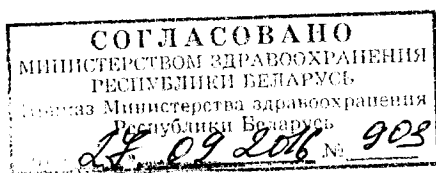


# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



к 8 05 07 09. 2016

## ИНСТРУКЦИЯ

(информация для специалистов)

### по медицинскому применению лекарственного средства СилаМЭН

**Регистрационный номер:** №

**Торговое название:** СилаМЭН

**Международное непатентованное название:** тадалафил (tadalafil)

**Форма выпуска:** таблетки, покрытые оболочкой

**Состав:** одна таблетка содержит:

*активное вещество:* тадалафила 5 мг или 20 мг;

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, кроскармеллоза натрия, гидроксипропилцеллюлоза, полоксамер Kolliphor P188 micro, натрия лаурилсульфат, магния стеарат, микрокристаллическая целлюлоза;

*состав оболочки:* гидроксипропилметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль (макрогол), калия алюминия силикат (E 555), титана диоксид (E171), оксид железа красный (E172).

#### **Описание:**

Дозировка 5 мг: таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые оболочкой золотисто-желтого цвета, с риской на одной стороне, позволяющей разделить таблетку пополам.

Дозировка 20 мг: таблетки овальные двояковыпуклые, покрытые оболочкой золотисто-желтого цвета, с риской на одной стороне, позволяющей разделить таблетку пополам.

**Фармакотерапевтическая группа:** Средства для лечения урологических заболеваний. Средства, применяемые при эректильной дисфункции.

**Код АТХ:** G04BE08

#### **Фармакологические свойства**

##### **Фармакодинамика**

Тадалафил является обратимым селективным ингибитором специфической фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ5) – циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Когда сексуальная стимуляция вызывает местное высвобождение оксида азота, ингибирование ФДЭ5 тадалафилом ведёт к повышению уровней цГМФ в кавернозном теле полового члена. Следствием этого является релаксация гладких мышц артерий и приток крови к тканям полового члена, что и вызывает эрекцию. Тадалафил не оказывает эффекта в отсутствие сексуального стимулирования.

Влияние ингибирования ФДЭ5 на концентрацию цГМФ в кавернозном теле наблюдается также в гладких мышцах предстательной железы, мочевого пузыря и их кровеносных сосудах. Развивающееся вследствие этого расслабление сосудов увеличивает перфузию крови, что может являться механизмом уменьшения выраженности симптомов доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ). Эти сосудистые эффекты могут дополняться ингибированием активности афферентных нервов мочевого пузыря и расслаблением гладкой мускулатуры предстательной железы и мочевого пузыря.

Исследования *in vitro* показали, что тадалафил является селективным ингибитором ФДЭ5, фермента, обнаруженного в гладких мышцах кавернозного тела, в гладких мышцах сосудов внутренних органов, в скелетных мышцах, тромбоцитах, почках, лёгких и мозжечке. Действие тадалафила на ФДЭ5 является более активным, чем на другие фосфодиэстеразы. Тадалафил в 10 000 раз более активен в отношении ФДЭ5, чем в отношении ФДЭ1, ФДЭ2 и ФДЭ4, которые локализируются в сердце, головном мозге, кровеносных сосудах, печени и в других органах. Тадалафил в 10 000 раз активнее блокирует ФДЭ5, чем ФДЭ3 - фермент, который обнаруживается в сердце и кровеносных сосудах. Эта селективность в отношении ФДЭ5 по сравнению с ФДЭ3 имеет большое значение, поскольку ФДЭ3 является ферментом, принимающим участие в сокращении сердечной мышцы. Кроме того, тадалафил примерно в 700 раз активнее в отношении ФДЭ5, чем в отношении ФДЭ6, фермента, выявленного в сетчатке и являющегося ответственным за фотопередачу. Тадалафил также проявляет действие в 10000 раз более мощное в отношении ФДЭ5 в сравнении с его влиянием на ФДЭ7-ФДЭ10.

