

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Фармация комитеті төрағасының
2018 жылғы “_03_”_08_____
№ N016357 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық**

Стендра

▼ **Бұл дәрілік зат қосымша мониторинг жүргізуге жатады. Бұл қауіпсіздік туралы жаңа ақпаратты тез анықтауға жол ашады. Медицина қызметкерлерінен препаратты қабылдаған кезде туындаған кез келген жағымсыз әсерлер туралы хабарлауын сұраймыз.**

Саудалық атауы
Стендра

Халықаралық патенттелмеген атауы
Аванафил

Дәрілік түрі
100 мг таблеткалар

Құрамы

Бір таблетканың құрамында:

белсенді зат –100 мг аванафил,

қосымша заттар: маннитол, фумар қышқылы, гидроксипропилцеллюлоза, төмен орын басқан гидроксипропилцеллюлоза, тұндырылған кальций карбонаты, магний стеараты, темірдің сары тотығы E172

Сипаттамасы

Сопақша пішінді, ойып жазылған «100» саны бар бозғылт-сары түсті таблеткалар.

Фармакотерапиялық тобы

Урологиялық ауруларды емдеуге арналған препараттар.

Спазмолитиктерді қоса, урологиялық ауруларды емдеуге арналған басқа препараттар. Эрекцияның бұзылыстарына арналған препараттар. Аванафил АТХ коды G04BE10

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Фармакокинетикасы ұсынылған дозалар ауқымында дозаға тәуелді болып табылады. Препарат көбінесе бауырда элиминацияланады (негізінен CYP3A4 ферменттерімен). CYP3A4 қуатты тежегіштерін (мысалы, кетоконазолды және ритонавирді) қатар қолдану плазмада аванафил деңгейінің жоғарылауын тудырады. Жартылай шығарылу уақыты 6-17 сағатқа жуық.

Сіңуі

Аванафил ішке қабылдағаннан кейін орташа T_{max} бойынша 30-дан 45 минутқа дейін жылдам сіңеді. Препаратты ашқарында қабылдағаннан кейін плазмадағы ең жоғары концентрациясына 0,5 - 0,75 сағатта жетеді. Препаратты майлы тамақпен қабылдаған кезде сіңу жылдамдығы 1,25 сағат орташа T_{max} дейін азаяды және C_{max} 39% пайызға орташа төмендеуі байқалады (200 мг доза). AUC-ге ықпалы байқалмайды. Аванафилдің C_{max} аздаған өзгерістерінің клиникалық мәні барынша аз.

Таралуы

Аванафил плазма ақуыздарымен шамамен 99% байланысады, бұл белсенді заттың жалпы концентрациясына, жасқа, бүйрек пен бауыр функциясына байланысты емес. Аванафил 7 күн бойы күніне екі рет 200 мг дозалау кезінде плазмада жинақталмайды. Қабылдағаннан кейін 45-90 минут өткенде аванафилдің дені сау еріктілердің шәуһет анықталуы оның енгізілген дозаның 0,0002%-нан аз мөлшерде бар екенін көрсетті.

Биотрансформациясы

Аванафил негізінен CYP3A4 микросомальді изоферменттерімен (негізгі жолы) және бауырдың CYP2C9 (аздаған мөлшерде) метаболизденеді. M4 және M16 негізгі айналымдағы метаболиттерінің қан плазмасындағы концентрациясы бастапқы мөлшердің шамамен 23% және 29% құрады. M4 метаболиті аванафилге ұқсас фосфодиэстеразаға іріктелгіштік көрсетеді, және ФДЭ-5 *in vitro* 18%-ға тежейді. Осылайша, M4 жалпы фармакологиялық белсенділіктің шамамен 4%-ын құрайды. M16 метаболиті ФДЭ-5-ке қатысты белсенді емес.

Шығарылуы

Аванафил адамның организмінде метаболизденеді. Ішу арқылы қабылдағаннан кейін енгізілген доза организмнен метаболиттер түрінде көбінесе нәжіспен (63%-ға жуық) және аз дәрежеде несеппен (21%-ға жуық) шығарылады.

Пациенттердің айрықша топтары

Егде жастағы адамдар

Аванафилдің фармакокинетикасы науқастардың жасына (65 жастағы және одан үлкен) байланысты болған жоқ. Әйтсе де, 70 жастан асқан сыналұшылар бойынша деректер шектеулі.

