

## **Состав**

*действующее вещество:* тадалафил;

1 таблетка содержит 20 мг тадалафила;

*вспомогательные вещества:* лактоза, гидроксипропилнелиолоза, натрия кроскармеллоза, натрия лаурилсульфат, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат; оболочка таблетки: смесь красителей желтая 32K12884 (лактоза, гипромеллоза НРМС 2910, титана диоксид (Е 171), триацетин, железа оксид желтый (Е172 )) тальк.

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета и миндалевидной формы, с тиснением «С20».

## **Фармакотерапевтическая группа**

Средства для лечения нарушений эрекции. Тадалафил. Код АТХ G04B E08.

## **Фармакодинамика**

### Механизм действия

Тадалафил является селективным обратимым ингибитором циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) - специфической фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ-5). Когда сексуальная стимуляция вызывает локальное высвобождение оксида азота, ингибирование ФДЭ 5 тадалафилом производит повышенные уровни цГМФ в пещеристых теле. Это приводит к релаксации гладких мышц и приливу крови к тканям полового члена, в результате чего происходит эрекция. Тадалафил бездействует без сексуальной стимуляции.

Эффект ингибирования концентрации цГМФ в пещеристых теле также наблюдается в гладких мышцах простаты, мочевом пузыре и их сосудах, переносящих кровь в вышеуказанные органы. Сосудистая релаксация, которая при этом возникает, приводит к повышению перфузии крови и может быть причиной уменьшения симптомов доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Эти сосудистые эффекты могут быть дополнены ингибированием активности афферентных нервов мочевого пузыря и релаксацией гладких мышц простаты и мочевого пузыря.

## Фармакодинамические эффекты

Исследования in vitro показали, что тадалафил является селективным ингибитором ФДЭ 5. ФДЭ 5 - фермент, который был найден в гладких мышцах пещеристого тела, сосудистых и висцеральных гладких мышцах, скелетных мышцах, тромбоцитах, почках, легких и мозжечке. Влияние тадалафила на ФДЭ5 сильнее, чем на другие фосфодиэстеразы. Действие тадалафила на ФДЭ5 в 10 000 раз превышает его влияние на ферменты ФДЭ 1, ФДЭ 2 ФДЭ 4 и ФДЭ 7. что наличествуют в сердце, мозге, сосудах, печени, лейкоцитах, скелетных мышцах и других органах. Тадалафил в 10000 раз мощнее относительно ФДЭ 5 по сравнению с ФДЭ 3. что с ферментом, имеющимся в сердце и кровеносных сосудах. Эта селективность в отношении ФДЭ5 по сравнению с ФДЭ 3 года важно / о том, что ФДЭ 3 является ферментом, который играет определенную роль в сокращении сердечной мышцы. Кроме того, тадалафил примерно в 700 раз мощнее относительно ФДЭ 5 по сравнению с ФДЭ 6, что является ферментом, имеющимся в сетчатке и ответственным за фототрансдукцию. Тадалафил также в 10 000 раз мощнее относительно ФДЭ 5 по сравнению с ФДЭ 7. ФДЭ 8. ФДЭ 9 и ФДЭ 10.

## Клиническая эффективность и безопасность

Три клинические исследования были проведены с участием 1504 пациентов с целью выявления периода начала эффекта тадалафила, который продемонстрировал статистически значимое улучшение эректильной функции, а также действенность в течение 36 часов и выявления эффекта уже через 16 минут после приема плацебо.

У здоровых добровольцев тадалафил не проявляет существенной разницы по сравнению с плацебо по показателям систолического и диастолического артериального давления в положении лежа (среднее максимальное снижение 1,6 / 0,8 мм рт. ст. соответственно), систолического и диастолического артериального давления в положении стоя (среднее максимальное снижение 0,2 / 4.6 мм рт. ст. соответственно) и существенного изменения частоты сердечных сокращений.

В ходе исследования влияния тадалафила на зрение с использованием теста оценки цветового восприятия Farnsworth-Munsell 100 Hue было установлено, что тадалафил не ухудшает распознавания цветов (синий / зеленый). Полученные данные клинического исследования подтверждают низким сродством тадалафила по ФДЭ 6 сравнению с ФДЭ 5. В ходе клинических исследований редко (<0.1%) сообщалось об изменениях в распознавании цветов.

Было проведено три клинических исследования с участием мужчин для оценки потенциального влияния на сперматогенез Сиалиса® в дозе 10 мг (одно исследование продолжительностью 6 месяцев) и в дозе 20 мг (одно исследование продолжительностью 6 месяцев и один - продолжительностью 9 месяцев) при частоте приема 1 раз / сут. В ходе двух из трех исследований наблюдалось клинически незначительное снижение количества и концентрации спермы, ассоциированное с приемом тадалафила. Эти эффекты ни были связаны с изменениями других характеристик, таких как подвижность сперматозоидов, морфология и уровень фолликулостимулирующего гормона в крови.

Тадалафил в дозах от 2 мг до 100 мг оценивалась в ходе 16 клинических исследований с участием 3250 пациентов, которые включали пациентов с эректильной дисфункцией различной тяжести (умеренная, средней тяжести, значительная), различной этиологии, пациентов разного возраста (от 21 до 86 лет) и различных этнических групп. У большинства пациентов эректильная дисфункция наблюдалась в течение не менее одного года. В ходе первичных исследований эффективности коэффициент улучшения состояния составлял 81% в группе Сиалиса® по сравнению с 35% в группе плацебо. Кроме того, у пациентов с эректильной дисфункцией различной степени тяжести сообщалось о улучшении состояния во время приема Сиалиса® (коэффициент успешных попыток составил 86%, 83% и 72% у пациентов с эректильной дисфункцией умеренной, средней и значительной тяжести соответственно по сравнению с 45%, 42% и 19% в группе плацебо).

