

LEKS® 5 mq; 20 mq örtüklü tabletlər
LEX®

Beynəlxalq patentləşdirilməmiş adı: Tadalafil

Tərkibi

Təsiredici maddə: 1 tabletin tərkibində 5 mq və ya 20 mq tadalafil vardır.

Köməkçi maddələr: laktoza monohidrat, L-hidroksipropilsellüloza-LH 11, hidroksipropilsellüloza-EF (Klucel EF), natrium kroskarmelloza (Ac di Sol), natrium laurilsulfat, mikrokristallik sellüloza PH 102, maqnezium stearat.

Örtük: opadri II TAN 85G27001 (polivinil spirti, polietilenqlikol, talk, titan dioksid (E171), lesitin, sarı dəmir oksidi (E172), qırmızı dəmir oksidi (E172), qara dəmir oksidi (E172)).

Təsviri

Leks® 5 mq

Bir tərəfində “5” oyması olan, ikitərəfli qabarıq, damcı formasında solğun narıncı rəngli örtüklü tabletlərdir.

Leks® 20 mq

Bir tərəfində “20” oyması olan, ikitərəfli qabarıq, damcı formasında solğun narıncı rəngli örtüklü tabletlərdir.

Farmakoterapevtik qrupu

Uroloji preparatlar, erektil disfunksiya zamanı istifadə olunan dərman vasitələri.

ATC kodu: G04BE08.

Farmakoloji xüsusiyyətləri

Farmakodinamikası

Tadalafil – siklik quanozinmonofosfat (sQMF) spesifik fosfodiesteraza 5-in (FDE5) selektiv, geridönən inhibitorudur. Seksual stimulyasiya azot oksidinin yerli ifrazına səbəb olduğu zaman tadalafilin təsiri ilə FDE5-in inhibə edilməsi kavernoz cisimdə sQMF səviyyəsini yüksəldir, bu da sayə əzələlərinin boşalmasına və qanın cinsiyyət orqanına axınına və ereksiyanın yaranmasına səbəb olur. Tadalafil seksual stimulyasiya olmadığı halda erektil disfunksiyanın müalicəsi zamanı təsir göstərmir.

FDE5-in inhibə edilməsinin kavernoz cisimdə sQMF konsentrasiyasına təsiri həmçinin prostat vəzinin sayə əzələlərində, sidik kisəsində və onların damarlarında müşahidə edilir. Nəticədə damarların genişlənməsi qanın perfuziyasını gücləndirir, bu da prostat vəzinin xoşxassəli hiperplaziyasının simptomlarının zəifləməsinin mexanizmi ola bilər. Qeyd olunan damar effektləri sidik kisəsinin afferent sinirlərinin aktivliyinin inhibə edilməsi və prostat vəzi və sidik kisəsinin sayə əzələlərinin boşalması ilə tamamlana bilər.

Tadalafil FDE5-nin selektiv inhibitorudur. FDE5 kavernoz cismin, damarların və daxili orqanların sayə əzələlərində, skelet əzələlərində, trombositlərdə, böyrəkdə, ağciyərdə və beyincikdə aşkarlanmış fermentdir. Tadalafilin FDE5-ə olan təsiri digər fosfodiesterazalara olan təsirindən daha güclüdür. Tadalafil FDE5-ə qarşı ürəkdə, baş beyində, damarlarda, qaraciyərdə və digər orqanlarda aşkarlanan FDE1, FDE2 və FDE4 ilə müqayisədə >10000 dəfə daha aktivdir. Tadalafil FDE5-ə qarşı ürəkdə və damarlarda aşkarlanan FDE3 ilə müqayisədə >10000 dəfə daha aktivdir. FDE3 ilə müqayisədə FDE5-ə qarşı olan bu seçicilik vacibdir, çünki FDE3 ürəyin yığılmasında iştirak edən fermentdir. Bundan başqa, tadalafil torlu qışada yerləşən və fototransduksiya cavabdeh olan FDE6 ilə müqayisədə FDE5-ə qarşı 700 dəfə daha aktivdir. Tadalafil həmçinin FDE7-FDE10 ilə müqayisədə FDE5-ə qarşı >10000 dəfə daha aktivdir.

Farmakokinetikası

Absorbsiyası

Tadalafil peroral qəbuldan sonra asanlıqla sorulur və onun plazmada orta maksimal konsentrasiyası

(C_{max}) orta hesabla qəbuldan 2 saat sonra əldə edilir. Tadalafilin peroral qəbuldan sonra mütləq biotransformasiyası müəyyən edilməmişdir.

Tadalafilin sorulma sürəti və dərəcəsi qida qəbulundan asılı deyil, bu səbəbdən Leks[®] preparatı qida qəbulu zamanı və ya qida qəbulundan asılı olmayaraq istifadə oluna bilər. Qəbul zamanı (səhər və ya axşam) absorbsiyanın sürəti və dərəcəsinə klinik əhəmiyyətli təsir göstərməmişdir.

Paylanması

Orta paylanma həcmi təxminən 63 l təşkil edir ki, bu da tadalafilin toxumalarda paylanmasını göstərir. Terapevtik konsentrasiyalarda tadalafilin 94%-i plazmada zülallar ilə birləşir. Böyrək funksiyasının pozulması zülallar ilə birləşməyə təsir göstərmir.

Sağlam könüllülərin spermasında təyin edilmiş dozanın 0,0005%-dən az hissəsi aşkarlanmışdır.

