«TASDIQLANGAN»
O’zbekiston Respublikasi Sog’liqni saqlash vazirligi huzuridagi Farmatsevtika tarmog’ini rivojlantirish agentligining «Dori vositalari, tibbiy buyumlar va tibbiy texnika ekspertizasi va standartlashtirish davlat markazi» DUK
«27» 12 2019 г. № 26

ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛИШИГА ДОИР ЙЎРИҚНОМА
ЭРЕКСИЛ 100

Препаратнинг савдо номи: Эрексил 100
Таъсир этувчи модда (ХПН): Силденафил цитрат
Дори шакли: плёнка қобиқ билан қопланган таблеткалар
Таркиби:
1 таблетка қуйидагиларни сақлайди:
фаол модда: 100,0 мг силденафил 146 мг силденафил цитратга экивалент;
ёрдамчи моддалар: натрий кроскармеллозаси, сувсиз коллоидли кремний, крахмал, повидон, полисорбат 80, тальк, магний стеарати, натрий крахмал гликолати, натрий лаурил сульфати, микрокристалл целлюлоза, индиго кармин, изопропил спирти ва метилен хлорид.
Таърифи: кўк рангли, ромбсимон, плёнка қобиқ билан қопланган, бир томонида 100 ўйиб туширилган ва иккинчи томони текис бўлган таблеткалар.
Фармакотерапевтик гуруҳи: потенцияни мувофиқлаштириш учун восита.
АТХ коди: G04BE03
Фармакологик хусусиятлари
Силденафил цитрати специфик 5 тип фосфодиэстеразанинг (ФДЭ 5) кучли ва селектив ингибиторидир.
Жинсий рағбатлантириш вақтида ғовак танадан азот I оксидини (NO) ажралиб чиқиши, жинсий олат эрекциясининг физиолигик механизми бўлиб ҳисобланади. Азот оксиди гуанилатциклаза ферментини фаоллаштиради, бу циклик гуанозин монофосфат (цГМФ) миқдорини ошишига ва мувофиқ равишда, ғовак тана мушакларини бўшашишига олиб келади, бунинг оқибатида жинсий олатда қон оқими кучаяди.
Силденафил алоҳида ғовак танага тўғридан-тўғри бўшаштирувчи таъсир кўрсатмайди, балки ғовак танадаги цГМФни парчаланишига масъул бўлган фосфодиэстераза 5 типини ингибиция қилиш орқали, шу тўқимага азот оксидининг бўшаштирувчи таъсирини фаол кучайтиради. Бу цГМФ миқдорини ошишига олиб келади, натижада силлиқ мушаклар бўшашади ва ғовак танадаги қон оқими кучаяди.
Шунинг учун силденафилни тавсия этилган дозаларда жинсий рағбатлантириш бўлмаганида қўллаш самарасиз.
Фармакодинамикаси
Силденафилни эректил дисфункцияга таъсири
Эрекциянинг турли хил этиологияли (органик, психоген, аралаш) бузилиши бўлган пациентларда, икки томонлама яширин, плацебо-назоратли қарама-қарши тадқиқотларда силденафил буюрилганидан кейин, плацебо билан солиштирганда жинсий рағбатлантиришнинг натижаси тариқасида жинсий алоқа учун етарли бўлган узоқ муддатли эрекция бўлиши кузатилган.
Силденафилни қон босимига таъсири
Препарат 100 мг дозада ичга қабул қилинганида, бемор ётган ҳолатдаги систолик артериал босимининг (АБ) максимал пасайиши ўртача 8,4 мм. сим. уст, диастолик (АБ) нинг эса 5,5 мм. сим. уст. ташкил қилган. АБ га янада яққол, лекин худди шундай ўткинчи таъсири бир вақтда нитратлар қабул қилган пациентларда кузатилган.
Силденафилнинг гемодинамикага таъсири
Соғлом кўнгиллиларда силденафил ичга 100 мг дозада бир марта қабул қилинганида, ЭКГда сезиларли клиник ўзгаришларни чақирмаган.