В ходе исследования продолжительностью 12 недель с участием 186 пациентов (142 пациента получали тадалафил, 44 пациента - плацебо) с вторичной эректильной дисфункцией относительно повреждения спинного мозга тадалафил проявлял значительное улучшение эректильной функции, а в среднем коэффициент успешных попыток при приеме Сиалису® в дозе 10 мг или 20 мг (подбор дозы, применение при необходимости) составлял 48% в группе Сиалиса® по сравнению с 17% в группе плацебо.

## Дети

Было проведено одно исследование по участию детей с мышечной дистрофией Дюшена (МДД), в котором подтвержденных доказательств эффективности не было продемонстрировано. Это исследование эффективности тадалафила было рандомизированное, двойным слепым плацебо-контролируемым, в трех параллельных группах с участием 331 ребенка мужского пола в возрасте от 7 до 14 лет с МДД, одновременно получали терапию кортикостероидами. Исследование включало 48-недельный двойной слепой период, во время которого пациенты были разделены на группы приема тадалафила 0,3 мг / кг,

тадалафила 0,6 мг / кг или плацебо ежедневно. Тадалафил не продемонстрировал эффективность в первичной конечной точке относительно замедления снижения скорости ходьбы, измеренной по изменению дистанции в тесте с 6-минутной ходьбой (ТСХ). Змиига среднего значения дистанции в ТСХ, рассчитанного по методу наименьших квадратов, / На 48 неделе составила 51.0 м в группе плацебо по сравнению с 64.7 м в группе тадалафила 0,3 \* лг / кг (p-0.307) и 59,1 м в группе тадалафила 0,6 мг / кг (p = 0,538). Подтвержденную эффективность также не было обнаружено и при повторных анализов результатов данного исследования. Общие результаты по безопасности, полученные в этом исследовании, в целом соответствовали известному профилю безопасности тадалафила и нежелательным явлениям, ожидаемым в педиатрической МДД при лечении кортикостероидами.

## **Фармакокинетика**

*Всасывания.* Тадалафил хорошо всасывается после приема внутрь. Максимальная концентрация в плазме (C max ) достигается в среднем через 2 часа после приема.

Биодоступность тадалафила после приема внутрь НЕ устанавливалась.

Скорость и степень всасывания тадалафила не зависящие от приема пищи, таким образом, Сиалис можно принимать с пищей или без нее. Время введения дозы (утро или вечер) не имел клинически значимого влияния на скорость и степень всасывания.

*Распределение.* Средний объем распределения составляет примерно 63 л, указывая на то, что Сиалис распределяется в ткани. При терапевтических концентрациях 94% тадалафила в плазме связано с белками. На связывание с белками не влияет нарушение функции почек.

Меньше 0,0005% введенной дозы было обнаружено в сперме у здоровых добровольцев.

*Метаболизм.* Тадалафил преимущественно метаболизируется изоформой 3A4 цитохрома P450 (CYP). Основным циркулирующим метаболитом является мстилкатехолглюкуронид, активность которого в отношении ФДЭ-5 в 13 000 раз меньше, чем активность тадалафила. Таким образом, ожидается, что метаболит будет проявлять клинической активности в концентрациях, которые наблюдаются.

*Вывод.* Клиренс перорального тадалафила составляет 2,5 л / час, а средний период напиввведения - 17,5 часа у здоровых добровольцев. Тадалафил

выводится преимущественно в виде неактивных метаболитов, в большей степени с калом (примерно 61% дозы) и в меньшей - с мочой (около 36% дозы).

*Линейность / нелинейность фармакокинетики.* Фармакокинетика тадалафила у здоровых добровольцев линейно пропорциональна времени и дозы. В диапазоне доз от 2,5 мг до 20 мг экспозиция (AUC) повышается пропорционально дозе. Постоянная концентрация в плазме крови достигается в течение 5 дней при ежедневном приеме один раз в день.

Фармакокинетика препарата одинакова у пациентов с эректильной дисфункцией и у пациентов без нее.

#### Отдельные группы пациентов

*Лица пожилого возраста.* Здоровые добровольцы пожилого возраста (65 лет и старше) имели низкие значения клиренса тадалафила при приеме внутрь, что приводило к повышению на 25% экспозиции (AUC) по сравнению со здоровыми добровольцами в возрасте 19-45 лет. Этот возрастной эффект не является клинически значимым и не требует коррекции дозы.

*Почечная недостаточность.* В ходе исследований по клинической фармакологии с применением разовой дозы тадалафила (5-20 мг) экспозиция тадалафила (AUC) практически удвоилось у пациентов со слабой (клиренс креатинина от 51 до 80 мл / мин) или умеренной (клиренс креатинина от 31 до 50 мл / мин) почечной недостаточностью, а также у пациентов с терминальной стадией почечной болезни на диализе. У пациентов, находившихся на гемодиализе, максимальная концентрация в плазме (C<sub>max</sub>) была на 41% выше, чем у здоровых добровольцев. Влиянием гемодиализа на вывод тадалафила можно пренебречь.

*Печеночная недостаточность.* Экспозиция тадалафила (AUC) у пациентов со слабой и умеренной печеночной недостаточностью (классы А и В по шкале Чайлд - Пью) сопоставимо с экспозицией у здоровых добровольцев при назначении дозы 10 мг. Данные по безопасности назначения Сиалис® пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд - Пью) ограничены. При назначении Сиалиса врач должен внимательно оценить индивидуальные предпочтения / риски. Нет данных относительно применения в дозе выше 10 мг пациентам с печеночной недостаточностью.

*Пациенты с сахарным диабетом.* Экспозиция тадалафила (AUC) у больных сахарным диабетом была примерно на 19% ниже, чем у здоровых добровольцев. Эта разница в экспозиции не требует коррекции дозы.

## **Показання**

Лечение эректильной дисфункции у взрослых мужчин.

Препарат эффективен при наличии сексуальной стимуляции.

Сиалис не показан для применения женщинам.

## **Противопоказання**

Підвищена чутливість до тадалафілу або до будь-якого іншого компонента препарату.

