 мг).

Силденафил (в дозе 50 мг) не способствует усилению гипотензивного действия алкоголя у здоровых добровольцев при средних максимальных уровнях алкоголя в крови 80 мг/дл.

Объединение следующих классов антигипертензивных лекарственных препаратов: диуретики, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты ангиотензина II, антигипертензивные лекарственные средства (сосудорасширяющие и центрального действия), адренергические нейроблокаторы, блокаторы кальциевых каналов и блокаторы альфа-адренорецепторов - не выявило различий профиля побочных эффектов у пациентов, принимающих силденафил, по сравнению с пациентами, получающими плацебо. В специальных исследованиях взаимодействия лекарственных средств, в ходе которых силденафил (в дозе 100 мг) применялся одновременно с амлодипином у пациентов с артериальной гипертензией, дополнительное снижение систолического артериального давления в положении лежа на спине составляло 8 мм. рт. ст. Соответствующее дополнительное снижение диастолического артериального давления в положении лежа на спине составляло 7 мм. рт. ст. Эти дополнительные снижения артериального давления были схожими по величине с теми, которые наблюдались при использовании силденафила у здоровых добровольцев в качестве монотерапии.

Силденафил (в дозе 100 мг) не влияет на фармакокинетику в равновесном состоянии ингибиторов протеазы ВИЧ, саквинавира и ритонавира, оба из которых являются субстратами CYP3A4.

Особые указания

Для диагностики эректильной дисфункции и определения ее первопричин следует изучить историю болезни и провести тщательное медицинское обследование до начала лечения.

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний

Перед началом лечения эректильной дисфункции врачам следует оценить сердечно-сосудистый статус своих пациентов, поскольку существует определенная степень риска сердечных осложнений, связанных с сексуальной активностью. Силденафил характеризуется сосудорасширяющим действием, приводя к незначительному или временному понижению артериального давления. Перед назначением Зимагра-ODS 50 врачам следует тщательно проверить вероятность нежелательных последствий сосудорасширяющего действия этого препарата на состояние пациентов с определенными заболеваниями. К

группе повышенной чувствительности к сосудорасширяющим средствам относятся пациенты с сужением выходного отдела левого желудочка (например, стеноз аортального клапана, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), а также пациенты с редким синдромом множественной системной атрофии, проявляющейся в виде тяжелой степени нарушения автономного контроля артериального давления.

Силденафил усиливает гипотензивный эффект нитратов.

Приапизм

Лекарственные препараты для лечения эректильной дисфункции, следует с осторожностью применять у пациентов с анатомической деформацией полового члена (такой как ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони), а также у пациентов с заболеваниями, предрасполагающими к развитию приапизма (такими как серповидно-клеточная анемия, множественная миелома или лейкомия).

Одновременное применение с другими методами лечения эректильной дисфункции

Безопасность и эффективность применения силденафила в комбинации с другими методами лечения эректильной дисфункции не исследовалась. В связи с этим использование таких комбинаций препаратов не рекомендуется.

Влияние на зрение

Сообщалось о дефектах зрения и случаях передней неартериитной ишемической невропатии зрительного нерва в связи с приемом силденафила и других ингибиторов ФДЭ5. Сведения о безопасности применения Зимагра-ODS 50 у этой группы пациентов отсутствуют, поэтому у этих больных препарат следует применять с осторожностью. В случае неожиданного ухудшения или потери зрения, необходимо прекратить прием препарата и немедленно обратиться к врачу.

Одновременный прием с альфа-адреноблокаторами

Рекомендуется с осторожностью применять силденафил у пациентов, принимающих препарат группы альфа-адреноблокаторов, поскольку их одновременное употребление может привести к симптоматической артериальной гипотензии у некоторых чувствительных пациентов. Вероятнее всего это может наблюдаться в течение 4 часов после приема дозы Зимагра-ODS 50. Для снижения риска развития постуральной артериальной гипотензии следует достигнуть состояния гемодинамической стабильности пациентов, получающих лечение альфа-адреноблокаторами, прежде чем начинать лечение Зимагра-ODS 50. Следует рассмотреть возможность применения Зимагра-ODS 50, начиная с дозы 25 мг. Кроме того, врачам следует порекомендовать пациентам, что им делать в случае возникновения симптомов постуральной гипотензии.