Biotransformasiyası

Tadalafil əsasən CYP3A4 fermenti ilə metabolizm olunur. Əsas dövr edən metabolit metilkatexol qlükuroniddir. Bu metabolit tadalafil ilə müqayisədə FDE5-ə qarşı ən azı 13000 dəfə daha az təsir göstərir, buna görə onun klinik aktivliyə malik olması gözlənilir.

Xaric olması

Tadalafilin sağlam könüllülərdə orta peroral klirensi 2,5 l/saat, orta yarımxaric olma dövrü isə 17,5 saat təşkil edir. Tadalafil əsasən qeyri-aktiv metabolitlər şəkilində xaric olunur, xüsusilə də nəcis (dozanın təxminən 61%-i) və daha az dərəcədə sidik (dozanın təxminən 36%-i) ilə.

Xəttilik/qeyri-xəttilik

Sağlam könüllülərdə tadalafilin farmakokinetikası xətti olub vaxt və dozadan asılıdır. 2,5-20 mq dozalar diapazonunda ekspozisiya (AUC) doza ilə düz mütənasib qaydada yüksəlir. Plazmada sabit konsentrasiyalar preparatın qəbulundan sonra 5 gün müddətində əldə edilir.

Erektıl disfunksiya ilə pasiyentlərdə populyasiya yanaşma ilə müəyyən edilən farmakokinetika erektıl disfunksiyası olmayan pasiyentlərdəki farmakokinetika ilə eynidir.

Xüsusi pasiyent qrupları

Yaşlı pasiyentlər

Sağlam yaşlı şəxslərdə (65 yaşdan yuxarı) tadalafilin peroral klirensi daha aşağı olmuşdur ki, bu da onun 19-45 yaşlı sağlam şəxslər ilə müqayisədə ekspozisiyasının (AUC) daha yüksək olması ilə nəticələnmişdir. Bu yaş effekti klinik əhəmiyyət kəsb etmir və dozanın tənzimlənməsini tələb etmir.

Böyrək çatışmazlığı

Tadalafilin tək dozasının (5-20 mq) istifadəsi ilə aparılan farmakoloji tədqiqatlarda tadalafilin ekspozisiyası yüngül (kreatinin klirensi 51-80 ml/dəq) və ya orta ağır (kreatinin klirensi 31-50 ml/dəq) dərəcəli böyrək çatışmazlığı və dializdə olan böyrək çatışmazlığının terminal mərhələsində olan pasiyentlərdə təxminən 2 dəfə yüksəlmişdir. Hemodializdə olan pasiyentlərdə sağlam şəxslər ilə müqayisədə C_{max} 41% daha yüksək olmuşdur. Hemodializ tadalafilin xaric olunmasında əhəmiyyətli rol oynamır.

Qaraciyər çatışmazlığı

Yüngül və orta ağır dərəcəli qaraciyər çatışmazlığı (Çayld-Pyu şkalası üzrə A və B sinifləri) ilə pasiyentlərdə tadalafilin təsiri (AUC) sağlam şəxslərdə 10 mq dozanın yeridilməsi zamanı təsir ilə oxşardır. Ağır qaraciyər çatışmazlığı (Çayld-Pyu şkalası üzrə C sinfi) ilə pasiyentlərdə tadalafilin istifadəsinin təhlükəsizliyinə dair klinik məlumatlar məhduddur. Leks[®] preparatı təyin olunduğu halda müalicə həkimi fayda/risk nisbətinin ciddi fərqi qiymətləndirilməsini aparmalıdır. Qaraciyər çatışmazlığı ilə pasiyentlərə tadalafilin gündə 1 dəfə təyininə dair məlumatlar mövcud deyil. Qaraciyər funksiyasının pozulması ilə pasiyentlərə Leks[®] preparatının 10 mq-dan artıq dozada gündə 1 dəfə təyininə dair məlumatlar mövcud deyil.

Diabet ilə pasiyentlər

Diabet ilə pasiyentlərdə sağlam pasiyentlərlə müqayisədə tadalafilin ekspozisiyası (AUC) təxminən 19% daha aşağı olmuşdur. Ekspozisiyada olan bu fərq dozanın tənzimlənməsini tələb etmir.

İstifadəsinə göstərişlər

Kişilərdə erektıl disfunksiyanın müalicəsi.

Tadalafilin kişilərdə erektıl disfunksiyanın müalicəsi üçün effektiv olmağı üçün seksual stimulyasiya tələb olunur.

Yalnız Leks[®] 5 mq: Kişilərdə prostat vəzinin xoşxassəli hiperplaziyasının əlamətləri və simptomlarının müalicəsi.

Leks[®] preparatının qadınlar tərəfindən istifadəsi nəzərdə tutulmayıb.

Əks göstərişlər

Təsiredici maddəyə və ya istənilən köməkçi maddəyə qarşı yüksək həssaslıq.

Klinik tədqiqatlarda göstərilmişdir ki, tadalafil nitratların hipotenziv effektini gücləndirir ki, bu da nitratlar və tadalafilin eyni zamanda azot oksidi/sQMF yoluna təsiri nəticəsində baş verir. Beləliklə, üzvi nitratların istənilən formalarını qəbul edən pasiyentlərə tadalafilin təyini əks göstərişdir.

Seksual aktivlik tövsiyə edilməyən ürək xəstəlikləri olan pasiyentlərdə Leks® preparatı istifadə olunmamalıdır. Mövcud olan ürək-damar xəstəlikləri ilə pasiyentlərdə seksual aktivliyin potensial ürək-damar riski həkimlər tərəfindən nəzərə alınmalıdır.

