

# Инструкция для дженериков Сиалиса (Тадалафил)

## Фармакологическое действие:

Сиалис – препарат, содержащий тадалафил. Активный компонент препарата обратимо селективно ингибирует циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ) – специфическую фосфодиэстеразу 5 типа (ФДЭ 5). Во время сексуальной стимуляции отмечается локальное высвобождение оксида азота, при этом угнетение активности специфической фосфодиэстеразы 5 типа приводит к повышению уровня циклического гуанозинмонофосфата в пещеристом теле. Под действием тадалафила отмечается снижение тонуса гладкой мускулатуры и повышение притока крови к тканям полового члена, что способствует улучшению эрекции. Тадалафил не оказывает сексуальной стимуляции.

Действие тадалафила на другие фосфодиэстеразы незначительно, поэтому Сиалис не оказывает влияния на сердечно-сосудистую систему, функцию печени, скелетные мышцы и другие органы. Тадалафил не изменяет качественные характеристики спермы, не вызывает изменения уровня тестостерона, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормона в крови. Эффект препарата Сиалис развивается только при условии сексуальной стимуляции. Начало терапевтического эффекта тадалафила наступает спустя 15 минут после приема. Сиалис действует в течение 36 часов после перорального приема.

Активный компонент препарата Сиалис хорошо абсорбируется после перорального приема. Пик плазменной концентрации тадалафила достигается в течение 2 часов после приема. Биодоступность и скорость абсорбции тадалафила не зависят от приема пищи. Порядка 94% тадалафила связывается с белками плазмы. Метаболизируется активный компонент препарата Сиалис при участии фермента CYP3 A4. Экскретируется тадалафил преимущественно в форме метаболитов кишечником и почками, период полувыведения достигает 17,5 часов.

## Фармакокинетические свойства:

### **Всасывание**

После приёма внутрь тадалафил быстро всасывается. Средняя максимальная концентрация в плазме крови достигается в среднем через 2 часа после приёма внутрь.

Скорость и степень всасывания тадалафила не зависят от приёма пищи, поэтому препарат 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).

## **Показания к применению:**

Сиалис применяют для лечения нарушений эрекции физиологической и психологической природы, а также с целью повышения качества полового акта.

## **Способ применения:**

Сиалис предназначен для приема внутрь. Таблетки, покрытые оболочкой – Сиалис и Сиалис Pro, рекомендуется принимать целиком, запивая достаточным количеством питьевой воды или чая. Таблетки, предназначенные для сублингвального употребления – Сиалис Soft, рассасывают под языком

Сиалис принимают независимо от приема пищи. Обычно назначают прием 1 таблетки, покрытой оболочкой, за 15-20 минут до ожидаемой сексуальной активности. Учитывая, что эффект после однократного приема сохраняется до 36 часов, прием таблетки может быть проведен раньше. Максимальная рекомендованная суточная доза препарата Сиалис составляет 1 таблетку.

## **Противопоказания:**

Сиалис не назначают пациентам с известной гиперчувствительностью к тадалафилу. Прием препарата Сиалис противопоказан пациентам, получающим органические нитраты. Тадалафил не назначают женщинам и детям младше 18 лет. Не рекомендуется принимать препарат Сиалис пациентам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, при которых нежелательна сексуальная активность, в том числе пациентам, недавно перенесшим инфаркт миокарда или апоплексический удар, а также страдающим сердечной недостаточностью второй степени, нестабильной стенокардией, неконтролируемой аритмией или гипертензией, выраженной артериальной гипотензией.

Следует с осторожностью назначать препарат Сиалис пациентам с повышенным риском развития приапизма, в том числе пациентам с лейкоемией, серповидно-клеточной анемией, миеломной болезнью, угловым искривлением полового члена, кавернозным фиброзом и болезнью Пейрони. Кроме того, осторожность следует соблюдать, назначая тадалафил пациентам, страдающим нарушениями функций почек и печени, и пациентам, получающим альфа-адреноблокаторы.

## **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<sub>max</sub> на 22%, а кетоконазол (200 мг в сутки), увеличивает воздействие однократной дозы тадалафила (AUC) на 107% и C<sub>max</sub> на 15% относительно AUC и величин C<sub>max</sub> только для одного тадалафила.

Ритонавир (200 мг два раза в сутки), ингибитор CYP3A4, 2C9, 2C19 и 2D6, увеличивает воздействие однократной дозы тадалафила (AUC) на 24% без изменения C<sub>max</sub>. 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<sub>max</sub> на 46%, относительно AUC и величин C<sub>max</sub> 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 H<sub>2</sub>-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 Pro 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.

#### 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.