

ИНСТРУКЦИЯ
(информация для специалистов)
по медицинскому применению препарата

СИАЛИС® (CIALIS®)

Регистрационный номер: _____

Торговое название препарата: Сиалис®.

Международное (непатентованное) название: Тадалафил.

Химическое название: пиразинол[1',2':1,6]пиридо[3,4-b]индол-1,4-дион, 6-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-2,3,6,7,12,12a-гексагидро-2-метил-, (6R, 12aR)-

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

Одна таблетка содержит

Ядро

Активное вещество: тадалафил 20 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 245,195 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) 8,05 мг, кроскармеллоза натрия 22,4 мг, микрокристаллическая целлюлоза 52,500 мг, магния стеарат 0,875 мг, натрия лаурилсульфат 0,980 мг.

Оболочка

Смесь красителя Опадри II желтый (пленочная оболочка таблетки, состоящая из лактозы моногидрата, гипромеллозы, титана диоксида, триацетина и красителя железа оксида желтого) 14,000 мг.

Описание

Желтые, миндалевидные таблетки с нанесенным на них с одной стороны обозначением «С 20».

Фармакотерапевтическая группа

Эректильной дисфункции средство лечения, ФДЭ-5 ингибитор.

Код АТХ [G04BE08].

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Тадалафил является эффективным, обратимым селективным ингибитором специфической фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ5) циклического гуанозин монофосфата (цГМФ). Когда сексуальное возбуждение вызывает местное высвобождение оксида азота, ингибирование ФДЭ5 тадалафилом ведет к повышению уровней цГМФ в кавернозном теле полового члена. Следствием этого является релаксация гладких мышц артерий и приток крови к тканям полового члена, что и вызывает эрекцию. Тадалафил не оказывает эффекта в отсутствии сексуального стимулирования.

Исследования *in vitro* показали, что тадалафил является селективным ингибитором ФДЭ5. ФДЭ5 является ферментом, обнаруженным в гладких мышцах кавернозного тела, в гладких мышцах сосудов внутренних органов, в скелетных мышцах, тромбоцитах, почках, легких и мозжечке. Действие тадалафила на ФДЭ5 является более активным, чем на другие фосфодиэстеразы. Тадалафил является в 10 000 раз более мощным в отношении ФДЭ5, чем в отношении ФДЭ1, ФДЭ2, ФДЭ4 и ФДЭ7, которые локализируются в сердце, головном мозге, кровеносных сосудах, печени, лейкоцитах, скелетных мышцах и в других органах. Тадалафил в 10 000 раз активнее блокирует ФДЭ5, чем ФДЭ3 - фермент, который обнаруживается в сердце и кровеносных сосудах. Эта селективность в отношении ФДЭ5 по сравнению с ФДЭ3 имеет важное значение, поскольку ФДЭ3 является ферментом, принимающим участие в сокращении сердечной мышцы. Кроме того, тадалафил примерно в 700 раз активнее в отношении ФДЭ5, чем в отношении ФДЭ6, обнаруженной в сетчатке и являющейся ответственной за фотопередачу. Тадалафил также проявляет действие в 9000 раз более мощное в отношении ФДЭ5 в сравнении с его влиянием на ФДЭ8, 9 и 10 и в 14 раз более мощное в отношении ФДЭ5 по сравнению с ФДЭ11. Распределение в тканях и физиологические эффекты ингибирования ФДЭ8 - ФДЭ11 до настоящего времени не выяснены.

Тадалафил улучшает эрекцию и возможность проведения успешного полового акта. Препарат действует в течение 36 часов. Эффект проявляется уже через 16 минут после приема препарата при наличии сексуального возбуждения.

Тадалафил у здоровых лиц не вызывает достоверного изменения систолического и диастолического давления в сравнении с плацебо в положении лёжа (среднее максимальное снижение составляет 1,6/0,8 мм рт. ст., соответственно) и в положении стоя (среднее максимальное снижение составляет 0,2/4,6 мм рт. ст., соответственно). Тадалафил не вызывает достоверного изменения частоты сердечных сокращений.

Тадалафил не вызывает изменений распознавания цветов (голубой/зелёный), что объясняется низким сродством его к ФДЭ6. Кроме того, не наблюдается влияния тадалафила на остроту зрения, электроретинограмму, внутриглазное давление и размер зрачка.

