

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

Купид 36, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тадалафил.

Каждая таблетка содержит 20 мг тадалафила.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Миндалевидные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, желтого цвета, сгравировкой «20» на одной стороне.

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

Препарат показан к применению у мужчин в возрасте старше 18 лет для лечения эректильной дисфункции. *Обязательным условием эффективности тадалафила является сексуальная стимуляция.*

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Купид 36 составляет 20 мг, которые принимаются перед предполагаемой сексуальной активностью независимо от приема пищи.

Препарат следует принимать как минимум за 30 минут до сексуальной активности.

Максимальная частота приема - 1 раз в сутки.

Тадалафил в дозе 20 мг предназначен для применения перед предполагаемой сексуальной активностью, и не рекомендуется для постоянного ежедневного приема.

В случае необходимости применения тадалафила в дозах менее 20 мг следует использовать препараты других производителей, препарат Купид 36 не предназначен для применения в дозах менее 20 мг.

Для пациентов с частой сексуальной активностью (2 раза в неделю и более): возможен ежедневный прием тадалафила в минимальных дозах, в зависимости от желания пациента и решения врача. Для таких пациентов рекомендуемая доза составляет 5 мг для приема 1 раз в сутки приблизительно в одно и то же время. Доза может быть снижена до 2,5 мг в зависимости от индивидуальной чувствительности. При необходимости применения тадалафила в дозе 2,5 или 5 мг следует применять препарат тадалафила другой фирмы₁ в

соответствующей дозировке.

Целесообразность ежедневного применения препарата должна периодически пересматриваться.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста коррекции дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести коррекции дозы не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени максимальной рекомендуемой дозой является доза 10 мг.

Пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени ежедневный прием тадалафила противопоказан.

Пациенты с нарушением функции печени

Рекомендуемая доза составляет 10 мг, которые принимаются перед предполагаемой сексуальной активностью независимо от приема пищи. Имеются ограниченные клинические данные о безопасности применения тадалафила у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс C по классификации Чайлд-Пью); поэтому при назначении тадалафила пациентам с печеночной недостаточностью должна быть проведена тщательная индивидуальная оценка соотношения пользы и риска его применения. Данные о применении тадалафила в дозах более 10 мг пациентами с печеночной недостаточностью отсутствуют.

Ежедневный прием тадалафила у пациентов с печеночной недостаточностью не оценивался; поэтому в случае назначения ежедневного приема тадалафила пациентам с печеночной недостаточностью должна быть проведена тщательная индивидуальная оценка соотношения пользы и риска его применения.

Пациенты с сахарным диабетом

У пациентов с сахарным диабетом коррекция дозы не требуется.

Дети

Препарат Купид 36 противопоказан для применения у детей и подростков в возрасте до 18 лет.

Способ применения

Внутрь. Препарат следует принимать не менее чем за 30 минут до сексуальной активности независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к тадалафилу и/или к любому из вспомогательных веществ,

перечисленных в разделе 6.1;

- Прием тадалафила противопоказан пациентам, регулярно или периодически принимающим любые лекарственные препараты, содержащие органические нитраты. В клинических исследованиях было показано, что тадалафил усиливает гипотензивное действие нитритов.
- Возраст до 18 лет.
- Наличие противопоказаний к сексуальной активности у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Врачи должны учитывать возможный кардиологический риск сексуальной активности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе. Следующие группы пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы не были включены в клинические исследования, в связи с чем прием тадалафила им противопоказан: пациенты с инфарктом миокарда в течение последних 90 дней, пациенты с нестабильной стенокардией или возникновением приступа стенокардии во время полового акта, пациенты с хронической сердечной недостаточностью II класса и выше по классификации NYHA в течение последних 6 месяцев, пациенты с неконтролируемыми аритмиями, артериальной гипотензией (АД менее 90/50 мм рт.ст.), неконтролируемой артериальной гипертензией, пациенты с инсультом в течение последних 6 месяцев;
- У пациентов с эпизодами развития неартериальной передней ишемической нейропатии зрительного нерва с потерей зрения на один глаз, независимо от того были ли эти эпизоды связаны с предыдущим применением ингибитора ФДЭ-5.
- Одновременное применение с доксазозином, с другими ингибиторами ФДЭ-5 и другими вариантами терапии эректильной дисфункции.
- Одновременное применение со стимуляторами гуанилатциклазы, такими как риоцигуат, противопоказано, поскольку оно может привести к симптоматической гипотензии.
- Применение у пациентов с хронической почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина менее 30 мл/мин).
- Редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) в связи с недостаточностью данных.
- У пациентов с предрасположенностью к приапизму (при серповидно-клеточной анемии, множественной миеломе или лейкемии) или у пациентов с анатомической

