

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

СилаБене, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

СилаБене, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тадалафил.

СилаБене, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 5 мг тадалафила.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 126,425 мг (см. раздел 4.4).

СилаБене, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 20 мг тадалафила.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 231 мг (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

СилаБене, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки круглые двояковыпуклые диаметром 8 мм, покрытые оболочкой золотисто-жёлтого цвета, с риской на одной стороне, позволяющей разделить таблетку на две одинаковые части.

СилаБене, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Дозировка 20 мг: таблетки овальные двояковыпуклые размером 12х7 мм, покрытые оболочкой золотисто-жёлтого цвета, с риской на одной стороне, позволяющей разделить таблетку на две одинаковые части.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

СилаБене, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

- Лечение эректильной дисфункции у взрослых мужчин. Препарат эффективен при наличии сексуальной стимуляции.
- Лечение симптомов доброкачественной гиперплазии предстательной железы у взрослых мужчин (дозировка 5 мг).

СилаБене, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

- Лечение эректильной дисфункции у взрослых мужчин. Препарат эффективен при наличии сексуальной стимуляции.

Препарат СилаБене не предназначен для применения у женщин.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Лечение эректильной дисфункции у взрослых мужчин

Рекомендуемая доза составляет 10 мг перед предполагаемой сексуальной активностью независимо от приёма пищи. Пациентам, у которых тадалафил в дозе 10 мг не даёт адекватного эффекта, можно применять дозу 20 мг.

Препарат следует принимать как минимум за 30 минут до предполагаемой сексуальной активности. Максимальная рекомендованная частота приёма – один раз в сутки.

Тадалафил в дозах 10 мг и 20 мг назначается для применения перед предполагаемой сексуальной активностью и не рекомендован для непрерывного ежедневного применения. У пациентов, планирующих частое применение тадалафила (два раза в неделю и более), может быть целесообразным режим ежедневного приёма тадалафила в низкой дозе на основании выбора пациента и решения врача.

Для ежедневного применения рекомендованная доза составляет 5 мг 1 раз в сутки приблизительно в одинаковое время. Дозу можно снизить до 2,5 мг 1 раз в сутки в зависимости от индивидуальной переносимости.

Следует периодически проводить повторную оценку целесообразности продолжительного ежедневного применения.

Лечение симптомов доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) у взрослых мужчин

Рекомендуемая доза составляет 5 мг 1 раз в сутки приблизительно в одинаковое время, независимо от приёма пищи. Для взрослых мужчин с ДГПЖ и эректильной дисфункцией рекомендуемая доза также составляет 5 мг 1 раз в сутки приблизительно в одинаковое время. Пациентам, плохо переносящим лечение ДГПЖ тадалафилом в дозе 5 мг, следует рассмотреть вопрос об альтернативной терапии, поскольку эффективность лечения ДГПЖ тадалафилом в дозе 2,5 мг не была показана.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы препарата не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция дозы препарата у пациентов с лёгкими или умеренными нарушениями функции почек не требуется. Для пациентов с тяжёлыми нарушениями функции почек максимальная рекомендованная доза составляет 10 мг.

В этой группе пациентов ежедневный прием тадалафила не рекомендуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Для лечения эректильной дисфункции рекомендованная доза препарата составляет 10 мг перед предполагаемой сексуальной активностью, независимо от приёма пищи. Поскольку данные по безопасности назначения препарата пациентам с тяжёлым нарушением функции печени (класс С по Чайлд-Пью) ограничены, врачу следует тщательно оценить соотношение «польза-риск» приёма препарата при назначении препарата СилаБене пациентам данной группы. Нет данных о применении препарата в дозе выше 10 мг у пациентов с нарушением функции печени.

Ежедневное применение для лечения ДГПЖ или эректильной дисфункции не изучалось у пациентов с нарушением функции печени, поэтому врачу следует тщательно оценить соотношение «польза-риск» приёма препарата при назначении препарата СилаБене.

Мужчины с сахарным диабетом

Коррекция дозы препарата не требуется.

Дети

Препарат не показан для применения у детей и подростков в возрасте до 18 лет.