Влияние на свертываемость крови

Силденафил усиливает антиагрегантный эффект нитропруссид натрия. Сведения о безопасности применения силденафила у пациентов с нарушениями свертываемости крови или активной пептической язвой

отсутствуют. Поэтому Зимагра-ODS 50 следует применять у этих пациентов только после тщательной оценки соотношения польза/риск.

Женщины

Зимагра-ODS 50 не показан для применения женщинами.

Пациенты детского возраста

Зимагра-ODS 50 не показан для применения у пациентов возрастом младше 18 лет.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

На фоне приема Зимагра-ODS 50 какого-либо отрицательного влияния на способность управлять автомобилем или другими техническими средствами не наблюдалось, однако, поскольку при приеме препарата возможно снижение АД, развитие хроматопсии, затуманенного зрения, следует внимательно относиться к индивидуальному действию препарата в указанных ситуациях, особенно в начале лечения и при изменении режима дозирования.

Передозировка

Симптомы: усиление побочных эффектов, одышка, боль в груди или нерегулярное сердцебиение, тошнота, головокружение или обморок, потеря слуха или зрения, заложенность носа и нарушение зрительного восприятия, гиперемия.

Лечение: симптоматическое. Гемодиализ неэффективен.

Форма выпуска и упаковка

По 1 пластинке в пакетице из ламинированной алюминиевой фольги. По 4 или 10 пакетиц вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Zim Laboratories Limited

B-21/22, MIDC Area, Kalmeshwar-441 501, Dist. Nagpur, Maharashtra, Индия

Держатель регистрационного удостоверения

Zim Laboratories Limited

B-21/22, MIDC Area, Kalmeshwar-441 501, Dist. Nagpur, Maharashtra, Индия

Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «Метабол Казахстан», M01M9A1, г.Караганда, ул.Ермекова 110/2

тел.+7(212)43-38-11, факс +7(212)43-38-15

адрес электронной почты: metabolcompany@mail.ru

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Фармация комитеті Төрағасының
2018 жылғы “01” 06
№N015424 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық
ЗИМАГРА-ODS 50**

Саудалық атауы

Зимагра-ODS 50

Халықаралық патенттелмеген атауы

Силденафил

Дәрілік түрі

Ауыз қуысында ұсақталатын пластинкалар, 50 мг

Құрамы

Бір пластинканың құрамында

белсенді зат - 50 мг силденафилге баламалы 70.24 мг силденафил
цитраты;

қосымша заттар: поливинил спирті, натрий карбонаты, пропиленгликоль, полисорбат 80, гипромеллоза (5 cps), гипромеллоза (15 cps), гипромеллоза (50 cps), сукралоза, повидон 30, неотам, ваниль хош иістендіргіші, банан хош иістендіргіші, FD&C көгілдір бояғыш, тазартылған су.

Сипаттамасы

Тік бұрышты, көгілдір түсті, мөлдір емес, жабысқақ емес пластинкалар. Ұзындығы 40.00 ± 1.00 мм, ені 30.00 ± 0.25 мм.

Фармакотерапиялық тобы

Урологиялық ауруларды емдеуге арналған препараттар. Урологиялық ауруларды емдеуге арналған басқа препараттар, спазмолитиктерді қосу.

Эрекция бұзылуын емдеуге арналған препараттар. Силденафил.

АТХ коды G04BE03

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Силденафил тең сіңеді. Аш күйде пероральді түрде енгізгеннен кейін 30 - 120 минут (орта есеппен 60 минут) ішінде плазмада ең жоғары концентрацияға жетеді. Ішке қабылдаған кездегі орташа абсолюттік биожетімділігі 41% құрайды (ауқымы 25-63%).