деформацией полового члена (угловое искривление, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони).

- При одновременном приеме с ингибиторами изофермента CYP3A4 (ритонавир, саквинавир, кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, эритромицин, грейпфрутовый сок), гипотензивными средствами, ингибиторами 5-альфа редуктазы.
- У пациентов, принимающих альфа-адреноблокаторы, поскольку одновременное применение в некоторых случаях может привести к симптоматической артериальной гипотензии.

Особые указания

Перед началом приема препарата Купид 36

Перед началом терапии тадалафилом необходимо собрать медицинский анамнез и провести медицинский осмотр для диагностики эректильной дисфункции и определения возможных причин ее развития.

Перед началом любого лечения эректильной дисфункции врачи должны учитывать состояние сердечно-сосудистой системы своих пациентов, поскольку существует определенная степень кардиологического риска, связанного с сексуальной активностью. Тадалафил обладает сосудорасширяющими свойствами, что приводит к незначительному преходящему снижению артериального давления и, таким образом, усиливает гипотензивное действие нитратов.

Диагностика эректильной дисфункции должна включать в себя выявление потенциальной основной причины, соответствующее медицинское обследование и определение тактики лечения.

Эффективность тадалафила у пациентов, перенесших хирургическую операцию на органах малого таза или радикальную простатэктомию без сохранения сосудисто-нервных пучков, неизвестна.

Сердечно-сосудистая система

По данным пострегистрационного наблюдения и/или клинических исследований были зарегистрированы серьезные осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, в том числе инфаркт миокарда, внезапная сердечная смерть, нестабильная стенокардия, желудочковая аритмия, инсульт, транзиторные ишемические атаки, боль в грудной клетке, сердцебиение и тахикардия. Большинство пациентов, у которых были зарегистрированы данные проявления, имели в анамнезе сердечно-сосудистые факторы риска. Тем не менее, невозможно окончательно определить, связаны ли эти явления непосредственно с факторами риска, приемом тадалафила, сексуальной активностью или комбинацией тех или иных факторов.

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

Зрение

При приеме тадалафила и других ингибиторов ФДЭ-5 наблюдались случаи нарушения зрения и развития НПИНЗН. Анализ данных наблюдений свидетельствует о повышенном риске развития острой НПИНЗН у мужчин с эректильной дисфункцией на фоне приема тадалафила или других ингибиторов ФДЭ-5. Поскольку это касается всех пациентов, получающих тадалафил, им следует сообщать, что в случае внезапного нарушения зрения они должны прекратить прием тадалафила и немедленно обратиться к врачу.

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, сахарный диабет, артериальная гипертензия и случаи потери слуха в анамнезе), следует рекомендовать прекратить прием тадалафила и оперативно обратиться за медицинской помощью в случае внезапного снижения или потери слуха.

Печеночная недостаточность

Имеются ограниченные клинические данные о безопасности однократного приема тадалафила пациентами с печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью). При назначении тадалафила врачом должна быть проведена тщательная индивидуальная оценка соотношения пользы и риска его применения.

Приапизм и анатомическая деформация полового члена

Пациенты должны быть проинформированы 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 необратимая импотенция.

Тадалафил 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).

Применение ингибиторов СYP3A4

Следует проявлять осторожность при назначении тадалафила пациентам, использующим ингибиторы СYP3A4 (ритонавир, саквинавир, кетоконазол, итраконазол или эритромицин), поскольку при совместном применении данных препаратов наблюдалось повышение значений AUC тадалафила.

