

Одобрено
Фармакологическим государственным
комитетом Минздрава России
17 февраля 2003 г.

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ (ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ)

Сиалис (CIALIS)

(Тадалафил)

Регистрационный номер: П № 014761/01-2003

Торговое название препарата - Сиалис

Международное непатентованное название - Тадалафил (Tadalafil)

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав

Активное вещество: Тадалафил. Каждая таблетка препарата СИАЛИС содержит 20 мг тадалафила.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, кроскармеллоза натрия, гидроксипропил целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, натрия лаурилсульфат, магния стеарат, смесь красителя Опадри П, тальк.

Описание

Желтые таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Таблетки имеют миндалевидную форму и имеют с одной стороны надпись "С 20".

Фармакотерапевтическая группа

Эректильной дисфункции средство лечения, ФДЭ-5 ингибитор.
Код АТС[G04BE03].

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 и ФДЭ4, которые локализуются в сердце, головном мозге, кровеносных сосудах, печени 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 10 000 раз более мощное в отношении ФДЭ5 в сравнении с его влиянием на ФДЭ7 - ФДЭ10.

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.

При исследовании тадалафила у мужчин в суточной дозе 10 мг не выявлено клинически значимого влияния препарата на количество и концентрацию спермы, подвижность и морфологию сперматозоидов.

Фармакокинетика

Всасывание

После приёма внутрь тадалафил быстро всасывается. Средняя максимальная концентрация (С_{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 приема 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 (CYP)3A4 цитохрома P450. Основным циркулирующим метаболитом является метилкатехолглюкуронид. Этот метаболит по крайней мере в 13000 раз менее активен в отношении ФДЭ5, чем Тадалафил. Следовательно, вряд ли можно предположить, что этот метаболит при наблюдаемых концентрациях является клинически значимым.

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 выразилось 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 легкой (клиренс креатинина 51 - 80 мл/мин) или среднетяжелой (клиренс креатинина 31-50 мл/мин) почечной недостаточностью площадь под кривой "концентрация-время" была больше, чем у здоровых лиц. У лиц с тяжелой почечной

недостаточностью (клиренс креатинина 30 мл/мин) Тадалафил не изучался (см. раздел "Специальные предупреждения и предосторожности при применении").

Пациенты с печёночной недостаточностью

Фармакокинетика тадалафила у лиц со слабой и среднетяжелой печёночной недостаточностью сравнима с таковой у здоровых лиц. У таких пациентов подбор дозы не требуется.

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.

Меры предосторожности:

Поскольку отсутствуют данные контролируемых клинических исследований по безопасности и эффективности препарата СИАЛИС в следующих группах пациентов:

- пациенты с тяжёлой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30 мл/мин)
- пациенты с тяжёлой печёночной недостаточностью, таким больным препарат следует назначать с осторожностью.

Способ применения и дозы

Для приёма внутрь.

Применение у мужчин среднего возраста

Рекомендованная 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.

Применение у пожилых мужчин

Для пожилых пациентов специальный подбор дозы не требуется. Рекомендации по приёму, указанные в разделе "Применение у мужчин среднего возраста" применимы и для пожилых пациентов.

Применение у мужчин с нарушенной функцией почек и печени

Для пациентов с нарушенной функцией почек (клиренс креатинина 30 мл/мин) и печени специального подбора дозы не требуется (см. раздел "Специальные предупреждения и специальные предосторожности при применении").

Применение у детей

СИАЛИС не применяется у лиц до 18 лет.

Побочное действие

Наиболее часто отмечаемыми нежелательными событиями являются головная боль и диспепсия (11 и 7% случаев, соответственно). Нежелательные события, связанные с приёмом тадалафила, были обычно незначительными или средними по степени выраженности, транзиторными и уменьшались при продолжении применения препарата.

Другими обычными нежелательными эффектами являлись боль в спине, миалгия, заложенность носа и "приливы" крови к лицу.

Редко - отёк век, боль в глазах, гиперемия конъюнктивы и головокружение.

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.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Влияние других препаратов на Тадалафил

Тадалафил в основном метаболизируется с участием фермента CYP3A4. Селективный ингибитор CYP3A4, кетоконазол, увеличивает площадь под кривой "концентрация-время" на 107%, а рифампицин ее снижает на 88%.

Несмотря на то, что специфические взаимодействия не изучались, можно предположить, что такие ингибиторы протеаз, как ритонавир и саквинавир, а также

ингибиторы CYP3A4, такие как эритромицин и интраконазол повышают активность тадалафила.

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.

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 препарата СИАЛИС на фоне применения нитратов противопоказано.

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

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 не проявляет клинически значимого взаимодействия с основными классами антигипертензивных средств, включая блокаторы кальциевых каналов (амлодипин), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл), блокаторы бета-адренергических рецепторов (метопролол), альфа-блокаторы, тиазидные диуретики (бендофлюазид) и блокаторы рецепторов ангиотензина II, которые использовались в различных дозах в качестве монотерапии или в комбинациях. Не выявлено различий в нежелательных событиях у пациентов, принимающих Тадалафил в сочетании с антигипертензивными препаратами или без них.

Не выявлено влияния однократного приема тадалафила на концентрацию алкоголя в крови, влияние алкоголя на когнитивную функцию и артериальное давление. Кроме того, не наблюдалось изменений уровня концентраций тадалафила в крови через 3 часа после его приёма в сочетании с алкоголем.

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

Особые указания

Предупреждения

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.

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, гипотония (с АД <90/50 мм рт. ст.) или неконтролируемая артериальная гипертензия
- инсульт, перенесенный в течение последних 6 месяцев

СИАЛИС следует с осторожностью применять у пациентов с предрасположенностью к приапизму (например, при серповидноклеточной анемии, множественной миеломе или лейкемии), или у пациентов с анатомической деформацией полового члена (например, при угловом искривлении, кавернозном фиброзе или болезни Пейрони).

Имеются сообщения о возникновении приапизма при использовании другого ингибитора ФДЭ5 - силденафила, хотя на фоне приема препарата СИАЛИС не сообщалось о случаях приапизма. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости немедленного обращения за медицинской помощью в случае возникновения эрекции, продолжающиеся 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 видами лечения нарушений функции эрекции не изучалось. Поэтому применение подобных комбинаций не рекомендуется.

На фоне лечения Сиалисом у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 31 -50 мл/мин) чаще встречалось такое нежелательное явление, как боли в спине, в сравнении с пациентами со слабо выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 51-80 мл/мин) или здоровыми лицами. У больных с тяжёлым нарушением функции почек (клиренс креатинина 30 мл/мин) Тадалафил не изучался. Препарат СИАЛИС следует назначать с осторожностью пациентам с клиренсом креатинина 50 мл/мин.

Влияние на способность управления автомобилем и работу с механизмами

Специальных предписаний нет.

Применение во время беременности и лактации

Препарат СИАЛИС не предназначен для применения у женщин.

Форма выпуска

Таблетки покрытые пленочной оболочкой 20 мг по 1, 2, 4 или 8 таблеток в упаковке.

Условия хранения

Хранить при температуре ниже 30 градусов С в оригинальной упаковке.

Хранить в местах недоступных для детей.

Срок годности

2 года. Не использовать позже даты, указанной на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

Производитель

Эли Лилли, Великобритания.