

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ситара, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тадалафил.

Каждая таблетка содержит 20 мг тадалафила.

Вещества, наличие которых необходимо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Каплеобразные таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат показан к применению у взрослых мужчин в возрасте старше 18 лет. Эректильная дисфункция. Обязательным условием эффективности тадалафила является сексуальная стимуляция.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Для пациентов с **частой** сексуальной активностью (два раза в неделю и более): рекомендованная частота приема – ежедневно, один раз в сутки 5 мг, в одно и то же время, вне зависимости от времени приема пищи. Суточная доза может быть снижена до 2,5 мг в зависимости от индивидуальной чувствительности.

Целесообразность ежедневного применения препарата должна периодически пересматриваться.

Для пациентов с **нечастой** сексуальной активностью (реже двух раз в неделю): рекомендуемая доза тадалафила составляет 20 мг; препарат следует принимать перед предполагаемой сексуальной активностью независимо от времени приема пищи. Препарат следует принимать как минимум за 30 минут до предполагаемой сексуальной активности.

Максимальная рекомендованная частота приема – 1 раз в сутки.

Тадалафил в дозе 20 мг предназначен для применения перед предполагаемой сексуальной активностью и не рекомендуется для постоянного ежедневного применения.

Поскольку таблетки препарата Ситара в дозировке 20 мг нельзя делить пополам, для обеспечения режима дозирования 10 мг, 5 мг или 2,5 мг следует применять препараты тадалафила другого производителя в соответствующей дозировке.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста подбора дозы не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью легкой (КК – 60-89 мл/мин) и средней степени тяжести (КК – 30-59 мл/мин) коррекция дозы не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина <30 мл/мин и на гемодиализе) максимальной рекомендуемой дозой при применении по требованию является доза 10 мг.

Ежедневный прием тадалафила в дозах 2,5 или 5 мг для лечения эректильной дисфункции пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени не рекомендуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

При лечении эректильной дисфункции с применением тадалафила по требованию рекомендуемая доза составляет 10 мг, которая принимается перед предполагаемой сексуальной активностью независимо от приема пищи.

Имеются ограниченные клинические данные о безопасности применения тадалафила у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью), поэтому перед назначением 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 для лечения эректильной дисфункции 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.

Пациенты с сахарным диабетом

У пациентов с сахарным диабетом подбор дозы препарата не требуется.

Дети

По показанию «Эректильная дисфункция» препарат Ситара не применяется у детей в возрасте от 0 до 18 лет.

Способ применения

Внутрь, запивая небольшим количеством воды, достаточным для проглатывания таблетки.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к тадалафилу и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Прием препаратов, содержащих любые органические нитраты. В клинических исследованиях было показано, что тадалафил усиливает гипотензивное действие нитратов. Считается, что это связано с комбинированным воздействием нитратов и тадалафила на метаболический путь оксида азота/цГМФ.

- Наличие противопоказаний к сексуальной активности у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы: инфаркт миокарда в течение последних 90 дней, нестабильная стенокардия или возникновение приступа стенокардии во время полового акта, хроническая сердечная недостаточность II класса и выше по классификации NYHA в течение последних 6 месяцев, неконтролируемые аритмии, артериальная гипотензия (АД менее 90/50 мм рт. ст.), неконтролируемая артериальная гипертензия, ишемический инсульт в течение последних 6 месяцев.
- Потеря зрения на один глаз вследствие развития неартериитной передней ишемической оптической нейропатии (НАПИОН) (вне зависимости от связи с предшествующим приемом ингибиторов ФДЭ-5).
- Одновременное применение с доксазозином, с другими ингибиторами ФДЭ-5, с другими вариантами терапии эректильной дисфункции.
- Одновременное применение со стимуляторами гуанилатциклазы, такими как риоцигуат, противопоказано, поскольку оно может привести к симптоматической гипотензии.
- Применение у пациентов с хронической почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина менее 30 мл/мин),

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью следует применять препарат Ситара у пациентов:

- У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) в связи с недостаточностью данных.
- У пациентов с предрасположенностью к приапизму (при серповидно-клеточной анемии, множественной миеломе или лейкомии) или у пациентов с анатомической деформацией полового члена (угловое искривление, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони).
- При одновременном применении с ингибиторами изофермента СУРЗА4 (ритонавир, саквинавир, кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, эритромицин, грейпфрутовый сок), гипотензивными средствами, ингибиторами 5-альфа редуктазы.
- У пациентов, принимающих альфа-адреноблокаторы, поскольку одновременное применение в некоторых случаях может привести к симптоматической артериальной гипотензии. В исследованиях лекарственного взаимодействия с альфузозином или тамсулозином, проведенных с участием ограниченного количества здоровых добровольцев, таких эффектов зарегистрировано не было.