У ході клінічних досліджень тадалафіл виявив властивість посилювати гіпотензивний ефект нітратів. Вважається, що це є наслідком поєднаного впливу нітратів та тадалафілу на шлях оксиду азоту/цГМФ. Таким чином, тадалафіл протипоказаний пацієнтам, які застосовують органічні нітрати у будь-якій лікарській формі.

Сіаліс® не слід застосовувати чоловікам із серцевими захворюваннями, для яких сексуальна активність є небажаною. Лікарі повинні зважати на потенційний серцевий ризик, асоційований з сексуальною активністю, у пацієнтів із уже наявними серцево-судинними захворюваннями. Нижчезазначені групи пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями не були включені у клінічні дослідження, тому застосування тадалафілу для них протипоказане:

- пацієнти з інфарктом міокарда протягом останніх 90 днів;
- пацієнти з нестабільною стенокардією або стенокардією, що виникає під час статевих актів;
- пацієнти із серцевою недостатністю, що відповідає класу 2 або вище за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця, протягом останніх 6 місяців;
- пацієнти з контрольованими аритміями, артеріальною гіпотензією (<90/50 мм рт.ст.) чи неконтрольованою гіпертензією;
- пацієнти після інсульту, що стався протягом останніх 6 місяців.

Сіаліс® протипоказаний пацієнтам із втратою зору одного ока в результаті неартеріальної передньої ішемічної оптичної нейропатії (НАПІОН) залежно від того, було це пов'язано із попереднім впливом інгібіторів ФДЕ 5, чи ні.

Супутне застосування інгібіторів ФДЕ 5, в тому числі тадалафілу, зі стимуляторами гуанілат циклази, такими як ріоцигуат, протипоказано, оскільки потенційно це може призвести до симптоматичної гіпотензії.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії

Дослідження щодо взаємодій було проведено для дозувань 10 мг та 20 мг, дані надано нижче. Клінічно значуща взаємодія при застосуванні вищих доз не може бути виключена, якщо така спостерігалася при застосуванні Сіалісу® в нижчих дозах (10 мг).

#### Вплив інших лікарських засобів на тадалафіл

##### *Інгібітори цитохрому CYP450*

Тадалафіл метаболізується переважно CYP3A4. Селективний інгібітор CYP3A4 кетоназол (200 мг щоденно) збільшує експозицію (AUC) тадалафілу (10 мг) у 2 рази та C<sub>max</sub> на 15 % щодо значень AUC і C<sub>max</sub> одного тадалафілу. Кетоназол (400 мг на день) експозицію (AUC) тадалафілу (20 мг) у 4 рази та C<sub>max</sub> на 22 % . Ритонавір, інгібітор протеаз (200 мг двічі на день), що інгібує CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 та CYP2D6, збільшує експозицію (AUC) тадалафілу (20 мг) у 2 рази, не змінюючи C<sub>max</sub>. Хоча специфічні взаємодії не були досліджені, інші інгібітори протеази, такі як саквінавір та інші інгібітори CYP3A4, такі як еритроміцин, кларитроміцин, ітраконазол та грейпфрутовий сік, слід призначати з обережністю, оскільки очікується, що при сумісному застосуванні вони підвищуватимуть концентрацію тадалафілу в плазмі. Як наслідок може підвищуватись частота виникнення побічних реакцій.

##### *Транспортери*

Вплив транспортерів, наприклад р-глікопротеїнів, на розподіл тадалафілу невідомий. Таким чином, існує імовірність лікарської взаємодії, опосередкованої інгібуванням транспортерів.

##### *Індуктори цитохрому CYP450*

Індуктор CYP3A4 рифампіцин знижує величину AUC тадалафілу на 88 % порівняно зі значенням AUC одного лише тадалафілу (10 мг). Можна припустити, що таке зниження концентрації призведе до зниження ефективності тадалафілу. Супутнє застосування інших індукторів CYP3A4, таких як фенобарбітал, фенітоїн та карбамазепін, також може знижувати концентрацію тадалафілу в плазмі.

##### *Вплив тадалафілу на інші лікарські препарати*

Нітрати. У ході клінічних досліджень тадалафіл (5 мг, 10 мг, 20 мг) виявляв властивість посилювати гіпотензивні ефекти нітратів. Таким чином, застосування Сіалісу® пацієнтами, які отримують лікування органічними нітратами у будь-якій формі, протипоказано. Якщо для пацієнта, якому призначено Сіаліс® у будь-якій дозі (2.5-20 мг), застосування нітратів є медичною необхідністю при

загрозливому для життя стані, то перед застосування препаратів нітратів має минути не менше ніж 48 годин після останнього прийому Сіалісу. У такому випадку застосування нітратів повинно відбуватися під медичним наглядом із належним моніторингом гемодинамічних показників.

#### *Антигіпертензивні препарати (в тому числі блокатори кальцієвих каналів)*

Під час сумісного призначення тадалафілу (у дозуванні 5 мг один раз на добу або у вигляді разової дози 20 мг) із блокатором  $\alpha$ -адренорецепторів доксазозином (4-8 мг на день) спостерігалось значне посилення гіпотензивного ефекту останнього. Цей ефект триває до 12 годин і може проявлятися окремими симптомами, в тому числі у вигляді запаморочення. Така комбінація препаратів не рекомендується для застосування.

У ході досліджень взаємодії за участю обмеженої кількості здорових добровольців не повідомлялося про вищевказані ефекти при сумісному застосуванні із алфузозном або тамсулозином. Слід з обережністю призначати тадалафіл пацієнтам, які отримують лікування блокаторами  $\alpha$ -адренорецепторів, особливо особам літнього віку. Лікування слід розпочинати з мінімального дозування та поступово збільшувати дозу.