#### *Клиническая эффективность и безопасность*

Результаты трех клинических исследований тадалафила, проведенных с участием 1054 пациентов, продемонстрировали улучшение эрекции и возможность проведения полового акта в течение 36 часов и проявление эффекта уже через 16 минут после приема дозы в сравнении с плацебо.

Тадалафил, введенный здоровым добровольцам, не вызывал существенных изменений систолического и диастолического артериального давления по сравнению с плацебо в положении лежа на спине (среднее максимальное снижение составляет 1,6/0,8 мм рт.ст., соответственно) и в положении стоя (среднее максимальное снижение 0,2/4,6 мм рт.ст., соответственно), не приводил к существенному изменению частоты сердечных сокращений.

В исследовании с использованием теста оценки цветового восприятия Farnsworth-Munsell 100-hue было обнаружено, что тадалафил не ухудшает распознавание цветов (синий/зеленый). В ходе клинических исследований редко (<0,1%) сообщалось об изменениях в распознавании цветов.

Было проведено три клинических исследования с участием мужчин с целью оценки потенциального влияния на сперматогенез тадалафила в дозе 10 мг (одно исследование продолжительностью 6 месяцев) и 20 мг (одно исследование продолжительностью 6 месяцев и одно – 9 месяцев) при частоте приема 1 раз в сутки. В ходе двух исследований наблюдалось клинически незначимое снижение количества сперматозоидов и концентрации спермы, не связанное с изменениями других параметров, таких как подвижность сперматозоидов, морфология и уровень фолликулостимулирующего гормона в крови.

#### **Фармакокинетика**

##### *Всасывание*

Тадалафил быстро всасывается после приема внутрь. Средняя максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) в плазме достигается в среднем через 2 часа после приема внутрь. Абсолютная биодоступность тадалафила после перорального приема не установлена. Скорость и степень всасывания тадалафила не зависят от приема пищи, поэтому препарат СилаМЭН можно принимать вне зависимости от приема пищи. Время приема (утром или вечером) не имело клинически значимого эффекта 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 связывается с белками плазмы. Связывание с белками не изменяется при нарушенной функции почек.

У здоровых лиц менее 0,0005% введенной дозы обнаружено в сперме.

### *Метаболизм*

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.

### *Выведение*

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 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 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 легкими (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*

Экспозиция 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 пациентам с тяжёлой печёночной недостаточностью (класс С Чайлд-Пью) ограничены. При назначении СилаМЭНа врачу следует тщательно оценить соотношение «польза-риск» приема 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.

### **Показания к применению**

Лечение эректильной дисфункции у взрослых мужчин.

Препарат эффективен при наличии сексуальной стимуляции.

Лечение симптомов доброкачественной гиперплазии предстательной железы у взрослых мужчин (дозировка 5 мг).

СилаМЭН не показан для применения у женщин.

## **Способ применения и дозы**

Таблетки принимают внутрь независимо от приёма пищи.

### *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 дает адекватного эффекта, можно применять дозу 20 мг.

Препарат следует принимать как минимум за 30 минут до предполагаемой сексуальной активности. Максимальная рекомендованная частота приема - 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 (не реже 2 раз в неделю), может быть целесообразным режим ежедневного приема 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.

### *Отдельные группы пациентов*

#### *Мужчины пожилого возраста*

Коррекция дозы препарата не требуется.

#### *Мужчины с нарушением функции почек*

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

Ежедневное применение тадалафила в дозе 2,5 мг или 5 мг для лечения ДГПЖ или эректильной дисфункции не рекомендуется пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек.

#### *Мужчины 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 тяжелым нарушением функции печени (класс С по Чайлд-Пью) ограничены, врачу следует тщательно оценить соотношение «польза-риск» приема препарата при назначении СилаМЭНа 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» приема препарата при назначении СилаМЭНа.

#### *Мужчины с сахарным диабетом*

Коррекция дозы препарата не требуется.