Перед началом терапии тадалафилом необходимо собрать медицинский анамнез и провести медицинский осмотр для диагностики эректильной дисфункции и определения возможных причин их развития.

Перед началом любого лечения эректильной дисфункции врач должен учитывать состояние сердечно-сосудистой системы своих пациентов, поскольку существует определенная степень кардиологического риска, связанного с сексуальной активностью. Тадалафил обладает сосудорасширяющими свойствами, что приводит к незначительному преходящему снижению артериального давления и, таким образом, усиливает гипотензивное действие нитратов.

Перед началом лечения тадалафилом ДГПЖ следует обследовать пациентов, чтобы исключить наличие рака предстательной железы, и провести тщательную оценку состояния сердечно-сосудистой системы.

Диагностика эректильной дисфункции должна включать в себя выявление основной потенциальной причины, соответствующее медицинское обследование и определение тактики лечения.

Эффективность тадалафила у пациентов, перенесших хирургическую операцию на органах малого таза или радикальную простатэктомию без сохранения сосудисто-нервных пучков, неизвестна.

Сердечно-сосудистая система

По данным пострегистрационного наблюдения и/или клинических исследований были зарегистрированы серьезные осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, в том числе инфаркт миокарда, внезапная сердечная смерть, нестабильная стенокардия, желудочковая аритмия, инсульт, транзиторные ишемические атаки, боль в грудной клетке, сердцебиение и тахикардия. Большинство пациентов, у которых были зарегистрированы данные нежелательные реакции, имели в анамнезе сердечно-сосудистые факторы риска. Тем не менее невозможно окончательно определить, связаны ли эти нежелательные реакции непосредственно с факторами риска, приемом тадалафила, сексуальной активностью или комбинацией тех или иных факторов.

У пациентов, получающих сопутствующую антигипертензивную терапию, тадалафил может вызывать снижение артериального давления. Перед началом ежедневного приема тадалафила следует рассмотреть вопрос о возможной коррекции дозы гипотензивных средств.

У пациентов, которые принимают альфа₁-адреноблокаторы, одновременный прием тадалафила в некоторых случаях может привести к симптоматической гипотензии. Принимать тадалафил в сочетании с доксазозином не рекомендуется.

Зрение

При приеме тадалафила и других ингибиторов ФДЭ-5 наблюдались случаи нарушения зрения и развития НАПИОН. Анализ данных наблюдений свидетельствует о повышенном риске развития острой НАПИОН у мужчин с эректильной дисфункцией после воздействия тадалафила или других ингибиторов ФДЭ-5. Поскольку это касается всех пациентов, получающих тадалафил, им следует сообщать, что в случае внезапного нарушения зрения они должны прекратить прием тадалафила и немедленно обратиться к врачу.

Снижение или внезапная потеря слуха

Сообщалось о случаях внезапной потери слуха после применения тадалафила. Хотя в некоторых случаях присутствовали другие факторы риска (такие как возраст, сахарный диабет, артериальная гипертензия и случаи потери слуха в анамнезе), следует рекомендовать прекратить прием тадалафила и оперативно обратиться за медицинской помощью в случае внезапного снижения или потери слуха.

Почечная и печеночная недостаточность

Из-за повышенных значений площади под кривой «концентрация — время» (AUC), ограниченного клинического опыта и отсутствия способности влиять на клиренс путем диализа, прием тадалафила в ежедневном режиме пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени не рекомендуется.

Имеются ограниченные клинические данные о безопасности однократного приема тадалафила пациентами с печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью). Ежедневный прием тадалафила для лечения эректильной дисфункции у пациентов с печеночной недостаточностью не оценивался. Поэтому при

назначении препарата Ситара врачом должна быть проведена тщательная индивидуальная оценка соотношения пользы и риска его применения.

Приапизм и анатомическая деформация полового члена

Имеются сообщения о возникновении приапизма при применении ингибиторов ФДЭ-5, включая тадалафил. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости немедленного обращения за медицинской помощью в случае возникновения эрекции, продолжающейся 4 часа и более. Несвоевременное лечение приапизма ведет к повреждению тканей полового члена, в результате чего может наступить необратимая импотенция.

