

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

ФРЕЙМИТУС

Регистрационный номер: ЛГ-005156

Торговое наименование: Фреймитус

Международное непатентованное наименование: тадалафил

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав на 1 таблетку 5 мг:

Действующее вещество: тадалафил - 5,000 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) - 68,325 мг; цеплюзопа микрокристаллическая - 14,250 мг; кроскармеллоза натрия - 6,000 мг; гипромелоза - 0,665 мг; натрия лаурилсульфат - 0,285 мг; магния стеарат - 0,475 мг.

Состав оболочки: гипромелоза - 1,450 мг; макролог-4000 - 0,425 мг; титана диоксид - 0,575 мг; краситель железа оксид желтый - 0,050 мг.

Состав на 1 таблетку 20 мг:

Действующее вещество: тадалафил - 20,000 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) - 273,300 мг; цеплюзопа микрокристаллическая - 57,000 мг; кроскармеллоза натрия - 24,000 мг; гипромелоза - 2,660 мг; натрия лаурилсульфат - 1,140 мг; магния стеарат - 1,900 мг.

Состав оболочки: гипромелоза - 5,800 мг; макролог-4000 - 1,700 мг; титана диоксид - 2,300 мг; краситель железа оксид желтый - 0,200 мг.

Описание: круглые двояковыпуклые таблетки с риской, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до коричневато-желтого цвета. На перепечном разрезе видны два слоя: ядро белого или почти белого цвета и пленочная оболочка.

Фармакотерапевтическая группа: эректильной дисфункции средства лечения – ФДЭ-5-ингибитор

Код ATХ: G04BE08

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Тадалафил является обратимым селективным ингибитором специфической фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5) циклического гуанозинмонофосфата (cGMP). Когда сексуальное возбуждение вызывает местное высвобождение оксида азота, ингибиция ФДЭ-5 тадалафилом ведет к повышению концентрации cGMP в пещеристом теле полового члена. Следствием этого является расслабление гладких мышц артерий и притока крови к тканям полового члена, что и вызывает эрекцию.

Исследования *in vitro* показали, что тадалафил является селективным ингибитором ФДЭ-5. ФДЭ-5 является ферментом, представленным в гладкой мускулатуре пещеристого тела, сосудов и внутренних органов, в скелетных мышцах, тромбоцитах, почках, легких и мозжечке. Действие тадалафила на ФДЭ-5 является более активным, чем на других фосфодиэстеразах. Тадалафил является в 10 000 раз более мощным в отношении ФДЭ-5, чем в отношении других типов фосфодиэстераз (ФДЭ-1, ФДЭ-2, ФДЭ-4 и ФДЭ-7), которые локализуются в сердце, головном мозге, кровеносных сосудах, почках, лейкоцитах и 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 сердечных мышц. Кроме того, тадалафил приблизительно в 700 раз активнее в отношении ФДЭ-5, чем ФДЭ-6, обнаруженный в сечватке и являющийся ответственным за фотопередачу. Действие тадалафилла в отношении ФДЭ-5 в 9000 раз более выражено, чем его влияние на ФДЭ-8, ФДЭ-9 и ФДЭ-10, и в 14 раз более выражено, чем на ФДЭ-11. Распределение в тканях и физиологические эффекты ингибиции ФДЭ-8 - ФДЭ-11 до настоящего времени не выяснены.

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

Тадалафил не вызывает достоверного изменения частоты сердечных сокращений.

Тадалафил не вызывает изменений распознавания цветов (голубой/зеленый), что объясняется его никим средством от ФДЭ-6.

Кроме того, не наблюдается влияния тадалафила на остроту зрения, электроретинограмму, внутриглазное давление и размер зрачка.

С целью оценки влияния ежедневного приема тадалафилла на сперматогенез было проведено несколько исследований. Ни в одном из исследований 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, при сравнении тадалафилла с плацебо не наблюдалось нежелательного влияния на среднюю концентрацию половых гормонов (тестостерона, лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона).

Эректильная дисфункция (ЭД)

В проведенных исследованиях тадалафил показал статистически значимое улучшение эректильной функции и возможности проведения полноценного полового акта. Тадалафил не оказывает эффекта в отсутствии сексуального возбуждения.

