І Н С Т Р У К Ц І Я

для медичного застосування лікарського засобу

С І А Л І С®

(CIALIS®)

Склад:

діюча речовина: тадалафіл;

1 таблетка містить 20 мг тадалафілу;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, гідроксипропілцелюлоза, натрію кроскармелоза, натрію лаурилсульфат, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат; оболонка таблетки: суміш барвників жовта 32К12884 (лактози моногідрат, гіпромелоза НРМС 2910, титану діоксид (Е 171), триацетин, заліза оксид жовтий (Е 172)); тальк.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, жовтого кольору та мигдалеподібної форми, з тисненням «С20».

Фармакотерапевтична група. Засоби для лікування порушень еркції. Тадалафіл.

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 у печеристому тілі. Це призводить до релаксації гладких м’язів і припливу крові до тканин статевого члена, внаслідок чого відбувається ерекція. Тадалафіл не діє без сексуальної стимуляції.

Ефект інгібування концентрації цГМФ у печеристому тілі також спостерігається в гладких м’язах простати, сечовому міхурі та їхніх 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.

У здорових добровольців тадалафіл 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 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 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 лікарського засобу Сіаліс® 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 спостерігалося 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 застосування лікарського засобу Сіаліс^{Ò} порівняно з 35 % у групі плацебо. Крім того, у пацієнтів із еректильною дисфункцією різних ступенів тяжкості повідомлялося про покращення стану під час прийому лікарського засобу Сіаліс® (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 застосування лікарського засобу Сіаліс^{Ò} 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 лікарського засобу Сіаліс® в дозі 10 мг або 20 мг (підбір дози, застосування у разі потреби) становив 48 % порівняно з 17 % у групі плацебо.

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, подвійно 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 подвійно 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 цього дослідження. Загальні результати з безпеки, отримані в цьому дослідженні, загалом відповідали відомому профілю безпеки тадалафілу та небажаним явищам, очікуваним у педіатричній популяції з МДД при лікуванні кортикостероїдами.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Тадалафіл добре всмоктується після прийому всередину. 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 прийому дози (ранок чи вечір) не мав клінічно значущого впливу на швидкість і ступінь всмоктування.

Розподіл. Середній об'єм розподілу становить приблизно 63 л, що вказує на розподіл лікарського засобу Сіаліс® 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 у здорових добровольців.

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

Виведення. Кліренс перорального тадалафілу становить 2,5 л/годину, а середній період напіввиведення – 17,5 години у здорових добровольців. 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 всередину, 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 термінальною 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 A та B за шкалою Чайлда – П'ю) є порівнянною з експозицією у здорових добровольців при призначенні дози 10 мг. Дані

щодо безпечності призначення лікарського засобу Сіаліс® пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю (клас С за шкалою Чайлда – П'ю) обмежені. У разі призначення лікарського засобу Сіаліс® 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.

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 нітратів та тадалафілу на шлях оксиду азоту/цГМФ. Таким чином, тадалафіл протипоказаний пацієнтам, які застосовують органічні нітрати у будь-якій лікарській формі.

Сіаліс® не слід застосовувати чоловікам із серцевими захворюваннями, для яких сексуальна активність є небажаною. Лікарі повинні зважати на потенційний серцевий ризик, асоційований з сексуальною активністю, у пацієнтів із уже наявними серцево-судинними захворюваннями.

Нижчезазначені групи пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями не були включені у клінічні дослідження, тому застосування тадалафілу для них протипоказане:

- пацієнти з інфарктом міокарда протягом останніх 90 днів;

- пацієнти з нестабільною стенокардією або стенокардією, що виникає під час статевих актів;

- пацієнти із серцевою недостатністю, що відповідає класу 2 або вище за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця, протягом останніх 6 місяців;

- пацієнти з неконтрольованими аритміями, артеріальною гіпотензією (< 90/50 мм рт. ст.) чи неконтрольованою гіпертензією;

- пацієнти після інсульту, що стався протягом останніх 6 місяців.

Сіаліс^{Ò} 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.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види 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 лікарського засобу Сіаліс® в нижчих дозах (10 мг).