Тадалафил следует применять с осторожностью у пациентов с анатомической деформацией полового члена (угловое искривление, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони) или пациентов с предрасположенностью к приапизму (при серповидно-клеточной анемии множественной миеломе или лейкомии).

Применение ингибиторов СYP3A4

Следует проявлять осторожность при назначении препарата Ситара пациентам принимающим СYP3A4 (ритонавир, саквинавир, кетоконазол, итраконазол и эритромицин) поскольку при совместном применении данных препаратов наблюдалось повышение значения AUC тадалафила.

Препарат Ситара и другие препараты для лечения эректильной дисфункции

Безопасность и эффективность комбинации тадалафила с другими ингибиторами ФДЭ-5 и видами лечения эректильной дисфункции не изучались, поэтому применение подобных комбинаций не рекомендуется.

Вспомогательные вещества

Препарат Ситара содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать препарат Ситара.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других препаратов на тадалафил

Ингибиторы цитохрома P450

Тадалафил в основном метаболизируется с участием изофермента СYP3A4. Селективный ингибитор изофермента СYP3A4 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 %.

Ритонавир (в дозе 200 мг два раза в сутки), ингибитор изоферментов СYP3A4, СYP2C9, СYP2C19 и СYP2D6, увеличивает AUC тадалафила (20 мг) в 2 раза без изменения C_{max}. Несмотря на то, что специфические взаимодействия не изучались, можно предположить, что другие ингибиторы ВИЧ-протеазы, как, например, саквинавир, а также ингибиторы изофермента СYP3A4, такие как эритромицин, кларитромицин, итраконазол и грейпфрутовый сок, могут повышать концентрации тадалафила в плазме крови.

Переносчики

Роль переносчиков (например, Р-гликопротеина) в распределении тадалафила неизвестна.

Существует возможность лекарственного взаимодействия, опосредованного ингибированием переносчиков.

Индукторы цитохрома P450

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 фенobarбитал, фенитоин или карбамазепин) также может снижать концентрацию тадалафила в плазме крови.

Влияние тадалафила на другие лекарственные препараты

Нитраты

В клинических исследованиях было показано, что тадалафил усиливает гипотензивное действие нитратов. Поэтому применение тадалафила на фоне приема любой формы органических нитратов противопоказано (см. раздел 4.3). 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 тадалафил в любой из доз, в случае возникновения медицинской необходимости применения нитратов в угрожающей жизни ситуации, должно пройти как минимум 48 часов после последнего приема препарата, 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)

Прием доксазозина (4 и 8 мг в сутки) в сочетании с тадалафилом (суточные дозы 5 мг и 20 мг в виде однократной дозы) значительно усиливает антигипертензивный эффект данного альфа₁-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 (особенного 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 проявлял 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, 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 реакций, 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 артериального давления.

Риоцигуат

В ходе клинических исследований было показано, что риоцигуат усиливает гипотензивное действие ингибиторов ФДЭ-5. Доказательств благоприятного клинического эффекта от применения комбинации в проанализированной популяции пациентов получено не было.

Одновременный прием риоцигуата с ингибиторами ФДЭ-5, включая тадалафил, противопоказан (см. раздел 4.3).

Ингибиторы 5-альфа-редуктазы

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.

Этинилэстрадиол и тербуталин

Тадалафил вызывает увеличение биодоступности этинилэстрадиола при приеме внутрь. Сходное повышение биодоступности можно ожидать при приеме внутрь тербуталина, однако клинические последствия не установлены.

Алкоголь

Тадалафил (10 мг или 20 мг) не влиял на концентрацию алкоголя (средняя максимальная концентрация в крови 0.08 %) при совместном приеме, равно как и алкоголь не влиял 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) прием тадалафила не вызывал статистически значимого снижения средней величины артериального давления. У некоторых пациентов наблюдались постуральное головокружение и ортостатическая гипотензия. При приеме 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 приеме одного алкоголя. Тадалафил (10 мг) не усиливал влияние алкоголя на когнитивные функции.

Лекарственные препараты, метаболизируемые цитохромом P450

Тадалафил не оказывает клинически значимого влияния на клиренс препаратов, метаболизм которых протекает с участием изоферментов системы цитохрома P450. Исследования подтвердили, что тадалафил не ингибирует и не индуцирует изоферменты CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1.

Субстраты CYP2C9 (например, R-варфарин)

Тадалафил (10 мг и 20 мг) не оказывает клинически значимого влияния на AUC S-варфарина или R-варфарина. Тадалафил не влияет на действие варфарина в отношении протромбинового времени.