Силденафилдің орташа тепе-тең таралу көлемі (V_d) орта есеппен 105 л құрайды, бұл оның тінге өткенін көрсетеді. Ішке бір реттік 100 мг қабылдағаннан кейін силденафилдің орташа ең жоғары жалпы концентрациясы шамамен 440 нг/мл (CV 40%) құрайды. Силденафил (және оның айналымдағы негізгі N-деметилді метаболиті) плазма ақуыздарымен 96%-ға байланысты болғандықтан, силденафилдің бос фракциясының орташа плазмалық концентрациялары 18 нг/мл (38 нМ) құрайды. Ақуыздармен байланысуы препараттың жалпы концентрациясына байланысты емес.

Силденафил бауырда көбіне CYP3A4-ке (негізгі жол) және CYP2C9-ға (қосымша тәсіл) трансформацияланады. Айналымдағы негізгі белсенді метаболит силденафилдің N-деметилденуі нәтижесінде түзіледі. Бұл метаболиттің силденафилдің бейініне ұқсас фосфодиэстеразаларға селективтілік бейіні бар, оның ФДЭ5 қатысты белсенділігі негізгі заттың белсенділігінің шамамен 50%-ын құрайды. Қан плазмасындағы метаболиттің концентрациясы силденафил концентрациясының 40%-ға жуығын құрайды. N-деметилденген метаболит әрі қарай метаболизмге ұшырайды; оның ақырғы жартылай шығарылу кезеңі 4 сағатқа жуықты құрайды.

Силденафилдің жалпы клиренсі жартылай ыдырауының терминалды фазасы 3-5 сағат болуы нәтижесінде сағатына 41 л құрайды. Пероральді түрде енгізуден кейін силденафил метаболиттер түрінде көбіне нәжіспен бірге (енгізілген пероральді дозаның шамамен 80%-ы) және аз дәрежеде

несеппен бірге (енгізілген пероральді дозаның шамамен 13%-ы) шығарылады.

Фармакодинамикасы

Зимагра-ODS 50 - эрекция бұзылуын емдеуге арналған препарат. Силденафил – кавернозды денедегі циклогуанозинмонофосфат (цГМФ)-спецификалық фосфодиэстеразаның 5-ші типінің (ФДЭ5) күшті және селективті тежегіші, онда ФДЭ5 цГМФ-нің ыдырауына жауапты, эрекцияға шеткері әсер береді.

In vitro зерттеулер силденафилдің эрекцияның даму үдерісіне қатысатын ФДЭ5 қатысты селективті екендігін көрсетті. Оның ФДЭ5 қатысты белсенділігі басқа белгілі фосфодиэстеразаларға қатысты белсенділігінен басым түседі. Оның көздің торқабығында фотоберілімге қатысатын ФДЭ6-ға қатысты тиімділігі 10 есе азырақ. Ұсынылатын ең жоғары дозаларда ол ФДЭ1-ге қатысты 80 есе азырақ селективті, ФДЭ 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 және 11 қатысты – 700 есе. Силденафилдің ФДЭ5 қатысты белсенділігі оның жүректің жиырылуына қатысатын цАМФ - спецификалық фосфодиэстеразаға, ФДЭ3 қатысты белсенділігінен шамамен 4 000 есе асып түседі.

Табиғи жағдайларда, яғни сексуальді стимуляция бар болған жағдайда, бұзылған эректильді функцияны жыныс мүшесіне қанның ағысын күшейту есебінен қалпына келтіреді.

Жыныстық мүшенің эрекциясы негізінде жатқан физиологиялық үдеріс сексуальді стимулдардың әсерімен кавернозды денеде азот тотығының босап шығуын қамтиды. Азот тотығы гуанилатциклаза ферментін белсендіреді және циклдік гуанозин монофосфаттың (цГМФ) мөлшерін арттырады, олар кавернозды дененің тегіс бұлшықет жасушаларын босаңсытады және оның қанмен толуына мүмкіндік береді.

Қолданылуы

- жыныс мүшесінің қанағаттанарлық жыныстық қатынас үшін жеткілікті эрекцияға жеткізуге немесе сақтауға қабілетсіз болуымен сипатталатын эректильді дисфункцияда.

Препарат сексуальді стимуляция бар болған жағдайда ғана тиімді.

