

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

СІАЛІС®

(CIALIS®)

Склад:

діюча речовина: тадалафіл;

1 таблетка містить 2,5 мг або 5 мг тадалафілу;

допоміжні речовини:

ядро таблетки: лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, гідроксипропілцелюлоза, целюлоза мікрокристалічна, натрію лаурилсульфат, магнію стеарат;

оболонка таблетки:

для таблеток 2,5 мг: суміш барвників жовта 32K12891 [лактози моногідрат, гіпромелоза, триацетин, титану діоксид (E 171), заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид червоний (E 172)], тальк;

для таблеток 5 мг: суміш барвників жовта Y-30-12863-A [лактози моногідрат, гіпромелоза, триацетин, титану діоксид (E 171), заліза оксид жовтий (E 172)], тальк.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, мигдалеподібної форми; таблетки 2,5 мг: світлого оранжево-жовтого кольору, з написом «С 2 ½» на одному боці; таблетки 5 мг: жовтого кольору, з написом «С 5».

Фармакотерапевтична група. Засоби для лікування порушень ерекції. Код АТХ G04B E08.

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 в печеристому тілі. Це приводить до релаксації гладких м'язів і припливу крові до тканин статевого члена, створюючи тим самим ерекцію. Тадалафіл при лікуванні еректильної дисфункції не виявляє своєї дії за відсутності сексуальної стимуляції.

Ефект інгібування концентрації цГМФ в 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, викликає 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 є ферментом, 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 і ФДЕ 4, що є наявними у серці, мозку, судинах, печінці 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.

Тадалафіл, уведений здоровим добровольцям, не виявляв 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 Hue було 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 всіх 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 і 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 із змінами інших характеристик, таких як рухливість сперматозоїдів, морфологія та рівень фолікулостимулюючого гормону в крові.

Ерекtilьна дисфункція.

Три клінічні дослідження були проведені за участю 1054 пацієнтів з метою виявлення періоду початку ефекту тадалафілу, який продемонстрував статистично значуще покращення ерекtilьної функції, а також дієвість протягом 36 годин та виявлення ефекту вже через 16 хвилин після прийому дози в порівнянні із плацебо (прийом Сіалісу® за потреби).

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

Тадалафіл у дозах 2,5 мг, 5 мг та 10 мг 1 раз на добу оцінювався у ході 3 клінічних досліджень за участю 853 пацієнтів різного віку (від 21 до 82 років) та різних етнічних груп з ерекtilьною дисфункцією різних ступенів тяжкості (легка, середня, тяжка) та різної етіології. У ході двох первинних досліджень ефективності у загальній популяції у середньому коефіцієнт успішних спроб був 57 % та 67 % при прийомі Сіалісу® 5 мг та 50 % при прийомі Сіалісу® 2,5 мг порівняно з 31 % та 37 % у групі плацебо. У дослідженнях за участю пацієнтів із вторинною ерекtilьною дисфункцією відносно діабету у середньому коефіцієнт успішних спроб становив 41 % та 46 % при прийомі Сіалісу® в дозі 5 мг та 2,5 мг відповідно порівняно з 28 % у групі плацебо. Більшість пацієнтів у вищенаведених дослідженнях раніше приймали інгібітори ФДЕ 5 у разі потреби. У наступному дослідженні 217 пацієнтів, які раніше не застосовували інгібітори ФДЕ 5, отримували Сіаліс® у дозі 5 мг один раз на день та плацебо. У середньому коефіцієнт успішних спроб становив 68 % у групі прийому Сіалісу® порівняно з 52 % у групі плацебо.

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози.

