

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

ТАДАНОРД, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

ТАДАНОРД, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тадалафил

ТАДАНОРД, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 5 мг тадалафила.

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

ТАДАНОРД, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 20 мг тадалафила.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, краситель солнечный закат желтый Е 110 (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

ТАДАНОРД, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, круглые, двояковыпуклые, с риской с одной стороны. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

ТАДАНОРД, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой розовато-оранжевого цвета, круглые, двояковыпуклые. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

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

Препарат ТАДАНОРД показан к применению у мужчин в возрасте от 18 лет.

ТАДАНОРД, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

- Симптомы нижних мочевых путей у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ).
- Эректильная дисфункция у пациентов с симптомами нижних мочевых путей на фоне ДГПЖ.
- Эректильная дисфункция.

ТАДАНОРД, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

- Эректильная дисфункция.

Для достижения терапевтического эффекта тадалафила при эректильной дисфункции необходима сексуальная стимуляция.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

- ДГПЖ или ЭД/ДГПЖ

Рекомендуемая доза препарата ТАДАНОРД – 5 мг 1 раз в сутки.

Продолжительность лечения устанавливается врачом индивидуально.

- Эректильная дисфункция (ЭД)

Для пациентов с частой сексуальной активностью (2 раза в неделю и более):

рекомендуемая доза – 5 мг (1 таблетка 5 мг) 1 раз в сутки, в одно и то же время. Суточная доза может быть снижена до 2,5 мг (1/2 таблетки 5 мг) в зависимости от индивидуальной чувствительности.

Для пациентов с нечастой сексуальной активностью (реже 2 раз в неделю).

Рекомендуемая доза препарата ТАДАНОРД – 20 мг (1 таблетка 20 мг) непосредственно перед сексуальной активностью.

Препарат ТАДАНОРД в дозе 20 мг не рекомендуется для постоянного ежедневного применения. Максимальная суточная доза – 20 мг.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) 51–80 мл/мин) и умеренной степени тяжести (КК 31–50 мл/мин) коррекция дозы не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (КК <30 мл/мин и на гемодиализе) препарат ТАДАНОРД противопоказан (см. раздел 4.3.).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой и умеренной степени тяжести коррекция дозы не требуется. Данные по безопасности препарата ТАДАНОРД у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени ограничены, поэтому при назначении данного препарата врачом должна быть проведена тщательная индивидуальная оценка соотношения пользы и риска его применения (см. раздел 5.2.).

Пациенты с сахарным диабетом

Коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2.).

Дети

Препарат ТАДАНОРД противопоказан к применению у детей и подростков в возрасте младше 18 лет.

Способ применения

ТАДАНОРД, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Внутрь, приблизительно в одно и то же время, независимо от времени сексуальной активности, независимо от времени приёма пищи.

ТАДАНОРД, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Внутрь, непосредственно перед сексуальной активностью, независимо от времени приёма пищи.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к тадалафилу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- прием препаратов, содержащих любые органические нитраты (см. раздел 4.5.);
- 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 класса и выше по классификации NYHA в течение последних 6 месяцев, неконтролируемые аритмии, артериальная гипотензия (понижение артериального давления (АД) менее 90/50 мм рт. ст.), неконтролируемая артериальная гипертензия, ишемический инсульт в течение последних 6 месяцев (см. раздел 4.4.);
- потеря зрения вследствие неартериальной передней ишемической оптической нейропатии зрительного нерва вне зависимости от связи с приёмом ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5) (см. раздел 4.4.);
- одновременный прием с доксазозином, другими ингибиторами ФДЭ-5, другими вариантами терапии ЭД, стимуляторами гуанилатциклазы, таким как риоцигуат (см. раздел 4.5.);
- применение у пациентов с хронической почечной недостаточностью (КК <30 мл/мин);
- детский возраст до 18 лет;

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Поскольку нет достаточных данных в отношении пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью), необходимо проявлять осторожность при назначении препарата ТАДАНОРД этой группе пациентов.

Необходимо проявлять осторожность при применении тадалафила пациентам, принимающим α_1 -адреноблокаторы, поскольку одновременное применение этих препаратов может привести к симптоматической артериальной гипотензии у некоторых пациентов.