Бүйрек жеткіліксіздігі

Жеңіл (креатинин клиренсі ≥ 50 - <80 мл/мин) және орташа (креатинин клиренсі ≥ 30 - <50 мл/мин) бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде аванафилдің 200 мг дозасының фармакокинетикасы өзгерген жоқ. Ауыр бүйрек жеткіліксіздігі бар немесе бүйрек ауруларының гемодиализдегі терминальді сатысындағы тұлғалар үшін деректер жоқ.

Бауыр жеткіліксіздігі

Аванафилді ауырлық дәрежесі жеңіл бауыр жеткіліксіздігі бар (Чайлд-Пью бойынша А класы) пациенттер қабылдаған кезде ең жоғары концентрациялары және АUC бауыр функциясы қалыпты пациенттерден алынған деректермен салыстырымды болды.

АUC 200 мг аванафилді енгізгеннен кейін 4 сағат өткенде орташа бауыр жеткіліксіздігі бар (Чайлд-Пью бойынша В класы) пациенттерде, бауыр функциясы қалыпты пациенттерге қарағанда төменірек болды. 100 мг дозасын қабылдаған кезде ең жоғары концентрациялары және АUC бауыр функциясы қалыпты сыналушыларда бақыланғандарға ұқсас болды.

Фармакодинамикасы

Әсер ету механизмі.

Аванафил циклдік гуанозинмонофосфаттың (цГМФ) – 5 типті спецификалы фосфодиэстеразаның (ФДЭ-5) жоғары іріктелген, қуатты, қайтымды тежегіші болып табылады. Сексуальді қозу азот тотығының жергілікті босап шығуын туындатқан кезде, аванафилдің ФДЭ-5-ті тежеуі жыныс мүшесінің кеуекті денелеріндегі цГМФ деңгейін жоғарылатады. Бұл тегіс бұлшықеттердің релаксациясына және жыныс мүшесінің тіндеріне қан құйылуына әкеледі, соның нәтижесінде эрекция пайда болады. Аванафил сексуальді стимуляциялау жоқ болған кезде тиімді емес.

Фармакодинамикалық қасиеттері.

in vitro зерттеулер аванафилдің ФДЭ-5-ке қатысты жоғары іріктемелі екенін көрсетті. Оның ФДЭ-5-ке әсері басқа белгілі фосфодиэстеразаға қарағанда біршама қуаттырақ болып табылады – көздің торлы қабығында болатын және фототрансдукцияға жауап беретін ФДЭ-6-ға қатысты алғанда ФДЭ-5-ке 100 еседен астам қуаттырақ ықпал етеді, ФДЭ-3-ке – жүректен және қантамырлардан табылған ферментпен салыстырғанда іріктемелілігі ФДЭ-5-ке қатысты шамамен 20000 есе артық. Бұл өте маңызды, өйткені ФДЭ-3 жүректің жиырылғыштығын бақылауға қатысады.

Жыныс мүшесін плетизмографиялық зерттеуде (RigiScan) 200 мг аванафил кейбір еркектерде дозаны қабылдағаннан кейін 20 минут өтпей тұрып ішке енуге жеткілікті деп саналатын (RigiScan бойынша 60% қатаңдық) эрекцияны тудырды. Бұл сыналушылардың аванафилге жалпы реакциясы 20-40 минут аралығында плацебомен салыстырғанда статистикалық мәнге ие болды.

Қолданылуы

- еркектердегі эректильді дисфункцияны емдеу
- әсері көріну үшін сексуальді стимуляция қажет.

Қолдану тәсілі және дозалары

Ересек еркектерде қолдану

Ұсынылатын доза 100 мг кұрайды және сексуальді белсенділіктен шамамен 15-30 минут бұрын қабылданады. Жеке тиімділігін және көтерімділігін ескере отырып, дозаны ең жоғары 200 мг дозаға дейін ұлғайтуға немесе 50 мг-ге дейін төмендетуге болады. Ең жоғары доза күніне 1 рет қабылдауға ұсынылады. Әсері көріну үшін сексуальді қозу қажет.

Пациенттердің айрықша топтары

Егде жастағы еркектер (≥ 65 жас)

Егде пациенттерде дозаны түзету қажет емес. Препаратты 70 жастағы және одан асқан пациенттерде қолдану жөнінде шектеулі ақпарат бар.