Застосування Сіалісу® досліджувалося у ході чотирьох клінічних досліджень, що тривали 12 тижнів, за участю 1500 пацієнтів із симптомами доброякісної гіперплазії передміхурової залози. У ході цих клінічних досліджень Сіаліс® в дозі 5 мг продемонстрував покращення стану пацієнта за загальною міжнародною шкалою простатичних симптомів (МШПС) порівняно з плацебо (оцінки покращення за МШПС при прийомі Сіалісу® у дозі 5 мг становлять -4,8, -5,6, -6,1 та -6,3, порівняно з -2,2, -3,6 -3,8, -4,2 у разі прийому плацебо). Покращення стану пацієнта за загальною міжнародною шкалою простатичних симптомів (МШПС) спостерігалось вже після 1 тижня лікування. В одному з клінічних досліджень, де як активний компаратор також був включений тамсулозин в дозі 0,4 мг, оцінки покращення за МШПС при прийомі Сіалісу® у дозі 5 мг, тамсулозину та плацебо становили -6,3, -5,7 -4,2 відповідно.

У ході одного з цих досліджень оцінювалось як покращення ерекtilьної функції, так і послаблення симптомів доброякісної гіперплазії передміхурової залози у пацієнтів, які мали обидва стани. Покращення ерекtilьної функції за міжнародним індексом оцінки ерекtilьної функції та за міжнародною шкалою простатичних симптомів становило 6,5 та -6,1 у разі прийому Сіалісу® в дозі 5 мг порівняно з 1,8 та -3,8 у групі плацебо відповідно. У середньому відсоток успішних спроб статевого акту на одну особу в дослідженні становив 71,9 % у групі прийому Сіалісу® в дозуванні 5 мг, а в групі плацебо — 48,3 %.

Підтримка досягнутого ефекту Сіалісу® оцінювалася у ході додаткового відкритого

дослідження, за результатами якого було встановлено, що покращення за загальною міжнародною шкалою простатичних симптомів, що спостерігалось протягом 12 тижнів, зберігається додатково до 1 року після лікування Сіалісом® в дозі 5 мг.

Діти.

Було проведено одне дослідження за участю дітей з м'язовою дистрофією Дюшена (МДД), у якому підтверджених доказів ефективності не було продемонстровано. Це дослідження ефективності тадалафілу було рандомізованим, подвійним сліпим, плацебо-контрольованим, у трьох паралельних групах за участю 331 дитини чоловічої статі віком від 7 до 14 років з МДД, які одночасно отримували терапію кортикостероїдами. Дослідження включало 48-тижневий подвійний сліпий період, під час якого пацієнти були розділені на групи прийому тадалафілу 0,3 мг/кг, тадалафілу 0,6 мг/кг або плацебо щоденно. Тадалафіл не продемонстрував ефективності у первинній кінцевій точці щодо сповільнення зниження швидкості ходьби, виміряної за зміною дистанції у тесті з 6-хвилинною ходьбою (ТШХ). Зміна середнього значення дистанції у ТШХ, розрахованого за методом найменших квадратів, на 48 тижні становила 51,0 м у групі плацебо порівняно з 64,7 м у групі тадалафілу 0,3 мг/кг ($p=0,307$) та 59,1 м у групі тадалафілу 0,6 мг/кг ($p=0,538$). Підтверджену ефективність також не було виявлено і під час повторних аналізів результатів даного дослідження. Загальні результати з безпеки, отримані в цьому дослідженні, в цілому відповідали відомому профілю безпеки тадалафілу та небажаним явищам, очікуваним у педіатричній популяції МДД при лікуванні кортикостероїдами.

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 або вечір) не мав клінічно значущого ефекту на швидкість і ступінь всмоктування.

Розподіл. Середній об'єм розподілу становить приблизно 63 л, вказуючи на те, що Сіаліс® розподіляється в тканинах. 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. Середній кліренс перорального тадалафілу становить 2,5 л/год, а середній період напіввиведення — 17,5 години 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 до часу і дози. 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 населення.

Особи похилого віку. Здорові добровольці похилого віку (65 років або старше) мали нижчі значення кліренсу тадалафілу при прийомі внутрішньо, що приводило 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 одиної 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, а 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 – П'ю) є порівнянною з експозицією у здорових добровольців при застосуванні дози 10 мг. Дані щодо безпечності призначення Сіалісу® пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю (клас С за шкалою Чайлда – П'ю) обмежені. Немає даних щодо застосування Сіалісу® в дозі один раз на день пацієнтам із печінковою недостатністю. Лікар повинен уважно оцінити індивідуальні переваги/ризики призначення Сіалісу® в дозуванні один раз на день.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Для дозування 2,5 мг. Лікування еректильної дисфункції у дорослих чоловіків. Препарат ефективний за наявності сексуальної стимуляції.