Силденафилни кўриш қобилиятига таъсири:
100 мг ва 200 мг дозада препарат қабул қилган айрим беморларда 1 соатдан кейин енгил ва ўткинчи ранг ажратиш қобилиятининг бузилиши (кўк/яшил) кузатилади, 2 соат ўтганидан кейин, бу ўзгаришлар йўқолади. Ранг ажратиш қобилиятининг бузилиш механизми, кўз шох пардасига ёругликни ўтказилиши жараёнида иштирок этувчи ФДЭ 6 нинг сусайиши билан тушунтирилади.
Силденафил кўриш ўткирлигига, контраст сезувчанликка, кўз ички босими ва корачиқнинг диаметрига таъсир кўрсатмайди.
Фармакокинетикаси
Силденафилнинг фармококинетикаси ичга қабул қилинган дозалар диапазонига боғлик.
Препаратнинг метаболизми асосан жигарда (асосан цитохром P_{450} изоферменти ЗА4 ёрдамида) хусусиятлари бўйича силденафилга ўхшаш бўлган фаол метоболитлари ҳосил бўлиши билан амалга оширилади.
Препарат меъда-ичак йўлларидан тез сўрилади. Препарат ичга, наҳорга қабул қилинганидан кейин максимал концентрацияга (C_{max}) 30-120 минутдан (ўртача 60 мин) кейин эришилади. Мутлақ биокираолишлиги ўртача 41% (23-63%) ташкил қилади. Ёғли таом билан бирга қабул қилинганида силденафилнинг сўрилиш тезлиги камаяди; максимал концентрацияга эришиш вақти (T_{max}) 60 минутга ошади, C_{max} эса 29% га камаяди.
Мувозанат ҳолатидаги силденафилнинг тақсимланиш ҳажми (Vd) ўртача 105 л.ни ташкил қилади, бу унинг тўқималарга тақсимланишини кўрсатади. Силденафил ва унинг асосий айланиб юрувчи N-десметил метаболитининг тахминан 96 % плазма оксиллари билан боғланади. Плазма оқсиллари билан боғланиши силденафилнинг умумий концентрациясига боғлик эмас. Силденафилни қабул қилган соғлом кўнгиллилар спермасида, қабул қилинганидан 90 мин. дан кейин дозанинг 0,0002% дан камроғи (ўртача 188 нг) аниқланган.
Силденафил асосан жигарнинг микросомал изоферментлари цитохром P_{450} ЗА4 (асосий йўл) ва цитохром P_{450} 2С9 (кўшимча йўл) таъсири остида метаболизмга учрайди. Силденафилнинг N-деметилланиш натижасида ҳосил бўлувчи асосий айланиб юрувчи метаболити, кейинги метаболизмга дучор бўлади. ФДЭ га нисбатан селективлиги бўйича метаболит силденафил билан бир хил, *in vitro* ФДЭ 5 га нисбатан фаоллиги бўйича эса, силденафил фаоллигининг тахминан 50% ни ташкил қилади. Метаболитининг плазмадаги концентрацияси силденафилнинининг тахминан 40% ни ташкил қилади. Силденафилнинг организмдаги умумий клиренси 41 л/соат, терминал фазадаги яримчиқарилиш даври (Т ½) 3- 5 соат. Метаболитлари кўринишида асосан аҳлат билан (таҳминан ичга қабул қилинган дозанинг 80%) ва кам микдорда сийдик билан (таҳминан ичга қабул қилинган дозанинг 13%) чиқарилади.
Махсус клиник ҳолатлардаги фармакокинетикаси
Қон плазмасида силденафилнинг даражасини “концентрация-вақт” эгри чизиғи ости майдони (AUC) ошишига қуйидаги омиллар таъсир кўрсатади:
- 65 ёшдан юқори ёш (AUC даражаси 40% га ошади);
- жигар функциясининг етишмовчилиги (масалан, жигар циррозида, 80%);
- ўткир буйрак етишмовчилиги (креатинин клиренси (КК) <30 мл/мин, 100%);
- цитохром P_{450} ЗА4 ингибиторларини бир вақтда қабул қилиш (масалан, эритромицин, 182%, саквинавир, 210%).
Қўлланилиши
Жинсий алоқадан қониқиш учун етарли бўлган жинсий олатнинг эрекциясига эришиш ёки сақлаб тураолмаслик билан белгиланувчи эрекциянинг бузилишларини даволаш.
Силденафил фақат жинсий қўзғалиш бўлганидагина самарадор!
Қўллаш усули ва дозалари
Препарат ичга қабул қилинади. Кўпчилик пациентлар учун тавсия қилинадиган доза 50 мг ни ташкил қилади, препарат сексуал фаолликдан тахминан 1 соат, ёғли овқат қабул қилгандан кейин эса-сексуал фаолликдан 1,5-2 соат олдин кабул килинади. Самарадорлиги ва

