

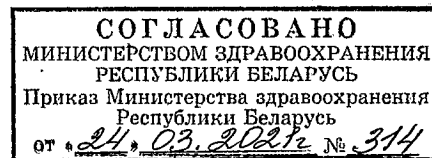
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ИНСТРУКЦИЯ

(информация для специалистов)

по медицинскому применению лекарственного средства

ДОЛГОСИЛ



Торговое название: Долгосил

Международное непатентованное название: Tadalafil

Описание: таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с риской для деления с одной стороны (дозировка 5 мг); таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета с перламутровым блеском, круглые, двояковыпуклые, с риской для деления с одной стороны (дозировка 20 мг).

Состав: одна таблетка дозировкой 5 мг содержит:

активное вещество: тадалафил – 5 мг; *вспомогательные вещества:* лактоза моногидрат, кроскармеллоза натрия, гидроксипропилцеллюлоза, натрия лаурилсульфат, магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая, Вивакот РА-1Р-000. *Состав оболочки Вивакот РА-1Р-000:* гипромеллоза, титана диоксид (Е171), полидекстроза, тальк, полиэтиленгликоль;

одна таблетка дозировкой 20 мг содержит:

активное вещество: тадалафил – 20 мг; *вспомогательные вещества:* лактоза моногидрат, кроскармеллоза натрия, гидроксипропилцеллюлоза, натрия лаурилсульфат, магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая, Опадрай fx 64F220007 желтый. *Состав оболочки Опадрай fx 64F220007 желтый:* гипромеллоза, перламутровый пигмент на основе слюды (слюда/титана диоксид (Е171)/железа оксид красный (Е172)), тальк, макрогол.

Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

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

Код АТС: G04BE08

Фармакологические свойства

Механизм действия

Тадалафил является обратимым селективным ингибитором фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ-5), специфической к циклическому гуанозин монофосфату (цГМФ). Когда сексуальное возбуждение вызывает местное высвобождение оксида азота, ингибирование ФДЭ-5 тадалафилом ведет 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 отсутствии сексуального стимулирования.

Фармакодинамика

Исследования *in vitro* показали, что тадалафил является селективным ингибитором ФДЭ-5. ФДЭ-5 является ферментом, обнаруженным в гладких мышцах кавернозного тела, в гладких мышцах сосудов внутренних органов, в скелетных мышцах, тромбоцитах, почках, легких и мозжечке. Действие тадалафила на ФДЭ-5 является более сильным, чем на другие фосфодиэстеразы. Тадалафил является в 10 000 раз более действенным в отношении ФДЭ-5, чем в отношении ФДЭ-1, ФДЭ-2, ФДЭ-4 ферментов, которые локализуются в сердце, головном мозге, кровеносных сосудах, печени, лейкоцитах, скелетных мышцах и в других органах. Тадалафил в 10 000 раз активнее блокирует ФДЭ-5, чем ФДЭ-3 – фермент, который обнаруживается в сердце и кровеносных сосудах. Эта селективность в отношении ФДЭ-5 по сравнению с ФДЭ-3 имеет важное значение, поскольку ФДЭ-3 является ферментом, принимающим участие в сокращении сердечной мышцы. Кроме того, тадалафил примерно в 700 раз активнее в отношении ФДЭ-5, чем в отношении ФДЭ-6, обнаруженной в сетчатке и являющейся ответственной за фотопередачу. Тадалафил также в 10 000 раз более сильно воздействует на ФДЭ-5 в сравнении с его влиянием на ФДЭ-7 через ФДЭ-10.

Клиническая эффективность и безопасность

Тадалафил не вызывает значительного изменения систолического и диастолического давления у здоровых лиц 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 с использованием теста 100 цветовых оттенков Фарнsworth-Манселла было обнаружено, что тадалафил не ухудшает распознавание цветов (синий/зеленый), что объясняется более низким сродством тадалафила к ФДЭ-6 в сравнении с ФДЭ-5. В ходе клинических исследований редко (<0,1 %) сообщалось об изменениях в распознавании цветов.

