

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

СІАЛІС® (CIALIS[®])

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка містить 20 мг тадалафілу;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, гідроксипропілцелюлоза, целюлоза мікрокристалічна, натрію лаурилсульфат, магнію стеарат, суміш барвників Опадри ІІ жовтий 32K12884 (лактози моногідрат, гідроксипропілцелюлоза НРМС 2910, титану діоксид (Е171), гліцерол триацетат, оксид заліза жовтий (Е172), тальк.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Засоби для лікування порушень ерекції.

Код АТС G04В Е08.

Клінічні характеристики.

Показання. Лікування еректильної дисфункції у дорослих чоловіків.

Препарат ефективний за наявності сексуальної стимуляції.

Сіаліс® не показаний для застосування жінкам.

Протипоказання.

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 ефектів нітратів та тадалафілу на шлях оксиду азоту /цГМФ. Таким чином, тадалафіл протипоказано 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 серцево-судинними захворюваннями, які вони вже мають.

Наступні групи пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями не були включені у клінічні дослідження, тому застосування тадалафілу у 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 неконтрольованими 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 (НАПОН) незалежно від того, було це пов'язано із попереднім впливом інгібіторів ФДЕ 5, чи ні.

Спосіб застосування та дози.

Для перорального застосування. Для рекомендованого дозування слід приймати таблетки з відповідним вмістом діючої речовини.

Дорослі чоловіки. Рекомендована доза становить 10 мг перед передбачуваною сексуальною активністю, незалежно від прийому їжі. Пацієнтам, у яких тадалафіл в дозі 10 мг не виявляє бажаного ефекту, можна застосовувати дозу 20 мг.

Препарат приймають не менше ніж за 30 хвилин перед очікуваною сексуальною активністю. Ефективність тадалафілу зберігається до 36 годин після прийому дози.

Максимальна рекомендована частота прийому – один раз на день.

Тадалафіл у дозі 10 мг та 20 мг призначений для застосування перед передбачуваною сексуальною активністю та не рекомендований для щоденного застосування.

У разі передбачуваного частого застосування Сіалісу® (принаймні двічі на тиждень), режим щоденного застосування більш низьких доз Сіалісу® може бути більш доцільним, виходячи з вибору пацієнта та рішення лікаря. Для таких пацієнтів рекомендована доза становить 5 мг/добу приблизно в однаковий час. Дозу можна зменшувати до 2,5 мг/добу, виходячи з індивідуальної переносимості препарату.

Доцільність тривалого щоденного застосування слід періодично переглядати.

Особливі групи пацієнтів.

Чоловіки літнього віку. Корекція дози не потрібна.

Чоловіки, які мають ниркову недостатність. Корекція дози не потрібна для пацієнтів із слабкою та помірною нирковою недостатністю. Для пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю максимально рекомендована доза становить 10 мг, при застосуванні таблеток відповідного дозування.

Чоловіки, які мають печінкову недостатність. Рекомендована доза Сіалісу® становить 10 мг перед передбачуваною сексуальною активністю, незалежно від прийому їжі.

Клінічні дані щодо безпечності призначення Сіалісу® пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю (клас С за шкалою Чайлда–П'ю) обмежені; у разі призначення лікар повинен уважно оцінити індивідуальні переваги/ризик. Немає даних щодо застосування Сіалісу® в дозі вище 10 мг пацієнтам з печінковою недостатністю. Немає даних щодо застосування Сіалісу® в дозі 2,5-5 мг один раз на день пацієнтам із печінковою недостатністю; тому у разі призначення лікар повинен уважно оцінити індивідуальні переваги/ризик призначення Сіалісу® в дозі 2,5-5 мг один раз на день.

Чоловіки, які мають цукровий діабет. Корекція дози не потрібна.

Діти. Препарат не призначений для застосування дітям.

Побічні реакції.

Резюме профілю безпеки лікарського засобу.

Небажаними ефектами, про які повідомляється найчастіше при лікуванні еректильної дисфункції, є головний біль, диспепсія, біль у спині, міалгія, частота виникнення яких зростала із збільшенням дози Сіалісу®. Побічні реакції були короткотривалими, від легких до помірних. Більшість випадків появи головного болю при щоденному прийомі Сіалісу® в дозах 2,5 мг, 5 мг спостерігалася протягом перших 10-30 діб після початку лікування.

