

СИАЛИС, инструкция по применению для специалистов.

Одобрено
Фармакологическим государственным
комитетом Минздрава России

17 февраля 2003 г.

ИНСТРУКЦИЯ (информация для специалистов) по медицинскому применению препарата

Сиалис®

(tadalafil | тадалафил)

Регистрационный номер: П № 014761/01-2003 от 17.02.2003

Торговое название препарата: Сиалис.

Международное (непатентованное) название: Тадалафил

Химическое название: пиразинол [1',2';1,6]пиридо [3.4-b]индол-1,4-дион, 6-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-2,3,6,7,1-2,12а-гексагидро-2-метил-, (6R, 12aR)-

Лекарственная форма: Таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

Состав

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

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, кроскармеллоза натрия, гидроксипропилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, натрия лаурилсульфат, магния стеарат, смесь красителя Опадри II жёлтый.

Описание: Жёлтые таблетки, покрытые плёночной оболочкой. Таблетки имеют миндалевидную форму и имеют с одной стороны надпись «С 20».

Фармакотерапевтическая группа: эректильной дисфункции средство лечения, ФДЭ5 ингибитор.

Код АТХ [G04BE08].

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Тадалафил является эффективным обратимым селективным ингибитором специфической фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ5) циклического гуанозин монофосфата (цГМФ). Когда сексуальное возбуждение вызывает местное высвобождение оксида азота, ингибирование ФДЭ5 тадалафилом ведёт к повышению уровней цГМФ в кавернозном теле полового члена. Следствием этого является релаксация гладких мышц артерий и приток крови к тканям полового члена, что и вызывает эрекцию. Тадалафил не оказывает эффекта в отсутствии сексуального стимулирования.

Исследования *in vitro* показали, что тадалафил является селективным ингибитором ФДЭ5. ФДЭ5 является ферментом, обнаруженным в гладких мышцах кавернозного тела, в гладких мышцах сосудов внутренних органов, в скелетных мышцах, тромбоцитах, почках, лёгких и мозжечке. Действие тадалафила на ФДЭ5 является более активным, чем на другие фосфодиэстеразы. Тадалафил является в 10 000 раз более мощным в отношении ФДЭ5, чем в отношении ФДЭ1, ФДЭ2, ФДЭ4 и ФДЭ7, которые локализуются 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, 9 и 10 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 возможность проведения успешного полового акта. Препарат действует в течение 36 часов. Эффект проявляется уже через 16 минут после приёма препарата при наличии сексуального возбуждения.

Тадалафил у здоровых лиц не вызывает достоверного изменения систолического и диастолического давления в сравнении с плацебо в положении лёжа (среднее максимальное снижение составляет 1,6/0,8 мм рт. ст., соответственно) и в положении стоя (среднее максимальное снижение составляет 0,2/4,6 мм рт. ст., соответственно). Тадалафил не вызывает достоверного изменения частоты сердечных сокращений. Тадалафил не вызывает изменений распознавания цветов (голубой/зелёный), что объясняется низким сродством его к ФДЭ6. Кроме того, не наблюдается влияния тадалафила на остроту зрения, электроретинограмму, внутриглазное давление и размер зрачка.

Тадалафил не вызывает изменений уровня тестостерона, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов в плазме крови.

Не наблюдалось клинически значимого влияния на характеристики спермы у мужчин, принимавших суточные дозы тадалафила в течение 6 месяцев в плацебо-контролируемых исследованиях.

Фармакокинетика

Всасывание

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

Скорость и степень всасывания тадалафила не зависят от приёма пищи, поэтому препарат СИАЛИС можно принимать вне зависимости от приёма пищи. Время приёма (утром или вечером) не имело клинически значимого эффекта на скорость и степень всасывания.

Фармакокинетика тадалафила у здоровых лиц линейна в отношении времени и дозы. В диапазоне доз от 2,5 до 20 мг площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) увеличивается пропорционально дозе. Равновесные концентрации в плазме достигаются в течение 5 дней при приёме препарата один раз и сутки.

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

Распределение

Средний объём распределения составляет около 63 л, что указывает на то, что тадалафил распределяется в тканях организма. В терапевтических концентрациях 94% тадалафила в плазме связывается с белками. Связывание с белками не изменяется при нарушенной функции почек.

У здоровых лиц менее 0,0005% введённой дозы обнаружено в сперме.

Метаболизм

Тадалафил в основном метаболизируется с участием изофермента CYP3A4 цитохрома P450. 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 приёме внутрь составляет 2,5 л/час, а средний период полувыведения - 17,5 часов. Тадалафил выводится преимущественно в виде неактивных метаболитов, в основном, с калом (около 61 % дозы) и в меньшей степени с мочой (около 36% дозы).

Особые группы населения

Пожилые пациенты

Здоровые лица преклонного возраста (65 лет и более) имели более низкий клиренс тадалафила при приёме внутрь, что выражалось в увеличении площади под кривой «концентрация-время» на 25% по сравнению со здоровыми лицами в возрасте от 19 до 45 лет. Это различие не является клинически значимым и не требует подбора дозы.