#### *Дети*

Препарат не показан для применения у детей. Безопасность и эффективность применения тадалафила у детей и подростков (в возрасте до 18 лет) не установлены.

## **Побочное действие**

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 приеме тадалафила 1 раз в сутки в течение первых 10-30 дней после начала лечения.

Побочные реакции представлены по классам систем органов и частоте возникновения: 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 ( $< 1/10000$ ). При применении тадалафила возможны следующие побочные реакции:

*Нарушения со стороны иммунной системы:* нечасто – реакции гиперчувствительности; редко – ангионевротический отек<sup>2</sup>.

*Нарушения со стороны нервной системы:* часто – головная боль; нечасто – головокружение; редко – инсульт<sup>1</sup> (включая геморрагические явления), обморок, транзиторные ишемические атаки<sup>1</sup>, мигрень<sup>2</sup>, судороги, транзиторная амнезия.

*Нарушения со стороны органа зрения:* нечасто – нечеткость зрения, ощущение боли в глазах; редко – дефекты поля зрения, отек век, конъюнктивальная гиперемия, неартериальная передняя ишемическая оптическая нейропатия (НАПИОН)<sup>2</sup>, окклюзия вен сетчатки<sup>2</sup>.

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

*Нарушения со стороны сердца<sup>1</sup>:* нечасто – тахикардия, сердцебиение; редко – инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия<sup>2</sup>, вентрикулярная аритмия<sup>2</sup>.

*Нарушения со стороны сосудов:* часто – приливы; нечасто – гипотензия<sup>3</sup>, гипертензия.

*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, гастроэзофагеальный рефлюкс; нечасто – боль в животе.

*Нарушения со стороны кожных покровов и подкожных тканей:* нечасто – сыпь, гипергидроз (усиленное потоотделение); редко – крапивница, синдром Стивенса-Джонсона<sup>2</sup>, эксфолиативный дерматит<sup>2</sup>.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* часто – боль в спине, миалгия, боль в конечностях.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* нечасто – гематурия.

*Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:* нечасто – кровотечение из полового члена, гемоспермия; редко – прологированная эрекция, приапизм<sup>2</sup>.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* нечасто – боль в груди<sup>1</sup>; редко – отек лица<sup>2</sup>, внезапная коронарная смерть<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup> – большинство пациентов, у которых наблюдались такие побочные реакции, имели факторы риска со стороны сердечно-сосудистой системы;

<sup>2</sup> – побочные реакции, выявленные в ходе постмаркетинговых исследований, не наблюдались во время плацебо-контролируемых клинических исследований;

<sup>3</sup> – чаще сообщалось в случае применения тадалафила совместно с антигипертензивными средствами.

### *Описание отдельных побочных 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 побочными реакциями.

### *Отдельные группы пациентов*

Данные относительно применения тадалафила у пациентов старше 65 лет в ходе клинических исследований для лечения эректильной дисфункции ограничены. 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.

### **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к тадалафилу или к любому другому компоненту препарата;

- 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;

- 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 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, перенесенным в течение последних 6 месяцев.
- тадалафил противопоказан пациентам, потерявшим зрение на одном глазу из-за неартериальной передней ишемической оптической нейропатии (НАПИОН), вне зависимости от связи с приемом ингибиторов ФДЕ5;
- одновременное применение ингибиторов ФДЕ5, включая тадалафил, со стимуляторами гуанилатциклазы, такими как риоцигуат, противопоказано в связи с риском развития симптоматической гипотензии.

### **Передозировка**

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.

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

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

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 побочных реакций.

#### *Транспортеры*

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

#### *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 приведет 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. 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 приема СилаМЭНа. 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 в виде головокружения. 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 четырех) 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, чье 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 побочных 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.

#### *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 побочных 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 приеме 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 повышал биодоступность пероральных лекарственных форм с этинилэстрадиолом. Такое увеличение биодоступности можно ожидать при совместном применении с тербуталином, хотя клинические последствия этой комбинации неизвестны.