Қолдану тәсілі және дозалары

Пластинканы тілге салады және, сумен ішпей-ақ, ол ауызда ереді.

Ұсынылатын доза 50 мг құрайды, ол қажет болғанда, болжамды сексуальді белсенділіктен бір сағат бұрын қабылданады.

Тиімділігіне және жағымдылығына байланысты, дозаны 100 мг дейін арттыруға немесе 25 мг деін төмендетуге болады. Ең жоғары ұсынылатын доза 100 мг құрайды.

Дәрілік затты қабылдаудың ұсынылатын ең жоғары жиілігі күніне бір мәртегі құрайды.

Тамақпен бірге қабылдағанда белсенділігі, аш күйде қабылдаумен салыстырғанда, кідіруі мүмкін.

Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі

Бүйрек функциясының жеңіл және орташа ауыр дәрежедегі жеткіліксіздігінде (креатинин клиренсі 30-80 мл/мин) ұсынылатын дозаны түзету қажет емес.

Бүйрек функциясының бұзылуы ауыр (креатинин клиренсі < 30 мл/мин) пациенттерде силденафилдің клиренсінің төмен болуына байланысты, препаратты 25 мг дозада қолдану мүмкіндігін қарастырған жөн. Препараттың тиімділігіне және жағымдылығына қарай, оның дозасын, қажетіне қарай, 50 мг дейін және 100 мг дейін кезең-кезеңмен арттыруға болады.

Бауыр функциясының жеткіліксіздігі

Силденафил клиренсінің бауыр функциясы бұзылған (мысалы, циррозы бар) пациенттерде төмендеуіне байланысты, препаратты 25 мг дозада қолдану мүмкіндігін қарастырған жөн. Препараттың тиімділігіне және жағымдылығына қарай, оның дозасын, қажетіне қарай, 50 мг дейін және 100 мг дейін кезең-кезеңмен арттыруға болады.

Егде жастағы пациенттер

Егде жастағы пациенттерде препарат дозасын түзету қажет емес.

Бала жастағы пациенттер

Зимагра-ODS 50 препараты 18 жасқа толмаған пациенттерге қолданылмайды.

Жағымсыз әсерлері

Өте жиі ($\geq 1/10$)

- бас ауыру

Жиі ($\geq 1/100$ -ден < 1/10 дейін)

- бас айналу

- көрудің бұзылулары, түрлі-түсті қабылдаудың бұзылулары, көрудің бұлдырауы, жарыққа сезімталдықтың өзгеруі (силденафил қабылдауды тоқтату және дәрігерге қаралу қажет)

- бет гиперемиясы

- мұрынның бітелуі

- асқазан бұзылысы, жүректің айнуы

Жиі емес ($\geq 1/1000$ -нан < 1/100 дейін)

- конъюнктивит, көз, жастың түзілуі тарапынан бұзылыстар, көздің басқа да бұзылыстары

- ұйқышылық, кеңістікте бағдардан адасу, құлақтың шуылдауы

- жүректің соғуын сезіну, тахикардия

- құсу, жүректің айнуы, ауыздың құрғауы

- тері бөртпесі

- гипостезия

Сирек

- жоғары сезімталдық реакциялары

- ми қан айналымының жедел бұзылуы, синкопе

- керендік

- миокард инфарктісі, жүрекшелер фибрилляциясы
- гипертензия, гипотензия
- мұрыннан қан кету

Белгісіз

- өткінші ишемиялық ұстамалар, құрысулар, қайталанатын құрысулар
- көру жүйкесінің алдыңғы неартериитті ишемиялық невропатиясы (NAION), торқабық қантамырларының окклюзиясы, көру аумағының кемістігі
- қарыншалық аритмия, тұрақсыз стенокардия, жүректен кенеттен өліп кету
- Стивенс-Джонсон синдромы, уытты эпидермальді некролиз