Бүйрек жеткіліксіздігі

Жеңіл және орташа бүйрек жеткіліксіздігі бар (креатинин клиренсі ≥ 30 мл/мин) пациенттерде дозаны түзету қажет емес. Стендра препаратын ауыр бүйрек жеткіліксіздігі бар (креатинин клиренсі <30 мл/мин) пациенттерге қолдануға болмайды. Жеңіл және орташа бүйрек жеткіліксіздігі бар (креатинин клиренсі ≥ 30 мл / мин, бірақ <80 мл / мин) пациенттердегі клиникалық зерттеулер бүйрек функциясы қалыптылармен салыстырғанда препарат тиімділігінің азаятынын көрсетті.

Бауыр жеткіліксіздігі

Стендра препаратын бауырдың ауыр жеткіліксіздігі бар (Чайлд-Пью жіктемесі бойынша С класы) пациенттерге қолдануға болмайды. Жеңіл және орташа бауыр жеткіліксіздігі бар (Чайлд-Пью жіктемесі бойынша А немесе В класы) пациенттер емделуді ең төменгі тиімді дозадан бастауы және препараттың жағымдылығына сәйкес дозаны реттеп отыруы тиіс.

Диабеті бар еркектерде қолдану

Диабеті бар пациенттерде дозаны түзету қажет емес.

Балалар

Стендра балаларда эректильді дисфункцияға қатысты қолданылмаған.

Басқа дәрілік заттарды қолданатын пациенттерде пайдаланылуы.

СҮРЗА4 тежегіштерімен бір мезгілде қолдану

Аванафилді СҮРЗА4 күшті тежегіштерімен (кетоконазол, ритонавир, атазанавир, кларитромицин, индинавир, итраконазол, нефазодон, нелфинавир, саквинавир және телитромицинді қоса) бірге қолдануға болмайды.

СҮРЗА4 орташа тежегіштерімен (оның ішінде эритромицин, ампренавир, апрепитант, дилтиазем, флуконазол, фосампренавир, верапамилмен) бір мезгілде ем алып жүрген пациенттерде, аванафилдің ұсынылатын ең

жоғары дозасы 100 мг-ден аспауы тиіс, қабылдаулар арасындағы аралық 48 сағаттан кем емес.

Қолдану тәсілі

Ішу арқылы қолдану үшін. Егер Стендра тамақпен бір мезгілде қабылданса, әсер етудің басталуы кешеуілдеуі мүмкін.

Жағымсыз әсерлері

Жағымсыз реакциялардың туындау жиілігі төмендегідей бағаланады:

Өте жиі ($\geq 1/10$), *Жиі* ($\geq 1/100 - <1/10$), *Жиі емес* ($\geq 1/1000 - <1/100$), *Сирек* ($\geq 1/10000 - <1/1000$), *Өте сирек* ($<1/10000$)

Жиі:

- бас ауыру
- бетке қан кернеуі
- мұрынның бітелуі

Жиі емес:

- бас айналу
- ұйқышылдық
- маңдай қойнауларындағы ауыру
- көрудің бұлыңғырлануы
- бетке ыстық қан кернеуі
- мұрын қуыстарының бітелуі
- дене жүктемесі кезінде еңтігу
- диспепсия
- жүрек айну
- құсу
- асқазандағы жайсыздық
- арқаның ауыруы
- бұлшықеттердің ширығуы
- шаршағыштық
- бауыр ферменттері белсенділігінің артуы
- жүрек қағуы, жүректің жиырылу жиілігінің артуы, электрокардиограммадағы бұзылыстар

Сирек:

- тұмау
- назофарингит
- маусымдық аллергия
- подагра
- ұйқысыздық
- мезгілінен бұрын эякуляция
- орынсыз эмоционалдық реакциялар
- психомоторлық аса жоғары белсенділік
- стенокардия
- тахикардия
- гипертензия

- ринорея
- жоғарғы тыныс жолдарының бітелуі
- ауыздың құрғауы
- гастрит
- іштің төменгі бөлігінің ауыруы
- диарея
- бөртпе
- бүйірдің ауыруы
- бұлшық еттердің ауыруы
- бұлшық ет түйілулері
- несеп шығарудың жиілеуі
- жыныс мүшесі тарапынан бұзылыстар
- кенеттен болатын эрекция
- гениталийдегі қышыну
- әлсіздік
- кеуденің ауыруы
- тұмау тәрізді синдром
- аяқ-қолдың ісінуі
- АҚ жоғарылауы
- несепте қан болуы
- жүректегі шуыл
- простатаның спецификалық антигендерінің артуы
- салмақтың артуы
- қандағы билирубиннің жоғарылауы
- қандағы креатининнің жоғарылауы
- дене температурасының жоғарылауы

