МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МИНЗДРАВ РОССИИ
310522
СОГЛАСОВАНО

Сиалис®

наименование лекарственного препарата

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг

лекарственная форма, дозировка

Лилли С.А., Испания
Лилли дель Карибе Инк., Пуэрто-Рико

наименование производителя, страна

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «____» 310522 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Состав Одна таблетка содержит: Для дозировки 2,5 мг: *Действующее вещество:* тадалафил 2,500 мг; *вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, лактозы моногидрат (высушенный распылением), гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза), гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза, экстра тонкая), натрия лаурилсульфат, целлюлоза микрокристаллическая (Granular-102), кроскармеллоза натрия, магния стеарат. Оболочка (пленочная): Опадрай желтый (32К12891) [лактозы моногидрат, гипромеллоза, титана диоксид, триацетин, краситель железа оксид жёлтый, краситель железа оксид красный].	**Состав** ***1 таблетка содержит:*** *Действующее вещество:* тадалафил 5,000 мг; *вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, лактозы моногидрат (высушенный распылением), гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза), гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза, экстратонкая), натрия лаурилсульфат, целлюлоза микрокристаллическая (Granular-102), кроскармеллоза натрия, магния стеарат. Оболочка (пленочная): Опадрай желтый (Y-30-12863-A) [лактозы моногидрат, гипромеллоза, титана диоксид, триацетин, краситель железа оксид жёлтый].

Для дозировки 5,0 мг: *Действующее вещество:* тадалафил 5,000 мг; *вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, лактозы моногидрат (высушенный распылением), гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза), гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза, экстра тонкая), натрия лаурилсульфат, целлюлоза микрокристаллическая (Granular-102), кроскармеллоза натрия, магния стеарат. Оболочка (пленочная): Опадрай желтый (Y-30-12863-A) [лактозы моногидрат, гипромеллоза, титана диоксид, триацетин, краситель железа оксид жёлтый].	
Описание Таблетки 2,5 мг: миндалевидные таблетки светло-оранжево-желтого цвета с гравировкой «С 2½» на одной стороне. Таблетки 5 мг: миндалевидные таблетки желтого цвета с гравировкой «С 5» на одной стороне.	**Описание** Миндалевидные таблетки желтого цвета с гравировкой «С 5» на одной стороне.
Показания к применению Эректильная дисфункция. Для обеспечения эффекта тадалафила необходима сексуальная стимуляция. Симптомы нижних мочевых путей у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (для дозировки 5 мг). Эректильная дисфункция у пациентов с симптомами нижних мочевых путей на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы.	**Показания к применению** Препарат Сиалис® показан к применению у взрослых мужчин. Эректильная дисфункция. ***Для обеспечения эффекта тадалафила необходима сексуальная стимуляция.*** Симптомы нижних мочевых путей у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Эректильная дисфункция у пациентов с симптомами нижних мочевых путей на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы.
Способ применения и дозы Для приёма внутрь. *Применение препарата Сиалис® по показанию эректильная дисфункция (ЭД).* Для пациентов с частой сексуальной активностью (два раза в неделю и более): рекомендованная частота приёма – ежедневно, один раз в сутки 5 мг, в одно и то же время, вне зависимости от времени приёма пищи. Доза может быть снижена до 2,5 мг один раз в сутки в зависимости от индивидуальной чувствительности. Целесообразность ежедневного применения препарата должна периодически пересматриваться. Для пациентов с нечастой сексуальной активностью (реже двух раз в неделю):	**Способ применения и дозы** Для приёма внутрь. *Применение препарата Сиалис® по показанию эректильная дисфункция (ЭД).* Для пациентов с частой сексуальной активностью (2 раза в неделю и более): рекомендованная частота приёма – ежедневно, 1 раз в сутки 5 мг, в одно и то же время, вне зависимости от времени приёма пищи. Доза тадалафила может быть снижена до 2,5 мг 1 раз в сутки в зависимости от индивидуальной чувствительности пациента. Так как на таблетке препарата Сиалис® в дозировке 5 мг отсутствует риска и невозможно разделить ее пополам, при необходимости снижения дозы тадалафила до 2,5 мг