Пациенты с почечной недостаточностью

У лиц с почечной недостаточностью, включая пациентов, находящихся на гемодиализе, площадь под кривой «концентрация-время» была больше, чем у здоровых лиц.

Пациенты с печёночной недостаточностью

Фармакокинетика тадалафила у лиц со слабой и средне-тяжёлой печёночной недостаточностью сравнима с таковой у здоровых лиц. В отношении пациентов с тяжёлой печёночной недостаточностью (по классификации Child-Pugh Класс C) данных не имеется.

Пациенты с сахарным диабетом

У пациентов с сахарным диабетом на фоне применения тадалафила площадь под кривой «концентрация-время» была меньше примерно на 19%, чем у здоровых лиц. Это различие не требует подбора дозы.

Показания к применению

Нарушения эрекции.

Противопоказания

- Установленная повышенная чувствительность к тадалафилу или к любому веществу, входящему в состав препарата;
- В случае приёма препаратов, содержащих любые органические нитраты;
- Применение у лиц до 18 лет.

С осторожностью

Поскольку нет данных в отношении пациентов с тяжёлой печёночной недостаточностью (по классификации Child-Pugh Класс C), необходимо проявлять осторожность при назначении препарата СИАЛИС этой группе пациентов.

Необходимо проявлять осторожность при назначении препарата СИАЛИС пациентам, принимающим альфа-[1]-блокаторы, например доксазозин, поскольку одновременное применение может привести к симптоматической гипотензии у некоторых пациентов. В исследовании клинической фармакологии у 18 здоровых добровольцев, принимавших однократную дозу тадалафила, не наблюдалось симптоматической гипотензии при одновременном введении тамсулозина, альфа[1A]-блокатора (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Способ применения и дозы

Для приёма внутрь.

Рекомендованная максимальная доза препарата СИАЛИС составляет 20 мг. СИАЛИС принимают перед предполагаемой сексуальной активностью независимо от приёма пищи. Препарат следует принимать как минимум за 16 минут до предполагаемой сексуальной активности.

Пациенты могут осуществлять попытку полового акта в любое время в течение 36 часов после приёма препарата для того, чтобы установить оптимальное время ответа на приём препарата.

Максимальная рекомендованная частота приема - один раз в сутки.

Побочное действие

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

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

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

Очень редко - реакции повышенной чувствительности (включавшие высыпания, уртикарию и отёк лица, синдром Стивенс-Джонсона и эксфолиативный дерматит); гипотензия (у пациентов, которые уже принимали антигипертензивные средства); гипертензия и синкопе; боль в животе и гастроэзофагеальный рефлюкс; гипергидроз (повышенная потливость); приапизм и задержка эрекции; расплывчатое зрение; не артериальная передняя ишемическая нейропатия зрительного нерва; окклюзия вен сетчатки; нарушение полей зрения.

Инфаркт миокарда, внезапная кардиогенная смерть, инсульт, боль в груди, сердцебиение и тахикардия наблюдались у пациентов, ранее имевших сердечно-сосудистые факторы риска. Однако невозможно точно определить связаны ли эти явления непосредственно с этими факторами риска, с тадалафилом, с сексуальным возбуждением, или с комбинацией этих или других факторов.

Передозировка

При однократном назначении здоровым лицам тадалафила в дозе до 500 мг и пациентам с эректильной дисфункцией (многократно до 100 мг в сутки), нежелательные эффекты были такие же, что и при использовании более низких доз. В случае передозировки необходимо проводить стандартное симптоматическое лечение. При гемодиализе тадалафил практически не выводится.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Влияние других препаратов на тадалафил

Тадалафил в основном метаболизируется с участием фермента CYP3A4. Селективный ингибитор CYP3A4, кетоконазол (400 мг в сутки), увеличивает воздействие однократной дозы тадалафила (AUC) на 312% и C_{max} на 22%, а кетоконазол (200 мг в сутки), увеличивает воздействие однократной дозы тадалафила (AUC) на 107% и C_{max} на 15% относительно AUC и величин C_{max} только для одного тадалафила.

Ритонавир (200 мг два раза в сутки), ингибитор CYP3A4, 2C9, 2C1Э и 2D6, увеличивает воздействие однократной дозы тадалафила (AUC) на 24% без изменения C_{max}. Несмотря на то, что специфические взаимодействия не изучались, можно предположить, что другие ингибиторы ВИЧ-протеазы, как например саквинавир, а также ингибиторы CYP3A4, такие как эритромицин и интраконазол, повышают активность тадалафила.

Селективный индуктор CYP3A4, рифампин (рифампицин, 600 мг в сутки), снижает воздействие однократной дозы тадалафила (AUC) на 88% и C_{max} на 46%, относительно AUC и величин C_{max} только для одного тадалафила. Можно предполагать, что одновременное введение других индукторов CYP3A4 также должно снижать концентрации тадалафила в плазме.

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

Увеличение pH желудка в результате приёма H₂-антагониста низатидина, не оказывало влияния на фармакокинетику тадалафила.