Для дозування 5 мг. Лікування еректильної дисфункції у дорослих чоловіків. Препарат ефективний для лікування еректильної дисфункції за наявності сексуальної стимуляції.

Лікування симптомів доброякісної гіперплазії передміхурової залози у дорослих

чоловіків.

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 комбінованого впливу ефектів нітратів та тадалафілу на шлях оксид азоту / цГМФ. Таким чином, тадалафіл протипоказано пацієнтам, які застосовують органічні нітрати у будь-якій лікарській формі (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Сіаліс® не слід застосовувати чоловікам із серцевими захворюваннями, для яких сексуальна активність є небажаною. Лікарі повинні зважати на потенційний серцевий ризик сексуальної активності для пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями в анамнезі.

Нижчевказані 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 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 (НАПІОН) незалежно від того, було це пов'язано із попереднім впливом інгібіторів ФДЕ 5 чи ні (див. розділ «Особливості застосування»).

Супутнє застосування інгібіторів ФДЕ 5, в тому числі тадалафілу, із стимуляторами гуанілатциклази, такими як ріоцигуат, протипоказано, оскільки потенційно це може призвести до симптоматичної гіпотензії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження щодо взаємодій було проведено для дозувань 10 мг та 20 мг, дані надано нижче. Стосовно досліджень взаємодії, в яких застосовувався тільки Сіаліс® в дозі 10

мг, клінічно значуща взаємодія при застосуванні вищих доз не може бути виключена.

Вплив інших лікарських засобів на тадалафіл.

Інгібітори цитохрому CYP450.

Тадалафіл метаболізується переважно CYP3A4. Селективний інгібітор CYP3A4 — кетоназол (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. Кетоназол (400 мг на день) збільшує площу під кривою “концентрація — час” (AUC) тадалафілу (20 мг) у 4 рази, а 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 (див. розділ «Особливості застосування»). Як наслідок може підвищуватись частота виникнення побічних реакцій (див. розділ «Побічні реакції»).

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 при прийомі лише тадалафілу (10 мг). Можна припустити, що таке зниження концентрації призведе до зниження ефективності тадалафілу; ступінь зниження ефективності невідомий. 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 (див. розділ «Протипоказання»). За результатами клінічного дослідження за участю 150 пацієнтів, які застосовували тадалафіл у дозі 20 мг на добу протягом 7 днів та нітрогліцерин у дозі 0,4 мг сублінгвально (з різним часом прийому), ця взаємодія тривала більш ніж 24 години та не виявлялась після 48 годин після застосування останньої дози тадалафілу. Тому якщо для пацієнта, якому призначено Сіаліс® в будь-якій дозі (2,5–20 мг), застосування нітратів є медичною необхідністю при загрозливому для життя стані, то перед застосуванням препаратів нітратів має минути не менше ніж 48 годин після останнього прийому Сіалісу®. У такому випадку застосування нітратів повинно відбуватися під пильним 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 доксазозином (4–8 мг на добу) 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 до застосування (див. розділ «Особливості застосування»).

У ході досліджень взаємодії за участю обмеженої кількості здорових волонтерів не повідомлялося про вищевказані ефекти при сумісному застосуванні із алфузозином або тамсулозином. Слід з обережністю призначати тадалафіл пацієнтам, які отримують лікування будь-якими блокаторами α -адренорецепторів, особливо особам похилого віку. Лікування слід розпочинати із мінімального дозування та поступово збільшувати дозу.