С целью изучения влияния ежедневного приема тадалафила на сперматогенез было проведено несколько исследований. Ни в одном исследовании не наблюдалось нежелательного влияния на морфологию сперматозоидов и их подвижность. В одном из исследований было выявлено снижение средней концентрации сперматозоидов по сравнению с плацебо. Снижение концентрации сперматозоидов было связано с более высокой частотой эякуляции. Кроме того, тадалафил не вызывал нежелательного влияния на концентрацию половых гормонов (тестостерона, лютеинизирующего гормона и фолликулстимулирующего гормона).

Эректильная дисфункция

СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь
--

В клинических исследованиях тадалафил показал статистически значимое улучшение эректильной функции и возможности проведения полового акта в течение 36 часов, а также проявление эффекта уже через 16 минут после приема дозы в сравнении с плацебо.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы

Общие улучшения по Международной шкале оценки простатических симптомов были отмечены через 1 неделю после начала приема. В одном из исследований, в ходе которого в качестве активного препарата сравнения также применялся тамсулозин 0,4 мг, общее улучшение по Международной шкале оценки простатических симптомов при приеме тадалафила 5 мг, тамсулозина и плацебо составило -6,3, -5,7 и -4,2 соответственно.

Улучшения эректильной функции по Международному индексу эректильной функции и общие улучшения по Международной шкале оценки простатических симптомов составили 6,5 и -6,1 в группе пациентов, принимавших тадалафил в дозе 5 мг, по сравнению с 1,8 и -3,8 в группе, получавшей плацебо, соответственно. Среднее количество успешных попыток половых контактов на пациента составило 71,9 % при приеме тадалафила в дозе 5 мг по сравнению с 48,3 % при приеме плацебо.

Оценка сохранения эффекта показала, что общие улучшения по Международной шкале оценки простатических симптомов, наблюдаемые на 12 неделе, сохранялись в течение периода до 1 года после лечения тадалафилом в дозе 5 мг.

Фармакокинетика

Всасывание

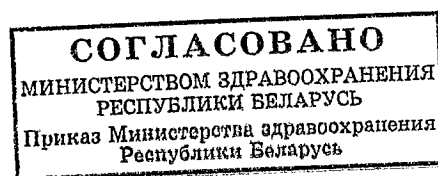
Тадалафил быстро всасывается после приема внутрь. Средняя максимальная концентрация (C_{max}) в плазме достигается в среднем через 2 часа после приема внутрь. Абсолютная биодоступность тадалафила после перорального приема не установлена. Скорость и степень всасывания тадалафила не зависят от приема пищи, поэтому препарат 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 ФДЭ-5, чем тадалафил. Таким образом, ожидается, что метаболит не будет проявлять клиническую активность в определяемых концентрациях.

Выведение

У здоровых лиц средний клиренс тадалафила при приеме 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 приеме препарата один раз в сутки.

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

Фармакокинетика у отдельных категорий пациентов

Пациенты пожилого возраста

У здоровых лиц пожилого возраста (65 лет и старше) отмечался более низкий клиренс тадалафила при приеме 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 нарушением функции почек

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. Гемодиализ практически не способствует ускорению выведения тадалафила.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Фармакокинетика 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 тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью) ограничены. При назначении Долгосила врачу следует тщательно оценить соотношение «польза/риск». Нет данных относительно

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

но 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

Эректильная дисфункция у взрослых мужчин.

Препарат эффективен при наличии сексуальной стимуляции.

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

Долгосил не предназначен для применения у женщин.

Способ применения и режим дозирования

Таблетки принимают внутрь, независимо от приема пищи.

Эректильная дисфункция у взрослых мужчин

Рекомендуемая доза составляет 10 мг перед предполагаемой сексуальной активностью независимо от приема пищи. Пациентам, у которых Долгосил 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. Максимальная суточная доза 20 мг.

Долгосил в дозах 10 мг и 20 мг назначается для применения перед предполагаемой сексуальной активностью и не рекомендован для непрерывного ежедневного применения.