При применении однократной дозы тадалафила не наблюдается симптоматической артериальной гипотензии при одновременном применении с тамсулозином, селективным α_{1A} -адреноблокатором (см. раздел 4.5.).

Препарат ТАДАНОРД следует применять с осторожностью у пациентов с предрасположенностью к приапизму (при серповидно-клеточной анемии, множественной миеломе или лейкомии) или у пациентов с анатомической деформацией полового члена (угловое искривление, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони). Также следует соблюдать осторожность при одновременном приеме с ингибиторами изофермента CYP3A4 (ритонавир, саквинавир, кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, эритромицин, грейпфрутовый сок), гипотензивными средствами, ингибиторами 5-альфа-редуктазы.

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

Особые указания

Перед началом приема препарата ТАДАНОРД

Прежде чем принять решение о фармакотерапии, необходимо собрать медицинский анамнез и провести медицинский осмотр для диагностики ЭД или ДГПЖ и определения возможных причин их развития.

Перед началом любого лечения ЭД 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 АД и, таким образом, усиливает гипотензивное действие нитратов.

Перед началом лечения препаратом ТАДАНОРД ДГПЖ следует обследовать пациентов, чтобы исключить наличие карциномы предстательной железы и провести тщательную оценку состояния сердечно-сосудистой системы.

Диагностика ЭД 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 сердечно-сосудистые проявления, 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, получающих сопутствующую антигипертензивную терапию, тадалафил

может вызывать снижение АД. Перед началом ежедневного приема препарата ТАДАНОРД следует рассмотреть вопрос о возможной коррекции дозы гипотензивных средств.

У пациентов, которые принимают α_1 -адреноблокаторы, одновременный прием тадалафила в некоторых случаях может привести к симптоматической гипотензии. Принимать препарат ТАДАНОРД в сочетании с доксазозином не рекомендуется.

Зрение

При приеме препарата ТАДАНОРД и других ингибиторов ФДЭ-5 наблюдались случаи нарушения зрения и развития неартериальной передней ишемической оптической нейропатии (НАПИОН). Анализ данных наблюдений свидетельствует о повышенном риске развития острой НАПИОН у мужчин с ЭД после воздействия 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 препарата ТАДАНОРД 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.

Почечная и печеночная недостаточность

Из-за повышенных значений площади под кривой «концентрация–время» (AUC), ограниченного клинического опыта и отсутствия способности влиять на КК путем диализа, прием препарата ТАДАНОРД в ежедневном режиме пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени не рекомендуется.

Имеются ограниченные клинические данные о безопасности однократного приема тадалафила пациентами с печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью). Ежедневный прием тадалафила как для лечения ЭД, так и ДГПЖ у пациентов с печеночной недостаточностью не оценивался. Поэтому при назначении препарата ТАДАНОРД 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.

Препарат ТАДАНОРД 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 лейкомии).

Применение ингибиторов СYP3A4

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

Препарат ТАДАНОРД и другие препараты для лечения ЭД

Безопасность и эффективность комбинаций препарата ТАДАНОРД и других ингибиторов ФДЭ-5 или других средств лечения ЭД не изучались. Пациентов следует информировать, что прием препарата ТАДАНОРД в сочетании с этими препаратами нежелателен.

Вспомогательные вещества

Препарат ТАДАНОРД содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-

галактозной мальабсорбцией не следует принимать данный препарат.

Препарат ТАДАНОРД в дозе 20 мг содержит алюминиевый лак на основе красителя солнечный закат желтый Е 110, который может вызывать аллергические реакции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования лекарственного взаимодействия проводили с тадалафилом 10 и/или 20 мг, в соответствии с указаниями ниже. Что касается тех исследований взаимодействия, в которых применялась только доза тадалафила 10 мг, нельзя полностью исключить клинически значимые взаимодействия при применении более высоких доз.