У ході досліджень клінічної фармакодинаміки вивчався потенціал тадалафілу посилювати гіпотензивні ефекти основних антигіпертензивних препаратів. Досліджувались основні класи препаратів: блокатори кальцієвих каналів (амлодипін), інгібітори АПФ (еналаприл), блокатори  $\beta$ -адренорецепторів (метопролол), тіазидні діуретики (бендрофлуазид) та блокатори рецепторів ангіотензину 11 (самостійно та в комбінації з тіазидними діуретиками. блокаторами кальцієвих каналів, блокаторами  $\beta$ -адренорецепторів та/або блокаторами  $\alpha$ -адренорецепторів). Тадалафіл (у дозі 10 мг, крім досліджень взаємодії з блокаторами рецепторів ангіотензину II та амлодипіном, де вивчався ефект дози 20 мг) не виявляв значущої взаємодії із вищезазначеними класами лікарських засобів. У ході іншого дослідження клінічної фармакології вивчалось супутнє застосування тадалафілу (в дозі 20 мг) з декількома гіпотензивними препаратами (до чотирьох). У пацієнтів, які приймали декілька антигіпертензивних засобів, зміни артеріального тиску залежали від рівня контролю артеріального тиску. Таким чином, у пацієнтів з добре контрольованою гіпертензією зниження тиску було незначним та відповідало такому у здорових добровольців. У пацієнтів з важкоконтрольованою артеріальною гіпертензією спостерігалось більше зниження артеріального тиску, хоча у більшості хворих зниження тиску не супроводжувалось гіпотензивними симптомами. У пацієнтів, які отримують супутню терапію антигіпертензивними лікарськими засобами, застосування тадалафілу в дозі 20 мг може призводити до зниження



артеріального тиску, яке (крім випадку супутнього застосування із блокаторами  $\alpha$ -адренорецепторів) є незначним та клінічно незначущим. Аналіз даних третьої фази клінічного дослідження не вияв різниці у побічних реакціях, що виникали у пацієнтів, які отримували лікування тадалафілом із супутнім застосуванням антигіпертензивних засобів та лікування тільки тадалафілом. Незважаючи на це, необхідно надавати відповідні рекомендації щодо можливого зниження артеріального тиску пацієнтам, які лікуються гіпотензивними лікарськими засобами та Сіалісом®.

### *Ріоцигуат*

У ході доклінічних досліджень був виявлений адитивний гіпотензивний ефект при супутньому прийомі інгібіторів ФДЕ 5 з ріоцигуатом. У ході клінічних досліджень було виявлено, що ріоцигуат посилює гіпотензивну дію інгібіторів ФДЕ 5. Не було доказів сприятливого клінічного ефекту цієї комбінації у досліджуваній популяції. Супутнє застосування ріоцигуату з інгібіторами ФДЕ 5, в тому числі тадалафілом, протипоказано.

### *Інгібітори 5- $\alpha$ -редуктази*

У ході клінічного дослідження, в якому порівнювалося сумісне застосування тадалафілу у дозі 5 мг та фінастериду у дозі 5 мг із прийомом плацебо та фінастериду у дозі 5 мг для усунення симптомів доброякісної гіперплазії передміхурової залози, не було виявлено жодних нових побічних реакцій. Проте оскільки власне дослідження взаємодії лікарських засобів з метою оцінки ефектів тадалафілу та інгібіторів 5- $\alpha$ -редуктази не проводилося, слід з обережністю призначати тадалафіл пацієнтам, які отримують лікування інгібіторами 5- $\alpha$ -редуктази.

### *CYP1A2 субстрати (наприклад теофілін)*

У ході дослідження клінічної фармакології при прийомі тадалафілу (в дозі 10 мг) з теофіліном (неселективним інгібітором фосфодіестерази) не спостерігалось ніякої фармакокінетичної взаємодії. Єдиним фармакодинамічним ефектом було незначне підвищення серцевого ритму. Необхідно враховувати можливість виникнення цього ефекту при сумісному застосуванні тадалафілу та теофіліну, незважаючи на те, що він не має клінічної значущості.

### *Етинілестрадіол та тербуталін*

Тадалафіл підвищував біодоступність пероральних лікарських форм з етинілестрадіолом. Таке збільшення біодоступності можна очікувати при сумісному застосуванні з тербуталіном, хоча клінічні наслідки цієї комбінації невідомі.

## *Алкоголь*

Алкоголь (середня максимальна концентрація 0,08 %) не впливав на супутнє застосування тадалафілу (в дозі 10 або 20 мг). Також не спостерігалось змін концентрації тадалафілу протягом наступних трьох годин після одночасного прийому алкоголю з тадалафілом. Алкоголь застосовували таким чином, щоб досягти максимального рівня абсорбції алкоголю (швидкий прийом без прийому їжі протягом 2 годин після застосування). Прийом тадалафілу (в дозі 20 мг) не призводив до статистично значущого зниження артеріального тиску на тлі прийому алкоголю (0,7 г/кг), проте у деяких пацієнтів спостерігалось постуральне запаморочення і ортостатична гіпотензія. Прийом тадалафілу на тлі нижчих доз алкоголю (0,6 г/кг) не спричиняв артеріальної гіпотензії, а запаморочення спостерігалось з тією ж частотою, що й при прийомі одного алкоголю. Вплив алкоголю на пізнавальні функції не посилювався при супутньому застосуванні тадалафілу (в дозі 10 мг).

## *Лікарські засоби, що метаболізуються за участю цитохрому P-150*

Не очікується, що тадалафіл спричинятиме клінічно значуще інгібування чи індукування кліренсу лікарських засобів, що метаболізуються ізоформами CYP450. У ході клінічних досліджень було доведено, що тадалафіл не інгібує і не індукує ізоформи CYP450, у т. ч. CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 та CYP2C19.

## *CYP2C9 субстрати (наприклад R-варфарин)*

Тадалафіл (у дозі 10 мг та 20 мг) не виявляв клінічно значущого впливу на експозицію (AUC) S-варфарину чи R-варфарину (CYP2C9-субстрати), а також не впливав на протромбіновий час, індукований варфарином.

## *Аспірин*

Тадалафіл (у дозі 10 мг та 20 мг) не потенціював збільшення часу кровотечі, спричиненої ацетилсаліциловою кислотою.