рекомендуемая доза препарата Сиалис® составляет 20 мг, которые принимаются перед предполагаемой сексуальной активностью независимо от приема пищи. Препарат следует принимать как минимум за 30 минут до сексуальной активности. Максимальная частота приема – 1 раз в сутки. Тадалафил в дозе 20 мг предназначен для применения перед предполагаемой сексуальной активностью, и не рекомендуется для постоянного ежедневного приема. *Применение препарата Сиалис® по показанию ДГПЖ или ЭД/ДГПЖ* Рекомендуемая доза составляет 5 мг, которые принимаются примерно в одно и то же время каждый день независимо от приема пищи. Для взрослых мужчин, проходящих лечение как доброкачественной гиперплазии предстательной железы, так и эректильной дисфункции, рекомендуемая доза также составляет 5 мг, которые принимаются примерно в одно и то же время каждый день. Особые группы пациентов *Пациенты пожилого возраста* У пациентов пожилого возраста подбора дозы не требуется. *Почечная недостаточность* У пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью максимальной рекомендуемой дозой при применении по требованию является доза 10 мг. Ежедневный прием тадалафила в дозах 2,5 или 5 мг как для лечения эректильной дисфункции, так и доброкачественной гиперплазии предстательной железы, пациентам с тяжелой почечной недостаточностью не рекомендуется. *Печеночная недостаточность* При лечении эректильной дисфункции с применением препарата Сиалис® по требованию рекомендуемая доза составляет 10 мг, которые принимаются перед предполагаемой сексуальной активностью независимо от приема пищи.	следует применять препараты тадалафила в соответствующей дозировке (или имеющих риску) других производителей. Целесообразность ежедневного применения препарата должна периодически пересматриваться. Для пациентов с нечастой сексуальной активностью (реже 2-х раз в неделю): рекомендуемая доза препарата Сиалис® составляет 20 мг, которые принимаются перед предполагаемой сексуальной активностью независимо от приема пищи. Препарат следует принимать как минимум за 30 минут до сексуальной активности. Максимальная частота приема – 1 раз в сутки. Тадалафил в дозе 20 мг предназначен для применения перед предполагаемой сексуальной активностью, и не рекомендуется для постоянного ежедневного приема. *Применение препарата Сиалис® по показанию ДГПЖ или ЭД/ДГПЖ* Рекомендуемая доза составляет 5 мг, которые принимаются примерно в одно и то же время каждый день независимо от приема пищи. Для взрослых мужчин, проходящих лечение как доброкачественной гиперплазии предстательной железы, так и эректильной дисфункции, рекомендуемая доза также составляет 5 мг, которые принимаются примерно в одно и то же время каждый день. Особые группы пациентов *Пациенты пожилого возраста* У пациентов пожилого возраста подбора дозы не требуется. *Почечная недостаточность* У пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени максимальной рекомендуемой дозой при применении по требованию является доза 10 мг. Ежедневный прием тадалафила в дозе 5 мг как для лечения эректильной дисфункции, так и доброкачественной гиперплазии предстательной железы, пациентам с