Влияние других препаратов на тадалафил

Ингибиторы цитохрома P450

Тадалафил в основном биотрансформируется 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 2 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, таким 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 индукторов изофермента CYP3A4 (таких как фенobarбитал, 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 тадалафила на фоне приема любой формы органических нитратов противопоказано (см. раздел 4.3.). 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 тадалафил в любой из доз (от 2,5 до 20 мг), в случае возникновения медицинской необходимости применения нитратов в угрожающей жизни ситуации, должно пройти как минимум 48 часов после последнего приема тадалафила, 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 (БМКК)

Введение 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 α_1 -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 альфузозином 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 α -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 БМКК (амлодипин), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (эналаприл), блокаторы β -адренергических рецепторов (метопролол), тиазидные диуретики (бендрофлуазид) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (различные типы и дозы, отдельно или в сочетании с тиазидами, БМКК, β - и/или α -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 АД, по-видимому, были связаны со степенью контроля АД. У участников исследования, чье АД хорошо контролировалось, снижение было минимальным и схожим с наблюдаемым у здоровых добровольцев. У участников, АД которых не контролировалось, снижение было более выраженным, хотя у большинства испытуемых оно не сопровождалось гипотензивными симптомами. У пациентов, получающих сопутствующее антигипертензивное лечение, тадалафил в дозе 20 мг может вызывать незначительное (за исключением α -блокаторов) снижение АД, которое скорее всего не является клинически значимым. Анализ данных клинических исследований III фазы не показал различия в профиле нежелательных реакций, 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 АД.

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 (см. раздел 4.3.).

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 зарегистрировано не было. Единственным фармакодинамическим эффектом являлось незначительное (3,5 уд. в минуту) увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС). 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 приеме внутрь. Сходное повышение биодоступности можно ожидать при приеме тербуталина, однако клинические последствия не установлены.

Алкоголь

Тадалафил (10 или 20 мг) не оказывал влияния на концентрацию алкоголя (средняя $C_{\max}$ 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 АД. У некоторых пациентов наблюдались постуральное головокружение и ортостатическая гипотензия. При приёме тадалафила в сочетании с более низкими дозами алкоголя (0,6 г/кг) снижение АД не наблюдалось, а головокружение возникало с той же частотой, что при приёме одного алкоголя.

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

Лекарственные препараты, биотрансформируемые цитохромом P450

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

Субстраты CYP2C9

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

Аспирин

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

Сахароснижающие лекарственные препараты

Исследований взаимодействия с сахароснижающими лекарственными препаратами не проводилось.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Препарат ТАДАНОРД не предназначен для применения у женщин.

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

Препарат ТАДАНОРД оказывает минимальное влияние на способность управлять транспортным средством и работать с механизмами. Несмотря на то, что частота возникновения головокружения на фоне плацебо и тадалафила одинакова, в период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными явлениями у пациентов с ЭД и ДГПЖ являются головная боль и диспепсия, а также боль в спине, миалгия.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям Всемирной организации

здоровоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Частота и встречаемость	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны иммунной системы	нечасто	реакции гиперчувствительности
	редко	ангионевротический отек ²
Нарушения со стороны нервной системы	часто	головная боль
	нечасто	головокружение
	редко	инсульт ¹ (в т.ч. острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по геморрагическому типу), обморок, транзиторные ишемические атаки ¹ , мигрень ² , судороги ² , транзиторная амнезия
Нарушения со стороны органа зрения	нечасто	нечеткость зрительного восприятия, болевые ощущения в глазном яблоке
	редко	нарушение полей зрения, припухлость век, конъюнктивальная гиперемия, НАПИОН ² , окклюзия сосудов сетчатки ²
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	нечасто	звон в ушах
	редко	внезапная потеря слуха
Нарушения со стороны сердца ¹	нечасто	ощущение сердцебиения, тахикардия
	редко	инфаркт миокарда, желудочковые нарушения ритма ² , нестабильная стенокардия ²
Нарушения со стороны сосудов	часто	«приливы» крови к лицу
	нечасто	снижение артериального давления ³ , 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 (ГЭРБ), диарея у пациентов старше 65 лет, рвота, тошнота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	нечасто	кожная сыпь
	редко	крапивница, синдром Стивенса-Джонсона ² , эксфолиативный дерматит ² , 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 ² , гематоспермия, кровотечение из полового члена
Общие нарушения и реакции в месте введения	нечасто	боль в груди ¹ , периферический отек, усталость
	редко	отек лица ² , 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 электрокардиограммы (ЭКГ), прежде всего синусовой брадикардии. Большинство из этих отклонений не сопровождалось нежелательными клиническими проявлениями.