Способ применения

Внутрь, независимо от приёма пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- Тадалафил обладает способностью усиливать гипотензивный эффект нитратов. Считается, что это является следствием сочетанного влияния эффектов нитратов и тадалафила на путь NO/цГМФ. Таким образом, применение тадалафила противопоказано пациентам, которые применяют органические нитраты в любой лекарственной форме (см. раздел 4.5);
- Тадалафил не следует применять мужчинам с такими заболеваниями сердца, при которых сексуальная активность не рекомендована. Врачам следует учитывать потенциальный риск осложнений при сексуальной активности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями*;
- Тадалафил противопоказан пациентам, потерявшим зрение на одном глазу из-за неартериальной передней ишемической оптической нейропатии (НАПИОН), вне зависимости от связи с приёмом ингибиторов ФДЭ-5 (см. раздел 4.4.);
- Одновременное применение ингибиторов ФДЭ-5, включая тадалафил, со стимуляторами гуанилатциклазы, такими как риоцигуат, противопоказано в связи с риском развития симптоматической гипотензии (см. раздел 4.5).

*Тадалафил противопоказан следующим группам пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями:

- пациенты в течение 90 дней после инфаркта миокарда;
- пациенты с нестабильной стенокардией или стенокардией, возникающей во время полового акта;
- пациенты с сердечной недостаточностью класса 2 и выше по классификации NYHA, развившейся в течение последних 6 месяцев;
- пациенты с неконтролируемой аритмией, артериальной гипотензией (<90/50 мм рт. ст.) или неконтролируемой артериальной гипертензией;
- пациенты с инсультом, перенесённым в течение последних 6 месяцев.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Перед началом лечения

Перед принятием решения о целесообразности проведения курса лечения следует собрать анамнез и провести физикальное обследование для диагностики эректильной дисфункции или ДГПЖ и определить потенциальные первопричины.

Перед началом любого лечения эректильной дисфункции следует учитывать состояние сердечно-сосудистой системы пациентов, так как существует определённая степень риска, ассоциированного с сексуальной активностью. Тадалафил обладает сосудорасширяющими свойствами, что может приводить к незначительному транзитному снижению артериального давления и таким образом потенцировать гипотензивный эффект нитратов. Перед началом лечения ДГПЖ тадалафилом следует провести тщательное обследование пациентов на наличие сердечно-сосудистых заболеваний и с целью исключения наличия карциномы простаты.

Оценка эректильной дисфункции должна включать определение потенциальных первопричин и идентификацию целесообразного курса лечения после соответствующей медицинской оценки. Неизвестно, является ли тадалафил эффективным у пациентов, перенёвших операцию на органах малого таза или радикальную простатэктомию без сохранения нервов.

Сердечно-сосудистая система

Как в постмаркетинговых исследованиях, так и в ходе клинических исследований сообщалось о случаях серьёзных сердечно-сосудистых явлений, в том числе об инфаркте

миокарда, внезапной коронарной смерти, нестабильной стенокардии, вентрикулярной аритмии, инсульте, транзиторном ишемическом приступе, боли в груди, сердцебиении и тахикардии. У большинства пациентов, у которых сообщалось о данных явлениях, имелись в анамнезе сердечно-сосудистые факторы риска. В то же время нельзя точно установить, связаны ли напрямую эти явления с факторами риска, с приёмом тадалафила или с комбинацией этих или каких-либо других факторов.

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

У пациентов, одновременно получающих гипотензивные препараты, тадалафил может вызывать снижение артериального давления. При начале ежедневного лечения тадалафилом следует учитывать соответствующие клинические аспекты возможной коррекции дозы антигипертензивной терапии.

Органы зрения

Имеются сообщения о случаях развития НАПИОН и дефектах зрения, связанных с приёмом тадалафила и других ингибиторов ФДЭ5. Следует рекомендовать пациентам в случае внезапной потери зрения прекратить приём тадалафила и незамедлительно обратиться за медицинской помощью.

Снижение или внезапная потеря слуха

Сообщалось о случаях снижения или внезапной потери слуха при приеме тадалафила. Несмотря на то, что у этих пациентов присутствовали и другие факторы риска (возраст, сахарный диабет, артериальная гипертензия и случаи потери слуха в анамнезе) им следует порекомендовать прекратить прием тадалафила и предоставить надлежащее медицинское наблюдение по снижению или потере слуха.

Нарушение функции почек и печени

В связи с увеличенной экспозицией тадалафила (AUC), ограниченным опытом клинического применения и неэффективностью гемодиализа, ежедневный приём препарата СилаБене не рекомендован пациентам с тяжёлыми нарушениями функции почек.