С целью оценки влияния ежедневного приема тадалафила на сперматогенез было проведено несколько исследований. Ни в одном из исследований не наблюдалось нежелательного влияния на морфологию сперматозоидов и их подвижность. В одном из исследований было выявлено снижение средней концентрации сперматозоидов по сравнению с плацебо. Снижение концентрации сперматозоидов было связано с более высокой частотой эякуляции. Кроме того, не наблюдалось нежелательного влияния на среднюю концентрацию половых гормонов, тестостерона, лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона при приеме тадалафила, по сравнению с плацебо.

Фармакокинетика

Всасывание

После приёма внутрь тадалафил быстро всасывается. Средняя максимальная концентрация (C_{\max}) в плазме достигается в среднем через 2 часа после приёма внутрь.

Скорость и степень всасывания тадалафила не зависят от приема пищи, поэтому препарат СИАЛИС® можно принимать вне зависимости от приёма пищи. Время приёма (утром или вечером) не имело клинически значимого эффекта на скорость и степень всасывания.

Фармакокинетика тадалафила у здоровых лиц линейна в отношении времени и дозы. В диапазоне доз от 2,5 до 20 мг площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) увеличивается пропорционально дозе. Равновесные концентрации в плазме достигаются в течение 5 дней при приёме препарата один раз в сутки.

Фармакокинетика тадалафила у пациентов с нарушением функции эрекции аналогична фармакокинетике препарата у лиц без нарушения функции эрекции.

Распределение

Средний объём распределения составляет около 63 л, что указывает на то, что тадалафил распределяется в тканях организма. В терапевтических концентрациях 94% тадалафила в плазме связывается с белками. Связывание с белками не изменяется при нарушенной функции почек.

У здоровых лиц менее 0,0005 % введённой дозы обнаружено в сперме.

Метаболизм

Тадалафил в основном метаболизируется с участием изофермента CYP3A4 цитохрома P450. Основным циркулирующим метаболитом является метилкатехолглюкуронид. Этот метаболит по крайней мере в 13 000 раз менее активен в отношении ФДЭ5, чем тадалафил. Следовательно, концентрация этого метаболита не является клинически значимой.

Выведение

У здоровых лиц средний клиренс тадалафила при приёме внутрь составляет 2,5 л/час, а средний период полувыведения - 17,5 часов. Тадалафил выводится преимущественно в виде неактивных метаболитов, в основном, с калом (около 61 % дозы) и, в меньшей степени, с мочой (около 36 % дозы).

Особые группы населения

Пожилые пациенты

Здоровые лица преклонного возраста (65 лет и более) имели более низкий клиренс тадалафила при приёме внутрь, что выражалось в увеличении площади под кривой «концентрация-время» на 25 % по сравнению со здоровыми лицами в возрасте от 19 до 45 лет. Это различие не является клинически значимым и не требует подбора дозы.

Пациенты с почечной недостаточностью

У лиц с почечной недостаточностью, включая пациентов, находящихся на гемодиализе, площадь под кривой «концентрация-время» была больше, чем у здоровых лиц.

Пациенты с печёночной недостаточностью

Фармакокинетика тадалафила у лиц со слабой и среднетяжелой печёночной недостаточностью сравнима с таковой у здоровых лиц. В отношении пациентов с тяжёлой печёночной недостаточностью (класс C по классификации Чайлд-Пью) данных не имеется.

Пациенты с сахарным диабетом

У пациентов с сахарным диабетом на фоне применения тадалафила площадь под кривой «концентрация-время» была меньше примерно на 19 %, чем у здоровых лиц. Это различие не требует подбора дозы.

Показания к применению

Нарушения эрекции.

Противопоказания

- Установленная повышенная чувствительность к тадалафилу или к любому веществу, входящему в состав препарата;
- В случае приема препаратов, содержащих любые органические нитраты;
- Применение у лиц до 18 лет.

С осторожностью

Поскольку нет данных в отношении пациентов с тяжёлой печёночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью), необходимо проявлять осторожность при назначении препарата СИАЛИС® этой группе пациентов.