У ході досліджень клінічної фармакодинаміки вивчався потенціал тадалафілу посилювати гіпотензивні ефекти антигіпертензивних препаратів. Досліджувались основні класи препаратів: блокатори кальцієвих каналів (амлодипін), інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (еналаприл), блокатори β -адренорецепторів (метопролол), тіазидні діуретики (бендрофлуазид) та блокатори рецепторів ангіотензину II (різні типи та дози, окремо та в комбінації з тіазидними діуретиками, блокаторами кальцієвих каналів, блокаторами β -адренорецепторів та/або блокаторами α -адренорецепторів). Тадалафіл (в дозі 10 мг, крім досліджень взаємодії з блокаторами рецепторів ангіотензину II та амлодипіну, де вивчався ефект дози 20 мг) не виявляв значущої взаємодії із вищеперерахованими класами лікарських засобів. У ході іншого дослідження клінічної фармакології досліджувалося 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 волонтерів. У пацієнтів з неконтрольованою гіпертензією зниження артеріального тиску було більшим, хоча у більшості хворих таке 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) загалом є незначним та клінічно незначущим. Аналіз даних третьої фази клінічного дослідження не виявив 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 (див. розділ «Протипоказання»).

Інгібітори 5- α -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 дослідження взаємодії лікарських засобів з метою оцінки ефектів тадалафілу та інгібіторів 5- 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 (3,5 удара/хв). Необхідно враховувати можливість виникнення цього ефекту при сумісному застосуванні тадалафілу та теофіліну, незважаючи на те, що він є незначним та 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 (перорально), 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 (прийом натще після нічного голодування та без прийому їжі протягом 2 годин після застосування алкоголю). Прийом тадалафілу (в дозі 20 мг) не призводив до статистично значущого зниження середніх значень артеріального тиску на фоні прийому алкоголю (0,7 г/кг або приблизно 180 мл 40 % алкоголю (горілки) чоловіком з вагою тіла 80 кг), проте у деяких пацієнтів спостерігалось постуральне запаморочення і ортостатична гіпотензія. Прийом тадалафілу на фоні нижчих доз алкоголю (0,6 г/кг) не спричиняв гіпотензію, а запаморочення спостерігалось з тією ж частотою, що й при прийомі тільки алкоголю. Вплив алкоголю на пізнавальні функції не посилювався при супутньому застосуванні тадалафілу (в дозі 10 мг).

Лікарські засоби, що метаболізуються за участю цитохрому Р-450.

Не очікується, що тадалафіл спричинятиме клінічно значуще інгібування чи індукування кліренсу лікарських засобів, що метаболізуються ізоформами СYP450. У ході клінічних досліджень було доведено, що тадалафіл не інгібує і не індукує ізоформи СYP450, в т. ч. СYP3A4, СYP1A2, СYP2D6, СYP2E1, СYP2C9 та СYP2C19.

СYP2C9 субстрати (наприклад R-варфарин).

Тадалафіл (у дозі 10 мг та 20 мг) не мав клінічно значущого ефекту на експозицію (AUC) S-варфарину чи R-варфарину (СYP2C9 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.

Особливості застосування.

Перед початком лікування препаратом Сіаліс®.

Перед застосуванням препарату лікарю слід зібрати медичний анамнез і провести обстеження фізичного стану пацієнта, визначити потенційні першопричини еректильної дисфункції і доброякісної гіперплазії передміхурової залози та призначити відповідний курс лікування.

Перед початком будь-якого лікування еректильної дисфункції лікарі повинні зважати на стан серцево-судинної системи своїх пацієнтів, оскільки існує певний ступінь серцевого ризику, асоційований із сексуальною активністю. Тадалафіл має судинорозширювальний ефект, що може призводити до незначного та транзиторного зниження артеріального тиску (див. розділ «Фармакологічні властивості») та потенціювання гіпотензивного ефекту нітратів (див. розділ «Протипоказання»).

Перед початком терапії тадалафілом симптомів доброякісної гіперплазії передміхурової залози необхідно обстежити пацієнта для виключення можливої карциноми передміхурової залози та ретельно оцінити стан серцево-судинної системи (див. розділ «Протипоказання»).

Оцінка еректильної дисфункції повинна включати визначення потенційної першопричини та її належне лікування після відповідного медичного обстеження. Невідомо, чи є ефективним Сіаліс® для пацієнтів, які перенесли операцію на тазових кістках або радикальну простатектомію без збереження нервів.

Серцево-судинна система.