Препарат Купид 36 и другие препараты для лечения эректильной дисфункции. Безопасность и эффективность комбинаций тадалафила и других ингибиторов ФДЭ-5 или других средств лечения эректильной дисфункции не изучались. Пациентов следует информировать, что прием препарата Купид 36 в сочетании с этими препаратами нежелателен.

Вспомогательные вещества

Лактоза

Препарат содержит 252 мг лактозы моногидрата на таблетку.

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать препарат Купид 36.

Натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на таблетку, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Влияние других препаратов на тадалафил

Ингибиторы цитохрома P450

Тадалафил в основном метаболизируется изоферментом CYP3A4. Селективный ингибитор изофермента CYP3A4 кетоконазол в дозе 200 мг в сутки увеличивает AUC тадалафила (10 мг) в 2 раза и C_{max} тадалафила на 15% относительно значений AUC и C_{max} при применении тадалафила в монотерапии. А кетоконазол в дозе 400 мг в сутки увеличивает AUC тадалафила (20 мг) в 4 раза и C_{max} тадалафила на 22%.

Ингибитор протеаз ритонавир (200 мг два раза в сутки), который подавляет активность изоферментов CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6, увеличивал AUC тадалафила (20 мг) в 2 раза без изменения C_{max} . Хотя специфические взаимодействия с другими ингибиторами протеаз, такими как саквинавир, и другими ингибиторами CYP3A4, такими как эритромицин, кларитромицин, итраконазол и грейпфрутовый сок, не изучались, их следует назначать совместно с тадалафилом с осторожностью, поскольку они могут способствовать повышению концентрации тадалафила в плазме крови. Следовательно, частота нежелательных реакций может повышаться.

Переносчики

Роль переносчиков (например, р-гликопротеина) в распределении тадалафила неизвестна. Существует возможность лекарственного взаимодействия, опосредованного ингибированием переносчиков.

Индукторы цитохрома P450

Селективный индуктор изофермента CYP3A4, рифампицин, снижает величину AUC

тадалафила на 88% в сравнении со значениями AUC при монотерапии тадалафилом (10 мг).

Возможно, при этом снижается эффективность тадалафила; степень снижения эффективности неизвестна. Можно предполагать, что одновременное применение других индукторов изофермента CYP3A4 (таких как фенобарбитал, фенитоин или карбамазепин) также может снижать концентрацию тадалафила в плазме крови.

Влияние тадалафила на другие лекарственные препараты

Нитраты

В клинических исследованиях было показано, что тадалафил (5, 10 и 20 мг) усиливает гипотензивное действие нитратов. Поэтому применение препарата Купид 36 на фоне приема любой формы органических нитратов противопоказано. Клинические исследования, в которых пациенты на протяжении 7 дней ежедневно в разное время получали тадалафил в дозе 20 мг и сублингвальный нитроглицерин в дозе 0,4 мг, показали, что взаимодействие длится более 24 часов и не определяется по истечении 48 часов после последнего приема тадалафила. Таким образом, у пациентов, получающих Купид 36 в дозе 20 мг, в случае возникновения медицинской необходимости применения нитратов в угрожающей жизни ситуации, должно пройти как минимум 48 часов после последнего приема препарата Купид 36, чтобы иметь возможность ввести нитрат. При таких обстоятельствах нитраты следует вводить под тщательным медицинским наблюдением с соответствующим мониторингом гемодинамики.

Гипотензивные препараты (включая блокаторы «медленных» кальциевых каналов)

Прием доксазозина (4 и 8 мг в сутки) в сочетании с тадалафилом (суточная доза 5 мг и 20 мг в виде однократной дозы) значительно усиливает антигипертензивный эффект данного альфа1-адреноблокатора. Этот эффект длится не менее 12 часов и может проявляться симптоматически, включая обморочные состояния. Поэтому такая комбинация препаратов не рекомендуется.

В исследованиях лекарственного взаимодействия с алфузозином или тамсулозином, проведенных с участием ограниченного количества здоровых добровольцев, таких эффектов зарегистрировано не было. Тем не менее, следует проявлять осторожность при применении тадалафила у пациентов (особенно пожилого возраста), получающих альфа-адреноблокаторы. Лечение должно начинаться с минимальной дозы и постепенно корректироваться.