Клинические данные по безопасности применения разовой дозы препарата тадалафила у пациентов с тяжёлой печеночной недостаточностью (класс C по Чайлд-Пью) ограничены. Ежедневный приём тадалафила не изучался у пациентов с печёночной недостаточностью. При назначении тадалафила таким пациентам врач должен тщательно оценить профиль индивидуального преимущества/риска терапии.

Приапизм и анатомическая деформация полового члена

Следует информировать пациентов о необходимости немедленного обращения за медицинской помощью в случае возникновения эрекции, продолжающейся 4 часа и более. Несвоевременное лечение приапизма ведёт к повреждению тканей полового члена, в результате чего может наступить необратимая импотенция.

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

Совместное применение с ингибиторами СYP3A4

Необходимо с осторожностью назначать СилаБене пациентам, которые получают лечение сильными ингибиторами СYP3A4 (ритонавир, саквинавир, кетоконазол, итраконазол, эритромицин), так как при совместном применении с тадалафилом наблюдается увеличение экспозиции (AUC) тадалафила.

Совместное применение с другими препаратами для лечения эректильной дисфункции
Безопасность и эффективность комбинации тадалафила с другими ингибиторами ФДЭ5 или другими препаратами для лечения эректильной дисфункции не изучались. Следует рекомендовать пациенту не принимать СилаБене в подобных комбинациях.

Вспомогательные вещества

Препарат СилаБене содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования лекарственных взаимодействий проводилось для дозировок тадалафила 10 мг и/или 20 мг, как указано ниже. Клинически значимое взаимодействие при применении высоких доз тадалафила не может быть исключено, если таковое наблюдалось при применении тадалафила в дозе 10 мг.

Влияние других препаратов на тадалафил

Ингибиторы цитохрома CYP450

Тадалафил в основном метаболизируется с участием фермента CYP3A4. Селективный ингибитор CYP3A4, кетоконазол (200 мг в сутки), увеличивал экспозицию (AUC) тадалафила (10 мг) в 2 раза и C_{max} на 15 % относительно значений AUC и C_{max} только для одного тадалафила. Кетоконазол (400 мг в сутки) увеличивал AUC тадалафила (20 мг) в 4 раза и C_{max} на 22 %. Ритонавир, ингибитор протеаз, (200 мг два раза в сутки), являющийся ингибитором CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6, увеличивает AUC тадалафила в 2 раза без изменения C_{max} . Несмотря на то, что специфические взаимодействия не изучались, можно предположить, что при совместном применении другие ингибиторы протеаз, как, например, саквинавир, а также другие ингибиторы CYP3A4, такие как эритромицин, кларитромицин, итраконазол и грейпфрутовый сок повышают концентрацию тадалафила в плазме, поэтому их следует применять с осторожностью. Как следствие, может повышаться частота возникновения нежелательных реакций.

Переносчики

Влияние переносчиков, например, р-гликопротеинов, на распределение тадалафила неизвестно. Таким образом, существует вероятность лекарственного взаимодействия, опосредованного ингибированием переносчиков.

Индукторы цитохрома CYP450

Селективный индуктор CYP3A4, рифампицин, снижал AUC тадалафила на 88 % относительно AUC только для одного тадалафила (10 мг). Можно предположить, что такое уменьшение экспозиции приведёт к снижению эффективности тадалафила. Сопутствующее применение других индукторов CYP3A4, таких как фенобарбитал, фенитоин и карбамазепин, также может снижать концентрацию тадалафила в плазме.

Влияние тадалафила на другие препараты

Нитраты

В ходе клинических исследований тадалафил (5 мг, 10 мг, 20 мг) проявлял способность усиливать гипотензивные эффекты нитратов. Таким образом, применение тадалафила у пациентов, которые получают лечение органическими нитратами в любой форме 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. Если для пациента, которому назначен тадалафил в любой дозе (2,5-20 мг), применение нитратов является медицинской необходимостью при угрожающем для жизни состоянии, то перед применением препаратов нитратов должно пройти не менее чем 48 часов после последнего приёма препарата СилаБене. В таком случае применение нитратов должно происходить под медицинским наблюдением с надлежащим мониторингом гемодинамических показателей.