Аспирин

Тадалафил (10 мг и 20 мг) не потенцирует увеличение длительности кровотечения, вызванного приемом ацетилсалициловой кислоты.

Гипогликемические препараты

Исследований взаимодействия с гипогликемическими препаратами не проводилось.

Препарат Ситара с пищей, напитками и алкоголем

Грейпфрутовый сок может влиять на эффективность препарата Ситара, поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при его употреблении.

Прием алкогольных напитков влияет на способность к эрекции.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Препарат не предназначен для применения у женщин.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Тадалафил оказывает минимальное влияние на способность управлять транспортным средством и работать с механизмами. Несмотря на то, что частота возникновения головокружения на фоне плацебо и тадалафила одинакова, в период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями у пациентов с эректильной дисфункцией и ДГПЖ являются: головная боль, диспепсия, а также боль в спине и миалгия, частота которых увеличивалась с увеличением дозы тадалафила.

Нежелательные реакции были обычно слабо или умеренно выражены и носили преходящий характер. Большинство случаев головной боли, зарегистрированных при ежедневном приеме тадалафила, имели место в течение первых 10-30 дней от начала лечения.

Резюме нежелательных реакций

Возможные нежелательные реакции, которые были зарегистрированы во время клинических исследований и при пострегистрационном применении тадалафила по требованию или ежедневно для лечения эректильной дисфункции, распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ):

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$);

очень редко ($< 1/10000$);

Нарушения со стороны иммунной системы

нечасто – реакции гиперчувствительности;

редко – ангионевротический отек.

Нарушения со стороны нервной системы

часто – головная боль;

нечасто – головокружение;

редко – инсульт (в т.ч. острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу, обморок транзиторные ишемические атаки, мигрень, судороги, транзиторная анемия).

Нарушения со стороны органа зрения

нечасто – нечеткость зрительного восприятия, болевые ощущения в глазном яблоке;

редко – нарушение полей зрения, припухлость век, конъюнктивальная гиперемия, НАПИОН, окклюзия сосудов сетчатки глаза.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

нечасто – звон в ушах;

редко – внезапная потеря слуха.

Нарушения со стороны сердца

нечасто - ощущение сердцебиения, тахикардия;

редко - инфаркт миокарда, желудочковые нарушения ритма, нестабильная стенокардия.

Нарушения со стороны сосудов

часто – «приливы» крови к лицу;

нечасто – снижение артериального давления, повышение артериального давления.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

часто – заложенность носа;

нечасто – одышка, носовое кровотечение.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

часто – диспепсия;

нечасто - боль в животе, гастроэзофагеальный рефлюкс, рвота, тошнота.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

нечасто – кожная сыпь;

редко - крапивница, гипергидроз, синдром Стивенса-Джонсона, эксфолиативный дерматит.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

часто – боль в спине, миалгия, боль в конечностях.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

нечасто – гематурия.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез

нечасто - длительная эрекция;

редко – приапизм, гематоспермия, кровотечение из полового члена.

Общие нарушения и реакции в месте введения

нечасто – боль в груди, периферический отек, усталость;

редко – отек лица, внезапная сердечная смерть.

Описание отдельных нежелательных реакций

Среди пациентов, получавших тадалафил один раз в сутки, сообщалось о немного более высокой частоте, в сравнении с плацебо, отклонений от нормы параметров ЭКГ, прежде всего синусовой брадикардии. Большинство из этих отклонений не сопровождалось нежелательными клиническими проявлениями.

Другие особые популяции пациентов

Данные клинических исследований о пациентах старше 65 лет, получающих тадалафил для лечения эректильной дисфункции, ограничены. В клинических исследованиях с применением тадалафила по требованию для лечения эректильной дисфункции, среди пациентов в возрасте старше 65 лет чаще регистрировались случаи диареи. В клинических исследованиях с ежедневным применением тадалафила в дозе 5 мг для лечения ДГПЖ, среди пациентов в возрасте старше 75 лет чаще регистрировались случаи головокружения и диареи.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Адрес: 109074, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<http://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

При однократном назначении здоровым добровольцам тадалафила в дозе до 500 мг и пациентам с эректильной дисфункцией – многократно до 100 мг/сут, нежелательные реакции были такие же, что и при использовании более низких доз.

Лечение

В случае передозировки необходимо проводить стандартное симптоматическое лечение. При гемодиализе тадалафил практически не выводится.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, применяемые в урологии; средства для лечения эректильной дисфункции.

