

Клинико-фармакологическая группа

Препарат для лечения эректильной дисфункции. Ингибитор ФДЭ-5

Форма выпуска, состав и упаковка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, миндалевидной формы, с обозначением "С 20" на одной стороне.

тадалафил

1 таб.

20 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 245.195 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) - 8.05 мг, кроскармеллоза натрия - 22.4 мг, целлюлоза микрокристаллическая 52.5 мг, магния стеарат - 0.875 мг, натрия лаурилсульфат - 0.98 мг.

Состав пленочной оболочки: Opadry II желтый (лактозы моногидрат, гипромеллоза, титана диоксид, триацетин, краситель железа оксид желтый) - 14 мг.

1 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.

2 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.

2 шт. - блистеры (2) - пачки картонные.

2 шт. - блистеры (4) - пачки картонные.

Фармакологическое действие

Препарат для лечения эректильной дисфункции. Тадалафил является обратимым селективным ингибитором ФДЭ5 циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Когда сексуальное возбуждение вызывает местное высвобождение оксида азота, ингибирование ФДЭ5 тадалафилом приводит 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 при отсутствии сексуального возбуждения.

Исследования *in vitro* показали, что тадалафил является селективным ингибитором ФДЭ5. ФДЭ5 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 ФДЭ5 является более активным, чем на другие ФДЭ. 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, ФДЭ9 и ФДЭ10, 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 повышает возможность проведения полноценного полового акта.

Тадалафил у здоровых лиц не вызывает достоверного изменения систолического и диастолического давления в сравнении с плацебо в положении лежа (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 ЧСС. Тадалафил не вызывает изменений распознавания цветов (голубой/зеленый), что объясняется его низким сродством к ФДЭБ. 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, ЛГ и ФСГ при приеме тадалафила по сравнению с плацебо.

Эффективность и безопасность препарата **Сиалис** (в дозах 2.5 мг и 5 мг) изучалась в ходе клинических исследований. Было отмечено улучшение эрекции у пациентов с эректильной дисфункцией всех степеней тяжести при приеме тадалафила 1 раз/сут. В исследованиях первичной эффективности применения тадалафила в дозе 5 мг 62% и 69% попыток полового акта были успешными по сравнению с 34% и 39% пациентов, принимавших плацебо. Тадалафил в дозе 5 мг значительно улучшал эректильную функцию в течение 24 ч между приемами.

Фармакокинетика

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

Всасывание

После приема препарата внутрь тадалафил быстро всасывается. Средняя C_{\max} в **плазме** достигается в среднем через 2 ч после приема внутрь. Скорость и степень всасывания тадалафила не зависят от приема пищи, поэтому Сиалис можно применять вне зависимости от приема пищи. Время приема (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 AUC увеличивается пропорционально дозе.

Распределение

C_{ss} в плазме достигаются в течение 5 дней при приеме препарата 1 раз/сут. Средний V_d составляет около 63 л, это указывает на то, что тадалафил распределяется в тканях организма.

Связывание с белками плазмы тадалафила в терапевтических концентрациях составляет 94%.

У здоровых лиц менее 0.0005% введенной дозы обнаружено в сперме.

Метаболизм

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

Выведение

У здоровых лиц средний клиренс тадалафила при приеме внутрь составляет 2.5 л/ч, а средний $T_{1/2}$ - 17.5 ч. Тадалафил выводится преимущественно в виде неактивных метаболитов, в основном, с калом (около 61% дозы) и, в меньшей степени, с мочой (около 36% дозы).

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Связывание с белками не изменяется при нарушении функции почек.

Здоровые пациенты пожилого возраста (65 лет и более) имели более низкий клиренс тадалафила при приеме внутрь, что выражалось в увеличении AUC 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.

У пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. В связи с повышенной экспозицией тадалафила (AUC), пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени не рекомендуется применять Сиалис.

Фармакокинетика тадалафила у пациентов со слабой и среднетяжелой печеночной недостаточностью сравнима с таковой у здоровых лиц. В отношении пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью) данных не имеется. При назначении препарата Сиалис пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью необходимо предварительно провести оценку риска и пользы применения препарата.