В клинических фармакологических исследованиях был изучен потенциал тадалафила в отношении усиления антигипертензивных эффектов гипотензивных лекарственных препаратов. Были изучены основные классы гипотензивных лекарственных средств, включая блокаторы «медленных» кальциевых каналов (амлодипин), ингибиторы

ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл), блокаторы бета-адренергических рецепторов (метопролол), тиазидные диуретики (бендрофлуазид) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (различные типы и дозы, отдельно или в сочетании с тиазидами, блокаторами «медленных» кальциевых каналов, бета-адреноблокаторами и/или альфа-адреноблокаторами). Тадалафил (10 мг, за исключением исследований с антагонистами рецепторов ангиотензина II и амлодипином, в которых применялась доза 20 мг) не оказывал клинически значимого взаимодействия ни с одним из вышеперечисленных классов лекарственных препаратов. В другом клиническом фармакологическом исследовании изучали применение тадалафила (20 мг) в сочетании с 4 классами гипотензивных средств. У участников, получающих несколько гипотензивных препаратов, колебания измеренного в амбулаторных условиях артериального давления, по-видимому, были связаны со степенью контроля артериального давления. У участников исследования, чье артериальное давление хорошо контролировалось, снижение было минимальным и схожим с наблюдаемым у здоровых добровольцев. У участников, артериальное давление которых не контролировалось, снижение было более выраженным, хотя у большинства участников исследования оно не сопровождалось гипотензивными симптомами. У пациентов, получающих сопутствующее антигипертензивное лечение, тадалафил в дозе 20 мг может вызывать незначительное (за исключением альфа-блокаторов) снижение артериального давления, которое скорее всего не является клинически значимым. Анализ данных клинических исследований III фазы не показал различия в профиле нежелательных явлений, зарегистрированных у пациентов, получавших тадалафил в монотерапии и в сочетании с гипотензивными препаратами. Тем не менее, пациентам, получающим гипотензивные препараты, следует дать соответствующие клинические рекомендации относительно возможного снижения у них артериального давления.

Риоцигуат

В клинических исследованиях было показано, что риоцигуат усиливает антигипертензивные эффекты ингибиторов ФДЭ-5. Доказательств благоприятного клинического эффекта от применения комбинации в проанализированной популяции пациентов получено не было. Сопутствующее применение риоцигуата с ингибиторами ФДЭ-5, включая тадалафил, противопоказано.

Ингибиторы 5-альфа-редуктазы

Целенаправленных исследований лекарственного взаимодействия тадалафила и ингибиторов 5-альфа-редуктазы не проводилось, при их одновременном приеме следует соблюдать осторожность.

Субстраты CYP1A2 (например, теофиллин)

При применении тадалафила в дозе 10 мг с теофиллином (неселективным ингибитором фосфодиэстеразы) в клиническом фармакологическом исследовании фармакокинетического взаимодействия не зарегистрировано. Единственным фармакодинамическим эффектом являлось незначительное (3,5 уд. в минуту) увеличение частоты сердечных сокращений. Хотя данный эффект является незначительным и не имел клинического значения в данном исследовании, его следует учитывать при совместном применении этих лекарственных препаратов.

Этинилэстрадиол и тербуталин

Тадалафил вызывает увеличение биодоступности этинилэстрадиола при приёме внутрь. Сходное повышение биодоступности можно ожидать при приеме внутрь тербуталина, однако клинические последствия не установлены.

Алкоголь

Тадалафил (10 мг или 20 мг) не оказывал влияния на концентрацию алкоголя (средняя максимальная концентрация в крови 0,08%) при совместном приеме. Как и алкоголь не оказывал влияния на концентрацию тадалафила через 3 часа после совместного применения. Алкоголь принимали таким образом, чтобы максимизировать скорость его всасывания (утром натощак с воздержанием от приема пищи в течение 2 часов после употребления). При высоких дозах алкоголя (0,7 г/кг) приём тадалафила не вызывал статистически значимого снижения средней величины артериального давления. У некоторых пациентов наблюдались постуральное головокружение и ортостатическая гипотензия. При приеме тадалафила в сочетании с более низкими дозами алкоголя (0,6 г/кг) снижение артериального давления не наблюдалось, а головокружение возникало той же частотой, что при приёме одного алкоголя.