Влияние тадалафила на другие препараты

Известно, что тадалафил усиливает гипотензивное действие нитратов. Это происходит в результате аддитивного действия нитратов и тадалафила на метаболизм окиси азота и цГМФ. Поэтому, использование тадалафила на фоне применения нитратов противопоказано.

Тадалафил не оказывает клинически значимого действия на клиренс лекарств, метаболизм которых протекает с участием изофермента цитохрома P450. Исследования подтвердили, что тадалафил не ингибирует и не индуцирует изоферменты CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1.

Тадалафил не оказывает клинически заметного влияния на фармакокинетику 5-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 антигипертензивных препаратов, направленное на снижение давления крови. Дополнительно, у пациентов, принимавших несколько антигипертензивных средств, у которых гипертензия плохо контролировалась, наблюдались несколько большие снижения давления крови. У подавляющего большинства пациентов эти снижения не были связаны с гипотензивными симптомами. Пациентам, получающим лечение антигипертензивными препаратами и принимающим тадалафил, должны быть даны соответствующие клинические рекомендации.

Не наблюдалось значимого снижения давления крови, при применении тадалафила лицами, принимавшими селективный альфа[1A]-адреноблокатор, тамсулозин.

При применении тадалафила здоровыми добровольцами, принимавшими доксазозин (8 мг в сутки), альфа[1]-адреноблокатор, наблюдалось усиление гипотензивного действия доксазозина. Некоторые пациенты испытывали головокружение. Случаев синкопе не наблюдалось. Более низкие дозы доксазозина не изучали. Тадалафил не влиял на концентрацию алкоголя, равно как и алкоголь не влиял на концентрацию тадалафила. При высоких дозах алкоголя (0,7 г/кг), приём тадалафила не вызывал статистически значимого снижения средней величины давления крови. У некоторых пациентов наблюдались постуральное головокружение и ортостатическая гипотензия. При введении тадалафила в сочетании с более низкими дозами алкоголя (0,6 г/кг), гипотензия не наблюдалась, а головокружение возникало с той же частотой, что и при приёме одного только алкоголя.

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

Особые указания

Сексуальная активность имеет потенциальный риск для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Поэтому лечение эректильной дисфункции, в том числе с использованием препарата СИАЛИС, не следует проводить у мужчин с такими заболеваниями сердца, при которых сексуальная активность не рекомендована. Следует учитывать потенциальный риск осложнений при сексуальной активности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями:

- инфаркт миокарда в течение последних 90 дней
- нестабильная стенокардия или стенокардия, возникающая во время полового акта
- сердечная недостаточность класса 2 и выше по NYHA, развившаяся в течение последних 6 месяцев
- неконтролируемые нарушения сердечного ритма, гипотония (с АД <90/50 мм рт. ст.) или неконтролируемая артериальная гипертензия
- инсульт, перенесённый в течение последних 6 месяцев.

СИАЛИС следует с осторожностью применять у пациентов с предрасположенностью к приапизму (например, при серповидноклеточной анемии, множественной миеломе или лейкомии) или у пациентов с анатомической деформацией полового члена (например, при угловом искривлении, кавернозном фиброзе или болезни Пейрони). Имеются сообщения о возникновении приапизма при использовании ингибиторов ФДЭ5, включая тадалафил. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости немедленного обращения за медицинской помощью в случае возникновения эрекции, продолжающейся 4 часа и более. Несвоевременное лечение приапизма ведёт к повреждению тканей полового члена, в результате чего может наступить долговременная потеря потенции.

Безопасность и эффективность комбинации препарата СИАЛИС с другими видами лечения нарушений функции эрекции не изучалось. Поэтому применение подобных комбинаций не рекомендуется.

Как и другие ФДЭ5 ингибиторы, тадалафил обладает системными сосудорасширяющими свойствами, что может приводить к транзиторному снижению давления крови. Перед назначением препарата СИАЛИС, врачи должны тщательно рассмотреть вопрос - не будут ли пациенты с имеющимся у них сердечно-сосудистым заболеванием подвергаться нежелательному воздействию за счёт таких сосудорасширяющих эффектов.

Влияние на способность управления автомобилем и работу с механизмами

Специальных предписаний нет.

Применение во время беременности и лактации

Препарат СИАЛИС не предназначен для применения у женщин.

Форма выпуска

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

Условия хранения

Хранить при температуре ниже 30°C в оригинальной упаковке.
Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности

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

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Эли Лилли энд Компани Лтд., Великобритания

Eli Lilly and Company Limited.
Kingsclere Road. Basingstoke. Hampshire RG21 6XA. United Kingdom

Эли Лилли энд Компани Лимитед.
Кингслер Род, Бэзингсток. Гемпшир. РГ21 6ХА, Великобритания

Представительство в России

Эли Лилли Восток С.А.,
123317, Москва, Краснопресненская наб., д. 18

[КУПИТЬ СИАЛИС С ДОСТАВКОЙ В ИНТЕРНЕТ-АПТЕКЕ SAX-SEX.COM](http://SAX-SEX.COM)