ФДЭ-5-тің басқа тежегіштерімен бақыланған кейбір жағымсыз реакциялардың сипаттамасы

- көру жүйкесінің артериялық емес алдыңғы ишемиялық нейропатиясы
- кенеттен естімей қалу
- приапизм
- гематурия, гематоспермия, жыныс мүшесінен қан кету
- гипотония

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- препараттың бесенді затына немесе қандайда бір қосымша затына жоғары сезімталдық
- дәрігерлер Стендраны тағайындамай тұрып жүрек-қан тамыр аурулары бар пациенттерде сексуалдық белсенділік кезіндегі потенциалді қауіпті ескеруі керек
- органикалық нитраттың кез келген түрін немесе азот тотығының донорларын (мысалы, амилнитрит) қолданатын пациенттерге
- соңғы 6 ай ішінде миокард инфарктісін, инсультті немесе өмірге қауіпті аритмияларды бастан өткерген пациенттерге

- тыныштық гипотензиясы (АҚ <90/50 мм сын.бағ.) немесе гипертониясы бар (АҚ > 170/100 мм сын.бағ.) пациенттерге
- жыныстық қатынасқа немесе НҰНА жіктеуі бойынша 2 немесе одан жоғары класты іркілген жүрек жеткіліксіздігіне байланысты тұрақсыз стенокардиясы бар пациенттерге
- бауырдың ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерге (Чайлд-Пью жіктеуі бойынша С класы)
- ауыр бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерге (креатинин клиренсі <30 мл / мин)
- көру жүйкесінің артериялық емес алдыңғы ишемиялық невропатиясы (NAION) салдарынан бір көзінің көруі нашарлаған пациенттерге, бұл эпизодтың осыған дейін 5-фосфодиэстераза (ФДЭ-5) тежегіштерінің әсер етуімен байланысына тәуелсіз
- белгілі тұқым қуалайтын торлы қабықтың дегенеративті бұзылыстары бар пациенттерге
- СҮРЗА4 күшті тежегіштерін (кетоконазол, ритонавир, атазанавир, кларитромицин, индинавир, итраконазол, нефазодон, нелфинавир, саквинавир және телитромицинді қоса) қолданатын пациенттерге

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Нитраттар

Аванафил дені сау адамдарда плацебомен салыстырғанда нитраттардың гипотензиялық әсерінің күшеюіне жағдай жасайды. Органикалық нитраттардың кез келген түрлерін немесе азот тотығы донорларын (мысалы, амилнитрит) қабылдайтын пациенттерге аванафилді тағайындауға болмайды. Аванафилді қабылдаған пациентте, жақын арадағы 12 сағат ішінде нитраттарды тек өмірлік көрсеткіштер бойынша ғана тағайындауға болады. Мұндайда қан қысымының елеулі және потенциалды қаупі бар төмендеу ықтималдығы артады. Бұл жағдайда нитраттарды қолдану қатаң медициналық бақылау аясында қан қысымына тиісті мониторинг жүргізу арқылы жүзеге асырылуы тиіс.

Жүйелі артериялық қысымды төмендететін дәрілік заттар

Аванафил тамырды кеңейтетін дәрі болғандықтан, жүйелі артериялық қысымды төмендетуі мүмкін. Егер Стендра жүйелі артериялық қысымды төмендететін басқа дәрілік затпен біріктіріліп пайдаланылса, бұл симптоматикалық гипотонияға (мысалы, бас айналуға, сананың бұлыңғырлануы, естен тануға немесе естен тану алдындағы жай-күйге) әкелуі мүмкін.

Сол жақ қарыншаның қан ағымының обструкциясымен пациенттер (мысалы, аорталық стеноз, гипертрофиялық идиопатиялық субаортальді стеноз) және артериялық қысымның ауыр вегетативті бұзылыстары бар пациенттер аванафилді қоса, вазодилататорлардың әсеріне айрықша сезімтал болуы мүмкін.

Альфа-блокаторлар

Доксазозинмен ұдайы ем алып жүрген пациенттерде, систолалық қысымның плацебоны ескере есептелген орташа ең жоғарғы аванафилді қабылдау кезінде түрегеп тұрған және шалқадан жатқан күйде сәйкесінше 2,5 мм сын.бағ. және 6,0 мм сын.бағ. азаяды.