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- белсенді затқа немесе қосымша заттардың кез келгеніне жоғары сезімталдық
- азот тотығының (амилнитрит) донаторлары болып табылатын препараттарды немесе кез келген түрдегі нитраттарды бір мезгілде қабылдау
- бауыр функциясының ауыр жеткіліксіздігі
- көздің торқабығының тұқым қуалайтын дегенеративті аурулары (мысалы, тұқым қуалайтын пигментті ретинит (осы пациенттердің аздаған бөлігінде торқабықтың фосфодиэстраза функциясының тұқым қуалайтын бұзылулары бар))
- көру жүйкесінің алдыңғы неартериитті ишемиялық невропатиясы салдарынан, осы көріністің бұның алдында ФДЭ-5 тежегішін қолданумен байланысы болғанына немесе болмағанына қарамастан, бір көздің көрмей қалуы
- артериялық гипотензия (АҚ < 90/50 мм с. б.)
- жүрек-қантамырлардың ауыр сырқаттары (мысалы, жүрек функциясының ауыр жеткіліксіздігі, тұрақсыз стенокардия)
- соңғы 6 айда миокард инфарктісін бастан кешіру
- соңғы 6 айда инсультті бастан кешіру

Тіркелген көрсетілім бойынша, препарат балалар мен 18 жасқа дейінгі жасөспірімдерде және әйелдерде қолдануға арналмаған.

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Басқа дәрілік заттардың силденафилге ықпалы

In vivo зерттеулер

Силденафилді СҮРЗА4 тежегіштерімен (кетоконазол, эритромицин және циметидин сияқты) бір мезгілде қабылдағанда силденафил клиренсінің төмендегені байқалады. Пациенттердің осы тобында жағымсыз әсерлері жиілігінің жоғарылауы байқалмайды, дегенмен, Зимагра-ODS 50 препаратымен емдеуді бастапқы 25 мг дозадан бастау қажет.

P450 цитохромының күшті тежегіші болып табылатын ритонавир АИТВ протеаза тежегішін тепе-тең жағдайда (тәулігіне екі рет 500 мг) силденафилмен (бір реттік 100 мг доза) бір мезгілде қабылдау силденафилдің ең жоғары концентрациясының (C_{max}) 300%-ға (4 есе)

артуына, сондай-ақ қан плазмасындағы АUC мәнінің 1000%-ға (11 есе) артуына әкеледі. 24 сағаттан кейін қан плазмасындағы силденафилдің деңгейі, тек силденафилді қабылдағаннан кейінгі шамамен 5 нг/мл-мен салыстырғанда, шамамен 200 нг/мл құрайды. Бұл деректер P450 цитохромы субстраттарының кең ауқымындағы ритонавирдің айқын әсерлерімен сәйкес келеді. Жоғарыда көрсетілген деректерді негізге алсақ, силденафилді ритонавирмен бірге қолдану ұсынылмайды, және кез келген жағдайда силденафилдің ең жоғары дозасы ешбір жағдайда 48 сағат ішінде 25 мг-ден аспауы тиіс. Зимагра-ODS 50 препараты ритонавирдің фармакокинетикасына ықпалын тигізбейді.

CYP3A4 тежегіші болып табылатын саквинавир АИТВ протеаза тежегішін тепе-тең жағдайда (тәулігіне үш рет 1200 мг) силденафилмен (бір реттік 100 мг доза) бір мезгілде қабылдау силденафилдің C_{max} мәнінің 140%-ға артуына, сондай-ақ силденафилдің АUC мәнінің 210%-ға артуына әкеледі. Силденафил саквинавирдің фармакокинетикасына ықпалын тигізбейді. Кетоконазол және итраконазол сияқты CYP3A4 өте күшті тежегіштерінің өте айқын әсері бар.

100 мг доза силденафилді эритромицинмен, CYP3A4 орташа тежегішімен бірге тепе-тең жағдайда (5 күн бойы тәулігіне екі рет 500 мг) бір реттік қабылдағанда, силденафилдің жүйелік әсерінің 182%-ға артқаны байқалады (АUC мәндері бойынша белгіленеді).

Азитромицин (3 күн ішінде тәулігіне 500 мг дозада) АUC, C_{max} , T_{max} көрсеткіштеріне, элиминация жылдамдығының константасына немесе силденафилдің немесе оның айналымдағы негізгі метаболитінің кейінгі жартылай шығарылу кезеңіне ықпалын тигізбейді.