Табличні дані побічних реакцій.

Нижченаведена таблиця містить дані стосовно побічних реакцій, інформація про які надходила зі спонтанних повідомлень та які спостерігалися в ході плацебо-контрольованих клінічних досліджень (за участю 7116 пацієнтів, які отримували Сіаліс®, та 3718 пацієнтів, які отримували плацебо) застосування Сіалісу® за потребою та щоденного застосування для лікування еректильної дисфункції.

Дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ та $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ та $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ та $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (частоту не можна встановити виходячи із наявних даних).

Дуже часто	Часто	Нечасто	Рідко
Порушення з боку імунної системи			
		Реакції гіперчутливості	Ангіоневротичний набряк ²
Порушення з боку нервової системи			
	Головний біль	Запаморочення	Порушення мозкового кровообігу (включаючи геморагічні явища), втрата свідомості, транзиторна ішемічна атака ¹ , мігрень ² , судоми, транзиторна амнезія
Порушення з боку органів зору			

		Нечіткий зір, відчуття болю в очах	Дефекти поля зору, набряк повік, кон'юнктивальна гіперемія, неартеріальна передня ішемічна оптична нейропатія (НАПОН) ² , оклюзія вен сітківки ²
Порушення з боку органів слуху та рівноваги			
		Дзвін у вухах	Раптова втрата слуху
Порушення з боку серця			
		Тахікардія, серцебиття	Інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія ² , шлуночкова аритмія ²
Порушення з боку судин			
	Припливи	Артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія	
Порушення з боку респіраторної системи			
	Закладеність носа	Диспное, носова кровотеча	
Порушення з боку гастроінтестинальної системи			
	Диспепсія, гастроєзофагальний рефлюкс	Абдомінальний біль	
Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин			
		Висипання, гіпергідроз (посилене потовиділення)	Кропив'янка, синдром Стівенса-Джонсона ² , ексfolіативний дерматит ²
Порушення з боку опорно-рухового апарату, сполучної та кістково-м'язової тканини			
	Біль у спині, міалгія, біль у кінцівках		
Порушення з боку нирок та сечовидільної системи			
		Гематурія	
Порушення з боку репродуктивної системи			
		Кровотеча зі статевого члена, гемоспермія	Подовжена ерекція, пріапізм ²
Загальні розлади			
		Біль у грудях ¹	Набряк обличчя ² , раптова серцева смерть ^{1,2}

¹ Більшість пацієнтів, у яких спостерігалися такі побічні реакції, мали фактори ризику з боку серцево-судинної системи.

² Побічні реакції, про які повідомлялося під час постмаркетингових досліджень, та які не спостерігалися в ході плацебо-контрольованих клінічних досліджень.

³ Частіше повідомлялося у разі застосування тадалафілу разом з антигіпертензивними засобами.

Окремі побічні реакції. Повідомлялось про трохи вищу частоту змін на ЕКГ, найчастіше – про синусову брадикардію, у пацієнтів, які отримували тадалафіл 1 раз на добу, порівняно з такою у пацієнтів, які приймали плацебо. Більшість даних змін на ЕКГ не були пов'язані із проявом побічних реакцій.

Особливі групи пацієнтів. Дані стосовно застосування тадалафілу пацієнтам віком понад 65 років у ході клінічних досліджень, як для лікування еректильної дисфункції обмежені.

Передозування.

Симптоми. При одноразовому застосуванні здоровими добровольцями тадалафілу в дозі до 500 мг і при багаторазовому застосуванні пацієнтами тадалафілу до 100 мг на добу небажані ефекти були аналогічні тим, що спостерігалися при застосуванні менших доз препарату.

Лікування. У випадку передозування, якщо потрібно, слід застосовувати стандартну симптоматичну терапію. На елімінацію тадалафілу гемодіаліз впливав неістотно.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Сіаліс® не показаний для застосування жінкам.

Фертильність. У ході двох клінічних досліджень було встановлено що порушення фертильності не очікується у людей, хоча у окремих чоловіків спостерігалось зниження концентрації сперми.