## *Протидіабетичні лікарські засоби*

Специфічні дослідження взаємодії тадалафілу із протидіабетичними лікарськими засобами не проводились.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Исследования по взаимодействиям было проведено для дозировок 10 мг и 20 мг, данные предоставлены ниже. Клинически значимое взаимодействие при применении высоких доз не может быть исключено, если такая наблюдалась при применении Сиалиса® в низких дозах (10 мг).

### Влияние других лекарственных средств на тадалафил

#### *Ингибиторы цитохрома CYP450*

Тадалафил метаболизируется CYP3A4. Селективный ингибитор CYP3A4 кетоназол (200 мг ежедневно) увеличивает экспозицию (AUC) тадалафила (10 мг) в 2 раза и C<sub>max</sub> на 15% относительно значений AUC и C<sub>max</sub> одного тадалафила. Кетоназол (400 мг в день) экспозицию (AUC) тадалафила (20 мг) в 4 раза и C<sub>max</sub> на 22%. Ритонавир, ингибитор протеаз (200 мг дважды в день), который ингибирует CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6, увеличивает экспозицию (AUC) тадалафила (20 мг) в 2 раза, не меняя C<sub>max</sub>. Хотя специфические взаимодействия были исследованы, другие ингибиторы протеазы, такие как саквинавир и другие ингибиторы CYP3A4, такие как эритромицин, кларитромицин, итраконазол и грейпфрутовый сок, следует назначать с осторожностью, поскольку ожидается, что при совместном применении они будут повышать концентрацию тадалафила в плазме. В результате может повышаться частота возникновения побочных реакций.

#### *Транспортеры*

Влияние транспортеров, например р-гликопротеина, на распределение тадалафила неизвестно. Таким образом, существует вероятность лекарственного взаимодействия, опосредованной ингибированием транспортеров.

#### *Индукторы цитохрома CYP450*

Индуктор CYP3A4 рифампицин снижает величину AUC тадалафила на 88% по сравнению со значением AUC одного лишь тадалафила (10 мг). Можно предположить, что такое снижение концентрации приведет к снижению эффективности тадалафила. Одновременное применение других индукторов CYP3A4, таких как фенobarбитал, фенитоин и карбамазепин, также может снижать концентрацию тадалафила в плазме.

#### *Влияние тадалафила на другие лекарственные препараты*

Нитраты. В ходе клинических исследований тадалафил (5 мг, 10 мг, 20 мг) проявлял свойство усиливать гипотензивные эффекты нитратов. Таким образом, применение Сиалиса® пациентами, получающими лечение органическими нитратами в любой форме противопоказано. Если для пациента, которому

суждено Сиалис в любой дозе (2.5-20 мг), применение нитратов медицинской необходимостью при угрожающем жизни состоянии, то перед применения препаратов нитратов должно пройти не менее 48 часов после последнего приема Сиалиса. В таком случае применения нитратов должно происходить под контролем с надлежащим мониторингом гемодинамических показателей.

#### *Антигипертензивные препараты (в том числе блокаторы кальциевых каналов)*

Во время совместного назначения тадалафила (в дозировке 5 мг один раз в сутки или в виде разовой дозы 20 мг) с блокатором  $\alpha$ -адренорецепторов доксазозином (4-8 мг в день) наблюдалось значительное усиление гипотензивного эффекта последнего. Этот эффект длится до 12 часов и может проявляться отдельными симптомами, в том числе в виде головокружения. Такая комбинация препаратов не рекомендуется для применения.

В ходе исследований взаимодействия с участием ограниченного числа здоровых добровольцев не сообщается о вышеуказанных эффекты при совместном применении с алфузозином или тамсулозином. Следует с осторожностью назначать Сиалис пациентам, которые получают лечение блокаторами  $\alpha$ -адренорецепторов, особенно лицам пожилого возраста. Лечение следует начинать с минимального дозирования и постепенно увеличивать дозу.

В ходе исследований клинической фармакодинамики изучался потенциал тадалафила усиливать гипотензивные эффекты основных антигипертензивных препаратов. Исследовались основные классы препаратов: блокаторы кальциевых каналов (амлодипин), ингибиторы АПФ (эналаприл), блокаторы Р-адренорецепторов (метопролол), тиазидные диуретики (бендрофлуазид) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (самостоятельно и в комбинации с тиазидными диуретиками. Блокаторами кальциевых каналов, блокаторами Р-адренорецепторов и / или блокаторами  $\alpha$ -адренорецепторов). Тадалафил (в дозе 10 мг, кроме исследований взаимодействия с блокаторами рецепторов ангиотензина II и амлодипином, где изучался эффект дозы 20 мг) не проявлял значимого взаимодействия с вышеуказанными классами лекарственных средств. В ходе другого исследования клинической фармакологии изучалось одновременное применение тадалафила (в дозе 20 мг) с несколькими гипотензивными препаратами (до четырех). У пациентов, принимавших несколько антигипертензивных средств, изменения артериального давления зависели от уровня контроля артериального давления. Таким образом, у пациентов с хорошо контролируемой гипертензией снижение давления было незначительным и соответствовало таковому у здоровых добровольцев. У пациентов с трудноконтролируемых артериальной гипертензией наблюдалось большее снижение артериального давления, хотя у большинства больных

снижение давления не сопровождалось гипотензивными симптомами. У пациентов, получающих терапию антигипертензивными лекарственными средствами, применение тадалафила в дозе 20 мг может приводить к снижению артериального давления, которое (кроме случая одновременного применения с блокаторами  $\alpha$ -адренорецепторов) является незначительным и клинически незначимым. Анализ данных третьей фазы клинического исследования не выявил разницы в побочных реакциях, которые возникали у пациентов, получавших лечение тадалафилом с сопутствующим применением антигипертензивных средств и лечения только тадалафилом. Несмотря на это, необходимо предоставлять соответствующие рекомендации относительно возможного снижения артериального давления пациентам, которые лечатся гипотензивными лекарственными средствами и Сиалисом®.