Дені сау адамдарда P450 цитохромының тежегіші және CYP3A4 спецификалық емес тежегіші болып табылатын (800 мг) циметидинді (50 мг доза) силденафилмен бір мезгілде қолдану қан плазмасында силденафил концентрациясының 56%-ға артуын туындатады.

Грейпфрут шырыны ішек қабырғасында CYP3A4-арқылы болатын метаболитінің әлсіз тежегіші болып табылады және қан плазмасында силденафил деңгейін орташа арттыруы мүмкін.

Антацидтік дәрілерді (магний гидроксиді/алюминий гидроксиді) бір реттік қабылдау силденафилдің биожетімділігіне ықпалын тигізбейді.

Никорандил калий өзектерінің және нитраттың гибриді болып табылады. Нитратты компонент есебінен ол силденафилмен күрделі өзара әрекеттесуге потенциалды түрде қабілетті.

Силденафилдің басқа дәрілік заттарға ықпалы

In vitro зерттеулер

Силденафилдің фосфодиэстеразаның теофиллин немесе дипиридамомл сияқты спецификалық емес тежегіштерімен өзара әрекеттесуі жөнінде деректер жоқ.

In vivo зерттеулер

Силденафилдің NO/цГМФ дабыл жолына белгілі әсеріне сәйкес, силденафил нитраттардың гипотензиялық әсерін күшейтуге, атап айтқанда

артериялық қысымды едәуір төмендетуге қабілетті. Сондықтан оны азот тотығының донаторларымен немесе кез келген түрдегі нитраттармен бір мезгілде қолдануға болмайды.

Альфа-адреноблокаторлармен бір мезгілде қабылдау

Альфа-адреноблокаторлар тобының препараттарын қабылдап жүрген пациенттерде силденафилді сақтықпен қолдану ұсынылады, өйткені оларды бір мезгілде пайдалану кейбір сезімтал пациенттерде симптоматикалық артериялық гипотензияға әкелуі мүмкін. Бәрінен бұрын бұл силденафилді қабылдағаннан кейін 4 сағат ішінде байқалуы мүмкін. Постуральді артериялық гипотензияның даму қаупін төмендету үшін, силденафилмен емдеуді бастамас бұрын, альфа-адреноблокаторлармен ем қабылдап жүрген пациенттерде гемодинамикалық тұрақтылық жағдайына қол жеткізген жөн. Силденафилді 25 мг дозадан бастап қолдану мүмкіндігін қарастырған жөн. Бұдан басқа, дәрігерлер пациенттерге постуральді гипотензия симптомдары туындаған жағдайда қандай әрекет жасау керектігі жөнінде нұсқау беруі керек.

Силденафилді және доксазозинді бір мезгілде қолданғанда пациенттерде доксазозинмен емдеу жәрдемімен тұрақтандырылған симптоматикалық артериялық гипотензияның, бас айнарудың және естен тану алдындағы жай-күйдің, бірақ естен тану емес, сирек жағдайлары жөнінде мәлімделді.

Силденафилді (50 мг дозада) толбутамидпен (250 мг дозада) немесе варфаринмен (40 мг дозада) бір мезгілде қолданғанда, бұлардың екеуі де CYP2C9 метаболизденеді, елеулі өзара әрекеттесулер байқалған жоқ.

Силденафил (50 мг доза) ацетилсалицил қышқылын (150 мг доза) қабылдаумен байланысты қан кету уақытының артуына мүмкіндік бермейді.

Силденафил (50 мг доза) дені сау еріктілерде қандағы алкогольдің орташа ең жоғары 80 мг/дл деңгейінде гипотензиялық әсердің күшеюіне мүмкіндік бермейді.

