

# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

## ИНСТРУКЦИЯ

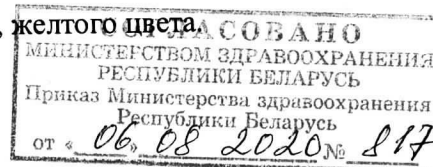
по медицинскому применению лекарственного средства

**Торговое название:** Эректа / Eresta

**Международное непатентованное название:** Тадалафил / Tadalafil

**Форма выпуска:** таблетки покрытые оболочкой.

**Описание:** таблетки в форме капли, покрытые оболочкой, желтого цвета



### Состав

1 таблетка содержит:

**активное вещество:** тадалафил – 5 мг, 10 мг, 20 мг;

**вспомогательные вещества:** лактоза моногидрат, кроскармеллоза натрия, натрия лаурил-сульфат, гидроксипропилцеллюлоза (E463), микрокристаллическая целлюлоза, магния стеарат (E572), пленочная оболочка;

**состав оболочки (для таблетки 5 мг и 10 мг):** опадрай II желтый 31F38002 (лактоза моногидрат, гипромеллоза (HPMC) 15 Sp 2910, титана диоксид (E171), оксид железа желтый (E172), макрогол тип 4000/ ПЭГ).

**состав оболочки (для таблетки 20 мг):** опадрай II желтый 31K32498 (лактоза моногидрат, гипромеллоза (HPMC) 15 Sp 2910, титана диоксид (E171), оксид железа желтый (E172), триацетин (E1518), оксид железа черный (E172)).

### Фармакотерапевтическая группа

Средства для лечения урологических заболеваний. Средства для лечения эректильной дисфункции.

Код АТХ: G04BE08

### Фармакологические свойства

#### Фармакодинамика

Тадалафил является эффективным, обратимым селективным ингибитором специфической фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ5) циклического гуанозин монофосфата (цГМФ). Когда сексуальное возбуждение 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 при отсутствии 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, обнаруженной 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 является в 10 000 раз более мощным в отношении ФДЭ5, чем в отношении ФДЭ1, ФДЭ2, ФДЭ4, которые локализируются в сердце, головном мозге, кровеносных сосудах, печени, лейкоцитах, скелетных мышцах и в других органах. Тадалафил в 10 000 раз активнее бло-

кирует 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, обнаруженной в сетчатке и являющейся ответственной за фотопередачу. Тадалафил также проявляет действие в 10 000 раз более мощное в отношении ФДЭ5 в сравнении с его влиянием на ФДЭ7, ФДЭ8, ФДЭ9, ФДЭ10.

Результаты трех клинических исследований, проведенных с участием 1504 пациентов с целью выявления периода начала эффекта тадалафила, продемонстрировали статистически значимое улучшение эректильной функции, а также действенность в течение 36 часов и выявления эффекта уже через 16 минут после приема дозы по сравнению с плацебо. Тадалафил, введенный здоровым добровольцам, не выявляет существенной разницы по сравнению с плацебо по показателям систолического и диастолического артериального давления в положении пациента лежа (среднее максимальное снижение 1,6/0,8 мм рт. ст. соответственно), систолического и диастолического артериального давления в положении пациента стоя (среднее максимальное снижение 0,2/4,6 мм рт. ст. соответственно) и существенного изменения частоты сердечных сокращений.

В ходе исследования влияния тадалафила на зрение с использованием теста оценки цветового восприятия Farnsworth-Munsell 100-hue было установлено, что тадалафил не ухудшает распознавания цветов (синий/зеленый). Полученные данные клинического исследования подтверждают низкое сродство тадалафила в отношении ФДЭ6 по сравнению с ФДЭ5. В ходе клинических исследований редко (< 0,1 %) сообщалось об изменениях в распознавании цветов.

Было проведено три клинических исследования с участием мужчин для оценки потенциального воздействия на сперматогенез лекарственного средства в дозе 10 мг (одно исследование продолжительностью 6 месяцев) и в дозе 20 мг (одно исследование продолжительностью 6 месяцев и одно - продолжительностью 9 месяцев) при частоте приема 1 раз/сутки. В ходе двух из трех исследований наблюдалось клинически незначимое снижение количества и концентрации спермы, ассоциированное с приемом тадалафила. Эти эффекты не были связаны с изменениями других характеристик, таких как подвижность сперматозоидов, морфология и уровень фолликулостимулирующего гормона в крови. Тадалафил в дозах от 2 мг до 100 мг оценивался в ходе 16 клинических исследований с участием 3250 пациентов, которые включали пациентов с эректильной дисфункцией различной тяжести (умеренная, средней тяжести, значительная), различной этиологии, пациентов разного возраста (от 21 до 86 лет) и разных этнических групп. У большинства пациентов эректильная дисфункция наблюдалась в течение не менее чем одного года. В ходе первичных исследований эффективности коэффициент улучшения состояния составлял 81 % в группе лекарственного средства по сравнению с 35 % в группе плацебо. Кроме того, у пациентов с эректильной дисфункцией различных степеней тяжести сообщалось об улучшении состояния (коэффициент успешных попыток составил 86 %, 83 % и 72 % у пациентов с эректильной дисфункцией умеренной, средней и большой тяжести соответственно по сравнению с 45 %, 42 % и 19 % в группе плацебо).