Тамсулозинмен ұдайы ем алып жүрген пациенттерде, систолалық қысымның плацебоны ескере есептелген орташа ең жоғарғы аванафилді қабылдау кезінде түрегеп тұрған және шалқадан жатқан күйде сәйкесінше 3,6 мм сын.бағ. және 3,1 мм сын.бағ. азаяды.

Альфа-блокаторлардан өзгешелігі бар гипертензияға қарсы дәрілер

Жекелеген гипотензиялық дәрілік заттардың (амлодипин және эналаприл) әсері кезінде аванафилдің АҚ төмендеуіне көтермелеуші ықпалын бағалау мақсатымен клиникалық зерттеу жүргізілді.

Нәтижесінде аванафил бір мезгілде тағайындалған кезде плацебомен салыстырғанда эналаприлде АҚ орташа ең жоғарғы жатқан күйде 2/3 мм сын.бағ. және амлодипинде 1 / -1 мм сын.бағ. төмендегенін көрсетті.

Диастолалық қысым ең жоғарғының шалқадан жатқан күйде тек эналаприл мен аванафилді бірге қабылдаған кезде ғана статистикалық мәні бар төмендеуі байқалды. Бұл көрсеткіш аванафилді қабылдағаннан кейін 4 сағат өткен соң бастапқы деңгейіне қайта оралды.

Екі топта да, сыналушылардың біреуінде артериялық қысымның гипотония белгілерінсіз төмендеуі байқалды, ол басталғаннан кейін 1 сағаттың ішінде тыйылды.

Аванафил амлодипиннің фармакокинетикасына ешқандай ықпал еткен жоқ, бірақ амлодипин аванафилдің ең жоғарғыға жету уақытын және жалпы әсер ету уақытын сәйкесінше 28% және 60% арттырды.

Этил спирті

Алкогольді аванафилмен бірге тұтыну симптоматикалық гипотония ықтималдығын артыруы мүмкін. Зерттеулер көрсеткендей, аванафилді алкогольмен біріктіріп енгізгенде диастолалық артериялық қысымның төмендеуінің орташа ең жоғарғы аванафилді жеке енгізгендегімен (3,2 мм сын.бағ.) немесе спиртті жеке енгізгендегімен (5,0 мм сын.бағ.) салыстырғанда біршама артығырақ болды

Эректильді дисфункцияны емдеудің басқа әдістері.

Аванафилді және басқа ФДЭ-5 тежегіштерін немесе эректильді дисфункцияны емдеудің басқа әдістерін біріктірудің қауіпсіздігі мен тиімділігі зерттелмеген.

Басқа заттардың аванафилге ықпалы.

Аванафил негізінен СҮР3А4 метаболизденетін субстрат болып табылады. СҮР3А4 тежейтін дәрілер аванафилдің әсер ету уақытын ұлғайтуы мүмкін екенін зерттеулер көрсетті.

СҮР3А4 тежегіштері.

Кетоконазол (күніне 400 мг) іріктелген әрі қуатты СҮР3А4 тежегіші, аванафилдің бір реттік 50 мг дозасымен бірге қолданған кезде оның Сmax

және AUC тиісінше 3 және 14 есеге арттырады, әрі оның жартылай тіршілік кезеңін 9 сағатқа дейін ұзартады.

Ритонавир (күніне екі рет 600 мг), СҮР3А4 күшті тежегіші, ол СҮР2С9-ды да тежейді, аванафилдің бір реттік 50 мг дозасымен бірге қолданған кезде оның C_{max} және AUC тиісінше 2 және 13 есеге арттырады, әрі оның жартылай тіршілік кезеңін 9 сағатқа дейін ұзартады.

СҮР3А4 басқа күшті тежегіштерінен (мысалы, итраконазол, вориконазол, кларитромицин, нефазадон, саквинавир, нелфинавир, индинавир, атаназавир және телитромицин) осындай әсерлерді күтуге болады. Сондықтан аванафилді СҮР3А4 қуатты тежегіштерімен бірге қолдануға болмайды.

Эритромицин (күніне екі рет 500 мг), СҮР3А4 орташа тежегіші, аванафилдің бір реттік 200 мг дозасымен бірге қолданған кезде оның C_{max} және AUC тиісінше 2 және 3 есеге арттырады, әрі оның жартылай тіршілік кезеңін шамамен 8 сағатқа дейін ұзартады. СҮР3А4 басқа орташа тежегіштерінен (мысалы, ампренавир, апрепитант, дилтиазем, флуконазол, фосампренавир және верапамил) осындай әсерлерді күтуге болады. Сондықтан СҮР3А4 орташа тежегіштерін бір мезгілде қабылдайтын пациенттер үшін аванафилдің ұсынылатын ең жоғары дозасы 48 сағатта бір реттен артық емес 100 мг құрайды.