Эффективность и безопасность тадалафила изучалась в ходе клинических исследований. Было отмечено улучшение эрекции у пациентов с ЭД всех степеней тяжести при приеме 5 мг тадалафилла 1 раз в сутки в течение 36 ч после приема, а также поддержание эрекции в течение 16 мин после приема по сравнению с плацебо. В исследованиях первичной эффективности применения 5 мг тадалафилла 57 % и 67 % попыток полового акта были успешными по сравнению с 31 % и 37 % при приеме плацебо. В исследованиях пациентов с вторичной ЭД на фоне сахарного диабета 41 % попыток полового акта были успешными по сравнению с 28 % при приеме плацебо.

Добротакстенная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) У пациентов с ДГПЖ тадалафил, ингибитор ФДЭ-5, приводит к повышению концентрации cGMP не только в пещеристом теле полового члена, но и в гладкой мускулатуре предстательной железы, мочевого пузыря и сосудах, которые их кровоснабжают. Это в свою очередь увеличивает перфузию крови в этих органах и, как следствие, уменьшает выраженность симптомов ДГПЖ. Расслабление гладкой мускулатуры предстательной железы и мочевого пузыря и ингибирование афферентной иннервации мочевого пузыря могут дополнитель но усиливать сосудистые эффекты.

В ходе клинических исследований было показано уменьшение симптомов ДГПЖ в течение 1 недели после приема 5 мг тадалафилла по сравнению с плацебо.

В исследованиях, включающих пациентов с ЭД и симптомами ДГПЖ, при применении 5 мг тадалафилла 71,9% попыток полового акта были успешными по сравнению с 48,3 % при приеме плацебо, и наблюдалось значимое улучшение эректильной функции и уменьшение симптомов со стороны предстательной железы.

Фармакокинетика

Абсорбция

После приема внутрь тадалафил быстро всасывается. Средняя максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается в среднем через 2 ч после приема внутрь.

Скорость и степень всасывания тадалафилла не зависит от приема пищи, поэтому препарат можно применять вне зависимости от приема

пищи. Время приема (утром или вечером) не имеет клинически значимого эффекта на скорость и степень всасывания.

Фармакокинетика тадалафилла 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 крови достигаются в течение 5 дней при приеме препарата 1 раз в сутки. Фармакокинетика тадалафилла у пациентов с нарушением эрекции аналогична фармакокинетике препарата у пациентов без нарушения эрекции.

Распределение
Средний объем распределения составляет около 63 л, что указывает на то, что тадалафил распределяется в тканях организма.

В терапевтических концентрациях 94 % тадалафилла связывается с белками плазмы крови. Связывание с белками плазмы крови не изменяется при нарушенной функции почек.

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

Метabolizm

Тадалафил в основном метаболизируется с участием изофермента CYP3A4 цитохрома P450. Основным циркулирующим метаболитом является метилкатехоллюкуронид. Этот метаболит по крайней мере в 1300 раз менее активен в отношении ФДЭ-5, чем тадалафил.

Следовательно, концентрация этого метаболита не является клинически значимой.

Выведение

У здоровых добровольцев средний клиренс тадалафилла при приеме внутрь составляет 2,5 л/ч, а средний период полувыведения ($T_{1/2}$) - 17,5 ч. Тадалафил выводится преимущественно в виде неактивных метаболитов, в основном, кишечником (около 61 % дозы) и, в меньшей степени, почками (около 36 % дозы).

Пожилые пациенты

Здоровые пожилые добровольцы (65 лет и старше) имели более низкий клиренс тадалафилла при приеме внутрь, что выражалось в увеличении AUC на 25 % по сравнению с 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 клинических исследованиях показано, что при приеме единичной дозы тадалафилла (5-20 мг) AUC увеличивается приблизительно в 2 раза у пациентов с легкой (клиренс креатинина (КК) 51-80 мл/мин), средней (КК 31 - 50 мл/мин) и терминальной почечной недостаточностью (проведение диагноза). У пациентов на гемодиализе C_{max} тадалафилла практически не выводится при гемодиализе.