Антигипертензивные средства (включая блокаторы кальциевых каналов)

Во время совместного назначения тадалафила (в дозировке 5 мг ежедневно или в виде разовой дозы по 20 мг) с блокатором альфа-адренорецепторов доксазозином (4-8 мг в сутки) наблюдалось значительное усиление гипотензивного эффекта последнего. Этот эффект длится до 12 часов и может проявляться отдельными симптомами, в том числе и обморочным состоянием. Такая комбинация препаратов не рекомендуется для применения. В ходе исследований взаимодействия с участием ограниченного количества здоровых добровольцев не сообщалось о вышеуказанных эффектах при совместном применении с алфузозином или тамсулозином. Следует с осторожностью назначать тадалафил пациентам, которые получают лечение блокаторами альфа-адренорецепторов, особенно лицам пожилого возраста. Лечение следует начинать с минимальной дозировки и постепенно увеличивать дозу.

В ходе исследований клинической фармакодинамики изучался потенциал тадалафила усиливать гипотензивные эффекты антигипертензивных средств. Исследовались основные классы антигипертензивных средств: блокаторы кальциевых каналов (амлодипин), ингибиторы АПФ (эналаприл), блокаторы бета-адренорецепторов (метопролол), тиазидные диуретики (бендрофлуазид) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (отдельно или в комбинации с тиазидными диуретиками, блокаторами кальциевых каналов, блокаторами бета-адренорецепторов и/или блокаторами альфа-адренорецепторов). Тадалафил (в дозе 10 мг, кроме исследований взаимодействия с блокаторами рецепторов ангиотензина II и амлодипином, где изучался эффект дозы 20 мг) не проявлял значимого взаимодействия с вышеупомянутыми классами лекарственных средств. В ходе другого исследования клинической фармакологии изучалось сопутствующее применение тадалафила (в дозе 20 мг) в сочетании с несколькими (до четырёх) классами антигипертензивных средств. У пациентов, которые принимали несколько антигипертензивных средств, изменения артериального давления зависели от уровня контроля артериального давления. Таким образом, у пациентов с хорошо контролируемым артериальным давлением снижение давления было незначительным и соответствовало таковому у здоровых добровольцев. У пациентов, чьё артериальное давление не контролировалось, наблюдалось большее снижение артериального давления, хотя у большинства пациентов снижение давления не сопровождалось гипотензивными симптомами. У пациентов, получающих сопутствующую терапию антигипертензивными лекарственными средствами, применение тадалафила в дозе 20 мг может приводить к снижению артериального давления, которое (кроме случая сопутствующего применения с блокаторами альфа-адренорецепторов) является незначительным и клинически незначимым. Анализ данных третьей фазы клинического испытания не выявил разницы в нежелательных реакциях, которые возникали у пациентов, получающих лечение тадалафилом с сопутствующим применением антигипертензивных средств и лечение только тадалафилом. Несмотря на это, необходимо информировать пациентов, которые принимают гипотензивные лекарственные средства, о возможном снижении артериального давления.

Риоцигуат

Доклинические данные показали дополнительное снижение системного кровяного давления при сочетании ингибиторов ФДЭ5 и риоцигуата. В клинических испытаниях риоцигуат усиливал гипотензивное действие ингибиторов ФДЭ5. Не было выявлено благоприятного клинического эффекта данной комбинации в исследуемой популяции. Одновременное применение риоцигуата с ингибиторами ФДЭ5, включая тадалафил, противопоказано (см. раздел 4.3.).

Ингибиторы 5-альфа-редуктазы

В ходе клинического испытания по сравнению комбинированного применения 5 мг тадалафила с 5 мг финастерида и плацебо с 5 мг финастерида для облегчения симптомов ДГПЖ, не было выявлено новых нежелательных реакций. Тем не менее, поскольку формального исследования лекарственного взаимодействия с оценкой взаимного влияния тадалафила и ингибитора 5-альфа-редуктазы не выполнялось, следует проявлять осторожность при совместном применении тадалафила и ингибитора 5-альфа-редуктазы.

Субстраты CYP1A2 (например, теофиллин)

В ходе исследования клинической фармакологии при приёме тадалафила (в дозе 10 мг) с теофиллином (неселективным ингибитором фосфодиэстеразы) не наблюдалось никакого фармакокинетического взаимодействия. Единственным фармакодинамическим эффектом было незначительное повышение сердечного ритма (на 3,5 удара в минуту). Несмотря на незначительность этого эффекта и отсутствие клинической значимости, необходимо учитывать возможность его возникновения при совместном применении тадалафила и теофиллина.