Имеются ограниченные клинические данные о безопасности препарата Сиалис® у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью); поэтому при назначении данного препарата врачом должна быть проведена тщательная индивидуальная оценка соотношения пользы и риска его применения. Данные о применении пациентами с печеночной недостаточностью тадалафила в дозах более 10 мг отсутствуют. Ежедневный прием тадалафила как для лечения эректильной дисфункции, так и доброкачественной гиперплазии предстательной железы у пациентов с печеночной недостаточностью не оценивался; поэтому, при назначении данного препарата врачом должна быть проведена тщательная индивидуальная оценка соотношения пользы и риска его применения. *Сахарный диабет* У пациентов с сахарным диабетом подбор дозы препарата не требуется.	почечной недостаточностью тяжелой степени не рекомендуется. *Печеночная недостаточность* При лечении эректильной дисфункции с применением препарата Сиалис® по требованию рекомендуемая доза составляет 10 мг, которые принимаются перед предполагаемой сексуальной активностью независимо от приема пищи. Имеются ограниченные клинические данные о безопасности препарата Сиалис® у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью); поэтому при назначении данного препарата врачом должна быть проведена тщательная индивидуальная оценка соотношения пользы и риска его применения. Данные о применении пациентами с печеночной недостаточностью тадалафила в дозах более 10 мг отсутствуют. Ежедневный прием тадалафила как для лечения эректильной дисфункции, так и доброкачественной гиперплазии предстательной железы у пациентов с печеночной недостаточностью не оценивался; поэтому, при назначении данного препарата врачом должна быть проведена тщательная индивидуальная оценка соотношения пользы и риска его применения. *Сахарный диабет* У пациентов с сахарным диабетом подбор дозы препарата не требуется.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами Исследования лекарственного взаимодействия проводили с тадалафилом 10 мг и/или 20 мг, в соответствии с указаниями ниже. Что касается тех исследований взаимодействия, в которых применялась только доза тадалафила 10 мг, нельзя полностью исключить клинически значимые взаимодействия при применении более высоких доз. <u>Влияние других препаратов на тадалафил</u> *Ингибиторы цитохрома Р450* Тадалафил в основном метаболизируется	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** Исследования лекарственного взаимодействия проводили с тадалафилом 10 мг и/или 20 мг, в соответствии с указаниями ниже. Что касается тех исследований взаимодействия, в которых применялась только доза тадалафила 10 мг, нельзя полностью исключить клинически значимые взаимодействия при применении более высоких доз. <u>Влияние других препаратов на тадалафил</u> *Ингибиторы цитохрома Р450* Тадалафил в основном метаболизируется

изоферментом CYP3A4. Селективный ингибитор изофермента CYP3A4 кетоконазол в дозе 200 мг в сутки увеличивает AUC тадалафила (10 мг) в 2 раза и C_{max} тадалафила на 15% относительно значений AUC и C_{max} при применении тадалафила в монотерапии. А кетоконазол в дозе 400 мг в сутки увеличивает AUC тадалафила (20 мг) в 4 раза и C_{max} тадалафила на 22%. Ингибитор протеаз ритонавир (200 мг два раза в сутки), который подавляет активность изоферментов CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6, увеличивал AUC тадалафила (20 мг) в 2 раза без изменения C_{max}. Хотя специфические взаимодействия с другими ингибиторами протеаз, такими как саквинавир, и другими ингибиторами CYP3A4, такими как эритромицин, кларитромицин, итраконазол и грейпфрутовый сок, не изучались, их следует назначать совместно с тадалафилом с осторожностью, поскольку они могут способствовать повышению концентрации тадалафила в плазме крови. Следовательно, частота нежелательных реакций может повышаться. *Переносчики* Роль переносчиков (например, р-гликопротеина) в распределении тадалафила неизвестна. Существует возможность лекарственного взаимодействия, опосредованного ингибированием переносчиков. *Индукторы цитохрома Р450* Селективный индуктор изофермента CYP3A4, рифампицин, снижает величину AUC тадалафила на 88% в сравнении со значениями AUC при монотерапии тадалафилом (10 мг). Возможно при этом снижается эффективность тадалафила; степень снижения эффективности неизвестна. Можно предполагать, что одновременное применение других индукторов изофермента CYP3A4 (таких как фенобарбитал, фенитоин или карбамазепин) также может снижать концентрацию тадалафила в плазме крови. <u>Влияние тадалафила на другие лекарственные препараты</u>	изоферментом CYP3A4. Селективный ингибитор изофермента CYP3A4 кетоконазол в дозе 200 мг в сутки увеличивает AUC тадалафила (10 мг) в 2 раза и C_{max} тадалафила на 15% относительно значений AUC и C_{max} при применении тадалафила в монотерапии. А кетоконазол в дозе 400 мг в сутки увеличивает AUC тадалафила (20 мг) в 4 раза и C_{max} тадалафила на 22%. Ингибитор протеаз ритонавир (200 мг 2 раза в сутки), который подавляет активность изоферментов CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6, увеличивал AUC тадалафила (20 мг) в 2 раза без изменения C_{max}. Хотя специфические взаимодействия с другими ингибиторами протеаз, такими как саквинавир, и другими ингибиторами CYP3A4, такими как эритромицин, кларитромицин, итраконазол и грейпфрутовый сок, не изучались, их следует назначать совместно с тадалафилом с осторожностью, поскольку они могут способствовать повышению концентрации тадалафила в плазме крови. Следовательно, частота нежелательных реакций может повышаться. *Переносчики* Роль переносчиков (например, р-гликопротеина) в распределении тадалафила неизвестна. Существует возможность лекарственного взаимодействия, опосредованного ингибированием переносчиков. *Индукторы цитохрома Р450* Селективный индуктор изофермента CYP3A4, рифампицин, снижает величину AUC тадалафила на 88% в сравнении со значениями AUC при монотерапии тадалафилом (10 мг). Возможно, при этом снижается эффективность тадалафила; степень снижения эффективности неизвестна. Можно предполагать, что одновременное применение других индукторов изофермента CYP3A4 (таких как фенобарбитал, фенитоин или карбамазепин) также может снижать концентрацию тадалафила в плазме крови. <u>Влияние тадалафила на другие лекарственные препараты</u>