Ürək-damar xəstəlikləri olan aşağıda sadalanan pasiyent qrupları klinik tədqiqatlara daxil edilməmişdir, bu səbəbdən həmin pasiyentlərdə tadalafilin istifadəsi əks göstərişdir:

- Son 90 gün müddətində miokard infarktı olan pasiyentlər;
- Qeyri-stabil stenokardiya və ya cinsi əlaqə zamanı yaranan stenokardiya ilə pasiyentlər;
- Son 6 ay müddətində Nyu-York Ürək Assosiasiyasının (NYHA) təsnifatı üzrə 2-ci və ya daha yüksək sinif ürək çatışmazlığı ilə pasiyentlər;
- Nəzarət olunmayan aritmiya, hipotenziya (<90/50 mm.c.st.) və ya nəzarət olunmayan arterial hipotenziya ilə pasiyentlər;
- Son 6 ay müddətində insult keçirmiş pasiyentlər.

Qeyri-arterial ön işemik optik neyropatiya səbəbindən bir gözün görmə qabiliyyətinin itirilməsi ilə pasiyentlərdə Leks® preparatının istifadəsi əks göstərişdir, həmin epizodun FDE5 inhibitorunun təsiri ilə əlaqəli olub-olmamağından asılı olmayaraq.

FDE5 inhibitorlarının (tadalafil daxil olmaqla) qanilatsiklaza stimulyatorları (məsələn, riosiquat) ilə yanaşı istifadəsi əks göstərişdir, çünki potensial olaraq simptomatik hipotenzianın inkişafına səbəb ola bilər.

Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri

Leks® ilə müalicəyə başlamazdan əvvəl erektil disfunksiyanın və ya prostat vəzinin xoşxassəli hiperplaziyasının diaqnostikası və mümkün olan səbəblərin araşdırılması üçün anamnez toplanmalı və fiziki müayinə aparılmalıdır.

Erektil disfunksiyanın müalicəsinə başlamazdan əvvəl müalicə həkimi pasiyentin ürək-damar statusunu müəyyən etməlidir, çünki seksual aktivlik müəyyən ürək riski ilə əlaqəlidir. Tadalafil damargenişləndirici effektə malikdir ki, bu da arterial təzyiqin yüngül və qısamüddətli enməsinə səbəb olur və nəticədə nitratların hipotenziv effekti güclənir.

Erektil disfunksiyanın qiymətləndirilməsi ilkin potensial səbəblərin araşdırmasını və müvafiq tibbi qiymətləndirmədən sonra müvafiq müalicənin təyini daxil edir. Kiçik çanaq orqanları üzərində aparılan cərrahi müdaxiləni və ya sinirlərin saxlanılmaması ilə aparılan radikal prostatektomiyani keçirmiş pasiyentlərdə tadalafilin effektivliyi məlum deyil.

Prostat vəzinin xoşxassəli hiperplaziyasının tadalafil ilə müalicəsinə başlanmazdan əvvəl pasiyentlər prostat vəzi xərçəngini istisna etmək üçün ciddi müayinə olunmalıdır və həmçinin ürək-damar xəstəliklərin müəyyən edilməsi üçün ciddi müayinə olunmalıdır.

Ürək-damar sistemi

Postmarketing dövrə və/və ya klinik tədqiqatlar gedişatında miokard infarktı, qəfləti ürək ölümü, qeyri-stabil stenokardiya, mədəcik aritmiyası, insult, tranzitor işemik həmlə, sinədə ağrı, ürəkdöyünmə və taxikardiya daxil olmaqla ciddi ürək-damar hadisələri haqqında məlumat verilmişdir. Yuxarıda sadalanan hadisələr qeydiyyata alınmış əksər pasiyentlərdə əvvəl mövcud olan ürək-damar risk faktorları aşkarlanmışdır. Lakin, həmin hadisələrin risk faktorları, tadalafil, seksual aktivlik və ya bu və ya digər faktorların kombinasiyası ilə bağlı olduğunun müəyyən edilməsi qeyri-mümkündür.

Eyni zamanda hipotenziv dərman vasitələrini qəbul edən pasiyentlərdə tadalafil arterial təzyiqin enməsinə səbəb ola bilər. Tadalafil ilə gündəlik müalicəyə başlamazdan əvvəl hipotenziv müalicənin dozasının mümkün olan tənzimlənməsinin klinik aspektləri nəzərə alınmalıdır.

α-adrenoblokatorlar qəbul edən pasiyentlərdə tadalafilin yanaşı qəbulu bəzi pasiyentlərdə simptomatik hipotenzianın inkişafına səbəb ola bilər. Tadalafil və doksazozinin yanaşı istifadəsi tövsiyə olunmur.

Görmə qabiliyyəti

Tadalafil və digər FDE5 inhibitorlarının qəbulu ilə bağlı görmə qabiliyyətinin pozulmaları və qeyri-arterial ön işemik optik neyropatiya (QÖİON) halları haqqında məlumat verilmişdir. Həmin müşahidələrin təhlili göstərir ki, erektil disfunksiya ilə kişilərdə tadalafil və ya digər FDE5 inhibitorları ilə müalicədən sonra kəskin QÖİON inkişafının yüksək riski qeyd olunur. Bu, tadalafil qəbul edən bütün pasiyentlər üçün aktual ola bildiyi üçün pasiyentə bildirmək lazımdır ki, görmə qabiliyyətinin kəskin pisləşməsi qeyd olunduğu halda tadalafil qəbulu dayandırılmalı və dərhal həkimə müraciət olunmalıdır.