### *Риоцигуат*

В ходе доклинических исследований был обнаружен аддитивный гипотензивный эффект при одновременном приеме ингибиторов ФДЭ-5 с риоцигуатом. В ходе клинических исследований было обнаружено, что риоцигуат усиливает гипотензивное действие ингибиторов ФДЭ-5. Не было доказательств благоприятного клинического эффекта этой комбинации в исследуемой популяции. Одновременное применение риоцигуата с ингибиторами ФДЭ-5, в том числе тадалафилом, противопоказано.

### *Ингибиторы пятый-редуктазы*

В ходе клинического исследования, в котором сравнивалось совместное применение тадалафила в дозе 5 мг и финастерида в дозе 5 мг с приемом плацебо и финастерида в дозе 5 мг для устранения симптомов доброкачественной гиперплазии предстательной железы, не было обнаружено никаких новых побочных реакций. Однако поскольку собственное исследование взаимодействия лекарственных средств с целью оценки эффектов тадалафила и ингибиторов пятый-редуктазы не проводилось, следует с осторожностью назначать Сиалис пациентам, которые получают лечение ингибиторами пятый-редуктазы.

### *CYP1A2 субстраты (например, теофиллин)*

В ходе исследования клинической фармакологии при приеме тадалафила (в дозе 10 мг) с теофиллином (неселективным ингибитором фосфодиэстеразы) не наблюдалось никакой фармакокинетического взаимодействия. Единственным фармакодинамическим эффектом было незначительное повышение сердечного ритма. Необходимо учитывать возможность возникновения этого эффекта при совместном применении тадалафила и теофиллина, несмотря на то, что он не

клинической значимости.

### *Этинилэстрадиол и тербуталин*

Тадалафил повышал биодоступность пероральных лекарственных форм с этинилэстрадиола. Такое увеличение биодоступности можно ожидать при совместном применении с тербуталином, хотя клинические последствия этой комбинации неизвестны.

### *Алкоголь*

Алкоголь (средняя максимальная концентрация 0,08%) не влиял на одновременное применение тадалафила (в дозе 10 или 20 мг). Также не наблюдалось изменений концентрации тадалафила в течение следующих трех часов после одновременного приема алкоголя с тадалафилом. Алкоголь применяли таким образом, чтобы достичь максимального уровня абсорбции алкоголя (быстрый прием без еды в течение 2 часов после применения). Прием тадалафила (в дозе 20 мг) не приводил бы к статистически значимому снижению артериального давления на фоне приема алкоголя (0,7 г / кг), однако у некоторых пациентов наблюдалось постуральное головокружение и ортостатическая гипотензия. Прием тадалафила на фоне более низких доз алкоголя (0,6 г / кг) не вызывало артериальной гипотензии, а головокружение наблюдалось с той же частотой, что и при приеме одного алкоголя.

### *Лекарственные средства, метабол изучаться с участием цитохрома P-150*

Не ожидается, что тадалафил вызовет клинически значимое ингибирование или индуцирование клиренса лекарственных средств, которые метаболизируются изоформами CYP450. В ходе клинических исследований было доказано, что тадалафил не ингибируется и не индуцирует изоформы CYP450, в т. ч. CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 и CYP2C19.

### *CYP2C9 субстраты (например R-варфарин)*

Тадалафил (в дозе 10 мг и 20 мг) не проявлял клинически значимого влияния на экспозицию (AUC) S-варфарина или R-варфарина (CYP2C9-субстраты), а также не влиял на протромбиновое время, индуцированный варфарином.

### *Аспирин*

Тадалафил (в дозе 10 мг и 20 мг) не потенцировал увеличение времени кровотечения, вызванного ацетилсалициловой кислотой.

### *Противодиабетични лекарственные средства*

Специфические исследования взаимодействия тадалафила с гипогликемическими лекарственными средствами не проводились.

## **Особенности применения**

Перед началом лечения Сиалис.

Перед применением препарата врачу следует определить первопричины эректильной дисфункции и назначить соответствующий курс лечения.

Перед началом любого лечения эректильной дисфункции врачи должны учитывать состояние сердечно-сосудистой системы пациентов, поскольку существует определенная степень сердечного риска, ассоциированный с сексуальной активностью. Тадалафил проявляет сосудорасширяющий эффект, что может приводить к незначительному и транзиторному снижению артериального давления и потенцирование гипотензивного эффекта нитратов.

Неизвестно, является эффективным Сиалис для пациентов, перенесших операцию на тазовых костях или радикальной простатэктомии без сохранения нервов.

### *Сердечно-сосудистая система*

С постмаркетинговых источников и / или в ходе клинических исследований сообщалось о серьезных явлениях со стороны сердечно-сосудистой системы, в том числе об инфаркте миокарда, внезапной сердечной смерти, нестабильной стенокардией, желудочковой аритмии, нарушения мозгового кровообращения, транзиторную ишемическую атаку, боль в груди, сердцебиение и тахикардию. Большинство пациентов, у которых наблюдались такие побочные реакции, имели факторы риска со стороны сердечно-сосудистой системы. В то же время пока невозможно точно установить, вышеуказанные явления связаны с факторами риска, применением Сиалиса®, сексуальной активностью пациентов или с комбинацией этих или других факторов.

Необходимо с осторожностью назначать Сиалис пациентам, принимающим  $\alpha$ -1 блокаторы, потому что у некоторых больных одновременный прием этих препаратов может привести к симптоматической гипотензии. Не рекомендуется комбинированное применение тадалафила и доксазозина.

### *Органы зрения*

Сообщалось о случаях ухудшения зрения и неартериальную переднюю ишемическую оптическую нейропатию (НАПИОН) при применении Сиалису® и других ингибиторов ФДЭ 5. Анализ данных обсервационных исследований показал

повышение риска развития острой НАППООН у мужчин с эректильной дисфункцией после применения тадалафила или других ингибиторов ФДЭ 5. Поскольку повышение такого риска может возникнуть у всех пациентов, применяющих тадалафил, врач должен предупредить пациента о необходимости отмены тадалафила и обращения за медицинской помощью в случае внезапной потери зрения (см. раздел «Противопоказания»).