Нитраты В клинических исследованиях было показано, что тадалафил (5, 10 и 20 мг) усиливает гипотензивное действие нитратов. Поэтому применение препарата Сиалис® на фоне приема любой формы органических нитратов противопоказано. Клинические исследования, в которых пациенты на протяжении 7 дней ежедневно в разное время получали тадалафил в дозе 20 мг и сублингвальный нитроглицерин в дозе 0,4 мг, показали, что взаимодействие длится более 24 часов и не определяется по истечении 48 часов после последнего приема тадалафила. Таким образом, у пациентов, получающих Сиалис® в любой из доз (от 2,5 мг до 20 мг), в случае возникновения медицинской необходимости применения нитратов в угрожающей жизни ситуации, должно пройти как минимум 48 часов после последнего приема препарата Сиалис®, чтобы иметь возможность ввести нитрат. При таких обстоятельствах нитраты следует вводить под тщательным медицинским наблюдением с соответствующим мониторингом гемодинамики. *Гипотензивные препараты (включая блокаторы медленных кальциевых каналов)* Введение доксазозина (4 и 8 мг в сутки) в сочетании с тадалафилом (суточная доза 5 мг и 20 мг в виде однократной дозы) значительно усиливает антигипертензивный эффект данного альфа$_1$-адреноблокатора. Этот эффект длится не менее двенадцати часов и может проявляться симптоматически, включая обморочные состояния. Поэтому такая комбинация препаратов не рекомендуется. В исследованиях лекарственного взаимодействия с альфузозином или тамсулозином, проведенных с участием ограниченного количества здоровых добровольцев, таких эффектов зарегистрировано не было. Тем не менее, следует проявлять осторожность при применении тадалафила у пациентов (особенно пожилого возраста), получающих альфа-адреноблокаторы. Лечение должно начинаться с минимальной дозы и постепенно	*Нитраты* В клинических исследованиях было показано, что тадалафил (5, 10 и 20 мг) усиливает гипотензивное действие нитратов. Поэтому применение препарата Сиалис® на фоне приема любой формы органических нитратов противопоказано. Клинические исследования, в которых пациенты на протяжении 7 дней ежедневно в разное время получали тадалафил в дозе 20 мг и сублингвальный нитроглицерин в дозе 0,4 мг, показали, что взаимодействие длится более 24 часов и не определяется по истечении 48 часов после последнего приема тадалафила. Таким образом, у пациентов, получающих Сиалис® в любой из доз (от 5 мг до 20 мг), в случае возникновения медицинской необходимости применения нитратов в угрожающей жизни ситуации, должно пройти как минимум 48 часов после последнего приема препарата Сиалис®, чтобы иметь возможность ввести нитрат. При таких обстоятельствах нитраты следует вводить под тщательным медицинским наблюдением с соответствующим мониторингом гемодинамики. *Гипотензивные препараты (включая блокаторы «медленных» кальциевых каналов)* Введение доксазозина (4 и 8 мг в сутки) в сочетании с тадалафилом (суточная доза 5 мг и 20 мг в виде однократной дозы) значительно усиливает антигипертензивный эффект данного альфа$_1$-адреноблокатора. Этот эффект длится не менее 12 часов и может проявляться симптоматически, включая обморочные состояния. Поэтому такая комбинация препаратов не рекомендуется. В исследованиях лекарственного взаимодействия с альфузозином или тамсулозином, проведенных с участием ограниченного количества здоровых добровольцев, таких эффектов зарегистрировано не было. Тем не менее, следует проявлять осторожность при применении тадалафила у пациентов (особенно пожилого возраста), получающих альфа-адреноблокаторы. Лечение должно начинаться с минимальной дозы и постепенно