У постмаркетинговий період 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, прискорене серцебиття та тахікардію. Більшість пацієнтів, у яких спостерігалися такі побічні реакції, мали фактори ризику з боку серцево-судинної системи в анамнезі. У той же час наразі неможливо точно встановити, чи вищевказані явища пов'язані із факторами ризику, застосуванням Сіалісу®, сексуальною активністю пацієнтів або із комбінацією цих чи інших факторів.

У пацієнтів, які отримують супутнє лікування антигіпертензивними засобами, тадалафіл може посилити зниження артеріального тиску. Якщо розпочато щоденну терапію Сіалісом®, слід розглянути клінічну необхідність підбору дози антигіпертензивної терапії.

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 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Не рекомендується комбіноване застосування тадалафілу та доксazosину.

Органи зору.

Повідомлялося про випадки погіршення зору, в тому числі про центральну серозну хоріоретинопатію (ЦСХ) та неартеріальну передню ішемічну оптичну нейропатію (НАПІОН), під час застосування лікарського засобу Сіаліс® та інших інгібіторів ФДЕ 5. У більшості випадків ЦСХ симптоми зникали миттєво після припинення прийому тадалафілу. Щодо НАПІОН аналіз даних обсерваційних досліджень показав підвищення ризику розвитку гострої НАПІОН у чоловіків з еректильною дисфункцією після застосування тадалафілу або інших інгібіторів ФДЕ 5. Оскільки підвищення такого ризику можливе у всіх пацієнтів, що застосовують тадалафіл, лікар повинен попередити пацієнта про необхідність негайного припинення застосування тадалафілу та звернення за медичною допомогою у разі раптової втрати зору, порушення гостроти зору та/або спотворення зору (див. розділ «Протипоказання»).

Погіршення або раптова втрата слуху.

Повідомлялось про випадки раптової втрати слуху після застосування тадалафілу. Незалежно від того, чи були наявні інші фактори ризику (такі як вік, наявність діабету, гіпертензії та випадки втрати слуху в анамнезі), пацієнтів потрібно попередити про необхідність припинення застосування тадалафілу та звернення за медичною допомогою у разі раптового погіршення або втрати слуху.

Ниркова та печінкова недостатність.

Щоденне застосування препарату Сіаліс® не рекомендується пацієнтам із серйозними нирковими порушеннями у зв'язку з підвищеною експозицією (AUC) тадалафілу, обмеженим клінічним досвідом та слабкою здатністю впливати на його кліренс за допомогою діалізу.

Клінічні дані про призначення Сіалісу® для щоденного застосування пацієнтам із

тяжкими порушеннями функції печінки (клас С за шкалою Чайлда – П'ю) обмежені.

Застосування препарату щоденно як для лікування еректильної дисфункції, так і для лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози не оцінювалось у пацієнтів із печінковою недостатністю. Перш ніж призначити Сіаліс, лікар повинен ретельно оцінити індивідуальні переваги/ризик терапії.

Пріапізм та анатомічна деформація статевого члена.

Якщо у пацієнта виникає ерекція, що триває 4 години або більше, йому необхідно негайно звертатися за медичною допомогою. Якщо не буде проведено негайне лікування пріапізму, це може призвести до ушкодження тканин статевого члена та довготривалої 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 сприяти пріапізму (такі як серпоподібноклітинна анемія, мієломна хвороба чи лейкемія).

Супутнє застосування з інгібіторами CYP3A4.

Необхідно з обережністю призначати Сіаліс пацієнтам, які вживають інгібітори CYP3A4 (ритонавір, саквінавір, кетоконазол, ітраконазол, еритроміцин), оскільки при сумісному застосуванні із тадалафілом спостерігається збільшення експозиції тадалафілу (AUC) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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 інформувати пацієнтів про те, що не слід приймати Сіаліс® у подібних комбінаціях.

Лактоза.

Препарат містить лактози моногідрат, тому пацієнти із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не повинні застосовувати препарат.

Натрій

1 таблетка цього препарату містить менше 1 ммоль натрію (23 мг), тобто фактично не містить натрію.