Діти. Препарат не призначений для застосування дітям віком до 18 років.

Особливості застосування.

Перед початком лікування препаратом Сіаліс®.

Перед застосуванням препарату лікарю слід визначити першопричини еректильної дисфункції та призначити відповідний курс лікування.

Перед початком будь-якого лікування еректильної дисфункції лікарі повинні зважати на стан серцево-судинної системи пацієнтів, оскільки існує певний ступінь серцевого ризику, асоційований із сексуальною активністю. Тадалафіл виявляє судинорозширювальний ефект, що може призводити до незначного і транзиторного зниження артеріального тиску та потенціювання гіпотензивного ефекту нітратів. Невідомо, чи є ефективним Сіаліс® для пацієнтів, які перенесли операцію на тазових кістках або радикальну простатектомію без збереження нервів.

Серцево-судинна система.

Із постмаркетингових джерел та/або у ході клінічних досліджень повідомлялося про серйозні явища з боку серцево-судинної системи, в тому числі про інфаркт міокарда, раптову серцеву смерть, нестабільну стенокардію, шлуночкову аритмію, порушення мозкового кровообігу, транзиторну ішемічну атаку, біль у грудях, серцебиття та тахікардію. Більшість пацієнтів, у яких спостерігалися такі побічні реакції, мали фактори ризику з боку серцево-судинної системи. Водночас наразі неможливо точно встановити, чи вищевказані явища пов'язані із факторами ризику, застосуванням Сіалісу®, сексуальною активністю пацієнтів або із комбінацією цих чи інших факторів.

Необхідно з обережністю призначати Сіаліс® пацієнтам, які приймають α -1 блокатори, тому що у деяких хворих одночасний прийом цих препаратів може призвести до симптоматичної гіпотензії. Не рекомендується комбіноване застосування тадалафілу та доксазозину.

Органи зору.

Повідомлялося про випадки погіршення зору та неартеріальну передню ішемічну оптичну нейропатію (НАПОН) під час застосування Сіалісу® та інших інгібіторів ФДЕ-5. Лікар повинен попередити пацієнта про необхідність припинення застосування тадалафілу та звернення за медичною допомогою у разі раптової втрати зору.

Печінкова недостатність.

Клінічні дані щодо безпеки застосування разової дози Сіалісу® пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки (клас С за шкалою Чайлда-П'ю) обмежені. При призначенні Сіалісу® таким пацієнтам лікар повинен ретельно оцінити індивідуальні переваги/ризик терапії.

Пріапізм та анатомічна деформація статевого члена.

Пацієнтам, у яких виникають ерекції, що тривають 4 години або більше, слід вказати на необхідність негайно звертатися за медичною допомогою. Якщо не буде негайно проведено лікування пріапізму, то це може призвести до ушкодження тканин статевого члена та довгострокової втрати потенції.

Необхідно з обережністю призначати Сіаліс® пацієнтам з анатомічними деформаціями статевого члена (такими як кутове викривлення, кавернозний фіброз або хвороба Пейроні) чи пацієнтам, які мають стани, що можуть призвести до пріапізму (такі як серпоподібноклітинна анемія, мієломна хвороба чи лейкемія).

Супутнє застосування з інгібіторами СYP3A4.

Необхідно з обережністю призначати Сіаліс® пацієнтам, які вживають інгібітори СYP3A4 (ритонавір, саквінавір, кетоконазол, ітраконазол, еритроміцин), оскільки при сумісному застосуванні із тадалафілом спостерігається збільшення концентрації тадалафілу (AUC).

Супутнє застосування з іншими лікарськими засобами для лікування еректильної дисфункції.

Безпечність та ефективність застосування Сіалісу® в комбінації з іншими інгібіторами ФДЕ-5 або іншими засобами для лікування еректильної дисфункції не досліджувались, тому необхідно рекомендувати пацієнтам не приймати Сіаліс® у подібних комбінаціях.

Лактоза.