У пациентов с сахарным диабетом на фоне применения тадалафила AUC была меньше примерно на 19%, чем у здоровых лиц. Это различие не требует подбора дозы.

Дозировка

Препарат принимают внутрь.

Для пациентов с частой сексуальной активностью (более 2 раз в неделю) рекомендованная частота приема - 5 мг 1 раз/сут ежедневно, в одно и то же время, вне зависимости от приема пищи. Суточная доза может быть снижена до 2.5 мг в зависимости от индивидуальной чувствительности.

Для пациентов с нечастой сексуальной активностью (реже 2 раз в неделю) рекомендовано назначение препарата Сиалис в дозе 20 мг, непосредственно перед сексуальной активностью.

Максимальная суточная доза препарата Сиалис составляет 20 мг.

Передозировка

Симптомы: при однократном назначении здоровым лицам тадалафила в дозе до 500 мг и пациентам с эректильной дисфункцией - многократно до 100 мг/сут, нежелательные эффекты были такими же как и при применении препарата в более низких дозах.

Лечение: в случае передозировки необходимо проводить стандартное симптоматическое лечение. При гемодиализе тадалафил практически не выводится.

Лекарственное взаимодействие

Влияние других препаратов на тадалафил

Тадалафил в основном метаболизируется при участии изофермента CYP3A4. При приеме тадалафила в однократной дозе селективный ингибитор изофермента CYP3A4 **кетконазол** в дозе

400 мг/сут увеличивает AUC тадалафила на 312% и C_{max} на 22%; кетоконазол в дозе 200 мг/сут увеличивает AUC тадалафила на 107% и C_{max} на 15% относительно величин AUC и C_{max} только для одного тадалафила.

Ритонавир (200 мг 2 раза/сут), ингибитор изоферментов CYP3A4, 2C9, 2C19 и 2D6, при одновременном применении с тадалафилом в однократной дозе увеличивает AUC тадалафила на 124% без изменения C_{max} .

Несмотря на то, что специфическое взаимодействие не изучено, можно предположить, что другие ингибиторы ВИЧ-протеазы, например, саквинавир, а также ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как **эритромицин** и интраконазол, повышают активность тадалафила.

Селективный индуктор изофермента CYP3A4, рифампицин (600 мг/сут), уменьшает AUC тадалафила при приеме в однократной дозе 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 будет вызывать снижение концентрации тадалафила в плазме.

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

Увеличение pH желудка в результате приема блокаторов гистаминовых H_2 -рецепторов низатидина не оказывало влияния на фармакокинетику 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 и цГМФ. Поэтому применение тадалафила на фоне приема 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 АД.

Дополнительно у пациентов, принимавших несколько гипотензивных средств, у которых артериальная гипертензия плохо контролировалась, наблюдалось несколько большее снижение АД. 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 АД при применении тадалафила лицами, принимавшими селективный альфа_{1A}-адреноблокатор тамсулозин. В исследовании клинической фармакологии у 18 здоровых добровольцев, принимавших тадалафил в однократной дозе, не наблюдалось симптоматической артериальной гипотензии при одновременном введении тамсулозина, альфа_{1A}-адреноблокатора. Одновременное применение тадалафила с доксазозином противопоказано. При применении тадалафила здоровыми добровольцами, принимавшими доксазозин (4-8 мг/сут), 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) прием тадалафила не вызывал статистически значимого снижения средней величины АД. У некоторых пациентов наблюдались постратуральное головокружение и ортостатическая гипотензия. При приеме тадалафила в сочетании с более низкими дозами алкоголя (0.6 г/кг) снижение АД не наблюдалось, а головокружение возникало с такой же частотой как и при приеме одного алкоголя.

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

Беременность и лактация

Сиалис не предназначен для применения у женщин.

Побочные действия

Побочные реакции, связанные с приемом тадалафила, бывают обычно незначительными или средними по степени выраженности, транзиторными и уменьшаются при продолжении применения препарата.

Наиболее часто ($\geq 1\%$, $< 10\%$): головная боль, диспепсия, боль в спине, миалгия, приливы крови к лицу, заложенность носа.