#### *Ухудшение или внезапная потеря слуха*

Сообщалось о случаях внезапной потери слуха после применения тадалафила. Независимо от того, имелись другие факторы риска (такие как возраст, наличие диабета, гипертензии и случаи потери слуха в анамнезе), пациентов нужно предупредить о необходимости отмены тадалафила и обращения за медицинской помощью в случае внезапного ухудшения или потери слуха.

#### *Печеночная недостаточность*

Клинические данные о безопасности применения разовой дозы Сиалису® пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по шкале Чайлд - Пью) ограничены. При назначении Сиалиса® таким пациентам врач должен тщательно оценить индивидуальные предпочтения / риски терапии.

#### *Приапизм и анатомическая деформация полового члена*

Пациентам, у которых возникают эрекции, продолжающиеся 4 часа или более, следует указать на необходимость немедленно обращаться за медицинской помощью. Если не будет немедленно проведено лечение приапизма, то это может привести к повреждению тканей полового члена и долгосрочной потере потенции.

Необходимо с осторожностью назначать Сиалис пациентам с анатомическими деформациями полового члена (такими как угловое искривление, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони) или пациентам с состояниями, которые могут привести к приапизма (такие как серповидно-клеточная анемия, миеломная болезнь или лейкоemia).

#### *Одновременное применение с ингибиторами СИРЗА4*

Необходимо с осторожностью назначать Сиалис пациентам, принимающим ингибиторы СИРЗА4 (ритонавир, саквинавир, кетоконазол, итраконазол, Эритромицин), поскольку при совместном применении с тадалафилом наблюдается увеличение экспозиции тадалафила (AUC).



## *Одновременное применение с другими лекарственными средствами для лечения эректильной дисфункции*

Безопасность и эффективность применения Сиалиса® в комбинации с другими ингибиторами ФДЭ-5 или другими средствами для лечения эректильной дисфункции исследовались, поэтому необходимо рекомендовать пациентам не принимать Сиалис в подобных комбинациях.

## *Лактоза*

Сиалис содержит лактозу. Сиалис не следует назначать пациентам с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции и дефицитом лактазы Лаппа.

## **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Влияние Сиалиса на способность управлять автотранспортом и другими механизмами незначительный. Хотя частота сообщений о явлениях головокружение в ходе клинических исследований с применением плацебо и в ходе клинических исследований с применением тадалафила была подобная, пациенты должны знать, как влияет на них Сиалис, прежде чем управлять автотранспортом или работать с механизмами.

## **Применение в период беременности или кормления грудью**

Сиалис не показан для применения женщинам.

**Фертильность.** В ходе двух клинических исследований было установлено, что нарушения фертильности не ожидается у людей, хотя в отдельных мужчин наблюдалось снижение концентрации спермы.

## **Способ применения и дозы**

Для перорального применения. Следует принимать таблетки Сиалиса с заказным содержанием действующего вещества.

**Взрослые мужчины.** Рекомендуемая доза составляет 10 мг перед предполагаемой сексуальной активностью независимо от приема пищи. Пациентам, у которых тадалафил в дозе 10 мг не оказывает желаемого эффекта, можно применять дозу 20 мг.

Препарат принимают не менее чем за 30 минут до ожидаемой сексуальной активностью. Эффективность тадалафила сохраняется до 36 часов после приема.

Максимальная рекомендованная частота приема - один раз в день.

Тадалафил в дозе 10 мг и 20 мг предназначен для применения перед предполагаемой сексуальной активностью и не рекомендуется для ежедневного применения.

В случае предполагаемого частого применения Сиалиса® (по крайней мере дважды в неделю), режим ежедневного применения более низких доз Сиалиса® может быть более целесообразным, на основе выбора пациента и решение врача. Для таких пациентов рекомендуемая доза составляет 5 мг / сут примерно в одинаковое время. Дозу можно уменьшать до 2,5 мг / сутки, учитывая индивидуальную непереносимость препарата. Целесообразность длительного ежедневного применения следует периодически пересматривать.

#### Особые группы пациентов

*Мужчины пожилого возраста.* Коррекция дозы не требуется.

*Мужчины, почечной недостаточностью.* Коррекция дозы не требуется для пациентов со слабой и умеренной почечной недостаточностью. Для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью максимально рекомендуемая доза составляет 10 мг при применении таблеток соответствующего дозирования.

*Мужчины, имеющие печеночную недостаточность.* Рекомендуемая доза Сиалиса® составляет 10 мг перед предполагаемой сексуальной активностью независимо от приема пищи.

Клинические данные шодо безопасности назначения Сиалиса® пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по шкале Чайлд - Пью) ограничены; в случае назначения врач должен внимательно оценить индивидуальные предпочтения / риски. Нет данных шодо применения Сиалиса® в дозе выше 10 мг пациентам с печеночной недостаточностью. Нет данных относительно применения Сиалиса® в дозе 2,5-5 мг один раз в день пациентам с печеночной недостаточностью поэтому в случае назначения врач должен внимательно оценить индивидуальные предпочтения / риски назначения Сиалису® в дозе 2,5-5 мг один раз в день.

*Мужчины, имеющие сахарный диабет.* Коррекция дозы не требуется.

*Дети.* Препарат не предназначен для применения у детей.

#### Особые предостережения при утилизации

Неиспользованный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с действующими нормативными требованиями.

## **Дети**

Препарат не предназначен для применения у детей (в возрасте до 18 лет).

## **Передозировка**

*Симптомы.* При однократном применении здоровыми добровольцами тадалафила в дозе до 500 мг и при многократном применении пациентами тадалафила до 100 мг в сутки побочные эффекты были аналогичны тем, которые наблюдались при применении меньших доз препарата.

*Лечение.* В случае передозировки, если нужно, следует применять стандартную симптоматическую терапию. На элиминацию тадалафила гемодиализ влиял незначительно.