Гипертензияға қарсы дәрілік препараттардың келесі кластарын: диуретиктерді, бета-блокаторларды, АӨФ тежегіштерін, ангиотензин II антагонистерін, гипертензияға қарсы дәрілік заттарды (қантамырларды кеңейтетін және орталық әсері бар), адренергиялық нейроблокаторларды, калий өзектерінің блокаторларын және альфа-адренорецепторлардың блокаторларын біріктіру – силденафил қабылдап жүрген пациенттердегі жағымсыз әсерлер бейінінде, плацебо қабылдап жүрген пациенттермен салыстырғанда, айырмашылықтар білінген жоқ. Дәрілердің өзара әрекеттесуіне жүргізілген арнайы зерттеулерде силденафилдің (100 мг доза) артериялық гипертензиясы бар пациенттерде амлодипинмен бір мезгілде қолданылуы барысында арқамен шалқадан жатқан кезде систолалық артериялық қысымның қосымша төмендеуі 8 мм. с. б. құрады. Шалқадан жатқан кездегі диастолалық артериялық қысымның тиісінше қосымша төмендеуі 7 мм. с. б. құрады. Артериялық қысымның бұл төмендеулері дені сау еріктілерде силденафилді монотерапия ретінде қолданған кезде байқалған шамаларға ұқсас болды.

Силденафил (100 мг доза) тепе-тең жағдайда АИТВ протеаза тежегіштерінің, СҮР3А4 субстраттары болып табылатын саквинавирдің және ритонавирдің фармакокинетикасына ықпалын тигізбейді.

Айрықша нұсқаулар

Эректильді дисфункцияны диагностикалау және оның бірінші себептерін анықтау үшін емдеуді бастағанға дейін ауру тарихын зерттеген және мұқият медициналық тексеру жүргізген жөн.

Жүрек-қантамыр ауруларының қауіп факторлары

Эректильді дисфункцияны емдеуді бастар алдында дәрігерлер өз пациенттерінің жүрек-қантамыр жүйесінің жағдайына баға беруі керек, өйткені сексуальді белсенділікпен байланысты жүрек асқынулары қауіпін белгілі бір дәрежесі болады. Силденафил артериялық қысымның аздаған немесе уақытша төмендеуіне әкеле отырып, қантамырларды кеңейтетін әсерімен сипатталады. Зимагра-ODS 50 препаратын тағайындар алдында дәрігерлер осы препараттың белгілі бір аурулары бар пациенттердің жағдайына қантамырларды кеңейтетін әсерінің жағымсыз зардаптарын мұқият тексергені жөн. Қантамырларды кеңейтетін дәрілерге жоғары сезімталдығы бар топқа сол жақ қарыншаның шығатын бөлімі тарылған (мысалы, аортальді клапан стенозы, гипертрофиялық обструкциялық кардиомиопатиясы бар) пациенттер, сондай-ақ артериялық қысымды автономды бақылаудың ауыр дәрежеде бұзылулары түрінде көрініс беретін көптеген жүйелік атрофияның сирек синдромы бар пациенттер жатады.

Силденафил нитраттардың гипотензиялық әсерін күшейтеді.

Приапизм

Эректильді дисфункцияны емдеуге арналған дәрілік препараттарды жыныс мүшесінің анатомиялық деформациясы бар (ангуляция, кавернозды фиброз немесе Пейрони ауруы) пациенттерде, сондай-ақ приапизмнің дамуына бейім аурулары (орақ-жасушалы анемия, көптеген миелома немесе лейкомия) бар пациенттерде сақтықпен қолданған жөн.

Эректильді дисфункцияны емдеудің басқа әдістерімен бір мезгілде қолдану

Силденафилді эректильді дисфункцияны емдеудің басқа әдістерімен біріктіріп қолданудың қауіпсіздігі мен тиімділігі зерттелген жоқ. Осыған байланысты мұндай біріктірілімдерді пайдалану ұсынылмайды.

Көруге ықпалы

Силденафилді және ФДЭ5 басқа да тежегіштерін қабылдаумен байланысты көру кемістіктері және көру жүйкесінің неартерииттік ишемиялық невропатиясы жағдайлары жөнінде мәлімделді. Зимагра-ODS 50 препаратын қолданудың қауіпсіздігі жөнінде мәлімдемелер пациенттердің осы тобында жоқ, сондықтан осы науқастарда препаратты сақтықпен қолданған жөн. Көрудің күтілмеген нашарлауы немесе көруден айырылу жағдайында препарат қабылдауды дереу тоқтату және дәрігерге дереу қаралу қажет.