Вплив інших лікарських засобів на тадалафіл

Інгібітори цитохрому CYP450

Тадалафіл метаболізується переважно CYP3A4. Селективний інгібітор CYP3A4 кетаконазол (200 мг щоденно) збільшує експозицію (AUC) тадалафілу (10 мг) у 2 рази та C_{max} на 15 % порівняно з відповідними показниками одного тадалафілу. Кетоконазол (400 мг на день) збільшує експозицію (AUC) тадалафілу (20 мг) у 4 рази та C_{max} –22 %. Ритонавір, інгібітор протеаз (200 мг двічі на день), що інгібує CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 та CYP2D6, збільшує експозицію (AUC) тадалафілу (20 мг) у 2 рази, не змінюючи C_{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 показник AUC тадалафілу на 88 % порівняно з таким при застосуванні 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 засоби

Нітрати. У ході клінічних досліджень тадалафіл (5 мг, 10 мг, 20 мг) виявляв властивість посилювати гіпотензивні ефекти нітратів. Таким чином, застосування лікарського засобу Сіаліс® пацієнтами, які отримують лікування органічними нітратами у будь-якій формі, протипоказано. Якщо для пацієнта, якому призначено Сіаліс® у будь-якій дозі (2,5–20 мг), застосування нітратів є медичною необхідністю при загрозливому для життя стані, то до застосування препаратів нітратів має минути не менше ніж 48 годин після останнього прийому лікарського засобу Сіаліс®. У такому випадку застосування нітратів повинно відбуватися під медичним наглядом із належним моніторингом гемодинамічних показників.

Антигіпертензивні препарати (в тому числі блокатори кальцієвих каналів)

Під час сумісного призначення тадалафілу (у дозуванні 5 мг один раз на добу або у вигляді разової дози 20 мг) із блокатором α-адренорецепторів доксазозином (4–8 мг на день) спостерігалося 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 алфузозином 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 вивчалося супутнє застосування тадалафілу (в дозі 20 мг) з декількома гіпотензивними препаратами (до чотирьох). У пацієнтів, які приймали декілька антигіпертензивних засобів, зміни артеріального тиску залежали від рівня контролю артеріального тиску. Таким чином, у пацієнтів з добре контрольованою гіпертензією зниження тиску було незначним та відповідало такому у здорових добровольців. У пацієнтів з важкоконтрольованою артеріальною гіпертензією спостерігалось більше зниження артеріального тиску, хоча у більшості хворих зниження тиску не супроводжувалось гіпотензивними симптомами. У пацієнтів, які отримують супутню терапію антигіпертензивними лікарськими засобами, застосування тадалафілу в дозі 20 мг може призводити до зниження артеріального тиску, яке (крім випадку супутнього застосування із блокаторами 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 препаратом Сіаліс®.

Ріоцигуат

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

Інгібітори 5-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 власне 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 спостерігалося 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 спостерігалося змін концентрації тадалафілу протягом наступних трьох годин після одночасного прийому алкоголю з тадалафілом. Алкоголь застосовували таким чином, щоб досягти максимального рівня абсорбції алкоголю (швидкий прийом без прийому їжі протягом 2 годин після застосування). Прийом тадалафілу (в дозі 20 мг) не призводив до статистично значущого зниження артеріального тиску на тлі прийому алкоголю (0,7

г/кг), проте у деяких пацієнтів спостерігалося постуральне запаморочення і ортостатична гіпотензія. Прийом тадалафілу на тлі нижчих доз алкоголю (0,6 г/кг) не спричиняв артеріальної гіпотензії, а запаморочення спостерігалося 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 Р450

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

CYP2C9 субстрати (наприклад R-варфарин)

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

Аспірин

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

Протидіабетичні лікарські засоби

Специфічні дослідження взаємодії тадалафілу із протидіабетичними лікарськими засобами не проводились.

Особливості застосування.

До початку лікування препаратом Сіаліс®

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

До початку 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 лікарського засобу Сіаліс®, сексуальною активністю пацієнтів або із комбінацією цих чи інших факторів.

Необхідно з обережністю призначати Сіаліс® пацієнтам, які приймають а-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, 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 симптоми ЦСХ зникали спонтанно 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 може виникнути у всіх пацієнтів, що застосовують тадалафіл, лікар повинен попередити пацієнта про необхідність 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.

Печінкова недостатність

Клінічні дані щодо безпеки застосування разової дози препарату Сіаліс® пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки (клас С за шкалою Чайлда – П'ю) обмежені. При призначенні лікарського засобу Сіаліс® таким пацієнтам лікар повинен ретельно оцінити індивідуальні переваги/ризики 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 зі станами, що можуть призвести до пріапізму (такі як серпоподібноклітинна анемія, мієломна хвороба чи лейкемія).