ўзлаштирилишини ҳисоби билан, доза 100 мг гача оширилиши ёки 25 мг гача пасайтирилиши мумкин. Максимал тавсия этиладиган қўллаш сони-суткада 1 марта.

Ножўя таъсирлари

Ножўя таъсирлари одатда ўткинчи характерга эга бўлиб, енгил ёки ўртача ифодаланган бўлади.

Дозани танлаш билан боғлиқ текширишлардаги ножўя таъсирларининг характери, дозалари қатъий белгиланган текширишлардагилар билан тўғри келади, чунки бундай текширишлар тавсия қилинадиган қўллаш схемасини яхши акс эттиради.

Юрак-қон томир тизими томонидан: вазодилятация белгилари.

Меъда-ичак йуллари томонидан: диарея, қорин оғриғи, кўнгил айниши,

Таянч-ҳаракат аппарати томонидан: орқада оғриқ, артралгиялар, миалгилар.

Нерв тизими томонидан: бош айланиши, мушак тонусини ошиши, уйқусизлик.

Нафас тизими томонидан: бурунннинг битиши, фарингит, ринит, синусит, нафас йўлларининг инфекциялари, нафаснинг бузилиши.

Дерматологик реакциялар: тошма.

Сезги аъзолари томонидан: кўришни ўзгариши (енгил ва ўткинчи; асосан объектлар рангини ўзгариши, ҳамда ёруғлик қабул қилинишни кучайиши ва кўриш аниқлигининг бузилиши), конъюнктивит.

Сийдик-жинсий аъзолари томонидан: сийдик чиқариш йўлларининг инфекциялари, простата безининг функциясини бузилиши.

Постмаркетинг кузатувларда давомли эрекцияни ва/ёки приапизм ҳоллари ҳақида ҳабарлар учрайди.

Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар

Препаратнинг компонентларига нисбатан юқори сезувчанлик.

Азот I оксиди донаторларини, органик нитратларни ёки нитратларнинг ҳар қандай шаклларини, доим ёки ора-сира қабул қилаётган беморларда қўллаш мумкин эмас, чунки силденафил нитратларнинг доимо ёки шошилинч ҳолларда қўлланганидаги гипотензив таъсирни кучайтиради.

Препарат аёллар ва болаларда қўллаш учун мўлжалланмаган. Аёлларда ҳомиладорлик ва лактация даврида адекват ва яхши назоратли текширишлар ўтказилмаган.

Дориларнинг ўзаро таъсири

Бошқа препаратларнинг силденафилга таъсири:

Цитохром P_{450} 3А4нинг носпецифик ингибитори бўлган циметидин (80 мг), in vivo текширишларда, силденафил билан бир вақтда қабул қилинганида, соғлом кўнгиллилар плазмасида охиргисининг микдорини 56 % га ошишини чақирган.

Цитохром P_{450} 3А4нинг специфик ингибитори эритромицин (эритромицин 5 кун давомида 500 мгдан кунига 2 марта қабул қилинганида) силденафил билан бир вақтда қабул қилинганида, эритромициннинг қондаги доимий концентрациясига эришиши фонида, силденафилнинг (AUC) ни 182% ошишига ёрдам берган.