Пациенты с почечной недостаточностью

Фармакокинетика тадалафилла у пациентов с легкой и среднетяжелой почечной недостаточностью (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) сравнима с таковой у здоровых добровольцев. В отношении пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью) данные ограничены, поэтому перед применением препарата необходимо проводить оценку соотношения попыток.

Пациенты с сахарным диабетом

У пациентов с сахарным диабетом на фоне приема тадалафилла AUC меньше приблизительно на 19%, чем у здоровых добровольцев. Это различие не требует подбора дозы.

Показания к применению

- эректильная дисфункция;
- симптомы со стороны нижних мочевыводящих путей у пациентов с ДГПЖ (для дозировки 5 мг);
- эректильная дисфункция у пациентов с симптомами со стороны мочевыводящих путей у пациентов с ДГПЖ (для дозировки 5 мг).

Противопоказания

- повышенная чувствительность к тадалафилу или к любому веществу, входящему в состав препарата;
- прием препаратов, содержащих любые органические нитраты;
- детский возраст до 18 лет;
- наличие противопоказаний к сексуальной активности у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы: инфаркт миокарда в течение последних 90 дней, нестабильная стенокардия, возникновение приступа стенокардии во время полового акта, хроническая сердечная недостаточность II-IV классов (классификация NYHA), неконтролируемая аритмия, артериальная гипертензия (АД >90/50 мм рт. ст.), неконтролируемая аритмия, артериальная гипертензия, ишемический инсульт в течение последних 6 месяцев;

• потеря зрения вследствие неартериальной передней ишемической нейропатии зрительного нерва (вне зависимости от связи с приемом ингибитора ФДЭ-5);

- одновременный прием доксазозина, других лекарственных средств для лечения эректильной дисфункции, стимуляторов гипногипнотических (риоцигата) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);

• применение у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК <30 мл/мин);

- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

- тяжелая почечная недостаточность (класс С по классификации Чайлд-Пью) ввиду недостаточного количества данных по эффективности/безопасности препарата;
- одновременное применение селективных альфа-адреноблокаторов, сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 (ритонавир, сакивавир, кетоконазол, итраконазол, эритромицин), ингибиторов 5-альфа-редуктазы (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);

• предрасположенность к приапизму (при серповидно-клеточной анемии, множественной миеломе или лейкозе), анатомическая деформация полового члена (угловое искривление, кавернозный фиброз или болезнь Пейрона).

Приемение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат не предназначен для применения у женщин.

Способ применения и дозы

Для приема внутрь.

Применение препарата при ЭД

Для пациентов с частой сексуальной активностью (более двух раз в неделю) рекомендованная частота приема: ежедневно, 5 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки, в одно и то же время, вне зависимости от приема пищи. Доза должна периодически контролироваться и пересматриваться, при необходимости. Суточная доза может быть снижена до 2,5 мг в зависимости от индивидуальной чувствительности.

Для пациентов с нечастой сексуальной активностью (реже двух раз в неделю) рекомендованная частота приема: 20 мг (1 таблетка или 4 таблетки в дозе 5 мг) непосредственно перед сексуальной активностью согласно инструкции по медицинскому применению.

Максимальная суточная доза препарата составляет 20 мг.

Применение препарата при ДГПЖ или ЭД + ДГПЖ

Рекомендованная доза препарата составляет 5 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки. Препарат следует принимать приблизительно в одно и то же время дня, независимо от приема пищи и времени сексуальной активности. Продолжительность лечения устанавливается врачом индивидуально.

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК <30

мл/мин или гемодиализ) применение препарата противопоказано.

У пациентов с почечной недостаточностью легкой (КК 51-80 мл/мин) и средней степени тяжести (КК 31-50 мл/мин) или почечной

недостаточностью легкой и средней степени тяжести (классы А и В по классификации Чайлд-Пью), а также у пожилых пациентов

коррекции дозы не требуется.

Побочное действие

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/10000) и очень редко (<1/10000); частота неизвестна - по имеющимся

данным установить частоту возникновения не представляется возможным.

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто - реакции гиперчувствительности; редко - анигиоваскулярный отек¹.

Нарушения со стороны нервной системы: часто - головная боль;

нечасто - головокружение; редко - инсульт¹ (в т.ч. геморрагический), транзиторные ишемические атаки¹, обморок, мигрень¹, эпилеп