Необходимо проявлять осторожность при назначении препарата СИАЛИС® пациентам, принимающим альфа[1]-адреноблокаторы, например доксазозин, поскольку одновременное применение может привести к симптоматической гипотензии у некоторых пациентов. В исследовании клинической фармакологии у 18 здоровых добровольцев, принимавших однократную дозу тадалафила, не наблюдалось симптоматической гипотензии при одновременном введении тамсулозина, альфа[1A]-адреноблокатора (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Следует учитывать потенциальный риск осложнений при сексуальной активности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (инфаркт миокарда в течение последних 90 дней; нестабильная стенокардия или стенокардия, возникающая во время полового акта; сердечная недостаточность класса 2 и выше по NYHA, развившаяся в течение последних 6 месяцев; неконтролируемые нарушения сердечного ритма; артериальная гипотензия (АД менее 90/50 мм рт.ст.) или неконтролируемая артериальная гипертензия; инсульт, перенесенный в течение последних 6 месяцев).

СИАЛИС® следует применять с осторожностью у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин), ХПН (КК менее 50 мл/мин), предрасположенностью к приапизму (при серповидно-клеточной анемии, множественной миеломе или лейкемии) или у пациентов с анатомической деформацией полового члена (угловое искривление, кавернозный фиброз или болезни Пейрони).

Применение во время беременности и лактации

Препарат СИАЛИС® не предназначен для применения у женщин.

Способ применения и дозы

Для приёма внутрь.

Рекомендованная максимальная доза препарата СИАЛИС® составляет 20 мг. СИАЛИС® принимают перед предполагаемой сексуальной активностью независимо от приёма пищи. Препарат следует принимать как минимум за 16 минут до предполагаемой сексуальной активности.

Пациенты могут осуществлять попытку полового акта в любое время в течение 36 часов после приёма препарата для того, чтобы установить оптимальное время ответа на приём препарата.

Максимальная рекомендованная частота приёма - один раз в сутки.

Побочное действие

Побочные реакции, встречавшиеся чаще, чем в единичных случаях, перечислены в соответствии со следующей градацией: очень часто ($\geq 10\%$); часто ($\geq 1\%$, $< 10\%$); нечасто ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$); редко ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$); очень редко ($< 0,01\%$), неизвестно (невозможно оценить частоту появления реакций по имеющимся данным).

Нарушения со стороны иммунной системы

Нечасто ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$): реакции гиперчувствительности.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто ($\geq 10\%$): головная боль.

Часто ($\geq 1\%$, $< 10\%$): головокружение.

Редко ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$): инсульт (в том числе ОНМК по геморрагическому типу), обморок¹, транзиторные ишемические атаки¹, мигрень³, эпилептический припадок, транзиторная амнезия.

Нарушения со стороны органов зрения

Нечасто ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$): нечёткость зрительного восприятия, болевые ощущения в глазном яблоке.

Редко ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$): нарушение полей зрения, припухлость век, инъектирование сосудов склеры глазного яблока, неартериальная передняя ишемическая оптическая нейропатия³, окклюзия сосудов сетчатки³.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Редко ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$): внезапная потеря слуха².

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

Нечасто ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$): ощущение сердцебиения, тахикардия, снижение артериального давления (у пациентов, которые уже принимали гипотензивные средства), повышение артериального давления.

Редко ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$): инфаркт миокарда, желудочковые нарушения ритма³, нестабильная стенокардия³.

Нарушения со стороны дыхательной системы

Часто ($\geq 1\%$, $< 10\%$): заложенность носа

Нечасто ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$): одышка.

Редко ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$): носовое кровотечение.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто ($\geq 1\%$, $< 10\%$): диспепсия.

Нечасто ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$): боль в животе, гастроэзофагеальный рефлюкс.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$): сыпь, гипергидроз (повышенная потливость).

Редко ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$): крапивница, синдром Стивенса-Джонсона³, эксфолиативный дерматит³.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Часто ($\geq 1\%$, $< 10\%$): боль в спине, миалгия.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Редко ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$): длительная эрекция, приапизм³.

Общие расстройства

Нечасто ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$): боль в груди¹.

Редко ($\geq 0,01\%$, $< 0,1\%$): отёк лица³, внезапная сердечная смерть^{1,3}.

¹ Наблюдались у пациентов, ранее имеющих сердечно-сосудистые факторы риска. Однако невозможно точно определить связаны ли эти явления непосредственно с этими факторами риска, с тадалафилом, с сексуальным возбуждением, или с комбинацией этих или других факторов.

² О внезапной потере слуха было сообщено в небольшом количестве случаев из постмаркетинговых и клинических исследований при применении всех ФДЭ5 ингибиторов, включая тадалафил.

³ Побочные реакции, обнаруженные в ходе постмаркетинговых исследований, не наблюдавшиеся в ходе клинических плацебо-контролируемых исследований.