Сіаліс® містить лактозу. Сіаліс® не слід призначати пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції та дефіцитом лактази Лаппа

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Вплив Сіалісу® на здатність керувати машинами та механізмами незначний. Хоча частота повідомлень про явища запаморочення у ході клінічних досліджень із застосуванням плацебо та у ході клінічних досліджень із застосуванням тадалафілу була подібна, пацієнти повинні знати, як впливає на них Сіаліс®, перш ніж керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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 – кетконазол (200 мг щоденно) – збільшує площу під кривою “концентрація × час” (AUC) тадалафілу (10 мг) у 2 рази та C_{max} на 15 % щодо значень AUC і C_{max} одного тадалафілу. Кетконазол (400 мг на день) збільшує площу під кривою “концентрація × час” (AUC) тадалафілу (20 мг) у 4 рази та C_{max} на 22 % . Ритонавір, інгібітор протеаз (200 мг двічі на день), що інгібує CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 та CYP2D6, збільшує площу під кривою “концентрація × час” (AUC) тадалафілу (20 мг) у 2 рази, не змінюючи C_{max} . 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 загрозовому 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 по 20 мг) із блокатором α -адренорецепторів доксазолином (4-8 мг на день) спостерігалася 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 алфузолином або тамсулозином. Слід з обережністю призначати тадалафіл пацієнтам, які отримують лікування блокаторами α -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 β -адренорецепторів (метопролол), тіазидні діуретики (бендрофлуазид) та блокатори рецепторів ангіотензину II (самостійно та в комбінації з

тіазидними діуретиками, блокаторами кальцієвих каналів, блокаторами β-адренорецепторів та/або блокаторами α-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 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 α-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®.

Інгібітори 5-α-редуктази.

У ході клінічного дослідження, в якому порівнювалось 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 α-редуктази не проводилося, слід з обережністю призначати тадалафіл пацієнтам, які отримують лікування інгібіторами 5-α-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 досягнути 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-450.

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 ефекту на експозицію (AUC) S-варфарину чи R-варфарину (CYP2C9 субстрати), а також не мав впливу 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.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Тадалафіл є селективним оборотним інгібітором циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) – специфічної фосфодіестерази типу 5 (ФДЕ 5). Коли сексуальна стимуляція спричиняє локальне вивільнення оксиду азоту, інгібування ФДЕ 5 тадалафілом продукує підвищені рівні цГМФ у печеристому тілі. Це призводить до релаксації гладких м'язів і припливу крові до тканин статевого члена, створюючи тим самим ерекцію. Тадалафіл не діє без сексуальної стимуляції.

Ефект інгібування концентрації цГМФ у печеристому тілі також спостерігається в гладких м'язах простати, сечовому міхурі та їх судинах, що переносять кров до вищевказаних органів. Судинна релаксація, яка при цьому виникає, призводить до підвищення перфузії крові та може бути причиною зменшення симптомів доброякісної гіперплазії передміхурової залози. Ці судинні ефекти можуть бути доповнені інгібуванням активності аферентних нервів сечового міхура та релаксацією гладких м'язів простати і сечового міхура.

Фармакодинамічні ефекти.

Дослідження *in vitro* показали, що тадалафіл є селективним інгібітором ФДЕ 5. ФДЕ 5 – фермент, який був знайдений у гладких м'язах печеристого тіла, судинних і вісцеральних гладких м'язах, скелетних м'язах, тромбоцитах, нирках, легенях і мозочку. Вплив тадалафілу на ФДЕ 5 сильніший, ніж на інші фосфодіестерази. Дія тадалафілу на ФДЕ 5 у 10 000 разів перевищує його вплив на ферменти ФДЕ 1, ФДЕ 2, ФДЕ 4 і ФДЕ 7, що є наявними у серці, мозку, судинах, печінці, лейкоцитах, скелетній мускулатурі та інших органах. Тадалафіл у

10 000 разів потужніший щодо ФДЕ 5 порівняно з ФДЕ 3, що є ферментом, наявним у серці та кровоносних судинах. Ця селективність щодо ФДЕ 5 порівняно з ФДЕ 3 є важливою тому, що ФДЕ 3 є ферментом, який відіграє певну роль у скороченні серцевого м'яза. Крім того, тадалафіл приблизно у 700 разів потужніший щодо ФДЕ 5 порівняно з ФДЕ 6, що є ферментом, наявним у сітківці і відповідальним за фототрансдукцію. Тадалафіл також у

10 000 разів потужніший щодо ФДЕ 5 порівняно з ФДЕ 7, ФДЕ 8, ФДЕ 9 і ФДЕ 10.