Eşitmə qabiliyyətinin zəifləməsi və ya qəfləti itirilməsi

Tadalafilin qəbulundan sonra eşitmə qabiliyyətinin qəfləti itirilməsi haqqında məlumat verilmişdir. Bəzi hallarda digər faktorların (məsələn, yaş, diabet, arterial hipertenziya və anamnezdə eşitmə qabiliyyətinin itirilməsi) mövcud olmağına baxmayaraq, eşitmə qabiliyyətinin qəfləti zəifləməsi və ya itirilməsi zamanı pasiyentlərə tadalafilin qəbulunun dayandırılması və dərhal həkimə müraciət etmələri tövsiyə olunmalıdır.

Böyrək və qaraciyər çatışmazlığı

Tadalafilin təsirinin artması, məhdud klinik təcrübə və dializ zamanı klirensə təsir göstərmək imkanının olmaması səbəbindən, ağır böyrək çatışmazlığı ilə pasiyentlərə tadalafilin gündəlik qəbulu tövsiyə olunmur.

Ağır (Çayld-Pyu şkalası üzrə C sinfi) qaraciyər çatışmazlığı ilə pasiyentlərə tadalafilin tək dozada təyininin təhlükəsizliyinə dair məhdud klinik məlumatlar mövcuddur. Qaraciyər çatışmazlığı ilə pasiyentlərdə preparatın gündəlik qəbulu qiymətləndirilməmişdir. Tadalafil təyin olunduğu halda müalicə həkimi fayda risk nisbətinin fərdi qiymətləndirilməsini aparmalıdır.

Priapizm və penisin anatomik deformasiyası

Ereksiyaları 4 və daha artıq saat davam edən pasiyentlərə tibbi yardım üçün müraciət etməkləri tövsiyə olunmalıdır. Priapizm vaxtında müalicə olunmadığı halda, penis toxumalarının zədələnməsi və potensiyanın daimi itirilməsi baş verə bilər.

Tadalafil penisin anatomik deformasiyası (məsələn, anqulyasiya, kavernoz fibroz və ya Peyroni xəstəliyi) olan pasiyentlərdə və ya priapizmin inkişafına səbəb ola biləcək vəziyyətlər (məsələn, oraq hüceyrəli anemiya, çoxsaylı mieloma və ya leykemiya) ilə pasiyentlərdə ehtiyat ilə istifadə olunmalıdır.

CYP3A4 inhibitorları ilə yanaşı istifadəsi

Güclü CYP3A4 inhibitorları (ritonavir, sakvinavir, ketkonazol, itrakonazol, eritromisin) qəbul edən pasiyentlərdə tadalafil ehtiyat ilə təyin olunmalıdır, çünki qeyd olunan preparatlar ilə yanaşı istifadəsi zamanı tadalafilin ekspozisiyası (AUC) yüksəlir.

Leks® və erektil disfunksiyanın digər müalicə növləri

Tadalafil və digər FDE5 inhibitorları və ya erektil disfunksiyanın digər müalicə növlərinin kombinasiyalarının effektivliyi və təhlükəsizliyi tədqiq olunmamışdır. Pasiyentlər məlumatlandırılmalıdır ki, Leks® qeyd olunan kombinasiyalarda istifadə olunmamalıdır.

Laktoza

Leks® preparatının tərkibində laktoza vardır. Qalaktozaya qarşı dözümsüzlük, Lapp laktaza çatışmazlığı və ya qlükoza-qalaktoza malabsorbsiyası kimi nadir irsi xəstəlikləri olan pasiyentlərə bu dərman vasitəsinin qəbulu tövsiyə olunmur.

Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri

Qarşılıqlı təsirlərə dair tədqiqatlar 10 mq və/və ya 20 mq tadalafil ilə aparılmışdır.

Sitoxrom P₄₅₀ inhibitorları

Tadalafil əsasən CYP3A4 izofermenti vasitəsi ilə metabolism olunur. CYP3A4 izofermentinin selektiv inhibitoru ketokonazol (gündə 200 mq) tadalafilin (10 mq) ekspozisiyasını (AUC) 2 dəfə və C_{max} göstəricisini 15% yüksəltmişdir. Ketokonazol (gündə 400 mq) tadalafilin (20 mq) ekspozisiyasını (AUC) 4 dəfə və C_{max} 22% göstəricisini 22% yüksəltmişdir.

CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 və CYP2D6 inhibitoru olan proteaza inhibitoru ritonavir (200 mq, gündə 2 dəfə) C_{max} göstəricisini dəyişmədən tadalafilin (20 mq) ekspozisiyasını (AUC) 2 dəfə yüksəltmişdir.

Spesifik qarşılıqlı təsirlər tədqiq olunmamağına baxmayaraq, proteazanın digər inhibitorları (məsələn, sakvinavir) və ya CYP3A4 inhibitorları (məsələn, eritromisin, klaritromisin, itrakonazol

və qreypfrut şirəsi) ehtiyat ilə təyin olunmalıdır, çünki onlar tadalafilin plazmada konsentrasiyasını və nəticədə əlavə təsirlərinin tezliyini yüksəldə bilər.

Nəqledicilər

Nəqledicilərin (məsələn, p-qlikoproteinin) tadalafilə təsiri məlum deyil. Buna görə, nəqledicilərin inhibə edilməsi ilə əlaqəli dərman qarşılıqlı təsiri mümkündür.

Sitoxrom P₄₅₀ induktorları

CYP3A4 induktoru rifampisin tadalafilin AUC göstəricisini (tadalafil 10 mq monoterapiyada istifadəsi ilə müqayisədə) 88% azaltmışdır ki, bu da tadalafilin effektivliyinin azalmasına səbəb ola bilər; effektivliyin azalma dərəcəsi məlum deyil. Digər CYP3A4 induktorları (məsələn, fenobarbital, fenitoin və karbamazepin) həmçinin tadalafilin plazma konsentrasiyalarını azalda bilər.