Особые группы пациентов

Данные клинических исследований о пациентах старше 65 лет, получающих тадалафил для лечения ЭД или ДГПЖ, ограничены. В клинических исследованиях с применением тадалафила по требованию для лечения ЭД среди пациентов в возрасте старше 65 лет чаще регистрировались случаи диареи. В клинических исследованиях с ежедневным применением тадалафила в дозе 5 мг для лечения ДГПЖ среди пациентов в возрасте старше 75 лет чаще регистрировались случаи головокружения и 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 национальную систему 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 с ЭД – многократно до 100 мг/сут нежелательные реакции были такими же, что 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

ЭД

Тадалафил является обратимым селективным ингибитором специфической ФДЭ-5 цГМФ. Когда сексуальное возбуждение вызывает местное высвобождение оксида азота, ингибирование ФДЭ-5 тадалафилом ведет к повышению концентрации цГМФ в пещеристом теле полового члена. Следствием этого является расслабление гладких мышц артерий и приток крови к тканям полового члена, что и вызывает эрекцию. Тадалафил не оказывает эффекта в отсутствии сексуального возбуждения.

ДГПЖ

Ингибирование ФДЭ-5 тадалафилом, приводящее к повышению концентрации цГМФ в

пещеристом теле полового члена, также наблюдается в гладкой мускулатуре предстательной железы, мочевого пузыря и сосудах, которые их кровоснабжают. Расслабление гладких мышц сосудов приводит к увеличению перфузии крови в этих органах и, как следствие, к снижению выраженности симптомов ДГПЖ. Релаксация гладкой мускулатуры предстательной железы и мочевого пузыря может дополнительно усиливать сосудистые эффекты.

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 тадалафила 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 10000 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 АД 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 ЧСС.

В исследовании по оценке влияния тадалафила на зрение нарушения цветового восприятия (синий/зеленый) при использовании теста 100 цветовых оттенков Фарнsworth-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 3 исследования с участием мужчин с применением тадалафила 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).

ЭД

Для оценки периода ответа при применении тадалафила по требованию, было проведено 3 клинических исследования. Пациенты принимали тадалафил в домашних условиях. Тадалафил продемонстрировал статистически значимое улучшение ЭД, способность к совершению полового акта до 36 часов после его приема, а также способность пациентов достичь и поддерживать эрекцию для совершения полового акта уже через 16 минут после применения тадалафила в сравнении с плацебо.

В 12-недельном исследовании с участием пациентов с ЭД, развившейся на фоне повреждения спинного мозга, тадалафил в дозе 10 или 20 мг (по требованию) значительно улучшал ЭД по сравнению с плацебо.

Для оценки ежедневного приема тадалафила в дозах 2,5, 5 и 10 мг было проведено 3 клинических исследования, продемонстрировавших эффективность тадалафила по сравнению с плацебо. В исследования были включены пациенты разного возраста (в диапазоне от 21 до 82 лет) и этнических групп с ЭД различной степени тяжести (легкая,

умеренная, тяжелая) и этиологии. В одном из данных исследований участвовали пациенты, у которых ЭД развилась на фоне сахарного диабета.

ДГПЖ

Тадалафил оценивали в 4 клинических исследованиях продолжительностью 12 недель, в которых принимали участие пациенты с симптомами ДГПЖ. Во всех 4-х исследованиях через неделю после начала приема тадалафила в дозе 5 мг наблюдалось улучшение общего результата оценки по международной шкале симптомов при заболеваниях предстательной железы.

Кроме того, в рамках данных исследований было оценено улучшение ЭД, а также уменьшение симптомов ДГПЖ у пациентов с обоими этими состояниями на фоне приема тадалафила. Сохранение эффекта оценивали в дополнительной части одного из исследований, проводимого по открытой схеме, которое показало, что улучшение общего результата оценки по международной шкале симптомов при заболеваниях предстательной железы, наблюдаемое через 12 недель после начала лечения, сохранялось до 1 дополнительного года при лечении тадалафилем в дозе 5 мг.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь тадалафил быстро всасывается. Средняя $C_{\max}$ в плазме достигается в среднем через 2 часа после приема внутрь.