### **Фармакокинетика**

#### **Всасывание**

После приема внутрь тадалафил быстро всасывается. Средняя максимальная концентрация (С<sub>max</sub>) 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 лекарственное средство можно принимать вне зависимости от приема пищи. Время приема (утром/днем/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 в

плазме связывается с белками. Связывание с белками не изменяется при нарушенной функции почек.

У здоровых добровольцев менее 0,0005% введённой дозы обнаружено в сперме.

#### *Метаболизм*

Тадалафил в основном метаболизируется с участием изофермента CYP3A4 цитохрома P450. Основным циркулирующим метаболитом является метилкатехолглюкуроид. 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 добровольцев 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 добровольцев линейна в отношении времени и дозы. В диапазоне доз от 2,5 до 20 мг площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) увеличивается пропорционально дозе. Равновесные концентрации в плазме достигаются в течение 5 дней при приёме лекарственного средства один раз в сутки ежедневно.

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

#### *Отдельные группы пациентов*

##### *Пожилые пациенты*

Здоровые добровольцы преклонного возраста (65 лет и более) имели более низкий клиренс тадалафила при приёме внутрь, что выразилось в увеличении площади под кривой «концентрация-время» на 25 % по сравнению со здоровыми добровольцами в возрасте от 19 до 45 лет. Это различие не является клинически значимым и не требует подбора 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 со слабой (клиренс креатинина от 51 до 80 мл/мин) или умеренной (клиренс креатинина от 31 до 50 мл/мин) почечной недостаточностью, также у пациентов с последней стадией почечной болезни на диализе. У пациентов, находящихся на гемодиализе, максимальная концентрация в плазме (C<sub>max</sub>) была на 41 % выше, чем у здоровых добровольцев. Влиянием гемодиализа на выведение тадалафила можно пренебречь.

##### *Пациенты с печёночной недостаточностью*

Экспозиция тадалафила у пациентов со слабой и среднетяжёлой печёночной недостаточностью (классы А и В по 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 по Чайлд-Пью) ограничены. Если тадалафил, все-таки назначен, тогда врачу следует тщательно оценить соотношение «польза-риск». Нет данных относительно применения лекарственного средства в дозе выше 10 мг пациентам с печёночной недостаточностью.

##### *Пациенты с сахарным диабетом*

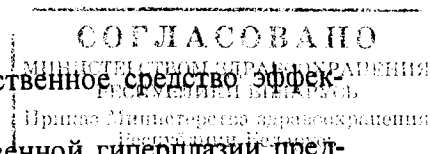
У пациентов с сахарным диабетом экспозиция (AUC) тадалафила была меньше примерно на 19%, чем у здоровых добровольцев. Это различие не требует коррекции дозы.

#### **Показания к применению**

Лечение эректильной дисфункции у взрослых мужчин. Лекарственное средство эффективно при наличии сексуальной стимуляции.

Дозировка 5 мг: лечение признаков и симптомов доброкачественной гиперплазии предстательной железы у взрослых мужчин.

Эреста 10 мг и 20 мг не рекомендуется для ежедневного приема (см. «Способ применения и дозы»).



Не показан для применения женщинам.

### **Способ применения и дозы**

Для приема внутрь.

#### **Лечение эректильной дисфункции у взрослых мужчин**

Рекомендуемая доза Эресты составляет 10 мг до предполагаемой сексуальной активности независимо от приема пищи. Пациентам, у которых тадалафил в дозе 10 мг не обеспечивает достаточного эффекта, Эреста может быть назначена в дозе 20 мг. Лекарственное средство следует принимать, по крайней мере за 30 минут до предполагаемой сексуальной активности. Максимальная рекомендуемая частота приема - один раз в сутки. Лекарственное средство Эреста, таблетки 10 мг и 20 мг не рекомендуется для постоянного ежедневного приема.