Код АТХ: C04BEC8.

Механизм действия

Эректильная дисфункция

Тадалафил является обратимым селективным ингибитором специфической к циклическому гуанозинмонофосфату (цГМФ) фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5). Когда сексуальное возбуждение вызывает местное высвобождение оксида азота, ингибирование ФДЭ-5 тадалафилом ведет к повышению концентрации цГМФ в пещеристом теле полового члена. Следствием этого является расслабление гладких мышц артерий и приток крови к тканям полового члена, что и вызывает эрекцию. Тадалафил не оказывает эффекта при лечении эректильной дисфункции в отсутствие сексуального возбуждения.

Фармакодинамические эффекты

Исследования *in vitro* показали, что тадалафил является селективным ингибитором ФДЭ-5. ФДЭ-5 представляет собой фермент, обнаруженный в гладкой мускулатуре пещеристого тела, сосудистой и висцеральной гладкой мускулатуре, скелетных мышцах, тромбоцитах, почках, легких и мозжечке. Действие тадалафила более выражено в отношении ФДЭ-5, чем в отношении других фосфодиэстераз. Тадалафил более чем в 10 000 раз активнее блокирует ФДЭ-5, чем ФДЭ-1, ФДЭ-2, ФДЭ-3 и ФДЭ-4 ферменты, которые обнаруживаются в сердце, головном мозге, кровеносных сосудах, печени и в других органах. Избирательность тадалафила в отношении ФДЭ-5 по сравнению с ФДЭ-3 имеет важное значение, поскольку ФДЭ-3 является ферментом, регулирующим сократительную способность сердечной мышцы. Кроме того, тадалафил примерно в 700 раз активнее блокирует ФДЭ-5, чем фермент ФДЭ-6, который обнаруживается в сетчатке глаза и отвечает за фотопередачу. Тадалафил более чем в 10 000 раз активнее блокирует ФДЭ-5, чем ферменты ФДЭ-7 - ФДЭ-10.

Клиническая эффективность и безопасность

Тадалафил у здоровых добровольцев не вызывает достоверного изменения систолического и диастолического артериального давления в сравнении с плацебо в положении лежа (среднее максимальное снижение составляет 1,6/0,8 мм рт. ст., соответственно) и в положении стоя (среднее максимальное снижение составляет 0,2/4,6 мм рт. ст., соответственно). Тадалафил не вызывает достоверного изменения частоты сердечных сокращений.

В исследовании по оценке влияния тадалафила на зрение нарушения цветового восприятия (синий/зеленый) при использовании теста 100 цветовых оттенков Фарнsworthа-Манселла обнаружено не было, что объясняется более низким сродством тадалафила к ФДЭ-6 в сравнении с ФДЭ-5. Во всех клинических исследованиях сообщения о нарушениях цветового зрения были редкими (< 0,1%).

Для оценки потенциального влияния тадалафила на сперматогенез было проведено три исследования с участием мужчин с применением тадалафила в дозе 10 мг (одно 6-месячное исследование) и 20 мг (одно 6-месячное и одно 9-месячное исследование) в ежедневном режиме.

В двух из этих исследований наблюдалось снижение количества и концентрации сперматозоидов, клиническая значимость которого маловероятна. Эти эффекты не сопровождалось изменением других параметров, таких как подвижность, морфология и уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ).

Эректильная дисфункция

Для оценки периода ответа при применении тадалафила по требованию было проведено три клинических исследования. Пациенты принимали препарат в домашних условиях. Тадалафил продемонстрировал статистически значимое улучшение эректильной функции, способность к совершению полового акта до 36 часов после его приема, а также способность пациентов достичь и поддерживать эрекцию для совершения полового акта уже через 16 минут после применения тадалафила в сравнении с плацебо.

В 12-недельном исследовании с участием пациентов с эректильной дисфункцией, развившейся на фоне повреждения спинного мозга, тадалафил в дозе 10 мг или 20 мг (нестрогая доза, по требованию) значительно улучшал эректильную функцию по сравнению с плацебо.

Для оценки ежедневного приема тадалафила в дозах 2,5, 5 и 10 мг было проведено 3 клинических исследования, продемонстрировавших эффективность тадалафила по

сравнению с плацебо. В исследования были включены пациенты разного возраста (в диапазоне от 21 до 82 лет) и этнических групп с эректильной дисфункцией различной степени тяжести (легкая, умеренная, тяжелая) и этиологии. В одном из данных исследований участвовали пациенты, у которых эректильная дисфункция развилась на фоне сахарного диабета.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь тадалафил быстро всасывается. Средняя максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается в среднем через 2 часа после приема внутрь. Скорость и степень всасывания тадалафила не зависят от времени приема пищи, поэтому тадалафил можно применять вне зависимости от приема пищи. Время приема (утром или вечером) не оказывало клинически значимого влияния на скорость и степень всасывания.