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

Совместное применение тадалафила (в дозе 10 мг или 20 мг) не оказывало влияния на концентрацию этанола (средняя максимальная концентрация в крови 0,08 %). Также не наблюдалось изменений концентрации тадалафила в течение следующих трёх часов после одновременного приёма алкоголя с тадалафилом. Алкоголь принимали таким образом, чтобы обеспечить максимальный уровень его абсорбции (воздержание от приёма пищи ночью накануне и в течение 2 часов после приёма алкоголя). Приём тадалафила (в дозе 20 мг) не приводил к статистически значимому снижению артериального давления на фоне приёма алкоголя (в дозе 0,7 г/кг, что соответствует приблизительно 180 мл 40 % алкоголя для мужчины массой тела 80 кг), однако у некоторых пациентов наблюдалось постуральное головокружение и ортостатическая гипотензия. Приём тадалафила на фоне низких доз алкоголя (0,6 г/кг) не вызывал артериальной гипотензии, а головокружение наблюдалось с той же частотой, что и при приёме одного алкоголя. Влияние алкоголя на когнитивные функции не усиливалось при сопутствующем применении тадалафила (в дозе 10 мг).

Лекарственные средства, метаболизирующиеся при участии цитохрома P-450

Не ожидается, что тадалафил вызовет клинически значимое ингибирование или индуцирование клиренса лекарственных средств, которые метаболизируются с участием изоферментов системы цитохрома P450. В ходе клинических исследований было доказано, что тадалафил не ингибирует и не индуцирует изоформы CYP450, в т. ч. CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 и CYP2C19.

Субстраты CYP2C9 (например, R-варфарин)

Тадалафил (в дозе 10 мг и 20 мг) не оказывал клинически значимого эффекта на экспозицию (AUC) S-варфарина или R-варфарина (субстраты CYP2C9), а также не имел влияния на протромбиновое время, индуцированное варфарином.

Аспирин

Тадалафил (в дозе 10 мг и 20 мг) не потенцировал увеличение времени кровотечения, вызванного ацетилсалициловой кислотой.

Противодиабетические лекарственные средства

Специфических исследований взаимодействия тадалафила с противодиабетическими лекарственными средствами не проводилось.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Препарат СилаБене не предназначен для применения у женщин.

Беременность

Данные по применению тадалафила у беременных женщин ограничены. В исследованиях на животных не было выявлено непосредственного вредного воздействия в отношении беременности, развития эмбриона/плода, родов или постнатального развития (см. раздел 5.3). В качестве предупредительной меры предпочтительно не применять СилаБене во время беременности.

Кормление грудью

Имеющиеся фармакодинамические/токсикологические данные, полученные на животных, свидетельствуют о проникновении тадалафила в грудное молоко. Нельзя исключить риск для грудного ребенка. СилаБене не следует применять в период грудного вскармливания.

Фертильность

У собак наблюдались эффекты, которые могли указывать на ухудшение фертильности. Два последующих клинических исследования показывают, что этот эффект маловероятен у людей, хотя у некоторых мужчин наблюдалось снижение концентрации сперматозоидов (см. разделы 5.1 и 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

СилаБене оказывает незначительное влияние на способность управлять машинами и механизмами. Несмотря на то, что частота сообщений о головокружении в ходе клинических исследований с использованием плацебо и тадалафила была одинакова, пациенты должны быть осведомлены о том, как на них действует СилаБене до управления автотранспортом или работы с механизмами и занятиями другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее часто отмечаемыми нежелательными реакциями у пациентов, принимающих тадалафил для лечения эректильной дисфункции или ДГПЖ, являются головная боль, диспепсия, боль в спине, миалгия, частота возникновения которых увеличивается при повышении дозы препарата. Нежелательные реакции, о которых сообщалось, были обычно транзиторными и, в основном, незначительной или умеренной выраженности. Большинство случаев развития головной боли отмечалось при приёме тадалафила 1 раз в сутки в течение первых 10-30 дней после начала лечения.

Перечень нежелательных реакций

Информация о нежелательных реакциях изложена в соответствии с системно-органный классификацией и частотой встречаемости. Категории частоты: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных, частоту возникновения определить невозможно).

При применении тадалафила возможны следующие нежелательные реакции:

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – реакции гиперчувствительности; редко – ангионевротический отёк².