корректироваться. В клинических фармакологических исследованиях был изучен потенциал тадалафила в отношении усиления антигипертензивных эффектов гипотензивных лекарственных препаратов. Были изучены основные классы гипотензивных лекарственных средств, включая блокаторы медленных кальциевых каналов (амлодипин), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл), блокаторы бета-адренергических рецепторов (метопролол), тиазидные диуретики (бендрофлуазид) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (различные типы и дозы, отдельно или в сочетании с тиазидами, блокаторами медленных кальциевых каналов, бета-адреноблокаторами и/или альфа-адреноблокаторами). Тадалафил (10 мг, за исключением исследований с антагонистами рецепторов ангиотензина II и амлодипином, в которых применялась доза 20 мг) не оказывал клинически значимого взаимодействия ни с одним из вышеперечисленных классов лекарственных препаратов. В другом клиническом фармакологическом исследовании изучали применение тадалафила (20 мг) в сочетании с 4 классами гипотензивных средств. У участников, получающих несколько гипотензивных препаратов, колебания измеренного в амбулаторных условиях артериального давления, по-видимому, были связаны со степенью контроля артериального давления. У участников исследования, чье артериальное давление хорошо контролировалось, снижение было минимальным и схожим с наблюдаемым у здоровых добровольцев. У участников, артериальное давление которых не контролировалось, снижение было более выраженным, хотя у большинства испытуемых оно не сопровождалось гипотензивными симптомами. У пациентов, получающих сопутствующее антигипертензивное лечение, тадалафил в дозе 20 мг может вызывать незначительное (за исключением альфа-блокаторов) снижение артериального давления, которое скорее всего не является	корректироваться. В клинических фармакологических исследованиях был изучен потенциал тадалафила в отношении усиления антигипертензивных эффектов гипотензивных лекарственных препаратов. Были изучены основные классы гипотензивных лекарственных средств, включая блокаторы «медленных» кальциевых каналов (амлодипин), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл), блокаторы бета-адренергических рецепторов (метопролол), тиазидные диуретики (бендрофлуазид) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (различные типы и дозы, отдельно или в сочетании с тиазидами, блокаторами «медленных» кальциевых каналов, бета-адреноблокаторами и/или альфа-адреноблокаторами). Тадалафил (10 мг, за исключением исследований с антагонистами рецепторов ангиотензина II и амлодипином, в которых применялась доза 20 мг) не оказывал клинически значимого взаимодействия ни с одним из вышеперечисленных классов лекарственных препаратов. В другом клиническом фармакологическом исследовании изучали применение тадалафила (20 мг) в сочетании с 4 классами гипотензивных средств. У участников, получающих несколько гипотензивных препаратов, колебания измеренного в амбулаторных условиях артериального давления, по-видимому, были связаны со степенью контроля артериального давления. У участников исследования, чье артериальное давление хорошо контролировалось, снижение было минимальным и схожим с наблюдаемым у здоровых добровольцев. У участников, артериальное давление которых не контролировалось, снижение было более выраженным, хотя у большинства испытуемых оно не сопровождалось гипотензивными симптомами. У пациентов, получающих сопутствующее антигипертензивное лечение, тадалафил в дозе 20 мг может вызывать незначительное (за исключением альфа-блокаторов) снижение артериального давления, которое скорее всего не является