Nitratlar

Klinik tədqiqatlarda göstərilmişdir ki, tadalafil (5, 10 və 20 mq) nitratların hipotenziv effektini azaldır. Beləliklə, üzvi nitratların hər hansı bir formasını qəbul edən pasiyentlərə tadalafilin təyini əks göstərişdir. Tadalafilin istənilən dozasını (2,5-20 mq) qəbul edən pasiyentə həyati təhlükəli vəziyyətdə nitratların təyini zəruri hesab olunduğu halda, nitratlar tadalafilin son dozasının qəbulundan ən azı 48 saat sonra təyin edilməlidir. Qeyd olunan hallarda nitratlar yalnız müvafiq hemodinamik monitorinq ilə müşayiət olunan ciddi tibbi nəzarət altında təyin edilməlidir.

Antihipertenziv vasitələr (kalsium kanalları blokatorları daxil olmaqla)

Doksazozin (gündə 4 və 8 mq) və tadalafilin (gündə 5 mq və birdəfəlik doza olaraq 20 mq) yanaşı qəbulu qeyd olunan alfa-adrenoblokatorun hipotenziv effektini əhəmiyyətli dərəcədə gücləndirir. Həmin effekt ən azı 20 saat davam edir və simptomatik ola bilər (bayılma daxil olmaqla). Bu səbəbdən qeyd olunan kombinasiya tövsiyə olunmur.

Sağlam könüllülərin məhdud sayı ilə aparılan qarşılıqlı təsirin qiymətləndirilməsinə dair tədqiqatlarda alfuzozin və tamsulozin ilə həmin effektlərə dair məlumat verilməmişdir. Lakin, hər hansı bir alfa-adrenoblokator qəbul edən pasiyentlərdə, xüsusilə də ağıl yaşlı pasiyentlərdə, tadalafil ehtiyat ilə təyin edilməlidir. Müalicə minimal dozadan başlanmalı və tədricən tənzimlənməlidir.

Klinik farmakoloji tədqiqatlarda tadalafilin antihipertenziv dərman vasitələrinin hipotenziv effektini gücləndirmək qabiliyyəti tədqiq olunmuşdur. Kalsium kanalları blokatorları (amlodipin), angiotenzinçevirici ferment (AÇF) inhibitorları (enalapril), β -adrenoblokatorları (metoprolol), tiazid diuretikləri (bendrofluazid) və angiotenzin II reseptorlarının blokatorları daxil olmaqla (müxtəlif növlər və dozalarda, ayrıca və ya tiazidlər, kalsium kanallarının blokatorları, β -blokatorlar və/və ya α -blokatorlar ilə) antihipertenziv dərman vasitələrinin əsas sinifləri tədqiq olunmuşdur. Tadalafilin (10 mq; 20 mq tadalafil istifadə olunan angiotenzin II reseptorlarının blokatorları və amlodipin ilə aparılan tədqiqatlar istisna olmaqla) qeyd olunan siniflərdən heç biri ilə klinik əhəmiyyətli qarşılıqlı təsiri qeyd olunmamışdır. Digər klinik farmakoloji tədqiqatda tadalafil (20 mq) 4 sinif hipotenziv vasitələr ilə kombinasiyada tədqiq olunmuşdur. Bir neçə hipotenziv vasitə qəbul edən subyektlərdə arterial təzyiqin dəyişiklikləri arterial təzyiq nəzarətinin dərəcəsindən asılıdır. Bununla bağlı arterial təzyiqinə yaxşı nəzarət olunan iştirakçılarda sağlam könüllülər ilə müqayisədə arterial təzyiqin enməsi minimal olmuşdur. Arterial təzyiqi nəzarət olunmayan iştirakçılarda təzyiqin enməsi daha əhəmiyyətli olmuşdur, lakin əksər iştirakçılarda təzyiqin enməsi hipotenziv simptomları ilə müşayiət olunmamışdır. Yanaşı antihipertenziv dərman vasitələrini qəbul edən pasiyentlərdə 20 mq dozada tadalafil arterial təzyiqin enməsinə səbəb ola bilər (α -adrenoblokatorlar istisna olmaqla). 3-cü faza klinik tədqiqatların məlumatlarının təhlili göstərmişdir ki, antihipertenziv vasitələr ilə yanaşı və ya ayrıca tadalafil qəbul edən pasiyentlərdə əlavə təsirlərdə fərq qeydə alınmamışdır. Lakin, pasiyentlərə hipotenziv dərman vasitələri ilə müalicə zamanı arterial təzyiqin enməsinin mümkün olmasına dair müvafiq klinik tövsiyələr verilməlidir.

Riosiquat

Preklinik tədqiqatlarda FDE5 inhibitorlarının riosiquat ilə yanaşı istifadəsi zamanı arterial təzyiqin enməsinə additiv effekt qeyd edilmişdir. Riosiquatın FDE5 inhibitorları (tadalafil daxil olmaqla) ilə yanaşı istifadəsi əks göstərişdir.

5-alfa-reduktaza inhibitorları

Klinik tədqiqatda prostat vəzinin xoşxassəli hiperplaziyasının simptomlarının aradan qaldırılmasında finasterid 5 mq + tadalafil 5 mq kombinasiyası plasebo + finasterid 5 mq

kombinasiyası ilə müqayisə olunmuşdur, yeni əlavə təsirlər aşkarlanmamışdır. Lakin tadalafil və 5-alfa-reduktaza inhibitorlarının (5-ARİ) dərman qarşılıqlı təsirinin qiymətləndirməsinə dair tədqiqatlar aparılmamışdır, bu səbəbdən tadalafilin 5-ARİ ilə yanaşı istifadəsi zamanı ehtiyat tədbirlərinə riayət olunmalıdır.