Клінічна ефективність та безпека.

Три клінічні дослідження були проведені за участю 1504 пацієнтів з метою виявлення періоду початку ефекту тадалафілу, який продемонстрував статистично значуще покращення еректильної функції, а також дієвість протягом 36 годин та виявлення ефекту вже через 16 хвилин після прийому дози порівняно з плацебо.

Тадалафіл, уведений здоровим добровольцям, не виявляє істотної різниці порівняно з плацебо за показниками систолічного та діастолічного артеріального тиску у положенні пацієнта лежачи (середнє максимальне зниження 1,6±0,8 мм рт. ст. відповідно), систолічного та діастолічного артеріального тиску у положенні пацієнта стоячи (середнє максимальне зниження 0,2±4,6 мм рт. ст. відповідно) та істотної зміни частоти серцевих скорочень.

У ході дослідження впливу тадалафілу на зір з використанням тесту оцінки кольорового сприйняття Farnsworth-Munsell 100 Небуло встановлено, що тадалафіл не погіршує розпізнавання кольорів (синій/зелений). Отримані дані клінічного дослідження підтверджують низьку спорідненість тадалафілу щодо ФДЕ 6 порівняно з ФДЕ 5. У ході клінічних досліджень рідко (< 0,1 %) повідомлялося про зміни в розпізнаванні кольорів.

Було проведено три клінічних дослідження за участю чоловіків для оцінки потенційного впливу на сперматогенез Сіалісу® в дозі 10 мг (одне дослідження тривалістю 6 місяців) та в дозі 20 мг (одне дослідження тривалістю 6 місяців та одне – тривалістю 9 місяців) при частоті прийому 1 раз/добу. У ході двох із трьох досліджень спостерігалось клінічно незначуще зниження кількості та концентрації сперми, асоційоване з прийомом тадалафілу. Ці ефекти не були пов'язані зі змінами інших характеристик, таких як рухливість сперматозоїдів, морфологія та рівень фолікулостимулюючого гормону в крові.

Тадалафіл у дозах від 2 мг до 100 мг оцінювався у ході 16 клінічних досліджень за участю 3250 пацієнтів, які включали пацієнтів із еректильною дисфункцією різної тяжкості (помірна, середньої тяжкості, значна), різної етіології, пацієнтів різного віку (від 21 до 86 років) та різних етнічних груп. У більшості пацієнтів еректильна дисфункція спостерігалася протягом не менше ніж одного року. У ході первинних досліджень ефективності коефіцієнт покращення стану становив 81 % у групі Сіалісу® порівняно з 35 % у групі плацебо. Крім того, у пацієнтів із еректильною дисфункцією різних ступенів тяжкості повідомлялося про покращення стану під час прийому Сіалісу® (коефіцієнт успішних спроб становив 86 %, 83 % та 72 % у пацієнтів із еректильною дисфункцією помірної, середньої та значної тяжкості відповідно порівняно з 45 %, 42 % та 19 % у групі плацебо). У ході первинних досліджень ефективності коефіцієнт успішних спроб становив 75 % у групі Сіалісу® порівняно з 32 % у групі плацебо.

У ході дослідження тривалістю 12 тижнів за участю 186 пацієнтів (142 пацієнти отримували тадалафіл, 44 пацієнти – плацебо) із вторинною еректильною дисфункцією відносно пошкодження спинного мозку тадалафіл виявляв значне покращення еректильної функції, а у середньому коефіцієнт успішних спроб при прийомі Сіалісу® в дозі 10 мг або 20 мг (підбір дози, застосування за потреби) становив 48 % у групі Сіалісу® порівняно з 17 % у групі плацебо.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Тадалафіл добре всмоктується після прийому внутрішньо. Середня максимальна концентрація в плазмі (C_{max}) досягається в середньому через 2 години після прийому. Абсолютна біодоступність тадалафілу після прийому перорально не встановлювалась.

Швидкість і ступінь всмоктування тадалафілу не залежать від прийому їжі, таким чином, Сіаліс можна приймати з їжею чи без неї. Час уведення дози (ранок чи вечір) не мав клінічно значущого впливу на швидкість і ступінь всмоктування.