Спецификалық өзара әрекеттесулері зерттелмесе де, СҮР3А4 басқа тежегіштері, оның ішінде грейпфрут шырыны, сірә, аванафилдің әсер ету уақытын ұлғайтады. Пациенттерге аванафилді қабылдауға дейінгі 24 сағат ішінде грейпфрут шырынын ішуден тартына тұруды ұсыну керек.

СҮР3А4 субстраты

Амлодипин (күнделікті 5 мг) аванафилдің бір реттік 200 мг дозасымен бірге қолданған кезде оның C_{max} және AUC сәйкесінше 28% және 60%-ға арттырады. Бұл өзгерістердің клиникалық мәні бар деп есептелмейді.

Аванафилдің бір реттік дозасының плазмадағы амлодипин деңгейіне ықпалы байқалған жоқ.

Аванафилдің ривароксабанмен және аликсабанмен спецификалық өзара әрекеттесуі (екеуі де СҮР3А4 субстраттарына жатады) зерттелмесе де, олардың арасында өзара әрекеттесу күтілмейді.

P450 цитохром индукторлары

СҮР индукторлардың, әсіресе СҮР3А4 индукторларының (мысалы, босентанның, карбамазепиннің, эфавиренцтің, фенобарбиталдың және рифампициннің) аванафил фармакокинетикасына және тиімділігіне ықпал ету ықтималдығы зерттелмеген. Аванафилді және СҮР индукторын бір мезгілде қолдану ұсынылмайды, өйткені бұл аванафилдің тиімділігін азайтуы мүмкін.

Аванафилдің басқа дәрілік заттарға ықпалы

P450 цитохромын тежеу

in vitro зерттеулерде және адам бауырының микросомаларында аванафил СҮР1А1 / 2, 2А6, 2В6 және 2Е1-мен дәрілік өзара әрекеттесудің елеусіз

мүмкіндіктерін көрсетті. Бұдан бөлек, аванафил метаболиттері де (M4, M16 және M27) CYPs 1A1 / 2A6, 2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 және 3A4 барынша аз тежейтінін көрсетті. Осы деректерге сүйене отырып, бұл ферменттермен метаболизденетін басқа дәрілік заттарға аванафил елеулі ықпал етеді деп күтілмейді.

in vitro деректер аванафилдің CYPs 2C19, 2C8 / 9, 2D6 және 3A4-пен өзара әрекеттесу мүмкіндігін анықтады, ал әрі қарай омепразолды, росиглитазонды және дезипраминді пайдаланып жүргізілген клиникалық зерттеулер CYPs 2C19, 2C8 / 9 және 2D6-мен сәйкес клиникалық өзара әрекеттесулерді анықтаған жоқ.

P450 цитохромын индукциялау

Аванафилдің CYP1A2, CYP3A4 және CYP2B6 индукциялау мүмкіндігі адамның бастапқы гепатоциттерінде *in vitro* бағаланды. Зерттеулер клиникалық елеулі концентрацияларда потенциалды өзара әрекеттесуді анықтаған жоқ.

Тасымалдағыштар

in vitro зерттеулердің нәтижелері аванафилде P-гр субстрат және дигоксинмен P-гр тежегіш ретінде ішектегі концентрацияларға есептелгеннен гөрі төменірек концентрацияда субстрат ретінде әсер ету мүмкіндіктері аз екенін көрсетті.

Аванафилдің P-гр түрткі болған басқа дәрілік заттардың тасымалдануын өзгерту мүмкіндігі белгісіз.

Аванафилдің басқа тасымалдағыштарға ықпалы белгісіз.

Айрықша нұсқаулар

Дәрі-дәрмектік емдеуді тағайындар алдында эректильді дисфункцияны диагностикалау үшін физикалық тексеру жүргізу және ауру тарихын ескеру, негізінде жатқан потенциалды себептерді анықтау керек.

Жүрек-қантамырлық статус.

Эректильді дисфункцияны кез келген емдеуді бастағанға дейін дәрігерлер өз пациенттерінің жүрек-қантамырлық статусын ескеруі тиіс, өйткені сексуальді белсенділіке байланысты жүрекке қауіптің белгілі бір дәрежесі бар. Аванафил тамырды кеңейткіш қасиетке ие, соның нәтижесінде жеңіл және өткінші гипотензиялық әсер береді және нитраттардың гипотензиялық әсерін күшейтеді.