Для пациентов с частой сексуальной активностью (два раза в неделю и более) возможен ежедневный прием препарата в минимальных дозах в зависимости от желания пациента и решения врача. Для таких пациентов рекомендуемая доза составляет 5 мг для приема один раз в день приблизительно в одно и то же время. Доза может быть снижена до 2,5 мг в зависимости от индивидуальной чувствительности.

Целесообразность ежедневного применения препарата должна периодически пересматриваться.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) у взрослых мужчин (дозировка 5 мг)

Рекомендуемая доза составляет 5 мг 1 раз в сутки приблизительно в одно и то же время, независимо от приема пищи. Для взрослых мужчин с ДГПЖ и эректильной дисфункцией рекомендуемая доза также составляет 5 мг 1 раз в сутки приблизительно в одно и то же время. Пациентам, плохо переносящим лечение ДГПЖ тада-

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

лафилом в дозе 5 мг, следует рассмотреть вопрос об альтернативной терапии, поскольку эффективность лечения ДГПЖ тадалафилом в дозе 2,5 мг не установлена.

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 (клиренс креатинина менее 30 мл/мин или гемодиализ) максимальная рекомендуемая доза тадалафила 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 приема 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» при назначении Долгосила 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 изучено у пациентов с нарушением функции печени, поэтому врачу следует тщательно оценить соотношение «польза/риск» при назначении Долгосила пациентам данной группы.

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, 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

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

развития головной боли отмечалось при приеме тадалафила один раз в сутки в течение первых 10-30 дней после начала лечения.

Частота развития нежелательных реакций приведена в следующей градации: часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$). При применении тадалафила возможны следующие нежелательные реакции:

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – реакции гиперчувствительности; редко – ангионевротический отек².

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль; нечасто – головокружение; редко – инсульт¹ (включая геморрагические явления), обморок, транзиторные ишемические атаки¹, мигрень², 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)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, сердцебиение; редко – инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия², вентрикулярная аритмия².

Нарушения со стороны сосудов: часто – приливы; нечасто – гипотензия³, 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; нечасто – боль в животе, тошнота, рвота, гастроэзофагеальный рефлюкс.

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

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 – пролонгированная эрекция; редко – приапизм², кровотечение из полового члена, гемоспермия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: нечасто – боль в груди¹, периферический отек, усталость; редко – отек лица², внезапная коронарная смерть^{1,2}.

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

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

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 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.

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях, связанных с использованием лекарственного средства в постмаркетинговом периоде с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза/риск» лекарственного средства. В случае возникновения нежелательных реакций, указанных в инструкции по медицинскому применению или не упомянутых в ней, пациентам следует рекомендовать обратиться к лечащему врачу.

Медицинским работникам рекомендуется направлять информацию о любых подозреваемых нежелательных реакциях и неэффективности лекарственного средства по адресу: Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», Товарищеский пер., 2а, 220037, Республика Беларусь, сайт: www.rceth.by.

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.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

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 ФДЭ-5;

– одновременное применение ингибиторов ФДЭ-5, включая тадалафил, со стимуляторами гуанилатциклазы, такими как риоцигуат, противопоказано в связи с риском развития симптоматической гипотензии;

– одновременное применение с доксазозином, другими ингибиторами ФДЭ-5, другими средствами терапии эректильной дисфункции;

– непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (т.к. лекарственный препарат содержит лактозу).

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 практически не выводится.

Меры предосторожности

Перед началом лечения

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

Перед началом любого лечения эректильной дисфункции следует учитывать состояние сердечно-сосудистой системы пациентов, так как существует определенная 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.

<p style="text-align: center;">СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь</p>

Перед началом лечения ДГПЖ тадалафилом следует провести тщательное обследование пациентов на наличие сердечно-сосудистых заболеваний, а также 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 серьезных 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 приемом 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 α_1 -адреноблокаторы, например, доксазозин, одновременное применение Долгосила может привести к симптоматической гипотензии у некоторых пациентов. Не рекомендуется комбинированное применение Долгосила и доксазозина.

Зрение

Имеются сообщения о случаях развития НАПИОН и дефектах зрения, связанных с приемом тадалафила и других ингибиторов ФДЭ-5. Следует рекомендовать пациентам в случае внезапной потери зрения прекратить прием Долгосила и незамедлительно обратиться за медицинской помощью.