Передозировка

При однократном назначении здоровым лицам тадалафила в дозе до 500 мг и пациентам с эректильной дисфункцией – многократно до 100 мг/сут, нежелательные эффекты были такие же, что и при использовании более низких доз. В случае передозировки необходимо проводить стандартное симптоматическое лечение. При гемодиализе тадалафил практически не выводится.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Влияние других препаратов на тадалафил

Тадалафил в основном метаболизируется с участием фермента CYP3A4. Селективный ингибитор CYP3A4, кетоконазол (400 мг в сутки), увеличивает воздействие однократной дозы тадалафила (AUC) на 312 % и C_{\max} на 22 %, а кетоконазол (200 мг в сутки), увеличивает воздействие однократной дозы тадалафила (AUC) на 107 % и C_{\max} на 15 % относительно AUC и величин C_{\max} только для одного тадалафила.

Ритонавир (200 мг два раза в сутки), ингибитор CYP3A4, 2C9, 2C19 и 2D6, увеличивает воздействие однократной дозы тадалафила (AUC) на 124 % без изменения C_{\max} . Несмотря на то, что специфические взаимодействия не изучались, можно предположить, что другие ингибиторы ВИЧ-протеазы, как например саквинавир, а также ингибиторы CYP3A4, такие как эритромицин и интраконазол повышают активность тадалафила.

Селективный индуктор CYP3A4, рифампин (рифампицин, 600 мг в сутки), снижает воздействие однократной дозы тадалафила (AUC) на 88 % и C_{\max} на 46 %, относительно AUC и величин C_{\max} только для одного тадалафила. Можно

предполагать, что одновременное введение других индукторов CYP3A4 также должно снижать концентрации тадалафила в плазме.

Одновременный приём антацида (магния гидроксид/алюминия гидроксид) и тадалафила снижает скорость всасывания тадалафила без изменения площади под фармакокинетической кривой для тадалафила.

Увеличение pH желудка в результате приёма H₂-антагониста низатидина, не оказывало влияния на фармакокинетику тадалафила.

Безопасность и эффективность комбинации тадалафила с другими видами лечения нарушений функции эрекции не изучалось, поэтому применение подобных комбинаций не рекомендуется.

Влияние тадалафила на другие препараты

Известно, что тадалафил усиливает гипотензивное действие нитратов. Это происходит в результате аддитивного действия нитратов и тадалафила на метаболизм окиси азота и цГМФ. Поэтому, использование тадалафила на фоне применения нитратов противопоказано.

Тадалафил не оказывает клинически значимого действия на клиренс лекарств, метаболизм которых протекает с участием изофермента цитохрома P450. Исследования подтвердили, что тадалафил не ингибирует и не индуцирует изоферменты CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1.

Тадалафил не оказывает клинически заметного влияния на фармакокинетику S-варфарина или R-варфарина. Тадалафил не влияет на действие варфарина в отношении протромбинового времени.

Тадалафил не увеличивает длительность кровотечения, вызываемого ацетилсалициловой кислотой.

Тадалафил обладает системными сосудорасширяющими свойствами и может усиливать действие антигипертензивных препаратов, направленное на снижение артериального давления. Дополнительно, у пациентов, принимавших несколько антигипертензивных средств, у которых артериальная гипертензия плохо контролировалась, наблюдалось несколько большее снижение артериального давления. У подавляющего большинства пациентов эти снижения не были связаны с гипотензивными симптомами. Пациентам, получающим лечение антигипертензивными препаратами и принимающим тадалафил, должны быть даны соответствующие клинические рекомендации.

Не наблюдалось значимого снижения артериального давления при применении тадалафила здоровыми лицами, принимавшими селективный альфа[1A]-адреноблокатор тамсулозин по результатам двух клинических исследований.

При применении тадалафила здоровыми добровольцами, принимавшими доксазозин (4-8 мг в сутки), альфа[1]-адреноблокатор, наблюдалось усиление гипотензивного действия доксазозина. Некоторые пациенты испытывали симптомы, связанные со снижением артериального давления включая обморок.

Тадалафил не влиял на концентрацию алкоголя, равно как и алкоголь не влиял на концентрацию тадалафила. При высоких дозах алкоголя (0,7 г/кг), приём тадалафила не вызывал статистически значимого снижения средней величины артериального давления. У некоторых пациентов наблюдалась постуральное головокружение и ортостатическая гипотензия. При введении тадалафила в сочетании с более низкими дозами алкоголя (0,6 г/кг), артериальная гипотензия не

наблюдалась, а головокружение возникало с той же частотой, что при приёме одного только алкоголя.