Сол жақ қарыншалық обструкциясы, мысалы, аорталық стенозы және гипертрофиялық идиопатиялық субаортальді стенозы бар пациенттер ФДЭ-5 тежегіштерін қоса, вазодилататорлардың әсеріне сезімтал болуы мүмкін.

Приапизм

4 сағаттан асатын эрекцияны (приапизм) бастан кешкен пациенттер шұғыл медициналық көмекке жүгінуі тиіс. Егер приапизмді дереу емдемесе, жыныс мүшесі тіндерінің зақымдануы потенцияны ұдайы жоғалтуға әкеліп соғуы мүмкін. Жыныс мүшесінің анатомиялық деформациялары бар

(мысалы, қисаю, каверноздық фиброз немесе Пейрони ауруы) пациенттерге, немесе приапизмге бейім пациенттерге (орақ жасушалы анемиясы, көптеген миеломасы немесе лейкемиясы бар пациенттер сияқты) аванафилді сақтықпен пайдалану керек.

Көрудің бұзылуы.

Көрудің бұзылулары және көру жүйкесінің артериялық емес алдыңғы ишемиялық невропатиясы (NAION) жағдайлары туралы ФДЭ-5-тің басқа тежегіштерін қабылдауға байланысты хабарланған. Көру кенеттен бұзылған жағдайда Стендра препаратын қабылдауды тоқтатып, дереу дәрігерге көрінуі тиіс екенін пациент естен шығармауы тиіс.

Қан кетуге ықпалы

Адам тромбоциттерімен *in vitro* зерттеулер ФДЭ-5 тежегіштерінің тромбоциттер агрегациясына өздігінен ықпал етпейтінін, бірақ супратерапиялық дозаларда олар азот тотығының донаторы натрий нитропруссидтің агреганттыққа қарсы әсерін күшейтетінін көрсетеді. Адамдарда ФДЭ-5 тежегіштері қан кету уақытына өздігінен немесе ацетилсалицил қышқылымен біріктірілімде ықпал етпейтін сияқты.

Аванафилді қан ұйығыштығы бұзылған немесе белсенді пептикалық ойық жаралары бар пациенттерге тағайындаудың қауіпсіздігі туралы ақпарат жоқ. Осыны ескере отырып, аванафил мұндай пациенттерге пайда мен қауіп арақатынасын мұқият бағалағаннан кейін ғана тағайындалады.

Естудің нашарлауы немесе кенеттен естімей қалу

Естуі кенет нашарлағанда немесе естімей қалғанда пациенттерге ФДЭ-5 тежегіштерін, оның ішінде аванафилді қабылдауды тоқтату және дәрігерге көріну ұсынылады. ФДЭ-5 тежегіштерін қабылдаумен уақыттық байланыста құлақтың шыңылдауы және бас айналумен қатар жүретін осы оқиғалар жөнінде хабарламалар бар. Бұл оқиғалардың ФДЭ-5 тежегіштерін қабылдаумен немесе басқа факторлармен тікелей байланысы бар-жоғын анықтау мүмкін емес.

Альфа-блокаторларды бір мезгілде қолдану

Альфа-блокаторды және аванафилді бір мезгілде қолдану қосымша тамыр кеңейткіш әсерлердің салдарынан кейбір пациенттерді симптоматикалық гипотензияға ұшыратуы. Мынадай факторларды ескеру қажет:

- Пациенттер Стендраны қабылдауды бастағанға дейін альфа-блокаторларға тұрақты болуы тиіс. Альфа-блокаторларға тұрақсыз гемодинамика көрсеткен пациенттер, аванафилді бір мезгілде тағайындаған кезде симптоматикалық гипотонияның жоғары қаупіне ұшырайды.
- Альфа-блокаторларға тұрақты пациенттерде аванафилді қабылдауды 50 мг ең аз дозадан бастау қажет.
- Стендраның оңтайландырылған дозасын қабылдап жүрген пациенттерде альфа-блокаторларды қолдануды ең аз дозалардан бастау қажет. Альфа-блокатордың дозасын сатылап ұлғайту аванафилді қабылдау кезінде артериялық қысымның әрі қарай төмендеуімен байланысты болуы мүмкін.