Шунингдек, ОИТВ-протеаза ва цитохром P_{450} 3А4 ингибитори бўлган саквинавир (саквинавир 1200 мгдан кунига 3 марта қабул қилинганида) силденафил билан бир вақтда қабул қилинганида, саквинавирнинг қондаги доимий концентрациясига эришиши фонида, силденафилнинг максимал концентрациясини 140%га, AUCни эса 210% га ошади. Силденафил саквинавирнинг фармакокинетик параметрларига таъсир кўрсатмайди.

Силдинафил (бир марта 100 мг дозада) ва ОИТВ-протеаза ингибитори ва цитохром P_{450} нинг кучли ингибитори бўлган ритонавирни (500 мг дозада кунига 2 марта) бир вақтда қўллаш, ритиновирнинг қондаги доимий даражасига эришиш фонида, C_{max} 300%га (4 марта), AUC эса 1000% (11 марта) ошган. 24 соат кейин силденафилнинг қон плазмасидаги концентрацияси 200 нг/млни (24 соатдан кейин бир марта бир ўзи қўллангандаги силденафилнинг қон плазмасидаги қиёсий концентрацияси 5 нг/млга тенг) ташкил қилади. Бу ритонавирни цитохром P_{450} субстратлари ҳисобланган бир қатор препаратларга бўлган таъсири билан

мувофиқ келади. Силденафил ритонавирнинг фармакокинетик параметрларига таъсир кўрсатмайди.
Клиник тадқиқотларнинг натижаларини популяцион фармакокинетик таҳлиллари цитохром P_{450} 3A4 ингибиторларини (кетоконазол, итраконазол, эритромицин каби) бир вақтда қабул қилиш силденафилнинг клиренсини пасайишини кўрсатади.
Антацидни бир марта (магний гидроксиди/алюминий гидроксиди) қабул қилиш, силденафилнинг биокиришаолишлигига таъсир қилмайди.
Силденафилнинг клиник текширишларида иштирок этган пациентларнинг фармакокинетик тадқиқотларининг натижаси шуни кўрсатдики, цитохром P 2C9 ингибиторлари (толбутамид, варфарин каби), цитохром P_{450} 2D6 (серотонинни қайта қамраб олувчи селектив ингибиторлари ва трициклик антидепрессантлар), тиазидлар ва тиазидсимон диуретиклар, ҳалқали ва калий тежовчи диуретиклар, ААФ ингибиторлари ва кальций антагонистлари силденафилнинг фармакокинетик параметрларига таъсир қилмайди.
Силденафилнинг бошқа препаратларга таъсири.
Артериал гипертензияси бўлган беморларда Силденафил (100 мг) ва амлодипиннинг ўзаро таъсирининг белгилари аниқланмаган.
Ацетилсалицил кислотаси (150 мг) қабул қилинганида силденафил (50 мг) қон кетиши вақтини кўшимча узайишини чақирмаган.
Силденафил (50 мг) соғлом кўнгиллиларда этанолнинг қондаги максимал миқдори ўртача 80 мг/мл бўлганида, гипотензив таъсирини кучайтирмаган.
Махсус кўрсатмалар
Сексуал фаоллик юрак касалликларида маълум даражада ҳавфли; шунинг учун ҳар қандай эрекциянинг бузилишларини даволашдан олдин юрак-томир тизимини текширувини ўтказиш лозим.
Силденафил клиник тадқиқотларда артериал босимни ўткинчи пасайишига олиб келувчи тизимли томирларни кенгайтирувчи таъсир кўрсатган. Шифокор препаратни буюришдан олдин уни томирларни кенгайтирувч таъсиридан келиб чиқувчи ножўя таъсирлари ҳавфини турли йўлдош касалликлари бўлган пациентларда, айниқса, сексуал фаоллик фонида, диққат билан ўрганиб чиқиши керак.
Вазодилататорларга юқори сезувчанлик чап қоринча обструкцияси (масалан, аортал стеноз, гипертрофик кардиомиопатия), ҳамда АБни автоном назоратини оғир бузилишлари билан намоён бўладиган, кам учрайдиган турли тизимларни кўплаб атрофияси бўлган беморларда кузатилади.
Силденафилни қўллашнинг хавфсизлиги тўғрисидаги маълумотларнинг йўқлиги туфайли, препаратни қуйидаги гуруҳ пациентларида эҳтиёткорлик билан ишлатиш лозим;
- миокард инфарктини ўтказган, мия қон айланишининг бузилишлари ҳамда сўнгги 6 ой давомида ҳаётига ҳавф солувчи аритмияси бўлганлар;
- ортостатик гипотензия (АБ 90/50), ёки гипертензия (АБ 170/110) билан касалланганлар;
- беқарор стенокардия билан боғлиқ бўлган юрак етишмовчилиги ва юрак ишемик касаллиги билан касалланганлар;
- наслий пигментли ретинит, тўр парданинг фосфодиэстераза синтезини туғма бузилишга эга бўлганлар;
- жинсий олатнинг анатомик деформацияси бўлган беморлар (масалан, ангуляция, ғоваксимон фиброз ёки Пейрони касаллиги) ва приапизмани ривожланишига олиб келувчи (ўроқсимон-ҳужайрали анемия, кўп сонли миелома ёки лейкемия) касалликлари бўлган пациентлар.
Эрекциянинг бузилишини даволаш учун мўлжалланган препаратларни, сексуал фаоллик муҳим бўлмаган эркакларга буюриш тавсия этилмайди. Бундан ташқари силденафилнинг эрекцияни бузилишини даволашда тавсия этиладиган бошқа дори воситалари билан бирга қўллашнинг ҳавфсизлиги ва самарадорлиги ўрганилмаганлиги сабабли, уларни бирга қўллаш тавсия этилмайди.