CYP1A2 substratları (məsələn, teofillin)

Klinik farmakoloji tədqiqat çərçivəsində 10 mq tadalafilin teofillin (qeyri-selektiv fosfodiesteraza inhibitoru) ilə yanaşı istifadəsi zamanı farmakokinetik qarşılıqlı təsir qeydə alınmamışdır. Yeganə farmakodinamik effekt ürək vurğularının tezliyinin cüzi (3,5 v/dəq) artması olmuşdur. Qeyd olunan effekt əhəmiyyətsiz olduğuna və həmin tədqiqatda klinik əhəmiyyət kəsb etmədiyinə baxmayaraq, həmin dərman vasitələrinin yanaşı istifadəsi zamanı nəzərə alınmalıdır.

Etinilestradiol və terbutalin

Tadalafil etinilestradiolun peroral biomənimsənilməsinə yüksəltdir; terbutalinin peroral qəbulu zamanı eyni effekti müşahidə etmək olar, lakin bunun klinik nəticələri məlum deyil.

Alkoqol

Tadalafil (10 mq və ya 20 mq) ilə yanaşı istifadəsi alkoqolun konsentrasiyasına təsir göstərməmişdir. Alkoqol ilə yanaşı istifadədən 3 saat sonra tadalafilin konsentrasiyasında dəyişiklik müşahidə olunmamışdır. Alkoqolu onun absorbsiya sürətini maksimal dərəcədə yüksəltmək üçün müəyyən qaydada verdikdə (gecə acqarına və alkoqolun qəbulundan sonra 2 saat müddətində qida qəbul etmədən), tadalafil (20 mq) alkoqolun (0,7 q/kq və ya təxminən 80 kq bədən çəkisinə 180 ml 40%-li spirt (araq)) təsirinin nəticəsi olan arterial təzyiqin orta enməsinə gücləndirməmişdir, lakin bəzi pasiyentlərdə postural başgicəllənmə və ya ortostatik hipotenziya qeyd olunmuşdur.

Sitoxrom P₄₅₀ (CYP₄₅₀) tərəfindən metabolizm olunan dərman vasitələri

Tadalafilin CYP₄₅₀ izoformaları ilə metabolizm olunan dərman vasitələrinin klinrensini klinik əhəmiyyətli inhibə edilməsinə və ya induksiyasına səbəb olmayacağı gözlənilir. Tədqiqatlar nəticəsində təsdiqlənmişdir ki, tadalafil CYP₄₅₀ izoformalarını (CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 və CYP2C19 daxil olmaqla) inhibə və induksiya etmir.

CYP2C9 substratları (məsələn, varfarin)

Tadalafil (10 mq və 20 mq) S-varfarinin və ya R-varfarinin (CYP2C9 substratı) ekspozisiyasına (AUC), həmçinin varfarinin səbəb olduğu protrombin zamanının dəyişilməsinə klinik əhəmiyyətli təsir göstərməmişdir.

Aspirin

Tadalafil (10 mq və 20 mq) asetilsalisil turşusunun səbəb olduğu qanaxma müddətinin uzanmasını artırmamışdır.

Antidiabetik dərman vasitələri

Antidiabetik dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsirinin qiymətləndirilməsinə dair xüsusi tədqiqatlar aparılmamışdır.

Hamiləlik və laktasiya dövründə istifadəsi

Leks[®] qadınlarda istifadə üçün nəzərdə tutulmamışdır.

Hamiləlik

Tadalafilin hamilə qadınlarda istifadəsinə dair məhdud məlumatlar mövcuddur. Ehtiyat tədbiri olaraq hamiləlik zamanı Leks[®] preparatının istifadəsindən qaçınmaq lazımdır.

Laktasiya

Heyvanlara dair farmakoloji/toksikoloji məlumatlara əsasən tadalafil ana südünə nüfuz edir. Leks[®] preparatı ana südü ilə qidalandırma dövründə istifadə olunmamalıdır.

Nəqliyyat vasitələrini və digər potensial təhlükəli mexanizmləri idarəetmə qabiliyyətinə təsiri

Tadalafilin nəqliyyat vasitələrini idarə etmək və mexanizmlər ilə işləmək qabiliyyətinə təsiri əhəmiyyətsizdir. Klinik tədqiqatlarda plasebo və tadalafil qruplarında başgicəllənmənin tezliyinin eyni olmasına baxmayaraq, pasiyentlər nəqliyyat vasitələrini idarə etməyə və ya mexanizmlər ilə işləməyə başlamazdan əvvəl özlərinin Leks[®] preparatına qarşı reaksiyaları haqqında bilməlidir.

İstifadə qaydası və dozası

Leks[®] örtüklü tabletlər daxilə qəbul üçün nəzərdə tutulmuşdur.

Kişilərdə erektil disfunksiya

Adətən, tövsiyə edilən doza 10 mq təşkil edir, təxmin edilən cinsi əlaqədən əvvəl qida qəbulu ilə yanaşı və ya qida qəbulundan asılı olmayaraq qəbul olunur.

Preparatın 10 mq dozada qəbulu zamanı istənilən effekt əldə edilmədiyi halda 20 mq doza istifadə oluna bilər.

Cinsi əlaqədən ən azı 30 dəqiqə əvvəl qəbul edilməlidir.

Gündə 1 dəfədən artıq qəbul edilməməlidir.

Tadalafil 10 mq və 20 mq cinsi əlaqədən əvvəl istifadə üçün nəzərdə tutulmuşdur və daimi gündəlik istifadə üçün tövsiyə edilmir.