## **Побочные реакции**

### Резюме профиля безопасности препарата

Побочными эффектами, о которых сообщается чаще всего при лечении эректильной дисфункции, являются головная боль, диспепсия, боль в спине, миалгия. частота возникновения которых возрастала с увеличением дозы Сиалиса. Побочные реакции были кратковременными, от легких до умеренных. Большинство случаев появления головной боли при ежедневном приеме Сиалиса в дозах 2,5 мг, 5 мг наблюдалась в течение первых 10-30 суток после начала лечения.

### Табличные данные побочных реакций

Нижеследующая таблица содержит данные о побочных реакций, информация о которых поступала из спонтанных сообщений и наблюдавшиеся в ходе плацебо-контролируемых клинических исследований (с участием 8022 пациентов, получавших Сиалис, и 4422 пациентов, получавших плацебо) применение Сиалиса по необходимости и ежедневного применения для лечения эректильной дисфункции.

Очень часто ( $> 1/10$ ), часто ( $> 1/100$  и  $< 1/10$ ), нечасто ( $> 1/1000$  и  $< 1/100$ ), редко ( $> 1/10000$  и  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (частоту нельзя установить по имеющимся данным).

|                                       |               |                                         |                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------|---------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Очень часто                           | Часто         | Нечасто                                 | редко                                                                                                                                                                                                                 |
| Со стороны иммунной системы           |               |                                         |                                                                                                                                                                                                                       |
|                                       |               | Реакции гиперчувствительности           | Ангионевротический отек <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                  |
| Со стороны нервной системы            |               |                                         |                                                                                                                                                                                                                       |
|                                       | Головная боль | головокружение                          | нарушения мозгового кровообращения <sup>1</sup> (включая геморрагические явления), потеря сознания, транзиторная ишемическая атака <sup>1</sup> , мигрень <sup>2</sup> , судороги <sup>2</sup> , транзиторная амнезия |
| Со стороны органов зрения             |               |                                         |                                                                                                                                                                                                                       |
|                                       |               | Нечеткое зрение. ощущение боли в глазах | Дефекты поля зрения, отек век, конъюнктивальная гиперемия, неартериальная передняя ишемическая оптическая нейропатия (НАПИОН) <sup>2</sup> , окклюзия вен сетчатки <sup>2</sup>                                       |
| Со стороны органов слуха и равновесия |               |                                         |                                                                                                                                                                                                                       |

|                                         |                   |                                                                 |                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                         |                   | Звон в ушах                                                     | Внезапная потеря слуха                                                                                                                |
| Со стороны сердца <sup>1</sup>          |                   |                                                                 |                                                                                                                                       |
|                                         |                   | Тахикардия, сердцебиение                                        | Инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия <sup>2</sup> , желудочковая аритмия <sup>2</sup>                                           |
| Со стороны сосудов                      |                   |                                                                 |                                                                                                                                       |
|                                         | приливы           | Артериальная гипотензия <sup>3</sup> , артериальная гипертензия |                                                                                                                                       |
| Со стороны респираторной системы        |                   |                                                                 |                                                                                                                                       |
|                                         | заложенность носа | Одышка, носовое кровотечение                                    |                                                                                                                                       |
| Со стороны гастроинтестинальной системы |                   |                                                                 |                                                                                                                                       |
|                                         | диспепсия         | Боль в животе, тошнота, рвота, гастроэзофагеальный рефлюкс      |                                                                                                                                       |
| Со стороны кожи и подкожных тканей      |                   | высыпания                                                       | Крапивница, синдром Стивенса - Джонсона <sup>2</sup> , эксфолиативный дерматит <sup>3</sup> , гипсригидроз (чрезмерное потоотделение) |

|                                                                                    |                                                    |                                                             |                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Со стороны "опорно-двигательного аппарата", соединительной и костно-мышечной ткани |                                                    |                                                             |                                                                          |
|                                                                                    | Боль в спине,<br>миалгия.<br>боль в<br>конечностях |                                                             |                                                                          |
| Со стороны почек и мочевыделительной системы                                       |                                                    |                                                             |                                                                          |
|                                                                                    |                                                    | гематурия                                                   |                                                                          |
| Со стороны репродуктивной системы                                                  |                                                    |                                                             |                                                                          |
|                                                                                    |                                                    | Продолжительная эрекция                                     | Приапизм,<br>кровотечение из<br>полового члена,<br>гемоспермия           |
| Общие расстройства                                                                 |                                                    |                                                             |                                                                          |
|                                                                                    |                                                    | Боль в груди <sup>1</sup><br>периферические отеки, слабость | Отек лица <sup>2</sup> ,<br>внезапная<br>сердечная смерть <sup>1,2</sup> |

1 - Большинство пациентов, у которых наблюдались такие побочные реакции, имели факторы риска со стороны сердечно-сосудистой системы.

2 - Побочные реакции, о которых сообщалось во время постмаркетинговых исследований, и которые не наблюдались в ходе плацебо-контролируемых клинических исследований.

3 - Чаще сообщалось при применении тадалафила вместе с антигипертензивными средствами.

*Отдельные побочные реакции.* Сообщалось о немного вуза частоту змей на ЭКГ, чаще всего - о синусовая брадикардия, у пациентов, получавших тадалафил И раз в сутки, по сравнению с пациентами, которые принимали плацебо. Большинство данных изменений на ЭКГ ни были связаны с проявлением побочных реакций.

*Особые группы пациентов.* Данные клинических исследований по применению тадалафила лечения эректильной дисфункции у пациентов старше 65 лет ограничены. В ходе клинических исследований при применении тадалафила по необходимости для лечения эректильной дисфункции диарея чаще возникала у пациентов старше 65 лет.

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 30 ° С в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 2 таблетки по 20 мг в блистерах, по 2 блистера в картонной коробке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Первичная и вторичная упаковка, разрешение на выпуск серии:

Лилли С.А.

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Авда де ля Индустрия, С, 28108. Алькобендас, Мадрид, Испания.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).