

СИАЛИС®

Инструкция (информация для специалистов) по медицинскому применению препарата

Данная инструкция действительна с 11 января 2011г.

Регистрационный номер:

ЛП 000133-110111

Торговое название препарата:

Сиалис®

Международное (непатентованное) название:

Тадалафил

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

Одна таблетка содержит:

Для дозировки 2,5 мг

Ядро:

активное вещество: тадалафил 2,5 мг,

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 79,39 мг, лактозы моногидрат (высушенный распылением) 12,50 мг, гипролоза 0,87 мг, гипролоза (экстра тонкая) 2,00 мг, натрия лаурилсульфат 0,35 мг, целлюлоза микрокристаллическая 18,75 мг, кроскармеллоза натрия 8,00 мг, магния стеарат (растительный) 0,63 мг.

Оболочка (пленочная):

опадрай желтый (32K12891) 6,87 мг [лактозы моногидрат 2,75 мг, гипромеллоза 1,93 мг, титана диоксид 1,56 мг, триацетин 0,60 мг, краситель железа оксид жёлтый 0,02 мг, краситель железа оксид красный 0,01 мг].

Для дозировки 5,0 мг:

Ядро:

активное вещество: тадалафил 5,0 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 109,65 мг, лактозы моногидрат (высушенный распылением) 17,50 мг, гипролоза 1,22 мг, гипролоза (экстра тонкая) 2,80 мг, натрия лаурилсульфат 0,49 мг, целлюлоза микрокристаллическая 26,25 мг, кроскармеллоза натрия 11,20 мг, магния стеарат (растительный) 0,88 мг.

Оболочка (пленочная):

опадрай желтый (Y-30-12863-A) 8,75 мг [лактозы моногидрат 3,72 мг, гипромеллоза 2,59 мг, титана диоксид 1,54 мг, триацетин 0,74 мг, краситель железа оксид жёлтый 0,16 мг].

Описание

Таблетки 2,5 мг: миндалевидные таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-оранжево-желтого цвета. На одной стороне нанесена гравировка «С 2 ½».

Таблетки 5 мг: миндалевидные таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого цвета. На одной стороне нанесена гравировка «С 5».

Фармакотерапевтическая группа

Эректильной дисфункции средство лечения, ФДЭ-5 ингибитор.

Код АТХ [G04BE08].

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Тадалафил является обратимым селективным ингибитором специфической фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5) циклического гуанозин монофосфата (цГМФ). Когда сексуальное возбуждение вызывает местное высвобождение оксида азота, ингибирование ФДЭ-5 тадалафилом ведет к повышению концентрации цГМФ в пещеристом теле полового члена. Следствием этого является расслабление гладких мышц артерий и приток крови к тканям полового члена, что и вызывает эрекцию. Тадалафил не оказывает эффекта в отсутствие сексуального возбуждения.

Исследования *in vitro* показали, что тадалафил является селективным ингибитором ФДЭ-5. ФДЭ-5 является ферментом, обнаруженным в гладких мышцах пещеристого тела, в гладких мышцах сосудов внутренних органов, в скелетных мышцах, тромбоцитах, почках, легких и мозжечке. Действие тадалафила на ФДЭ-5 является более активным, чем на другие фосфодиэстеразы. Тадалафил является в 10 000 раз более мощным в отношении ФДЭ-5, чем в отношении ФДЭ-1, ФДЭ-2, ФДЭ-4 и ФДЭ-7, которые локализуются в сердце, головном мозге, кровеносных сосудах, печени, лейкоцитах, скелетных мышцах и в других органах. Тадалафил в 10 000 раз активнее блокирует ФДЭ-5, чем ФДЭ-3 - фермент, который обнаруживается в сердце и кровеносных сосудах. Эта селективность в отношении ФДЭ-5 по сравнению с ФДЭ-3 имеет важное значение, поскольку ФДЭ-3 является ферментом, принимающим участие в сокращении сердечной мышцы. Кроме того, тадалафил примерно в 700 раз активнее в отношении ФДЭ-5, чем в отношении ФДЭ-6, обнаруженной в сетчатке и являющейся ответственной за фотопередачу. Тадалафил также проявляет действие в 9000 раз более мощное в отношении ФДЭ-5 в сравнении с его влиянием на ФДЭ-8, ФДЭ-9 и ФДЭ-10, и в 14 раз более мощное в отношении ФДЭ-5 по сравнению с ФДЭ-11.