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль; нечасто – головокружение; редко – инсульт¹ (включая геморрагические явления), обморок, транзиторные ишемические атаки¹, мигрень², судороги², транзиторная амнезия.

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто – нечёткость зрения, ощущение боли в глазном яблоке; редко – дефекты поля зрения, отёк век, конъюнктивальная гиперемия, неартериальная передняя ишемическая оптическая нейропатия (НАПИОН)², окклюзия вен сетчатки².

Нарушения со стороны органов слуха и лабиринта: нечасто – звон в ушах; редко – внезапная потеря слуха.

Нарушения со стороны сердца¹: нечасто – тахикардия, ощущение сердцебиения; редко – инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия², вентрикулярная аритмия².

Нарушения со стороны сосудов: часто – приливы крови к лицу; нечасто – гипотензия³, гипертензия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – заложенность носа; нечасто – одышка, носовое кровотечение.

Желудочно-кишечные нарушения: часто – диспепсия; нечасто – боль в животе, рвота, тошнота, гастроэзофагеальный рефлюкс.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – сыпь; редко – крапивница, синдром Стивенса-Джонсона², эксфолиативный дерматит², гипергидроз (усиленное потоотделение).

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.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: нечасто – прологированная эрекция; редко – приапизм, кровотечение из полового члена, гемоспермия.

Общие нарушения и реакции в месте введения: нечасто – боль в груди¹, периферические отеки, утомление; редко – отёк лица², внезапная коронарная смерть^{1,2}.

¹ – большинство пациентов, у которых наблюдались такие нежелательные реакции, имели факторы риска со стороны сердечно-сосудистой системы;

² – нежелательные реакции, выявленные в ходе постмаркетинговых исследований, не наблюдались во время плацебо-контролируемых клинических исследований;

³ – чаще сообщалось в случае применения тадалафила совместно с антигипертензивными средствами.

Описание отдельных нежелательных реакций

Сообщалось о несколько большей распространенности нарушений ЭКГ, в первую очередь о синусовой брадикардии, у пациентов, которые получали тадалафил один раз в день, по сравнению с пациентами, которые принимали плацебо. Большинство из этих нарушений ЭКГ не были связаны с нежелательными реакциями.

Отдельные группы пациентов

Данные относительно применения тадалафила у пациентов старше 65 лет в ходе клинических исследований либо для лечения эректильной дисфункции, либо для лечения ДГПЖ ограничены. В клинических испытаниях при приёме тадалафила для лечения

эректильной дисфункции о развитии диареи чаще сообщалось от пациентов старше 65 лет. В клинических испытаниях при приеме тадалафила в дозе 5 мг 1 раз в сутки для лечения ДГПЖ о развитии головокружения и диареи чаще сообщалось от пациентов старше 75 лет.

Сообщение о 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 подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29; факс: +375 (17) 242 00 29.

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<https://www.rceth.by>

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефоны: +7(499) 578-06-70, +7 (499) 578-02-20

Факс: +7 (495) 698-15-73

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

При однократном приеме здоровыми добровольцами тадалафила в дозе до 500 мг и при многократном применении в дозах до 100 мг/сутки у пациентов нежелательные эффекты были такие же, как при использовании более низких доз.

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: G04BE08

Механизм действия

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 гладкой мускулатуры и приток крови к тканям полового члена, что и вызывает эрекцию. Тадалафил не оказывает эффекта при лечении эректильной дисфункции в отсутствие сексуального возбуждения.

В гладкой мускулатуре предстательной железы, мочевого пузыря и сосудов, которые их кровоснабжают, ингибирование ФДЭ-5 оказывает аналогичное влияние на концентрацию цГМФ, как и в пещеристом теле полового члена. В результате, гладкая мускулатура сосудов

расслабляется, что приводит к увеличению перфузии крови и, как следствие, к снижению выраженности симптомов ДГПЖ. Ингибирование афферентной активности нервов мочевого пузыря и расслабление гладкой мускулатуры предстательной железы и мочевого пузыря могут дополнительно усиливать сосудистые эффекты.