Препаратни 65 ёшдан ошган беморларда, жигар фаоллиятини бузилишлари бўлган пациентларда, оғир буйрак етишмовчилиги бўлган пациентларда, ҳамда бир вақтда цитохром P_{450} 3A4 ингибиторларини (масалан, эритромицин, саквинавир) қабул қилаётган беморларда қўллашда, силденафилнинг плазмадаги микдорини ошиши юз беради. Бу препаратнинг самарасини ошишига ҳам, ножўя самараларни пайдо бўлиши мумкинлигига ҳам ёрдам бериши мумкин. Бундай гуруҳ беморларга препаратни суткада 25 мг дозада буюриш мақсадга мувофикдир.

Препарат бош айланишини ва кўришни бузилишини чақириши мумкин, шунинг учун автомобилни бошқариш ва техникадан фойдаланишдан олдин, пациентлар препаратга нисбатан ўз реакцияларини баҳолашлари лозим.

Дозани ошириб юборилиши

Соғлом кўнгиллилардаги текширишларда препаратни 800 мггача дозаларда бир марта қабул қилинганидаги ножўя таъсирлари, унинг кам дозаларда қабул қилинганидагилари билан деярли мос келади, аммо нисбатан кўпрок учрайди.

Даволаш: зарурати бўлганида симптоматик даволаш ўтказилади. Гемодиализ силденафилнинг клиренсини тезлаштирмайди, чунки у плазма оқсиллари билан фаол боғланади ва сийдик билан чиқарилмайди.

Чиқарилиш шакли

Бирламчи ўрам: 4 таблетка блистерли контур-уяли ўрамда.

Иккиламчи ўрам: 1 блистерли контур-уяли ўрам қўлланилишига доир йўриқномаси билан картон қутида.

Сақлаш шароити

Қуруқ, ёруғликдан ҳимояланган жойда, 25°С дан юқори бўлмаган ҳароратда.

Препарат болалар ололмайдиган жойда сақлансин.

Яроқлилик муддати

2 йил.

Яроқлилик муддати ўтгач қўлланилмасин.

Дорихоналардан бериш тартиби

Рецепт буйича.

Ишлаб чиқарувчи-корхона

“NOVA PHARM” МЧЖ ҚК,

Ўзбекистон Республикаси, Сурхондарё вилояти, Термиз ш., Сўфи Оллоёр кўч., 10 бурилиш №2.