У пациентов, планирующих частое применение тадалафила (не реже 2 раз в неделю), на основании выбора пациента и решения врача может быть целесообразным режим ежедневного приема тадалафила в низких дозах.

#### **Лечение признаков и симптомов доброкачественной гиперплазии предстательной железы у взрослых мужчин (ДГПЖ)**

Рекомендуемая доза составляет 5 мг 1 раз в сутки приблизительно в одинаковое 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 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 не требуется.

**Мужчины с почечной недостаточностью:** коррекция дозы у пациентов с незначительной и средней почечной недостаточностью не требуется. Для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью максимально рекомендованная доза составляет 10 мг, не рекомендуется ежедневный режим дозирования.

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

**Мужчины с печеночной недостаточностью:** рекомендованная доза составляет 10 мг перед предполагаемой сексуальной активностью и не зависит от приема пищи. Исходя из того, что данные по безопасности назначения лекарственного средства пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью) ограничены, врачу следует тщательно оценить соотношение «польза-риск» приема тадалафила при назначении пациентам этой группы. Нет данных о применении тадалафила в дозе выше 10 мг у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.

Ежедневное применение тадалафила в дозе 2,5 г или 5 мг для лечения ДГПЖ или эректильной дисфункции не изучалось у пациентов с нарушениями функции печени, поэтому врачу следует тщательно оценить соотношение «польза-риск» приема лекарственного средства.

**Мужчины с сахарным диабетом:** коррекция дозы не требуется.

**Дети.** Тадалафил не показан для применения детям. Не установлена эффективность и безопасность лекарственного средства у пациентов младше 18 лет.

### **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 лекарственного средства. 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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10000$ ).

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

*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.

*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>.

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

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

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

*Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* часто: заложенность носа; нечасто: одышка, носовое кровотечение.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* часто: диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс; нечасто: боль в животе.

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

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

*Со стороны почек и мочевыводящих путей:* нечасто: гематурия.

*Со стороны половых органов и молочной железы:* нечасто: пролонгированная эрекция; редко: приапизм, кровотечение из полового члена, гемоспермия.

*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 гиперплазии предстательной железы о развитии головокружения и диареи чаще сообщалось от пациентов старше 75 лет.

#### **Противопоказания**

- Установленная повышенная чувствительность к тадалафилу или к любому веществу, входящему в состав лекарственного средства.

- В ходе клинических исследований тадалафил проявил свойство усиливать гипотензивный эффект нитратов. Считается, что это является следствием сочетанного влияния эффектов нитратов и тадалафила на путь оксид азота/цГМФ. Таким образом, применение

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

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. Следует учитывать потенциальный риск осложнений при сексуальной активности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Группы пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые не были включены в клинические исследования, и поэтому применение тадалафила для них противопоказано:

- пациенты с инфарктом миокарда в течение последних 90 дней;
- пациенты с нестабильной стенокардией или стенокардией, возникающей во время полового акта;
- пациенты с сердечной недостаточностью класса 2 и выше по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца в течение последних 6 месяцев;
- пациенты с неконтролируемыми нарушениями сердечного ритма, артериальной гипотензией (< 90/50 мм Hg) или неконтролируемой артериальной гипертензией;
- пациенты с инсультом, перенесенным в течение последних 6 месяцев.

Тадалафил противопоказан пациентам, которые потеряли зрение на одном глазу из-за неартериальной передней ишемической оптической нейропатии (НАПИОН), несмотря на то, связано ли это с предыдущим применением ингибиторов ФДЭ5.

Одновременное применение ингибиторов ФДЭ5, в том числе тадалафила, со стимуляторами гуанилатциклазы, такими как риоцигуат, противопоказано, поскольку потенциально это может привести к симптоматической гипотензии.

### **Меры предосторожности**

#### **Перед применением лекарственного средства Эреста**

Перед применением лекарственного средства следует собрать анализ и провести 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 сердечного риска, ассоциированного с сексуальной активностью. Тадалафил обладает сосудорасширяющими свойствами, что может приводить к незначительному транзиторному снижению артериального давления и таким образом потенцировать гипотензивный эффект нитратов.

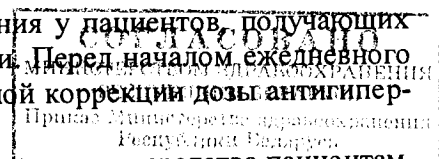
Оценка эректильной дисфункции должна включать определение потенциальных первопричин и идентификацию целесообразного курса лечения после соответствующего медицинского обследования. Неизвестно, является ли тадалафил эффективным у пациентов, которые перенесли операцию на тазовых костях или радикальную простатэктомию без сохранения нервов.