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Сіаліс® не показаний для застосування жінкам.

Вагітність. Дані досліджень щодо застосування тадалафілу вагітним жінкам обмежені. Дослідження на тваринах не виявили прямого або непрямого шкідливого впливу на вагітність, розвиток ембріона або плода, роди та постнатальний розвиток. Як запобіжний захід, бажано уникати застосування Сіалісу® під час вагітності.

Годування груддю. Наявні фармакодинамічні/токсикологічні дані стосовно тварин свідчать про екскрецію тадалафілу в молоко. Ризик для немовляти на грудному вигодовуванні не слід виключати. Сіаліс® не слід застосовувати під час годування груддю.

Фертильність. Ефекти, що можуть вказувати на погіршення фертильності, відмічалися у собак. У ході двох клінічних досліджень було встановлено, що такий ефект не очікується у людей, хоча у окремих чоловіків спостерігалось зниження концентрації сперми (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або 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.

Спосіб застосування та дози.

Для перорального застосування.

Еректильна дисфункція у дорослих чоловіків.

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

Препарат можна приймати за 30 хв перед сексуальною активністю.

Максимальна рекомендована частота прийому — один раз на день.

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

Якщо передбачається часте 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 толерантності. Доцільність тривалого

щоденного застосування слід періодично переоцінювати.

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози у дорослих чоловіків.

Для щоденного застосування рекомендована доза становить 5 мг/добу приблизно в один і той самий час, незалежно від прийому їжі. Для лікування дорослих чоловіків із еректильною дисфункцією та симптомами доброякісної гіперплазії передміхурової залози рекомендована доза для щоденного застосування становить 5 мг/добу приблизно в один і той самий час. Для пацієнтів з непереносимістю тадалафілу у дозі 5 мг/добу при лікуванні доброякісної гіперплазії передміхурової залози, слід розглянути застосування альтернативної терапії, з огляду на те що ефективність тадалафілу у дозі 2,5 мг/добу для лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози не оцінювалась.

Особливі популяції пацієнтів.

Чоловіки літнього віку. Корекція дози не потрібна.

Чоловіки, які мають ниркову недостатність. Корекція дози не потрібна для пацієнтів із легкою та помірною нирковою недостатністю. Для пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю максимальна рекомендована доза становить 10 мг (прийом Сіалісу® за потреби). Щоденне застосування тадалафілу в дозі 2,5 мг або 5 мг не рекомендовано для лікування пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю та доброякісною гіперплазією передміхурової залози або еректильною дисфункцією (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

Чоловіки, які мають печінкову недостатність.

Для лікування еректильної дисфункції рекомендована доза Сіалісу® становить 10 мг перед передбачуваною сексуальною активністю і не залежить від прийому їжі (прийом Сіалісу® за потреби). Клінічні дані щодо безпеки застосування Сіалісу® пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю (клас С за шкалою Чайлда – П'ю) обмежені; у разі призначення лікар повинен уважно оцінити індивідуальні переваги/ризики. Немає даних щодо застосування Сіалісу® в дозі вище 10 мг пацієнтам із печінковою недостатністю. Щоденне застосування Сіалісу® як для лікування пацієнтів із доброякісною гіперплазією передміхурової залози, так і з еректильною дисфункцією не оцінювалось у пацієнтів із пошкодженнями печінки, тому лікар повинен ретельно оцінити індивідуальні переваги/ризики такої терапії (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

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

Особливі застереження при утилізації.

Невикористаний препарат або відходи слід утилізувати відповідно до діючих нормативних вимог.

Діти.

Немає даних щодо застосування Сіалісу® дітям для лікування еректильної дисфункції.

Передозування.

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

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

Побічні реакції.

Резюме профілю безпеки лікарського засобу.

Небажаними ефектами, про які повідомлялося найчастіше при лікуванні еректильної дисфункції або доброякісної гіперплазії передміхурової залози, були головний біль, диспепсія, біль у спині, міалгія, частота виникнення яких зростала із збільшенням дози Сіалісу®. Побічні реакції були короткотривалими, загалом від легких до помірних. Більшість випадків появи головного болю при щоденному прийомі Сіалісу® спостерігалася протягом перших 10–30 діб після початку лікування.