Leks[®] preparatının tez-tez istifadəsini (ən azı həftədə 2 dəfə) planlaşdıran pasiyentlərdə Leks[®] preparatının minimal dozalarının gündə 1 dəfə istifadəsi ən optimal hesab oluna bilər (pasiyentin seçiminə və həkimin qərarına əsaslanaraq).

Bu pasiyentlərdə tövsiyə edilən doza 5 mq gündə 1 dəfə təşkil edir və həmin doza günün təxmini eyni vaxtında qəbul edilir. Fərdi dözümlülükdən asılı olaraq doza gündə 1 dəfə 2,5 mq-a qədər azaldıla bilər.

Gündəlik qəbulun məqsədəuyğunluğuna vaxtaşırı yenidən baxılmalıdır.

Kişilərdə prostat vəzinin xoşxassəli hiperplaziyası (yalnız Leks[®] 5 mq)

Tövsiyə edilən doza gündə 5 mq təşkil edir, hər gün təxmini eyni vaxtda və qida qəbulu zamanı və ya qida qəbulundan asılı olmayaraq qəbul edilməlidir. Prostat vəzinin xoşxassəli hiperplaziyası və eyni zamanda erektil disfunksiya görə müalicə alan kişilərdə tövsiyə edilən doza həmçinin 5 mq təşkil edir və hər gün təxmini eyni vaxta qəbul edilir. Prostat vəzinin xoşxassəli hiperplaziyasının müalicəsi üçün 5 mq tadalafil dozasına qarşı dözümsüzlüyü olan pasiyentlərdə alternativ müalicəyə baxılmalıdır, çünki tadalafilin 2,5 mq dozasının prostat vəzinin xoşxassəli hiperplaziyasının müalicəsi üçün effektivliyi nümayiş etdirilməmişdir.

Xüsusi pasiyent qrupları

Yaşlı kişilər

Yaşlı pasiyentlərdə dozanın tənzimlənməsi tələb olunmur.

Böyrək çatışmazlığı ilə pasiyentlər

Orta və ağır dərəcəli böyrək çatışmazlığı ilə pasiyentlərdə dozanın tənzimlənməsi tələb olunmur. Ağır dərəcəli böyrək çatışmazlığı ilə pasiyentlərdə maksimal tövsiyə edilən doza 10 mq təşkil edir. Ağır dərəcəli böyrək çatışmazlığı olan pasiyentlərdə erektil disfunksiyanın və ya prostat vəzinin xoşxassəli hiperplaziyasının müalicəsi üçün tadalafilin 2,5 mq və ya 5 mq dozada gündəlik istifadəsi tövsiyə olunmur.

Qaraciyər çatışmazlığı ilə pasiyentlər

Erektil disfunksiyanın Leks[®] preparatının istifadəsi ilə müalicəsi zamanı tadalafilin tövsiyə edilən dozası 10 mq təşkil edir, cinsi əlaqədən əvvəl qida qəbulu zamanı və ya qida qəbulundan asılı olmayaraq qəbul edilir. Ağır dərəcəli (Çayld-Pyu şkalası üzrə C sinfi) qaraciyər çatışmazlığı ilə pasiyentlərdə tadalafilin təhlükəsizliyinə dair məhdud klinik məlumatlar mövcuddur; tadalafilin qəbulu zəruri olduğu halda müalicə həkimi fərdi fayda/risk nisbətinin ciddi qiymətləndirilməsini aparmalıdır. Qaraciyər funksiyasının pozulması ilə pasiyentlərə tadalafilin 10 mq-dan yüksək dozalarda təyin edilməsinə dair məlumatlar mövcud deyil.

Qaraciyər çatışmazlığı ilə pasiyentlərdə erektil disfunksiyanın və prostat vəzinin xoşxassəli hiperplaziyasının müalicəsi üçün gündəlik dozalanmanın qiymətləndirilməsi aparılmamışdır; bu səbəbdən preparatın qəbulu zəruri olduğu halda müalicə həkimi fərdi fayda/risk nisbətinin ciddi qiymətləndirilməsini aparmalıdır.

Şəkərli diabet ilə pasiyentlər

Şəkərli diabet ilə pasiyentlərdə dozanın tənzimlənməsi tələb olunmur.

Uşaqlar

Leks[®] preparatı uşaqlarda erektil disfunksiyanın müalicəsi üçün istifadə olunmur.

Əlavə təsirləri

Erektil disfunksiyanın və ya prostat vəzinin xoşxassəli hiperplaziyasının müalicəsi üçün tadalafil qəbul edən pasiyentlərdə ən çox rast gəlinən əlavə təsirlər baş ağrısı, dispepsiya, bəldə ağrı və mialgiya olmuşdur. Bu əlavə təsirlərin rastgəlmə tezliyi tadalafilin dozasının artırılmasına müvafiq olaraq yüksəlir. Qeyd olunan əlavə təsirlər müvəqqəti və adətən yüngül və ya orta ağırlıqda olmuşdur. Tadalafilin gündəlik qəbulu zamanı yaranan əksər baş ağrıları müalicənin başlanmasından sonra ilk 10-30 gün ərzində müşahidə edilmişdir.

Aşağıda spontan məlumatlardan əldə edilən və plasebo-nəzarətli klinik tədqiqatlarda müşahidə olunan əlavə təsirlər qeyd edilmişdir. Əlavə təsirlər rastgəlmə tezliyinə görə təsnif edilmişdir: çox tez-tez ($\geq 1/10$); tez-tez ($\geq 1/100 - < 1/10$); bəzən ($\geq 1/1000 - < 1/100$); nadir ($\geq 1/10000 - < 1/1000$); çox nadir ($< 1/10000$); məlum deyil (mövcud məlumatlara əsasən tezliyi qiymətləndirmək mümkün deyil).