#### **Сердечно-сосудистая система**

В ходе исследований сообщалось о случаях серьезных сердечно-сосудистых явлений, в том числе об инфаркте миокарда, внезапной сердечной смерти, нестабильной стенокардии, вентрикулярной аритмии, инсульте, транзиторной ишемической атаке, 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.

Необходимо проявлять осторожность при назначении лекарственного средства пациентам, принимающим  $\alpha_1$ -адреноблокаторы, например доксазозин, поскольку одновременное применение 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 обратиться за медицинской помощью незамедлительно.

### *Нарушения функции печени и почек*

В связи с увеличенной экспозицией тадалафила (AUC), ограниченным клиническим опытом и неэффективностью гемодиализа, у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью не рекомендуется ежедневный прием.

Клинические данные по безопасности применения разовой дозы тадалафила у пациентов с тяжёлой печёночной недостаточностью (класс C по Чайлд-Пью) ограничены. При назначении лекарственного средства таким пациентам врач должен тщательно оценить индивидуальные преимущества/риски терапии.

### *Снижение или внезапная потеря слуха*

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

### *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.

Тадалафил следует применять с осторожностью у пациентов с анатомической деформацией полового члена (угловое искривление, кавернозный фиброз или болезни 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 тадалафил 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 лекарственными средствами для лечения эректильной дисфункции*

Безопасность и эффективность комбинации тадалафила с другими лекарственными средствами для лечения эректильной дисфункции не изучались. Следует рекомендовать пациенту не принимать Эресту в подобных комбинациях.

### *Вспомогательные вещества*

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

### *Влияние на способность управлять транспортом и работать с механизмами*

Влияние тадалафила на способность управлять машинами и механизмами незначительно. Хотя частота сообщений о головокружениях в ходе клинических исследований с использованием плацебо и тадалафила была похожая, пациенты должны знать, как на них действует лекарственное средство до вождения или работы с другими механизмами.

### *Применение при беременности и лактации*

Эреста не показана для применения у женщин.

### *Фертильность*

В ходе двух клинических исследований предполагалось, что нарушения фертильности не ожидается у людей, хотя у отдельных мужчин наблюдалось снижение концентрации спермы.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Национальное учреждение  
«Республиканский центр  
по развитию  
фармацевтической  
индустрии»

### **Передозировка**

При однократном назначении здоровым добровольцам тадалафила в дозе до 500 мг и при многократном использовании до 100 мг/сут пациентами с эректильной дисфункцией нежелательные эффекты были такие же, что и при использовании более низких доз. В случае передозировки необходимо проводить стандартное симптоматическое лечение. На выведение тадалафила гемодиализ практически не влияет.

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

*Влияние других лекарственных средств на тадалафил*

#### **Ингибиторы цитохрома CYP450**

Тадалафил в основном метаболизируется с участием фермента CYP3A4. Селективный ингибитор CYP3A4, кетоконазол (200 мг в сутки) увеличивает экспозицию (AUC) тадалафила (10 мг) в 2 раза и  $C_{max}$  на 15 % по сравнению с таковыми относительно значений AUC и  $C_{max}$  только для одного тадалафила. Селективный ингибитор CYP3A4, кетоконазол (400 мг в сутки) увеличивает экспозицию (AUC) тадалафила (20 мг) в 4 раза и  $C_{max}$  на 22 %. Ритонавир, ингибитор протеаз, (200 мг два раза в сутки), являющийся ингибитором CYP3A4, 2C9, 2C19 и 2D6, увеличивает экспозицию (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 следует применять их 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, рифампин, снижает экспозицию (AUC) тадалафила на 88 % по сравнению с AUC только для одного тадалафила (10 мг). Можно предположить, что такое снижение концентрации 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 лекарственные средства*

#### **Нитраты**

В ходе клинических исследований тадалафил (5 мг, 10 мг, 20 мг) проявлял свойство 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 назначение нитратов должно происходить под медицинским наблюдением с надлежащим мониторингом гемодинамических показателей.