- Аванафил мен альфа-блокаторларды біріктіріп қолданудың қауіпсіздігі үшін басқа факторлардың да, оны ішінде тамыр ішілік көлемнің жұқаруы және басқа гипертензияға қарсы дәрілік заттардың мәні болуы мүмкін.

СҮРЗА4 тежегіштерін бір мезгілде қолдану

Аванафилді кетоконазол немесе ритонавир сияқты СҮРЗА4 күшті тежегіштерімен бір мезгілде қолдануға болмайды.

Эректильді дисфункцияны емдеудің басқа әдістерін бір мезгілде қолдану

Стендра және басқа ФДЭ-5 тежегіштерін немесе эректильді дисфункцияны емдеудің басқа әдістерін біріктірудің қауіпсіздігі мен тиімділігі зерттелмеген. Пациенттер Стендраны мұндай біріктірілімде қабылдамау керектігінен хабардар етілуі тиіс.

Алкогольді бір мезгілде қолдану

Алкогольді аванафилмен бірге тұтыну симптоматикалық гипотензияның туындау ықтималдығын арттыруы мүмкін. Аванафил мен алкогольді бірге пайдалану гипотонияның, бас айнарудың немесе естен танудың ықтималдығын арттыруы мүмкін екенін пациенттерге хабарлау қажет. Дәрігерлер постуральді гипотензиялық симптомдар пайда болған кезде не істеу керектігі жөнінде де пациенттерге кеңес беруі тиіс.

Пациенттердің зерттелмеген топтары

Аванафил жұлын жарақаты немесе басқа неврологиялық бұзылыстар салдарынан болған эректильді дисфункциясы бар науқастарда және ауыр бүйрек немесе бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде зерттелген жоқ.

Жүктілік

Стендра препараты әйелдерге қолдануға арналмаған.

Аванафилді жүкті әйелдерге қолдану туралы деректер жоқ. Жануарлардағы зерттеулер буаздықтың барысына, эмбриональді/ фетальді дамуға, төлдеу немесе постнатальді дамуға тікелей немесе жанама зиянды әсерін көрсетпейді.

Лактация

Аванафилді лактация кезінде қолдану жөнінде деректер жоқ.

Фертильділік

Дені сау еріктілерде 200 мг аванафилді ішу арқылы бір рет қабылдаудан кейін сперматозоидтардың қозғалғыштығы мен морфологиясына ықпалы жоқ.

Қазіргі уақытта орташа эректильді дисфункциясы бар ересек еркектер мен дені сау ересек еркектердегі сперматогенезге ықпалы жөнінде қолжетімді деректер жоқ.

Дәрілік заттың көлік құралдарын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне ықпал ету ерекшеліктері

Аванафилді клиникалық зерттеулер кезінде бас айналу және көрудің бұзылуы байқалғанын ескере отырып, көлік құралдарын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқарған кезде сақ болу қажет.

Артық дозалануы

Симптомдары: аванафилді 800 мг бір реттік дозада, сондай-ақ 300 мг-ге дейін бірнеше күнделікті дозаларда дені сау сыналұшылардың қабылдағаны туралы мәліметтер бар. Жағымсыз реакциялар төменірек дозаларда байқалғандарға ұқсас болды, бірақ олардың жиілігі мен ауырлығы артты.

Емі: артық дозалану жағдайларында қажетіне қарай стандартты емдеу тәсілдері қолданылуы тиіс. Аванафил елеулі дәрежеде плазма ақуыздарымен байланысатындықтан және несеппен шығарылмайтындықтан, гемодиализ тиімді емес.

Шығарылу түрі және қаптамасы

2 немесе 4 таблеткадан поливинилхлоридті үлбірден және алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамаларға салынады.

1 пішінді қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі мемекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

Сақтау шарттары

30°C-ден аспайтын температурада

Сақтау мерзімі

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші/Қаптаушы

Санофи Винтроп Индустрия, Франция

Орналасқан мекенжайы: 1, Rue de la Vierge, Ambares et Lagrave, 33565

Carbon-Blanc-Cedex, France

Тіркеу куәлігінің иесі

Вивус, Инк., АҚШ

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан өнім (тауар) сапасына қатысты шағымдарды қабылдайтын ұйымның мекенжайы

«Санофи-авентис Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы, 050013, Алматы, Назарбаев даңғылы 187 «Б»

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: quality.info@sanofi.com

Қазақстан Республикасы аумағында дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта)

«Санофи-авентис Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы, 050013, Алматы, Назарбаев даңғылы 187 «Б»

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com