Альфа-адреноблокаторлармен бір мезгілде қабылдау

Альфа-адреноблокаторлар тобының препаратын қабылдап жүрген пациенттерде силденафилді сақтықпен қолдану ұсынылады, өйткені оларды бір мезгілде пайдалану кейбір сезімтал пациенттерде симптоматикалық артериялық гипотензияға әкеп соғуы мүмкін. Бәрінен бұрын бұл Зимагра-ODS 50 препаратының дозасын қабылдағаннан кейін 4 сағат ішінде байқалуы мүмкін. Постуральді артериялық гипотензияның даму қаупін төмендету үшін Зимагра-ODS 50 препаратымен емдеуді бастамас бұрын, альфа-адреноблокаторлармен ем қабылдап жүрген пациенттерде гемодинамикалық тұрақтылық жағдайына қол жеткізген жөн. Зимагра-ODS 50 препаратын 25 мг дозадан бастап қолдану мүмкіндігін қарастыру керек. Бұдан басқа, дәрігерлер постуральді гипотензия симптомдары туындаған жағдайда пациенттердің не істеуі керектігіне нұсқау бергендері жөн.

Қанның ұйығыштығына ықпалы

Силденафил натрий нитропруссидінің агрегацияға қарсы әсерін күшейтеді. Қан ұйығыштығының бұзылулары және белсенді пептидтік ойық жаралары бар пациенттерде силденафилді қолданудың қауіпсіздігі жөнінде мәлімдемелер жоқ. Сондықтан Зимагра-ODS 50 препаратын осы пациенттерде препараттың пайда/қаупі арақатынасына мұқият баға берілгеннен кейін ғана қолданған жөн.

Әйелдер

Зимагра-ODS 50 препараты әйелдерге қолдану үшін көрсетілмеген.

Бала жастағы пациенттер

Зимагра-ODS 50 препараты 18 жастан кіші пациенттерге қолдану үшін көрсетілмеген.

Көлік құралын немесе потенциалды қауіпті механизмдерді басқару қабілетіне дәрілік заттың ықпал ету ерекшеліктері

Зимагра-ODS 50 қабылдау аясында автомобильді немесе басқа да техникалық құралдарды басқару қабілетіне оның қандай да болсын теріс ықпалы байқалған жоқ, алайда препаратты қабылдаған кезде АҚ төмендеуі, хроматопсия дамуы, көрудің бұлдырауы мүмкін, аталған жағдайларда, әсіресе емнің бас кезінде және дозалау режимін өзгерткен кезде препараттың жекелей әсеріне мұқият көңіл бөлу керек.

Артық дозалануы

Симптомдары: жағымсыз әсерлердің күшеюі, енгігу, кеуденің ауыруы немесе жүректің жүйесіз қағуы, жүректің айнуы, бас айналу немесе естен тану, естуден немесе көруден айырылу, мұрынның бітелуі және көру сезімталдығының бұзылуы, гиперемия.

Емі: симптоматикалық. Гемодиализ тиімді емес.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Ламинацияланған алюминий фольгадан жасалған пакетте 1 пластинкадан. 4 немесе 10 пакет медициналық қолдану жөнінде мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

Сақтау шарттары

Құрғақ, жарықтан қорғалған жерде, 25°C-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

2 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші

Zim Laboratories Limited

B-21/22, MIDC Area, Kalmeshwar-441 501, Dist. Nagpur, Maharashtra,

Үндістан

Тіркеу куәлігінің ұстаушысы

Zim Laboratories Limited

B-21/22, MIDC Area, Kalmeshwar-441 501, Dist. Nagpur, Maharashtra,

Үндістан

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және тіркеуден кейін дәрілік заттың қауіпсіздігін бақылауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс жасау деректері:

«Метабол Қазақстан» ЖШС, M01M9A1 , Қарағанды қ., Ермеков к-сі 110/2

тел.+7(212)43-38-11, факс +7(212)43-38-15

электронды пошта: metabolcompany@mail.ru