Тадалафил (10 мг) не усиливал влияние алкоголя на когнитивные функции.

Лекарственные препараты, метаболизируемые цитохромом P450

Тадалафил не оказывает клинически значимого влияния на клиренс препаратов, метаболизм которых протекает с участием изоферментов системы цитохрома P450. Исследования подтвердили, что тадалафил не ингибирует и не индуцирует изоферменты CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1.

Субстраты CYP2C9 (например, R-варфарин)

Тадалафил (10 и 20 мг) не оказывает клинически значимого влияния на AUC S- варфарина или R-варфарина и не влияет на изменение протромбинового времени, вызванное варфарином.

Аспирин

Тадалафил (10 мг и 20 мг) не способствовал увеличению времени кровотечения, вызванного приемом ацетилсалициловой кислоты.

Гипогликемические препараты

Исследований взаимодействия с гипогликемическими средствами не проводилось.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Препарат Купид 36 не предназначен для применения у женщин.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Купид 36 оказывает минимальное влияние на способность управлять транспортным средством и работать с механизмами. Несмотря на то, что частота возникновения головокружения на фоне приема плацебо и тадалафила одинакова, в период применения тадалафила необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, занятиями другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями у пациентов, принимающих тадалафил для лечения эректильной дисфункции являлись головная боль, диспепсия, боль в спине и миалгия, частота которых увеличивалась с увеличением дозы препарата. Нежелательные реакции были обычно слабо или умеренно выражены и носили преходящий характер. Большинство случаев головной боли, зарегистрированных при ежедневном приеме тадалафила, имели место в течение первых 10-30 дней от начала лечения.

Резюме нежелательных реакций

Ниже приведены нежелательные реакции, которые были зарегистрированы во время клинических исследований и при пострегистрационном применении препарата «по требованию» или ежедневного приема для лечения эректильной дисфункции либо в режиме ежедневного приема один раз в сутки для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Все реакции распределены по системам органов согласно перечню системно-органной классификации (СОК) и частоте развития: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны иммунной системы

Нечасто: реакции гиперчувствительности.

Редко: ангионевротический отек².

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль.

Нечасто: головокружение.

Редко: инсульт¹ (в том числе геморрагические явления), обморок, транзиторные ишемические атаки¹, мигрень², судороги², транзиторная амнезия.

Нарушения со стороны органа зрения

Нечасто: нечёткость зрительного восприятия, болевые ощущения в глазном яблоке. *Редко:* нарушение полей зрения, припухлость век, конъюнктивальная гиперемия, неартериитная передняя ишемическая нейропатия зрительного нерва (НПИНЗН)², окклюзия сосудов сетчатки глаза².

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Нечасто: звон в ушах.

Редко: внезапная потеря слуха.

Нарушения со стороны сердца¹

Нечасто: тахикардия, ощущение сердцебиения.

Редко: инфаркт миокарда, желудочковые нарушения ритма², нестабильная стенокардия².

Нарушения со стороны сосудов

Часто: «приливы» крови к лицу.

Нечасто: снижение артериального давления³, повышение артериального давления.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Часто: заложенность носа.

Нечасто: одышка, носовое кровотечение.

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: диспепсия.

Нечасто: боль в животе, гастроэзофагеальный рефлюкс, рвота, тошнота.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: кожная сыпь.

Редко: крапивница, синдром Стивенса-Джонсона², эксфолиативный дерматит², гипергидроз (повышенная потливость)

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Часто: боль в спине, миалгия, боль в конечностях.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто: гематурия.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Нечасто: длительная эрекция.

Редко: приапизм, гематоспермия, кровотечение из полового члена.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Нечасто: боль в груди¹, периферический отёк, усталость.

Редко: отёк лица², внезапная сердечная смерть^{1,2}.

¹ У большинства пациентов в анамнезе были сердечно-сосудистые факторы риска.