Розподіл. Середній об'єм розподілу становить приблизно 63 л, вказуючи на те, що Сіаліс® розподіляється в тканини. При терапевтичних концентраціях 94 % тадалафілу в плазмі зв'язано з протеїнами. На зв'язування з протеїнами не впливає порушення ниркової функції.

Менше 0,0005 % уведеної дози було виявлено в спермі здорових добровольців.

Метаболізм. Тадалафіл переважно метаболізується ізоформою 3A4 цитохрому P450 (CYP). Основним циркулюючим метаболітом є метилкатехолглюкуронід. Цей метаболіт має активність відносно ФДЕ 5 у 13 000 разів менше, ніж тадалафіл. Таким чином, очікується, що метаболіт не буде виявляти клінічної активності у концентраціях, що спостерігаються.

Виведення. Кліренс перорального тадалафілу становить 25 л/годину, а середній період напіввиведення – 17,5 годин у здорових суб'єктів. Тадалафіл виводиться переважно у вигляді неактивних метаболітів, більшою мірою з фекаліями (приблизно 61 % дози) і меншою – з сечею (майже 36 % дози).

Лінійність/нелінійність фармакокінетики. Фармакокінетика тадалафілу у здорових добровольців лінійно пропорційна часу і дозі. В діапазоні доз від 2,5 мг до 20 мг експозиція (AUC) підвищується пропорційно дозі. Постійна концентрація в плазмі досягається протягом 5 днів при щоденному прийомі один раз на день. Фармакокінетика препарату однакова у пацієнтів з еректильною дисфункцією та у пацієнтів без неї.

Окремі групи пацієнтів.

Особи літнього віку. Здорові добровольці літнього віку (65 років або старші) мали нижчі значення кліренсу тадалафілу при прийомі внутрішньо, що призводило до підвищення на 25% експозиції (AUC) порівняно зі здоровими добровольцями віком 19- 45 років. Цей віковий ефект не є клінічно значущим і не потребує регулювання дози.

Ниркова недостатність. У ході досліджень з клінічної фармакології із застосуванням разової дози тадалафілу (5–20 мг), експозиція тадалафілу AUC практично подвоїлася у пацієнтів зі слабкою (кліренс креатиніну від 51 до 80 мл/хв) або помірною (кліренс креатиніну від 31 до 50 мл/хв) нирковою недостатністю, також у пацієнтів із останньою стадією ниркової хвороби на діалізі. У пацієнтів, які знаходилися на гемодіалізі, максимальна концентрація в плазмі (C_{max}) була на 41% вища ніж у здорових добровольців. Впливом гемодіалізу на виведення тадалафілу можна знехтувати.

Печінкова недостатність. Експозиція тадалафілу (AUC) у пацієнтів зі слабкою та помірною печінковою недостатністю (класи А та В за шкалою Чайлда–Пью) є порівнянною з експозицією у здорових добровольців при призначенні дози 10 мг. Дані щодо безпечності призначення Сіалісу® пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю (клас С за шкалою Чайлда–Пью) обмежені. У разі призначення Сіалісу® лікар повинен уважно оцінити індивідуальні переваги/ризики. Немає даних щодо застосування в дозі вище 10 мг пацієнтам з печінковою недостатністю.

Пацієнти, хворі на цукровий діабет. Експозиція тадалафілу (AUC) у хворих на цукровий діабет була приблизно на 19 % нижча, ніж у здорових добровольців. Ця різниця в експозиції не потребує регулювання дози.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, жовтого кольору та мигдалеподібної форми, з тисненням «C20».

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Препарат слід зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30°C у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 1 або 2 таблетки по 20 мг у блистерних упаковках, по 1, 2 або 4 блистери у картонній коробці

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник готової лікарської форми.

Ліллі дель Карібе Інк., Пуерто-Ріко

Місцезнаходження.

12.6 КМ 65 Інфантрі Род, Кароліна 0985, Пуерто-Ріко.

Первинна та вторинна упаковка, дозвіл на випуск серії.

Ліллі С. А., Іспанія

Місцезнаходження.

Авда де ля Індустрія 30, 28108 Алькобендас, Іспанія.