Слух

Сообщалось о случаях внезапной потери слуха после применения тадалафила. Хотя в некоторых случаях присутствовали другие факторы риска (например, возраст, сахарный диабет, гипертония и случаи потери слуха в анамнезе), пациентам следует рекомендовать прекратить прием Долгосила и обратиться к врачу в случае внезапного снижения или потери слуха.

Нарушения функции почек и печени (тадалафил 2,5 мг и 5 мг)

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

В связи с увеличенной экспозицией тадалафила (AUC), ограниченным опытом применения и неэффективностью гемодиализа ежедневный прием Долгосила не рекомендован пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек. Клинические данные по безопасности применения разовой дозы тадалафила у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью) ограничены. Ежедневный прием тадалафила не изучался у пациентов с нарушением функции печени. Врачу следует тщательно оценить соотношение «польза/риск» при назначении Долгосила пациентам данной группы.

Нарушение функции печени (тадалафил 10 мг и 20 мг)

Клинические данные по безопасности применения разовой дозы тадалафила у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью) ограничены. Врачу следует тщательно оценить соотношение «польза/риск» при назначении Долгосила пациентам данной группы.

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 ведет к повреждению тканей полового члена, в результате чего может наступить долговременная потеря потенции.

Долгосил 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 серповидноклеточной анемии, множественной миеломе или лейкемии).

Совместное применение с ингибиторами СYP3A4

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

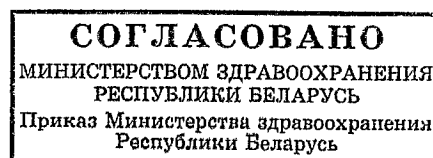
Совместное применение с другими препаратами для лечения эректильной дисфункции

Безопасность и эффективность комбинации тадалафила с другими ингибиторами ФДЭ-5 или другими препаратами для лечения эректильной дисфункции не изучались. Следует рекомендовать пациенту не принимать Долгосил в подобных комбинациях.

Фертильность, беременность и лактация

Долгосил не показан для применения у женщин.

Фертильность



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

Влияние на способность к управлению автотранспортом или другими потенциально опасными механизмами

Долгосил 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, в период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или другими потенциально опасными механизмами.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами 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.

Транспортеры

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

Индукторы цитохрома CYP450

СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь
--

Селективный индуктор СYP3A4, 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 СYP3A4, 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 тадалафила. 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 доксазозин (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-

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

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, изменение артериального давления зависело 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 различия в нежелательных реакциях, которые возникали у пациентов, получающих лечение тадалафилем с сопутствующим применением антигипертензивных средств и лечение только тадалафилем. Несмотря на это, необходимо информировать пациентов, которые принимают гипотензивные лекарственные средства, о возможном снижении артериального давления.

Риоцигуат

Доклинические данные показали дополнительное снижение артериального давления при сочетании ингибиторов ФДЭ-5 и риоцигуата. В клинических испытаниях риоцигуат усиливал гипотензивное действие ингибиторов ФДЭ-5. Не было выявлено благоприятного клинического эффекта данной комбинации в исследуемой популяции. Одновременное применение риоцигуата с ингибиторами ФДЭ-5, 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 ДППЖ 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 вы-

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

полнялось, 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 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 трех часов после одновременного приема алкоголя с тадалафиллом. 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 P450

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 том числе CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 и CYP2C19.

Субстраты CYP2C9 (например, R-варфарин)

<p style="text-align: center;">СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь</p>

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 оказывал влияния на протромбиновое время, индуцированное варфарином.

Ацетилсалициловая кислота

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.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Упаковка

Дозировка 5 мг. По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. Одну или три контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

Дозировка 20 мг. По 2 таблетки в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. Одну или две контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона. По 4 или по 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. Одну контурную ячейковую упаковку вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель:

ООО «АмантисМед»

Республика Беларусь, 223141, г. Логойск, ул. Минская 2и

тел/факс: (+375 1774) 25 286

e-mail: office@amantismed.by