Фармакодинамические эффекты

Исследования *in vitro* показали, что тадалафил является селективным ингибитором ФДЭ-5. ФДЭ-5 представляет собой фермент, обнаруженный в гладких мышцах кавернозного тела, в гладких мышцах сосудов и внутренних органов, тромбоцитах, почках, легких и мозжечке. Среди всех фосфодиэстераз, наиболее выраженное влияние тадалафила оказывает на ФДЭ-5. Влияние тадалафила на ФДЭ-5 более чем в 10 000 раз выше, чем на ФДЭ-1, ФДЭ-2, ФДЭ-3 и ФДЭ-4 (ферменты, которые находятся в сердце, головном мозге, кровеносных сосудах, печени и других органах). Избирательность тадалафила в отношении ФДЭ-5 по сравнению с ФДЭ-3 имеет особое значение, поскольку ФДЭ-3 является ферментом, регулирующим сократительную способность миокарда. Кроме того, влияние тадалафила на ФДЭ-5 приблизительно в 700 раз выше, чем на ФДЭ-6 (фермент, который находится в сетчатке и отвечает за фототрансдукцию). Тадалафил также более чем в 10 000 раз более активен в отношении ФДЭ-5, чем в отношении ФДЭ-7 - ФДЭ-10.

Клиническая эффективность и безопасность

Для оценки периода ответа при применении тадалафила было проведено три клинических исследования с участием 1054 пациентов. 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.

Тадалафил у здоровых добровольцев не вызывает достоверного изменения систолического и диастолического артериального давления в положении лёжа в сравнении с плацебо (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 препарата 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 сопровождались изменением других параметров, таких как подвижность, морфология и уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ).

Эректильная дисфункция

Для оценки периода ответной реакции при применении тадалафила по требованию, было проведено три клинических исследования с участием 1054 пациентов. 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 (n=186) с эректильной дисфункцией, развившейся на фоне повреждения спинного мозга, тадалафил в дозе 10 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 с участием 853 пациентов, 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.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы

Тадалафил оценивали в 4 клинических исследованиях продолжительностью 12 недель, в которых принимали участие пациенты с симптомами ДГПЖ (n=1500). Во всех 4-х исследованиях через 1 неделю после начала приема тадалафила в дозе 5 мг наблюдалось улучшение общего результата оценки по международной шкале симптомов при заболеваниях предстательной железы. Кроме того, в рамках данных исследований было оценено улучшение эректильной функции, а также уменьшение симптомов ДГПЖ у пациентов с обоими этими состояниями на фоне приема тадалафила. Сохранение эффекта оценивали в дополнительной части одного из исследований, проводимой по открытой схеме, которая показала, что улучшение общего результата оценки по международной шкале симптомов при заболеваниях предстательной железы, наблюдаемое через 12 недель после начала лечения, сохранялось до 1 дополнительного года при лечении тадалафилом в дозе 5 мг.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Тадалафил быстро всасывается после приёма внутрь. Средняя максимальная концентрация (C_{max}) в плазме достигается в среднем через 2 часа после приёма внутрь. Абсолютная биодоступность тадалафила после перорального приёма не установлена. Скорость и степень всасывания тадалафила не зависят от приёма пищи, поэтому препарат СилаБене можно принимать вне зависимости от приёма пищи. Время приёма (утром или вечером) не имело клинически значимого эффекта на скорость и степень всасывания.

Распределение

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

У здоровых лиц менее 0,0005 % введённой дозы обнаружено 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 ФДЭ5, чем тадалафил. Таким образом, ожидается, что метаболит не будет проявлять клиническую активность в определяемых концентрациях.

Элиминация

У здоровых лиц средний клиренс тадалафила при приёме внутрь составляет 2,5 л/час, а средний период полувыведения – 17,5 часов. Тадалафил выводится преимущественно в виде неактивных метаболитов, в основном, с калом (около 61 % дозы), и, в меньшей степени, с мочой (около 36 % дозы).

Линейность/Нелинейность

Фармакокинетика тадалафила у здоровых лиц линейна в отношении времени и дозы. В диапазоне доз от 2,5 мг до 20 мг площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) увеличивается пропорционально дозе. Равновесные концентрации в плазме достигаются в течение 5 дней при приёме препарата один раз в сутки.

Фармакокинетика тадалафила у пациентов с эректильной дисфункцией аналогична фармакокинетике препарата у лиц без нарушения эректильной функции.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Пациенты пожилого возраста

У здоровых лиц пожилого возраста (65 лет и старше) отмечался более низкий клиренс тадалафила при приёме внутрь, что выражалось в увеличении AUC на 25 % по сравнению со здоровыми лицами в возрасте от 19 лет до 45 лет. Это различие не является клинически значимым и не требует коррекции дозы.