клинически значимым. Анализ данных клинических исследований III фазы не показал различия в профиле нежелательных явлений, зарегистрированных у пациентов, получавших тадалафил в монотерапии и в сочетании с гипотензивными препаратами. Тем не менее, пациентам, получающим гипотензивные препараты, следует дать соответствующие клинические рекомендации относительно возможного снижения у них артериального давления.	клинически значимым. Анализ данных клинических исследований III фазы не показал различия в профиле нежелательных явлений, зарегистрированных у пациентов, получавших тадалафил в монотерапии и в сочетании с гипотензивными препаратами. Тем не менее, пациентам, получающим гипотензивные препараты, следует дать соответствующие клинические рекомендации относительно возможного снижения у них артериального давления.
Риоцигуат В клинических исследованиях было показано, что риоцигуат усиливает антигипертензивные эффекты ингибиторов ФДЭ-5. Доказательств благоприятного клинического эффекта от применения комбинации в проанализированной популяции пациентов получено не было. Сопутствующее применение риоцигуата с ингибиторами ФДЭ-5, включая тадалафил, противопоказано.	*Риоцигуат* В клинических исследованиях было показано, что риоцигуат усиливает антигипертензивные эффекты ингибиторов ФДЭ-5. Доказательств благоприятного клинического эффекта от применения комбинации в проанализированной популяции пациентов получено не было. Сопутствующее применение риоцигуата с ингибиторами ФДЭ-5, включая тадалафил, противопоказано.
Ингибиторы 5-альфа-редуктазы Целенаправленных исследований лекарственного взаимодействия тадалафила и ингибиторов 5-альфа-редуктазы не проводилось, при их одновременном приеме следует соблюдать осторожность.	*Ингибиторы 5-альфа-редуктазы* Целенаправленных исследований лекарственного взаимодействия тадалафила и ингибиторов 5-альфа-редуктазы не проводилось, при их одновременном приеме следует соблюдать осторожность.
Субстраты CYP1A2 (например, теофиллин) При применении тадалафила в дозе 10 мг с теофиллином (неселективным ингибитором фосфодиэстеразы) в клиническом фармакологическом исследовании фармакокинетического взаимодействия зарегистрировано не было. Единственным фармакодинамическим эффектом являлось незначительное (3,5 уд. в минуту) увеличение частоты сердечных сокращений. Хотя данный эффект является незначительным и не имел клинического значения в данном исследовании, его следует учитывать при совместном применении этих лекарственных препаратов.	*Субстраты CYP1A2 (например, теофиллин)* При применении тадалафила в дозе 10 мг с теофиллином (неселективным ингибитором фосфодиэстеразы) в клиническом фармакологическом исследовании фармакокинетического взаимодействия зарегистрировано не было. Единственным фармакодинамическим эффектом являлось незначительное (3,5 уд. в минуту) увеличение частоты сердечных сокращений. Хотя данный эффект является незначительным и не имел клинического значения в данном исследовании, его следует учитывать при совместном применении этих лекарственных препаратов.
Этинилэстрадиол и тербуталин Тадалафил вызывает увеличение биодоступности этинилэстрадиола при приёме внутрь. Сходное повышение	*Этинилэстрадиол и тербуталин* Тадалафил вызывает увеличение биодоступности этинилэстрадиола при приёме внутрь. Сходное повышение