#### *Алкоголь*

Совместное применение тадалафила (в дозе 10 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 трех часов после одновременного приема алкоголя с тадалафилом. Алкоголь принимали таким образом, чтобы обеспечить максимальный уровень его абсорбции (воздержание от приема пищи ночью накануне и в течение 2 часов после приема алкоголя). Прием тадалафила (в дозе 20



мг) не приводил к статистически значимому снижению артериального давления на фоне приема 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. Прием тадалафила на фоне низких доз алкоголя (0,6 г/кг) не вызывал артериальной гипотензии, а головокружение наблюдалось с той же частотой, что и при приеме одного алкоголя. Влияние алкоголя на познавательные 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 изоформами CYP450. 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.

## **Меры предосторожности**

### *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, а также, чтобы исключить наличие карциномы простаты.

Оценка эректильной дисфункции должна включать определение потенциальных первопричин и идентификацию целесообразного курса лечения после соответствующего медицинского определения. Неизвестно, является ли тадалафил эффективным у пациентов, перенесших операцию на тазовых костях 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 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.

Тадалафил может вызвать снижение артериального давления у пациентов, получающих сопутствующую терапию антигипертензивными средствами. Перед началом ежедневного приема тадалафила, следует рассмотреть вопрос о возможной коррекции дозы антигипертензивных средств.

У пациентов, принимающих  $\alpha_1$ -адреноблокаторы, например доксазозин, одновременное применение СилаМЭНа может привести к симптоматической гипотензии у некоторых пациентов. Не рекомендуется комбинированное применение тадалафила и доксазозина.

#### *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.

#### *Нарушение функции почек и печени*

В связи с увеличенной экспозицией тадалафила (AUC), ограниченным опытом клинического применения и неэффективностью гемодиализа, ежедневный прием СилаМЭНа не рекомендован пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек.

Клинические данные по безопасности применения разовой дозы препарата тадалафила у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс C по Чайлд-Пью) ограничены. Ежедневный прием тадалафила не изучался у пациентов с печеночной недостаточностью. При назначении тадалафила таким пациентам врач должен тщательно оценить индивидуальные преимущества/риски 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 долговременная потеря потенции.

СилаМЭН 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 лейкемии).

#### *Совместное применение с ингибиторами СYP3A4*

Необходимо с осторожностью назначать СилаМЭН пациентам, которые получают лечение сильными ингибиторами СYP3A4 (ритонавир, саквинавир, кетоконазол, итраконазол, эритромицин), так как при совместном применении с тадалафилем 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 СилаМЭН в подобных комбинациях.

#### *Специальная информация по вспомогательным веществам*

СилаМЭН содержит лактозу. Не следует принимать СилаМЭН пациентам с редкими наследственными заболеваниями непереносимости лактозы, синдромом недостаточности лактазы Лаппа или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции.

### **Применение при беременности и в период кормления грудью, влияние на фертильность**

СилаМЭН не показан для применения у женщин.

#### *Фертильность*

Результаты двух клинических исследований позволяют предполагать, что нарушения фертильности у людей не ожидаются, хотя у отдельных мужчин наблюдалось снижение концентрации спермы.

#### **Влияние на способность управлять автомобилем и потенциально опасными механизмами**

СилаМЭН 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 СилаМЭН до управления автотранспортом или работы с механизмами.

#### **Упаковка**

Таблетки, покрытые оболочкой, 5 мг.

По 15 таблеток в контурную ячейковую упаковку из трехслойной пленки (ПВХ/ПЭ/ПВДХ) и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги. Одну контурную ячейковую упаковку с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

Таблетки, покрытые оболочкой, 20 мг.

По 4 таблетки в контурную ячейковую упаковку из трехслойной пленки (ПВХ/ПЭ/ПВДХ) и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги. Одну контурную ячейковую упаковку с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

#### **Условия хранения**

При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Срок годности**

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

#### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

#### **Предприятие-производитель**

Государственное предприятие «АКАДЕМФАРМ»  
220141, г. Минск, ул. академика В.Ф. Купревича,  
д. 5, корп.3, Республика Беларусь,  
тел./факс 8(017) 268-63-64