Табличні дані побічних реакцій.

Нижченаведена таблиця містить дані стосовно побічних реакцій зі спонтанних повідомлень та плацебо-контрольованих клінічних досліджень (включали в цілому 8022 пацієнти, які отримували Сіаліс®, та 4422 пацієнти, які отримували плацебо) із застосування Сіалісу® за потребою та щоденного застосування для лікування еректильної дисфункції і щоденного застосування для лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози.

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 (частота не може бути встановлена виходячи із наявних даних).

Дуже часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100$ до $>1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000$ до $1/100$)	Рідко ($\geq 1/10000$ до $1/1000$)	Частота невідома
Порушення з боку імунної системи				
		Реакції гіперчутливості	Ангіоневротичний набряк ²	
Порушення з боку нервової системи				

	Головний біль	Запаморочення	Порушення мозкового кровообігу ¹ (включаючи геморагічні явища), втрата свідомості, транзиторна ішемічна атака ¹ , мігрень ² , судоми ² , транзиторна амнезія	
Порушення з боку органів зору				
		Нечіткий зір, відчуття болю в очах	Дефекти поля зору, набряк повік, кон'юнктивальна гіперемія, неартеріальна передня оптична ішемічна нейропатія (НАПІОН) ² , оклюзія вен сітківки ²	Центральна серозна хоріоретинопатія
Порушення з боку органів слуху та рівноваги				
		Дзвін у вухах	Раптова втрата слуху	
Порушення з боку серцевої системи ¹				
		Тахікардія, прискорене серцебиття	Інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія ² , шлуночкова аритмія ²	
Порушення з боку судинної системи				
	Припливи	Гіпотензія ³ , гіпертензія		
Порушення з боку респіраторної системи				
	Закладеність носа	Диспное, носова кровотеча		
Порушення з боку шлунково-кишкової системи				
	Диспепсія	Абдомінальний біль, блювання, нудота, гастроезофагеальний рефлюкс		
Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин				
		Висипання	Кропив'янка, синдром Стівенса-Джонсона ² , ексфолюативний дерматит ² , гіпергідроз (надмірне потовиділення)	
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				
		Подовжена ерекція	Пріапізм, кровотеча зі статевого члена, гемоспермія	
Загальні розлади та стан в місці введення				
		Біль у грудях ¹ , периферичні набряки, підвищена втомлюваність	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 в анамнезі (див. розділ «Особливості застосування»).

² Побічні реакції із постмаркетингових досліджень, 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 аномалій на ЕКГ, в першу чергу про синусову брадикардію, у пацієнтів, які отримували тадалафіл 1 раз на добу, порівняно з пацієнтами, які приймали плацебо. Більшість цих аномалій на ЕКГ не були пов'язані з проявом побічних реакцій.

Особливі групи пацієнтів. Дані щодо застосування тадалафілу пацієнтам віком понад 65 років у ході клінічних досліджень, як для лікування еректильної дисфункції, так і для лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози, обмежені. У ході клінічних досліджень під час застосування тадалафілу за потребою (в дозі 20 мг) для лікування еректильної дисфункції діарея частіше виникала у пацієнтів віком понад 65 років. У ході клінічних досліджень під час застосування тадалафілу в дозі 5 мг один раз на день для лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози явища запаморочення та діареї частіше спостерігалися у пацієнтів віком понад 75 років.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці, в оригінальній упаковці, при температурі не вище 30 °С.

Упаковка.

Таблетки по 2,5 мг: по 28 таблеток (14×2) у блістерах у картонній пачці.

Таблетки по 5 мг: по 14 таблеток або по 28 таблеток (14×2) у блістерах у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Первинна та вторинна упаковка, дозвіл на випуск серії:

Ліллі С.А. / Lilly S.A.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Авда де ля Індустрія, 30, 28108, Алькобендас, Мадрид, Іспанія / Avda de la Industria, 30, Alcobendas, Madrid, 28108, Spain.