#### **Антигипертензивные лекарственные средства (в том числе 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 день) 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 лекарственных средств 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 основных антигипертензивных лекарственных средств. Исследовались основные классы: блокаторы кальциевых каналов (амлодипин), ингибиторы АПФ (эналаприл), блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов (метопролол), тиазидные диуретики (бендрофлуазид) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (самостоятельно и в комбинации с тиазидными диуретиками, блокаторами кальциевых каналов, блокаторами  $\beta$ -адренорецепторов и/или блокаторами  $\alpha$ -адренорецепторов). Тадалафил не проявлял значимого взаимодействия с вышеупомянутыми классами лекарственных средств. В ходе другого исследования клинической фармакологии изучалось сопутствующее применение тадалафила с несколькими гипотензивными лекарственными средствами (до четырех). 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 большое снижение артериального давления, хотя у большинства пациентов снижения 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 исследования 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 предоставлять соответствующие рекомендации относительно возможного снижения артериального давления у пациентов, которые получают лечение гипотензивными лекарственными средствами и тадалафилом соответственно.

#### *Риоцигуат*

В ходе доклинических исследований был обнаружен аддитивный гипотензивный эффект при одновременном приеме ингибиторов ФДЭ5 с риоцигуатом. В ходе исследований было обнаружено, что риоцигуат усиливает гипотензивное действие ингибиторов ФДЭ5. Не были получены доказательства благоприятного клинического эффекта данной комбинации в исследуемой популяции. Одновременное применение риоцигуата с ингибиторами ФДЭ5, в том числе тадалафилом, противопоказано.

#### *Ингибиторы 5- $\alpha$ -редуктазы*

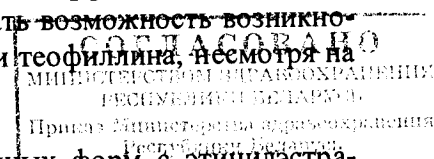
В ходе клинического исследования, в котором сравнивалось совместное применение тадалафила в дозе 5 мг и финастерида в дозе 5 мг с приемом плацебо и финастерида в дозе 5 мг для уменьшения выраженности симптомов доброкачественной гиперплазии предстательной железы, не было выявлено никаких новых побочных реакций. Однако поскольку непосредственное исследование взаимодействия лекарственных средств с целью оценки эффектов тадалафила и ингибиторов 5- $\alpha$ -редуктазы не проводилось, необходимо с осторожностью назначать тадалафил пациентам, которые получают лечение ингибиторами 5- $\alpha$ -редуктазы.

#### *CYP1A2 субстраты (например теofilлин)*

В ходе исследования клинической фармакологии при приеме тадалафила с теofilлином (неселективным ингибитором фосфодиэстеразы) не наблюдалось никакого фармакокинетического взаимодействия. Единственным фармакодинамическим эффектом было незначительное повышение сердечного ритма. Необходимо учитывать возможность возникновения этого эффекта при совместном применении тадалафила и теofilлина, несмотря на то, что он не имеет клинической значимости.

#### *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*

Алкоголь (средняя максимальная концентрация 0,08 %) не влиял на сопутствующее применение тадалафила. Также не наблюдалось изменений концентрации тадалафила в течение следующих трех часов после одновременного приема алкоголя с тадалафилом. Алкоголь применяли таким образом, чтобы достичь максимального уровня абсорбции алкоголя (быстрый прием без приема пищи в течение 2 часов после применения). Прием тадалафила не приводил к статистически значимому снижению артериального давления на фоне приема алкоголя (0,7 г/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.

### *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 т. ч. CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 и CYP2C19.

### *Субстраты CYP2C9 (например R-варфарин)*

Тадалафил не оказывал клинически значимого эффекта на экспозицию (AUC) S-варфарина или R-варфарина (субстраты CYP2C9), а также не имел влияния на изменения протромбинового времени, индуцированные варфарином.

### *Аспирин*

Тадалафил не потенцировал увеличение времени кровотечения, вызванного ацетилсалициловой кислотой.

### *Противодиабетические лекарственные средства*

Специфические исследования взаимодействия тадалафила с противодиабетическими лекарственными средствами не проводились.

### *Условия хранения и срок годности*

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности 3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

### *Условия отпуска*

По рецепту.

### *Упаковка*

Дозировка 5 мг: по 14 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ/ПЭ/ПВДХ и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги. По 1 или по 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.

Дозировка 10 мг: по 1 таблетке в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ/ПЭ/ПВДХ и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги. По 1 или по 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.

Дозировка 20 мг: по 1 таблетке в контурной ячейковой упаковке из пленки ПВХ/ПЭ/ПВДХ и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги. По 1, 2 или по 4 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.

### *Информация о производителе*

Иностранное производственно-торговое унитарное предприятие «Риб-Фарма», 223216 Республика Беларусь, Минская обл., Червенский р-н, г.п. Смилевичи, ул. Садовая, 1, тел./факс: (+375) 17 240 26 35, e-mail: rebpharma@rebpharma.by.

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь № 223216