Распределение

Средний объем распределения составляет около 63 л, что указывает на то, что тадалафил распределяется в тканях организма. В терапевтических концентрациях 94 % тадалафила в плазме крови связывается с белками. Связывание с белками не изменяется при нарушенной функции почек.

У здоровых добровольцев менее 0,0005 % введенной дозы обнаруживается в сперме.

Биотрансформация

Тадалафил в основном метаболизируется с участием изофермента CYP3A4 цитохрома P450.

Основным циркулирующим метаболитом является метилкатехолглюкуронид. Этот метаболит, по крайней мере, в 13 000 раз менее активен в отношении ФДЭ-5, чем тадалафил. Следовательно, концентрация этого метаболита не является клинически значимой.

Элиминация

У здоровых добровольцев средний клиренс тадалафила при приеме внутрь составляет 2,5 л/ч, а средний период полувыведения – 17,5 часов. Тадалафил выводится преимущественно в виде неактивных метаболитов, в основном, через кишечник (около 61 % дозы) и, в меньшей степени, почками (около 36 % дозы).

Линейность/нелинейность

Фармакокинетика тадалафила у здоровых добровольцев линейна в отношении времени и дозы.

В диапазоне доз от 2,5 до 20 мг площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) увеличивается пропорционально дозе. Равновесная концентрация в плазме крови достигается в течение 5 дней при приеме тадалафила один раз в сутки.

Фармакокинетика тадалафила у пациентов с нарушением эрекции аналогична фармакокинетике тадалафила у пациентов без нарушения эрекции.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Здоровые добровольцы в возрасте 65 лет и старше имели более низкий клиренс тадалафила при приеме внутрь, что выражалось в увеличении AUC на 25 % по сравнению со здоровыми добровольцами в возрасте от 19 до 45 лет. Это различие не является клинически значимыми и не требует подбора дозы.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью легкой (клиренс креатинина [КК] 51-80 мл/мин) и средней степени тяжести (КК — 31-50 мл/мин), а также у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, экспозиция тадалафила (AUC) приблизительно удваивалась. У пациентов, находящихся на гемодиализе, $C_{\max}$ была на 41 % выше по сравнению со здоровыми добровольцами. Выведение тадалафила с помощью гемодиализа является незначительным.

Пациенты с печеночной недостаточностью

При применении дозы 10 мг экспозиция тадалафила (AUC) у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) сравнима с таковой у здоровых добровольцев. В отношении пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) клинические данные ограничены. Данные о ежедневном применении тадалафила пациентами с печеночной недостаточностью отсутствуют. Перед назначением тадалафила в ежедневном режиме пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени необходимо предварительно провести оценку риска и пользы применения препарата.

Пациенты с сахарным диабетом

У пациентов с сахарным диабетом на фоне применения тадалафила A3C была меньше примерно на 19 % по сравнению со здоровыми добровольцами. Это различие не требует подбора дозы.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

лактоза безводная,
кроскармеллоза натрия,
натрия лаурилсульфат,
гипролоза,
целлюлоза микрокристаллическая,
магния стеарат,
пленочная оболочка:

Опадрай® II желтый (31K32498), состоящий из: лактозы моногидрат, гипромеллоза, титана диоксид, краситель железа оксид желтый, триацетин, железа оксид черный.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1 таблетке в блистере из алюминия-ПВХ/ПЭ/ПВДХ.

1, 2, 4, 8 или 10 блистеров вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Турция

«Уорлд Медицин Илач Сан. ве Тидж. А.Ш.»

15 Теммуз Мах., Джамии Йолу Джад. № 50 Гюнешли, Багджылар/Стамбул.

Тел.: +90 212 474 70 50

Факс: +90 212 474 09 01

E-mail: info@worldmedicine.com.tr

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ВОРЛД МЕДИЦИН»

141402, Московская область, г. Химки, ул. Спартаковская д. 5, корп. 7, офис 8.

Тел/факс: 8-800-700-45-68;

E-mail: info@worldmedicine.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

-

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Ситара доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) <http://eec.eaeunion.org/>.