İmmun sistemə

Bəzən: hiperhəssaslıq reaksiyaları;

Nadir: angionevrotik ödem².

Sinir sisteminə

Tez-tez: baş ağrısı;

Bəzən: başgicəllənmə;

Nadir: insult¹ (hemorragik hallar daxil olmaqla), bayılma, tranzitor işemik həmlə¹, miqren², qıcolmalar², tranzitor amneziya.

Görmə orqanına

Bəzən: dumanlı görmə, gözdə ağrı kimi təsvir olunan hisslər;

Nadir: görmə sahəsi defekti, göz qapağı ödemi, konyunktiva hiperemiyası, qeyri-arterial ön işemik optik neyropatiya (QÖİON)², retinal damarların okklüziyası².

Eşitmə orqanına və labirintə

Bəzən: qulaqda küy;

Nadir: eşitmə qabiliyyətinin qəfləti itirilməsi.

Ürəyə¹

Bəzən: taxikardiya, ürəkdöyünmə;

Nadir: miokard infarktı, qeyri-stabil stenokardiya², mədəcik aritmiyası².

Damarlara

Tez-tez: qızarma;

Bəzən: hipotenziya³, hipertenziya.

Tənəffüs sisteminə, döş qəfəsi və divararalığı orqanlarına

Tez-tez: burun tutulması;

Nadir: təngnəfəslik, burun qanaxması.

Mədə-bağırsaq sisteminə

Tez-tez: dispepsiya;

Bəzən: qarında ağrı, ürəkbulanma, qusma, qastroezofageal reflüks.

Dəriyə və dərialtı toxumaya

Bəzən: səpgi;

Nadir: övrə, Stivens-Jonson sindromu², eksfoliativ dermatit², tərləmənin artması.

Skelet-əzələ sisteminə, birləşdirici toxumaya və sümüklərə

Tez-tez: kürəkdə ağrı, mialgiya, ətraflarda ağrı.

Böyrəklərə və sidik yollarına

Bəzən: hematuriya.

Reproduktiv sistemə və süd vəzilərinə

Bəzən: uzunmüddətli ereksiya;

Nadir: priapizm, cinsiyyət orqanından (penisdən) qanaxma, hematospermiya.

Ümumi pozulmalar

Bəzən: sinədə ağrı¹, periferik ödem, yorğunluq;

Nadir: üzün ödemi², qəfləti ürək ölümü^{1,2}.

¹Əksər pasiyentlərdə ürək-damar xəstəliklərinin risk amilləri mövcud olmuşdur.

²Posmarketing dövrə qeydə alınmış əlavə təsirlər.

³Tadalafil antihipertenziv preparatlar qəbul edən pasiyentlərə təyin olunanda daha çox müşahidə edilmişdir.

Xüsusi əlavə təsirlərin təsviri

Gündə 1 dəfə tadalafil qəbul edən pasiyentlərdə plasebo qəbul edən pasiyentlər ilə müqayisədə EKQ dəyişikliklərinə (ilk növbədə sinus bradikardiyasına) daha tez-tez rast gəlinməsi barədə məlumat verilmişdir. Əksər EKQ dəyişiklikləri əlavə təsirlər ilə əlaqəli olmamışdır.

Digər xüsusi populyasiyalar

Klinik tədqiqatlarda erektil disfunksiyanın müalicəsi üçün tadalafil qəbul edən 65 yaşdan yuxarı

pasiyentlərdə ishal daha tez-tez rast gəlinmişdir. Prostat vəzinin xoşxassəli hiperplaziyasının müalicəsi üçün istifadə edilən tadalafilə (5 mq gündə 1 dəfə) dair aparılan klinik tədqiqatlarda başgicəllənmə və ishala 75 yaşdan yuxarı pasiyentlərdə daha çox rast gəlinmişdir.

Doza həddinin aşılması

Sağlam könüllülərə 500 mq-a qədər birdəfəlik dozalar, xəstələrə isə 100 mq-a qədər təkrari gündəlik dozalar verilmişdir. Əlavə təsirlər daha aşağı dozaların istifadəsi zamanı qeyd olunan əlavə təsirlər ilə eyni olmuşdur.

Doza həddinin aşılması zamanı ehtiyac olduğu halda standart dəstəkləyici tədbirlər görülməlidir. Hemodializ tadalafilin xaric edilməsinə əhəmiyyətli təsir göstərmir.

Buraxılış forması

Leks® 5 mq örtüklü tabletlər

14 örtüklü tablet, blisterdə. 2 blister içlik vərəqə ilə birlikdə karton qutuya qablaşdırılır.

Leks® 20 mq örtüklü tabletlər

2 örtüklü tablet, blisterdə. 1 blister və ya 2 blister içlik vərəqə ilə birlikdə karton qutuya qablaşdırılır.

Saxlanma şəraiti

25°C-dən aşağı temperaturda, orijinal qutusunda və uşaqların əli çatmayan yerdə saxlamaq lazımdır.

Yararlılıq müddəti

2 il

Yararlılıq müddəti bitdikdən sonra istifadə etmək olmaz.

Aptekdən buraxılma şərti

Resept əsasında buraxılır.

İstehsalçı

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A.Ş.

Sancaklar 81100 Düzce/Türkiye.

Qeydiyyat vəsiqəsinin sahibi

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A.Ş.

Ümraniye 34768 İstanbul/Türkiye.