Распределение в тканях и физиологические эффекты ингибирования ФДЭ-8 - ФДЭ-11 до настоящего времени не выяснены.

Тадалафил улучшает эрекцию и повышает возможность проведения полноценного полового акта.

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 ФДЭ-6. 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.

Эффективность и безопасность препарата Сиалис® (в дозах 2,5 мг, 5,0 мг) изучалась в ходе клинических исследований. Было отмечено улучшение эрекции у пациентов с эректильной дисфункцией всех степеней тяжести при приеме тадалафила один раз в день. В исследованиях первичной эффективности применения 5 мг тадалафила, 62% и 69% попыток полового акта были успешными по сравнению с 34% и 39% пациентов, принимавших плацебо. Прием 5 мг тадалафила значительно улучшал эректильную функцию в течение 24 часов между дозами.

Фармакокинетика

Всасывание

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

Скорость и степень всасывания тадалафила не зависят от приема пищи, поэтому препарат Сиалис® можно применять 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 эрекции аналогична фармакокинетике препарата у лиц без нарушения 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 ФДЭ-5, чем тадалафил. Следовательно, концентрация этого метаболита не является клинически значимой.

Выведение

У здоровых лиц средний клиренс тадалафила при приёме внутрь составляет 2,5 л/ч, 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 пожилые пациенты (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 легкой и средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. В связи с повышенной экспозицией тадалафила (AUC), пациентам с тяжелой почечной недостаточностью не рекомендуется применять Сиалис®.

Пациенты с печёночной недостаточностью

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

При назначении Сиалис® пациентам с тяжелой печёночной недостаточностью необходимо предварительно провести оценку риска и пользы применения препарата.

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

Эректильная дисфункция

Противопоказания

- 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;
- Наличие противопоказаний к сексуальной активности у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы: инфаркт миокарда в течение последних 90 дней, нестабильная стенокардия, возникновение приступа стенокардии во время полового акта, хроническая сердечная недостаточность II-IV классов по классификации NYHA, неконтролируемые аритмии, артериальная гипотензия (АД менее 90/50 мм рт.ст.), неконтролируемая артериальная гипертензия, ишемический инсульт в течение последних 6 месяцев;
- Потеря зрения вследствие неартериальной передней ишемической нейропатии зрительного нерва (вне зависимости от связи с приёмом ингибиторов ФДЭ-5);
- Одновременный приём доксазозина, а также лекарственных средств для лечения эректильной дисфункции;
- Часто (более 2 раз в неделю) применение у пациентов с хронической почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин);
- Дефицит лактозы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

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 альфа₁-адреноблокаторы, поскольку одновременное применение может привести к симптоматической артериальной гипотензии у некоторых пациентов. В исследовании клинической фармакологии у 18 здоровых добровольцев, принимавших однократную дозу тадалафила, не наблюдалось симптоматической артериальной гипотензии при одновременном введении тамсулозина, альфа_{1A}-адреноблокатора (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Диагностика эректильной дисфункции должна включать в себя выявление потенциальной основной причины, соответствующее медицинское обследование и определение тактики лечения.

Сиалис® следует применять с осторожностью у пациентов с предрасположенностью к приапизму (при серповидно-клеточной анемии, множественной миеломе или лейкемии) или у пациентов с анатомической деформацией полового члена (угловое искривление, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони). Также следует соблюдать осторожность при одновременном приёме с мощными ингибиторами изофермента СYP3A4 (ритонавир, саквинавир, кетоконазол, итраконазол, эритромицин), гипотензивными средствами.