Пациенты с почечной недостаточностью

В ходе исследований по клинической фармакологии с применением разовой дозы тадалафила (5-20 мг), экспозиция тадалафила (AUC) практически удвоилась у пациентов с лёгкими (клиренс креатинина 51-80 мл/мин) или умеренными (клиренс креатинина 31-50 мл/мин) нарушениями функции почек, а также у пациентов с последней стадией почечной болезни на диализе. У пациентов, находящихся на гемодиализе, значение C_{max} было на 41 % выше, чем у здоровых добровольцев. Влиянием гемодиализа на выведение тадалафила можно пренебречь.

Пациенты с печёночной недостаточностью

AUC тадалафила у пациентов со слабым и умеренным нарушением функции печени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) сравнима с таковой у здоровых добровольцев при применении дозы 10 мг. Клинические данные по безопасности применения тадалафила пациентами с тяжёлой печёночной недостаточностью (класс С Чайлд-Пью) ограничены. При назначении препарата СилаБене врачу следует тщательно оценить соотношение «польза-риск» приёма тадалафила. Нет данных относительно применения препарата в дозе выше 10 мг пациентами с нарушением функции печени.

Пациенты с сахарным диабетом

У пациентов с сахарным диабетом экспозиция (AUC) тадалафила была меньше примерно на 19 %, чем у здоровых лиц. Это различие не требует подбора дозы.

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении, генотоксичности, канцерогенного потенциала и репродуктивной и онтогенетической токсичности, особый вред для человека не выявлен.

Не было обнаружено доказательств тератогенности, эмбриотоксичности или фетотоксичности у крыс или мышей, получавших тадалафил в дозе до 1000 мг/кг/сутки. В исследовании пренатального и постнатального развития у крыс доза, при которой не наблюдалось эффектов, составила 30 мг/кг/сутки. У беременных крыс AUC для

рассчитанного свободного лекарственного препарата в этой дозе приблизительно в 18 раз превышала AUC человека в дозе 20 мг.

У самцов и самок крыс нарушения фертильности не наблюдалось. У собак, получавших тадалафил ежедневно в течение 6-12 месяцев в дозах 25 мг/кг/сутки (что приводит, по меньшей мере, к 3-кратному увеличению экспозиции [диапазон 3,7-18,6], чем у людей, получавших однократную дозу 20 мг) и выше, наблюдалась регрессия семенного канальцевого эпителия, что привело к снижению сперматогенеза у некоторых собак (см. также раздел 5.1).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат
Кроскармеллоза натрия
Гидроксипропилцеллюлоза
Полоксамер Kolliphor P188 micro
Натрия лаурилсульфат
Магния стеарат
Целлюлоза микрокристаллическая;
Состав оболочки:
Гидроксипропилметилцеллюлоза
Полиэтиленгликоль (макрогол)
Калия алюминия силикат (E555)
Титана диоксид (E171)
Оксид железа красный (E172).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

СилаБене, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 15 таблеток в контурную ячейковую упаковку из трёхслойной плёнки (ПВХ/ПЭ/ПВДХ) и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги. Одну или две контурные ячейковые упаковки с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

СилаБене, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 1 или по 2 таблетки в контурную ячейковую упаковку из трёхслойной плёнки (ПВХ/ПЭ/ПВДХ) и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги. Одну контурную ячейковую упаковку с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

По 4 таблетки в контурную ячейковую упаковку из трёхслойной плёнки (ПВХ/ПЭ/ПВДХ) и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги. Одну или две контурные ячейковые упаковки с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Государственное предприятие «АКАДЕМФАРМ»

Республика Беларусь, г. Минск, 220141, ул. Академика Купревича, д. 5, корп. 3.

тел./факс 8(017) 268-63-64

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Беларусь

Государственное предприятие «АКАДЕМФАРМ»

Адрес: Республика Беларусь, г. Минск, 220141, ул. Академика Купревича, д. 5, корп. 3.

тел./факс 8(017) 268-63-64

Российская Федерация

Контактное лицо на территории Российской Федерации по фармаконадзору
Крашенинников Анатолий Евгеньевич

Российская Федерация, 105005, г. Москва, ул. Бауманская, д.6, стр.2, этаж 9, офис 923

тел.: 8 (800) 777-86-04, +7 (495) 799-21-86

электронная почта: anatoly.krashennnikov@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата СилаБене доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <http://www.eec.eaeunion.org/>