биодоступности можно ожидать при приеме внутрь тербуталина, однако клинические последствия не установлены. *Алкоголь* Тадалафил (10 мг или 20 мг) не оказывал влияния на концентрацию алкоголя (средняя максимальная концентрация в крови 0,08%) при совместном приеме. Как и алкоголь не оказывал влияния на концентрацию тадалафила через 3 часа после совместного применения. Алкоголь принимали таким образом, чтобы максимизировать скорость его всасывания (утром натощак с воздержанием от приема пищи в течение 2 часов после употребления). При высоких дозах алкоголя (0,7 г/кг) приём тадалафила не вызывал статистически значимого снижения средней величины артериального давления. У некоторых пациентов наблюдались постуральное головокружение и ортостатическая гипотензия. При приёме тадалафила в сочетании с более низкими дозами алкоголя (0,6 г/кг) снижение артериального давления не наблюдалось, а головокружение возникало с той же частотой, что при приёме одного алкоголя. Тадалафил (10 мг) не усиливал влияние алкоголя на когнитивные функции. *Лекарственные препараты, метаболизируемые цитохромом Р450* Тадалафил не оказывает клинически значимого влияния на клиренс препаратов, метаболизм которых протекает с участием изоферментов системы цитохрома Р450. Исследования подтвердили, что тадалафил не ингибирует и не индуцирует изоферменты CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1. *Субстраты CYP2C9 (например, R-варфарин)* Тадалафил (10 и 20 мг) не оказывает клинически значимого влияния на AUC S-варфарина или R-варфарина и не влияет на изменение протромбинового времени, вызванное варфарином. *Аспирин* Тадалафил (10 мг и 20 мг) не способствовал увеличению времени кровотечения, вызванного приемом	биодоступности можно ожидать при приеме внутрь тербуталина, однако клинические последствия не установлены. *Алкоголь* Тадалафил (10 мг или 20 мг) не оказывал влияния на концентрацию алкоголя (средняя максимальная концентрация в крови 0,08%) при совместном приеме. Как и алкоголь не оказывал влияния на концентрацию тадалафила через 3 часа после совместного применения. Алкоголь принимали таким образом, чтобы максимизировать скорость его всасывания (утром натощак с воздержанием от приема пищи в течение 2 часов после употребления). При высоких дозах алкоголя (0,7 г/кг) приём тадалафила не вызывал статистически значимого снижения средней величины артериального давления. У некоторых пациентов наблюдались постуральное головокружение и ортостатическая гипотензия. При приёме тадалафила в сочетании с более низкими дозами алкоголя (0,6 г/кг) снижение артериального давления не наблюдалось, а головокружение возникало с той же частотой, что при приёме одного алкоголя. Тадалафил (10 мг) не усиливал влияние алкоголя на когнитивные функции. *Лекарственные препараты, метаболизируемые цитохромом Р450* Тадалафил не оказывает клинически значимого влияния на клиренс препаратов, метаболизм которых протекает с участием изоферментов системы цитохрома Р450. Исследования подтвердили, что тадалафил не ингибирует и не индуцирует изоферменты CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1. *Субстраты CYP2C9 (например, R-варфарин)* Тадалафил (10 и 20 мг) не оказывает клинически значимого влияния на AUC S-варфарина или R-варфарина и не влияет на изменение протромбинового времени, вызванное варфарином. *Аспирин* Тадалафил (10 мг и 20 мг) не способствовал увеличению времени кровотечения, вызванного приемом

ацетилсалициловой кислоты. *Сахароснижающие лекарственные препараты* Исследований взаимодействия с сахароснижающими лекарственными средствами не проводилось.	ацетилсалициловой кислоты. *Гипогликемические лекарственные препараты* Исследований взаимодействия с гипогликемическими лекарственными препаратами не проводилось.
Форма выпуска Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 2,5 мг, 5 мг. По 14 таблеток в блистер из фольги алюминиевой ламинированной и пленки ПВХ/ПЭ/ПХТФЭ. По 1 или 2 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную, снабженную контролем первого вскрытия в виде защитных наклеек на двух боковых сторонах и голографической объемной овальной пленкой (защитной наклейкой) на лицевой стороне пачки.	**Форма выпуска** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг. По 14 таблеток в блистер из фольги алюминиевой ламинированной и пленки ПВХ/ПЭ/ПХТФЭ. По 1 или 2 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную, снабженную контролем первого вскрытия в виде защитных наклеек на двух боковых сторонах и голографической объемной овальной пленкой (защитной наклейкой) на лицевой стороне пачки.

Менеджер по регистрации
Представительства АО «Эли Лилли Восток С.А.» Схабицкая М.С.

ELI LILLY VOSTOK S.A. RUSSIA • Г.р. 3675 • REPRESENTATIVE OFFICE • Lilly