Применение во время беременности и лактации

Препарат Сиалис® не предназначен для применения у женщин.

Способ применения и дозы

Для приёма внутрь.

Для пациентов с частой сексуальной активностью (более двух раз в неделю): рекомендованная частота

приёма - ежедневно, один раз в сутки 5 мг, в одно и то же время, вне зависимости от приёма пищи. Суточная доза может быть снижена до 2,5 мг в зависимости от индивидуальной чувствительности.

Для пациентов с нечастой сексуальной активностью (реже двух раз в неделю):

рекомендовано назначение препарата Сиалис[®] в дозе 20 мг, непосредственно перед сексуальной активностью согласно инструкции по медицинскому применению препарата.

Максимальная суточная доза препарата Сиалис[®] составляет 20 мг.

Побочное действие

Нежелательные явления, связанные с приёмом тадалафила, бывают обычно незначительными или средними по степени выраженности, транзиторными и уменьшались при продолжении применения препарата. Наиболее частыми ($\geq 1\%$, $< 10\%$) нежелательными явлениями являются головная боль и диспепсия, а также боль в спине, миалгия, «приливы» крови к лицу, заложенность носа.

Спонтанные (постмаркетинговые) данные

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

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:

Нечасто ($>0,1\%$ $<1\%$): ощущение сердцебиения¹, тахикардия¹, снижение артериального давления (у пациентов, которые уже принимали гипотензивные средства), повышение артериального давления

Редко ($>0,01\%$ $<0,1\%$): инфаркт миокарда¹

Неизвестно (невозможно оценить частоту появления реакций по имеющимся данным): нестабильная стенокардия¹

Нарушения со стороны нервной системы:

Очень часто ($> 10\%$): головная боль

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

Редко ($>0,01\%$, $<0,1\%$): обморок, мигрень, транзиторные ишемические атаки, инсульт

Нарушения со стороны органов зрения:

Нечасто ($>0,1\%$, $<1\%$): нечеткость зрительного восприятия

Редко ($>0,01\%$, $<0,1\%$): нарушение полей зрения

Неизвестно (невозможно оценить частоту появления реакций по имеющимся данным): неартериальная передняя ишемическая оптическая нейропатия зрительного нерва, окклюзия вен сетчатки

Нарушения со стороны дыхательной системы:

Нечасто ($>0,1\%$, $<1\%$): носовое кровотечение

Нарушения со стороны пищеварительной системы:

Часто $\geq 1\%$, $<10\%$): боль в животе

Нечасто ($>0,1\%$, $<1\%$): гастроэзофагеальный рефлюкс

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:

Нечасто ($>0,1\%$, $<1\%$): сыпь, крапивница, гипергидроз (повышенная потливость)

Неизвестно (невозможно оценить частоту появления реакций по имеющимся данным): синдром Стивенса-Джонсона и эксфолиативный дерматит

Общие нарушения:

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

Редко ($>0,01\%$, $<0,1\%$): отек лица

Неизвестно (невозможно оценить частоту появления реакций по имеющимся данным): внезапная сердечная смерть ¹

Нарушения со стороны иммунной системы:

Нечасто (>0,1%, <1%): реакции гиперчувствительности

Нарушения со стороны репродуктивной системы:

Редко (>0,01%, <0,1%): длительная эрекция

Неизвестно (невозможно оценить частоту появления реакций по имеющимся данным): приапизм

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.

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 применении 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 изофермента CYP3A4. Селективный ингибитор изофермента CYP3A4 кетоконазол (400 мг в сутки) увеличивает экспозицию однократной дозы тадалафила (AUC) на 312% и C_{max} на 22%, а кетоконазол (200 мг в сутки) увеличивает экспозицию 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 изоферментов CYP3A4, 2C9, 2C19 и 2D6, увеличивает экспозицию 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 изофермента CYP3A4, такие как эритромицин и интраконазол, повышают активность тадалафила

Селективный индуктор изофермента CYP3A4, рифампицин (600 мг в сутки), снижает экспозицию 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 применение других индукторов изофермента 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 блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов низатидина не оказывало влияния на фармакокинетку тадалафила.

