

# СИАЛИС ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

## 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.

	<b>1 таб.</b>
Тадалафил	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 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, 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 ФДЭ5, 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 кетоконазол 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 рН желудка в результате приема блокаторов гистаминовых H<sub>2</sub>-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<sub>1A</sub>-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<sub>1A</sub>-адреноблокатора. Одновременное применение тадалафила с доксазозином противопоказано. При применении тадалафила здоровыми добровольцами, принимавшими доксазозин (4-8 мг/сут), альфа<sub>1</sub>-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 постуральное 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 сердцебиения<sup>1</sup>, тахикардия<sup>1</sup>, снижение АД (у пациентов, которые уже принимали гипотензивные средства), повышение АД; редко - инфаркт миокарда<sup>1</sup>; неизвестно - нестабильная стенокардия, внезапная сердечная смерть<sup>1</sup>.

*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;<sup>1</sup> редко - отек лица.

<sup>1</sup> 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 невропатии 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 лейкемии) или у пациентов с анатомической деформацией полового члена (угловое искривление, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони); одновременно с мощными ингибиторами изофермента СУР3А4 (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.

## **Условия отпуска из аптек**

Препарат отпускается по рецепту.