Тадалафил не оказывает клинически значимого эффекта на фармакокинетику или фармакодинамику теофиллина.

Особые указания

Сексуальная активность имеет потенциальный риск для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Поэтому лечение эректильной дисфункции, в том числе с использованием препарата СИАЛИС[®], не следует проводить у мужчин с такими заболеваниями сердца, при которых сексуальная активность не рекомендована.

Имеются сообщения о возникновении приапизма при использовании ингибиторов ФДЭ5, включая тадалафил. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости немедленного обращения за медицинской помощью в случае возникновения эрекции, продолжающейся 4 часа и более. Несвоевременное лечение приапизма ведет к повреждению тканей полового члена, в результате чего может наступить долговременная потеря потенции.

Безопасность и эффективность комбинации препарата СИАЛИС[®] с другими ингибиторами ФДЭ5 и видами лечения эректильной дисфункции не изучались. Поэтому применение подобных комбинаций не рекомендуется.

Как и другие ФДЭ5 ингибиторы, тадалафил обладает системными сосудорасширяющими свойствами, что может приводить к транзиторному снижению давления крови. Перед назначением препарата СИАЛИС[®], врачи должны тщательно рассмотреть вопрос – не будут ли пациенты с имеющимся у них сердечно-сосудистым заболеванием подвергаться нежелательному воздействию за счёт таких сосудорасширяющих эффектов.

Неартериальная передняя ишемическая оптическая нейропатия (НАПИОН) является причиной нарушения зрения, включая полную потерю зрения. Имеются редкие постмаркетинговые сообщения о случаях развития НАПИОН, по времени связанных с приемом ингибиторов ФДЭ5. В настоящее время невозможно определить, существует ли прямая связь между развитием НАПИОН и приемом ингибиторов ФДЭ5 или другими факторами. Врачи должны рекомендовать пациентам в случае внезапной потери зрения прекратить прием тадалафила и обратиться за медицинской помощью. Врачи также должны сообщить пациентам, что у людей, перенесших НАПИОН, повышен риск повторного развития НАПИОН.

Несмотря на то, что частота возникновения головокружения на фоне плацебо и тадалафила одинакова, в период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятиями другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска.

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой 20 мг.

По 1 или 2 таблетки в блистер из ПВХ/ПЭ/ПХТФЭ, запечатанный фольгой алюминиевой с ПВХ/полиакрилатовым покрытием или в блистер из ПВХ,

запечатанный фольгой алюминиевой с ПВХ/полиакрилатовым покрытием. По 1 блистеру с одной таблеткой вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную. По 1, 2 или 4 блистера с двумя таблетками в каждом блистере вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить при температуре ниже 30°C в оригинальной упаковке.

Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности

3 года. Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Название и адрес производителя

В случае производства Эли Лилли энд Компани Лимитед, Великобритания указывается:

Эли Лилли энд Компани Лимитед, Великобритания

Eli Lilly and Company Limited, Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire RG21 6 XA, United Kingdom

Эли Лилли энд Компани Лимитед, Кингслер Род, Бэзингсток, Гемпшир, РГ21 6 ХА, Великобритания

В случае производства Лилли дель Карибе Инк., Пуэрто-Рико и упаковки Лилли С.А., Испания указывается:

Произведено:

Лилли дель Карибе Инк., Пуэрто-Рико

Lilly del Caribe Inc., Puerto-Rico Industrial Park, 12.6 km 65th Infantry Road, Carolina, Puerto-Rico 00985

Лилли дель Карибе Инк., Пуэрто-Рико Индастриал Парк, 12.6 км Инфантри Роуд, Каролина, Пуэрто-Рико 00985

Упаковано:

Лилли С.А., Испания

Lilly S.A., Avda de la Industria 30, 28108 Alcobendas – Madrid, Spain

Лилли С.А., Авда де ля Индустрия 30, 28108 Алкобендас – Мадрид, Испания

Представительство в России/ Адрес для предъявления претензий

Московское представительство АО

«Эли Лилли Восток С.А.», Швейцария

123317, Москва, Пресненская наб., д. 10

тел. (495) 258 50 01

факс (495) 258 50 05

Руководитель отдела регистрации

представительства «Эли Лилли Восток С.А.» в России

Яблокова Ю.Е.