² Пострегистрационное наблюдение выявило нежелательные реакции, которые не наблюдались в плацебо-контролируемых клинических исследованиях.

³ Чаще наблюдались, когда тадалафил применялся у пациентов, уже принимающих гипотензивные средства.

Описание отдельных нежелательных реакций

Среди пациентов, получавших тадалафил 1 раз в сутки, сообщалось о немного более высокой частоте, в сравнении с плацебо, отклонений от нормы параметров ЭКГ, прежде всего синусовой брадикардии. Большинство из этих отклонений не сопровождалось нежелательными клиническими проявлениями.

Другие особые популяции пациентов

Данные клинических исследований о пациентах старше 65 лет, получающих тадалафил для лечения эректильной дисфункции, ограничены. В клинических исследованиях тадалафила при применении по требованию (перед предполагаемой сексуальной активностью) среди пациентов в возрасте старше 65 лет чаще регистрировались случаи диареи.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза - риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств - членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения. Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1. Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

При однократном назначении здоровым добровольцам тадалафила в дозе до 500 мг и пациентам – многократно до 100 мг/сут, нежелательные явления были такими же, как и при применении более низких доз.

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: G04BE08

Механизм действия

Тадалафил является обратимым селективным ингибитором специфической циклическому гуанозинмонофосфату (цГМФ) фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5). Тадалафил вместе с оксидом азота (NO), образующимся локально во время сексуальной стимуляции, приводит к повышению содержания цГМФ в кавернозных (пещеристых) телах полового члена. Следствием этого является расслабление гладких мышц, приток крови к кавернозным телам и эрекция полового члена.

Обязательным условием эффективности тадалафила является сексуальная стимуляция.

Фармакодинамические эффекты

Исследования *in vitro* показали, что тадалафил является селективным ингибитором ФДЭ-5. ФДЭ-5 представляет собой фермент, обнаруженный в гладкой мускулатуре пещеристого тела, сосудистой и висцеральной гладкой мускулатуре, скелетных мышцах, тромбоцитах, почках, легких и мозжечке. Среди всех фосфодиэстераз, наиболее выраженное влияние тадалафил оказывает на ФДЭ-5. Влияние тадалафила на ФДЭ-5 более чем в 10000 раз выше, чем на ФДЭ-1, ФДЭ-2, ФДЭ-3 и ФДЭ-4 (ферменты, которые находятся в сердце, головном мозге, кровеносных сосудах, печени и других органах). Избирательность тадалафила в отношении ФДЭ-5 по сравнению с ФДЭ-3 имеет особое значение, поскольку ФДЭ-3 является ферментом, регулирующим сократительную способность миокарда. Кроме того, влияние тадалафила на ФДЭ-5 приблизительно в 700 раз выше, чем на ФДЭ-6 (фермент, который находится в сетчатке и отвечает за фототрансдукцию). Тадалафил также более чем в 10 000 раз более активен в отношении ФДЭ-5, чем в отношении ФДЭ-7 - ФДЭ-10.

Клиническая эффективность и безопасность

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

В исследовании по оценке влияния тадалафила на зрение, нарушения цветового восприятия (синий/зеленый) при использовании теста 100 цветовых оттенков Фарнворта-Манселла обнаружено не было, что объясняется более низким сродством тадалафила к ФДЭ-6 в сравнении с ФДЭ-5. Во всех клинических исследованиях сообщения о нарушениях цветового зрения были редкими (<0,1%).

Для оценки потенциального влияния тадалафила на сперматогенез было проведено три исследования с участием мужчин с применением препарата в дозе 10 мг (одно 6-месячное исследование) и 20 мг (одно 6-месячное и одно 9-месячное исследование) в ежедневном режиме. В двух из этих исследований наблюдалось снижение количества и концентрации сперматозоидов, клиническая значимость которого маловероятна. Эти эффекты не сопровождались изменением других параметров, таких как подвижность, морфология и уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема препарата 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 тадалафила не зависят от времени приема пищи, поэтому препарат Купид 36 можно применять вне зависимости от времени приема пищи. Время приема (утром или вечером) не оказывало клинически значимого влияния на скорость и степень всасывания.