Супутнє застосування з інгібіторами CYP3A4

Необхідно з обережністю призначати Сіаліс® пацієнтам, які приймають інгібітори CYP3A4 (ритонавір, саквінавір, кетоконазол, ітраконазол, еритроміцин), оскільки при сумісному застосуванні із тадалафілом спостерігається збільшення експозиції тадалафілу (AUC).

Супутнє застосування з іншими лікарськими засобами для лікування еректильної дисфункції

Безпека та ефективність застосування препарату Сіаліс® 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 загальним дефіцитом лактази.

Натрій

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Сіаліс® не показаний для застосування жінкам.

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

Грудне вигодовування. Наявні фармакодинамічні/токсикологічні дані на тваринах свідчать про екскрецію тадалафілу у грудне молоко. Не можна виключити ризик для немовляти на грудному вигодовуванні. Сіаліс не слід застосовувати у період годування груддю.

Фертильність. Ефекти, що можуть вказувати на погіршення фертильності, відмічалися у собак. У ході двох клінічних досліджень було встановлено, що у людини не очікуються порушення фертильності, хоча у окремих чоловіків спостерігалося зниження концентрації сперми.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Вплив лікарського засобу Сіаліс® на здатність керувати автотранспортом та іншими 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. Слід приймати таблетки лікарського засобу Сіаліс® з рекомендованим 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 лікарського засобу Сіаліс® (принаймні двічі на тиждень) режим щоденного застосування нижчих доз цього препарату може бути більш доцільним, на основі 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 з огляду на індивідуальну непереносимість 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 максимальна рекомендована доза становить 10 мг при застосуванні таблеток відповідного дозування.

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

Клінічні дані щодо безпечності призначення лікарського засобу Сіаліс® 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 доз вище 10 мг пацієнтам з печінковою недостатністю. Немає даних щодо застосування доз 2,5–5 мг один раз на день пацієнтам із печінковою

недостатністю; тому у разі призначення лікар повинен уважно оцінити індивідуальні переваги/ризики призначення лікарського засобу 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.

Особливі застереження при утилізації

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

Діти.

Препарат не призначений для застосування дітям (віком до 18 років).

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

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 зі збільшенням дози лікарського засобу Сіаліс®. Побічні реакції були короткотривалими, від легких до помірних. Більшість випадків появи головного болю при щоденному прийомі лікарського засобу Сіаліс® 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 8022 пацієнтів, які отримували Сіаліс®, та 4422 пацієнтів, які отримували плацебо) застосування лікарського засобу Сіаліс® у разі потреби та щоденного застосування для лікування еректильної

дисфункції.

Дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 та < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 та < 1/100), рідко (≥ 1/10000 та < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000), частота невідома (частоту не можна встановити за наявними даними).

Дуже часто	**Часто**	**Нечасто**	**Рідко**	**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 ішемічна оптична 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 серця[1]				
		Тахікардія, серцебиття	Інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія[2], шлуночкова аритмія[2]	
Порушення з боку судин				
	Припливи	Артеріальна гіпотензія[3], артеріальна гіпертензія		
Порушення з боку респіраторної системи				
	Закладеність носа	Диспное, носова кровотеча		
Порушення з боку гастроінтестинальної системи				
	Диспепсія	Абдомінальний біль, нудота, блювання, гастроезофагеальний рефлюкс		

Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин				
		Висипання	Кропив’янка, синдром Стівенса – Джонсона[2], ексфоліативний 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				
		Біль у грудях[1], периферичні набряки, слабкість	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 таких змін на ЕКГ не були пов’язані із проявом побічних реакцій.

Особливі групи пацієнтів. Дані клінічних досліджень стосовно застосування тадалафілу для лікування еректильної дисфункції у пацієнтів віком понад 65 років обмежені. У ході клінічних досліджень під час застосування тадалафілу у разі потреби для лікування еректильної дисфункції діарея частіше виникала у пацієнтів віком понад 65 років.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при

застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 3 роки.

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

Упаковка. По 1 або 2 таблетки по 20 мг у блістерах, по 1, 2 або 4 блістери у картонній коробці.

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.