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

Тадалафил не потенцирует увеличение времени кровотечения, вызванное приемом ацетилсалициловой кислоты.

Влияние тадалафила на другие препараты

Известно, что тадалафил усиливает гипотензивное действие нитратов. Это происходит в результате аддитивного действия нитратов и тадалафила на метаболизм оксида азота II (NO) и цГМФ. Поэтому применение тадалафила на фоне приёма нитратов противопоказано.

Тадалафил не оказывает клинически значимого действия на клиренс препаратов, метаболизм которых протекает с участием цитохрома P450. Исследования подтвердили, что тадалафил не ингибирует и не

индуцирует изоферменты CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1.

Тадалафил не оказывает клинически значимого 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 гипотензивных препаратов, направленное на снижение артериального давления.

Дополнительно у пациентов, принимавших несколько гипотензивных средств, у которых артериальная гипертензия плохо контролировалась, наблюдалось несколько большее снижение артериального давления. У подавляющего большинства пациентов это снижение не было связано с гипотензивными симптомами.

Пациентам, получающим лечение гипотензивными препаратами и принимающим тадалафил, должны быть даны соответствующие клинические рекомендации.

Не наблюдалось значимого снижения артериального давления при применении тадалафила лицами, принимавшими селективный альфа_{1A}-адреноблокатор тамсулозин.

Одновременное применение тадалафила с доксазозином противопоказано. При применении тадалафила здоровыми добровольцами, принимавшими доксазозин (4-8 мг в сутки), альфа₁-адреноблокатор, наблюдалось усиление гипотензивного действия доксазозина. Некоторые пациенты испытывали головокружение.

Обмороков не наблюдалось. Применение доксазозина в более низких дозах не изучалось.

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 наблюдались постуральное головокружение и ортостатическая гипотензия. При приёме тадалафила в сочетании с более низкими дозами алкоголя (0,6 г/кг) снижение артериального давления не наблюдалось, а головокружение возникало с той же частотой, что при приёме одного алкоголя.

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

Особые указания

Сексуальная активность имеет потенциальный риск для пациентов с сердечнососудистыми заболеваниями.

Поэтому лечение эректильной дисфункции, в том числе с препаратом C_uavtc₉, не следует проводить у мужчин с такими заболеваниями сердца, при которых сексуальная активность не рекомендована.

Имеются сообщения о возникновении приапизма при применении ингибиторов ФДЭ-5, 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 необратимая импотенция.

Безопасность и эффективность комбинации препарата Сиалис[®] другими видами лечения нарушений не изучались. Поэтому применение подобных комбинаций не рекомендуется. Как и другие ФДЭ-5 ингибиторы, тадалафил обладает системными сосудорасширяющими свойствами, что может приводить к транзиторному снижению артериального давления. Перед назначением препарата Сиалис[®] врачи должны тщательно рассмотреть вопрос, не будут ли пациенты с 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 ФДЭ-5. В настоящее время невозможно определить, существует ли прямая связь между развитием НАПИОН и приемом ингибиторов ФДЭ-5 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 тадалафнла 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. Эффективность препарата Сиалис® у пациентов, перенесших хирургическую операцию на органах малого таза или радикальную нейросберегающую простатэктомию, неизвестна.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 2,5 мг, 5 мг.

По 14 таблеток в блистер, состоящий из фольги алюминиевой ламинированной и пленки ПВХ/ПЭ/ПХТФЭ.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Лилли дель Карибе Инк., Пуэрто-Рико.

12,6 км 65-ой Инфантри Роуд, Каролина, Пуэрто-Рико PR 00985.

Lilly del Caribe Inc., 12,6 km 65th Infantry Road, Carolina, Puerto Rico PR 00985.

Представительство в России:

Московское представительство АО «Эли Лилли Восток С .А.», Швейцария 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10.