Распределение

Средний объем распределения составляет около 63 л, следовательно тадалафил распределяется в тканях организма. В терапевтических концентрациях 94 % тадалафила в плазме крови связывается с белками. Нарушение функции почек не влияет на связывание тадалафила с белками.

У здоровых добровольцев менее 0,0005% принятой дозы обнаруживается в сперме.

Биотрансформация

Тадалафил в основном метаболизируется с участием изофермента CYP3A4 цитохрома

P450. Основным циркулирующим метаболитом является метилкатехолглюкуронид. Этот метаболит как минимум в 13 000 раз менее активен в отношении ФДЭ-5, чем тадалафил. Следовательно, не ожидается, что метилкатехолглюкуронид будет клинически активным при наблюдаемых концентрациях.

Элиминация

У здоровых людей средний клиренс тадалафила при приеме внутрь составляет 2,5 л/ч, а средний период полувыведения - 17,5 ч. Тадалафил выводится преимущественно в виде неактивных метаболитов, в основном, через кишечник (около 61% дозы) и, в меньшей степени, почками (около 36% дозы).

Линейность/нелинейность

Фармакокинетика тадалафила у здоровых добровольцев линейна в отношении времени дозы. В диапазоне доз от 2,5 до 20 мг площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) увеличивается пропорционально дозе. При приеме препарата 1 раз в сутки равновесная концентрация в плазме крови достигается в течение 5 дней.

Фармакокинетика тадалафила, определенная популяционным методом у пациентов с нарушением эрекции, аналогична фармакокинетике препарата у пациентов без нарушения эрекции.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Здоровые добровольцы пожилого возраста 65 лет и старше имели более низкий клиренс тадалафила при приеме внутрь, что выразилось в увеличении AUC на 25% по сравнению со здоровыми добровольцами в возрасте от 19 до 45 лет. Это различие не является клинически значимым и не требует коррекции дозы.

Почечная недостаточность

В клинических фармакологических исследованиях с однократным приемом тадалафила (5-20 мг) у пациентов с почечной недостаточностью легкой степени (клиренс креатинина [КК] 60-89 мл/мин) и средней степени тяжести (КК – 30-59 мл/мин), а также у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, экспозиция тадалафила (AUC) приблизительно удваивалась. У пациентов, находящихся на гемодиализе, $C_{\max}$ была на 41% выше по сравнению со здоровыми добровольцами. Выведение тадалафила с помощью гемодиализа является незначительным.

Печеночная недостаточность

При применении дозы 10 мг экспозиция тадалафила (AUC) у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) сравнима с таковой у здоровых добровольцев. В отношении пациентов с печеночной

недостаточностью тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) клинические данные ограничены. При назначении препарата Купид 36 необходимо предварительно провести оценку риска и пользы его применения. Данные о применении пациентами с печеночной недостаточностью тадалафила в дозах, превышающих 10 мг, отсутствуют.

Сахарный диабет

У пациентов с сахарным диабетом на фоне применения тадалафила значение AUC было меньше примерно на 19% по сравнению со здоровыми добровольцами. Коррекции дозы у таких пациентов не требуется.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества:

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Гипролоза

Натрия лаурилсульфат

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Пленочная оболочка:

Опадрай II желтый:

Лактозы моногидрат 36%,

Гипромеллоза 26 %,

Титана диоксид 15,5 %,

Железа оксид желтый 8,5 %,

Триацетин 8,0 %,

Тальк 6,0 %.

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (Срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1 таблетке в блистер из ПВХ/ПВДХ/Al. По 1 или 2, или 4, или 8 блистеров вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Кадила Фармасьютикалз Лимитед, Индия

Кадила Корпорейт Кампус, Саркедж-Дхолка Роуд, Бхат, Ахмедабад – 382210, Гуджарат, Индия.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

Представительство компании с ограниченной ответственностью «Кадила Фармасьютикалз Лимитед» (Индия), г. Москва

117198, г. Москва, Ленинский проспект, 113/1, офис 705С.

Тел.: (495) 937-57-36,

Факс: (499) 749-72-50

Электронная почта: secretar@cplrus.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Купид 36 доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.