Спонтанные (постмаркетинговые) данные

Частота побочных реакций, встречавшихся чаще, чем в единичных случаях: 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 реакций по имеющимся данным).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто - ощущение сердцебиения¹, тахикардия¹, снижение АД (у пациентов, которые уже принимали гипотензивные средства), повышение АД; редко - инфаркт миокарда¹; неизвестно - нестабильная стенокардия, внезапная сердечная смерть¹.

Со стороны нервной системы: очень часто - головная боль; часто - головокружение; редко - обморок, мигрень, транзиторные ишемические атаки, инсульт.

Со стороны органа зрения: нечасто - нечеткость зрительного восприятия; редко - нарушение полей зрения; неизвестно - неартериальная передняя ишемическая оптическая невропатия зрительного нерва, окклюзия вен сетчатки.

Со стороны дыхательной системы: нечасто - носовое кровотечение.

Со стороны пищеварительной системы: часто - боли в животе; нечасто - гастроэзофагеальный рефлюкс.

Дерматологические реакции: нечасто - сыпь, крапивница, гипергидроз; неизвестно - синдром Стивенса-Джонсона и эксфолиативный дерматит.

Со стороны репродуктивной системы: редко - длительная эрекция; неизвестно - приапизм.

Со стороны иммунной системы: нечасто - реакции гиперчувствительности.

Общие нарушения: нечасто - боль в груди;¹ редко - отек лица.

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.

Условия и сроки хранения

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C. Срок годности - 3 года.

Показания

— эректильная дисфункция.

Противопоказания

- применение во время лечения препаратами, содержащими любые органические нитраты;
- 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 невротии зрительного нерва (вне зависимости от связи с приемом ингибиторов ФДЭ5);
- одновременный прием доксазозина, а также лекарственных средств для лечения эректильной дисфункции;
- частое (более 2 раз в неделю) применение у пациентов с хронической почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин);
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- применение у детей и подростков до 18 лет;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

С *осторожностью* следует применять у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью), т.к. данных о применении препарата у этой категории пациентов не имеется; у пациентов, принимающих альфа-адреноблокаторы, поскольку одновременное применение может привести к симптоматической артериальной гипотензии; у пациентов с предрасположенностью к приапизму (при серповидно-клеточной анемии, множественной миеломе или лейкомии) или у пациентов с анатомической деформацией полового члена (угловое искривление, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони); одновременно с

мощными ингибиторами изофермента СYP3A4 (ритонавир, саквинавир, кетоконазол, итраконазол, эритромицин), с гипотензивными средствами.

Особые указания

Диагностика эректильной дисфункции включает выявление потенциальной основной причины, соответствующее медицинское обследование и определение тактики лечения.

Сексуальная активность имеет потенциальный риск для пациентов с сердечно сосудистыми заболеваниями. Поэтому лечение эректильной дисфункции, в т.ч. препаратом Сиалис, не следует проводить у мужчин с такими заболеваниями сердца, при которых сексуальная активность не рекомендована.

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

Безопасность и эффективность комбинации препарата Сиалис с другими видами лечения нарушений не изучались. Поэтому применение подобных комбинаций не рекомендуется.

Тадалафил (как и другие ингибиторы ФДЭ5) обладает системными сосудорасширяющими свойствами, что может приводить к транзиторному снижению АД. Перед назначением препарата Сиалис врачи должны тщательно рассмотреть вопрос, не будут ли пациенты с сердечно-сосудистым заболеванием подвергаться нежелательному воздействию за счет таких сосудорасширяющих эффектов.

Неартериальная передняя ишемическая оптическая невропатия (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.

Эффективность препарата Сиалис у пациентов, перенесших хирургическую операцию на органах малого таза или радикальную нейросберегающую простатэктомию, неизвестна

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

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.

При нарушениях функции почек

Противопоказано частое (более 2 раз в неделю) применение у пациентов с хронической почечной недостаточностью (КК менее 30 мл/мин).

При нарушениях функции печени

С *осторожностью* следует применять у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью), т.к. данных о применении препарата у этой категории пациентов не имеется.

Применение в детском возрасте

Противопоказан в детском и подростковом возрасте до 18 лет.