Скорость и степень всасывания тадалафила не зависят от приема пищи, поэтому препарат ТАДАНОРД можно применять вне зависимости от приема пищи. Время приема (утром или вечером) не влияет 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 % принятой дозы обнаружено в сперме.

Биотрансформация

Тадалафил в основном биотрансформируется с участием изофермента CYP3A4 цитохрома P450. Основным циркулирующим метаболитом является метилкатехолглюкуронид. Этот метаболит по крайней мере в 13000 раз менее активен в отношении ФДЭ-5, чем тадалафил. Следовательно, концентрация этого метаболита не является клинически значимой.

Элиминация

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

Линейность

Фармакокинетика тадалафила у здоровых лиц линейна в отношении времени и дозы. В диапазоне доз от 2,5 до 20 мг AUC увеличивается пропорционально дозе. Равновесные концентрации в плазме достигаются в течение 5 дней при приеме препарата 1 раз в сутки. Фармакокинетика тадалафила у пациентов с нарушением эрекции аналогична фармакокинетике препарата у пациентов без нарушения эрекции.

Лица пожилого возраста

Здоровые добровольцы в возрасте 65 лет и старше имели более низкий клиренс тадалафила при приеме внутрь, что выражалось 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 подбора дозы.

Почечная недостаточность

У пациентов с почечной недостаточностью легкой степени (КК 51–80 мл/мин) и средней

степени (КК 31–50 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

Фармакокинетика тадалафила при применении дозы 10 мг у пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью (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) данных недостаточно. При назначении препарата ТАДАНОРД пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени необходимо предварительно провести оценку риска и пользы применения препарата. 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 AUC была меньше примерно на 19 % по сравнению со здоровыми добровольцами. Это различие не требует подбора дозы.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

ТАДАНОРД, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки

лактозы моногидрат (сахар молочный)
лактозы моногидрат (лактопресс) (сахар молочный)
целлюлоза микрокристаллическая 102
кроскармеллоза натрия (примеллоза)
кросповидон (коллидон CL-M)
кросповидон (коллидон CL)
гипролоза экстра тонкая (гидроксипропилцеллюлоза)
гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза)
натрия стеарилфумарат
натрия лаурилсульфат

Оболочка таблетки

гипромеллоза
полисорбат 80 (твин-80)
тальк
титана диоксид Е 171
краситель хинолиновый желтый Е 104

ТАДАНОРД, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки

лактозы моногидрат (сахар молочный)
лактозы моногидрат (лактопресс) (сахар молочный)
целлюлоза микрокристаллическая 102
кроскармеллоза натрия (примеллоза)
кросповидон (коллидон CL-M)
кросповидон (коллидон CL)
гипролоза экстра тонкая (гидроксипропилцеллюлоза)
гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза)
натрия стеарилфумарат
натрия лаурилсульфат

Оболочка таблетки

гипромеллоза

полисорбат 80 (твин-80)

тальк

титана диоксид Е 171

алюминиевый лак на основе красителя солнечный закат желтый Е 110

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

ТАДАНОРД, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 10 таблеток в контурные ячейковые упаковки из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 20 таблеток во флаконы полимерные из полиэтилена низкого давления с крышками из полиэтилена высокого давления.

Каждый флакон, 2, 3 контурные ячейковые упаковки по 10 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

ТАДАНОРД, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 4, 7 или 10 таблеток в контурные ячейковые упаковки из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 20 таблеток во флаконы полимерные из полиэтилена низкого давления с крышками из полиэтилена высокого давления.

Каждый флакон, 1 контурную ячейковую упаковку по 4, 7 или 10 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Звезда Медиа»

Юридический адрес: 141280, Московская область, г.о. Пушкинский, г. Ивантеевка, проезд Фабричный, д. 1/2, помещ. 1, ком. 9

тел/факс: +7 (495) 137-80-22

электронная почта: electro@ns03.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

НАО «Северная звезда»

Ленинградская обл., муниципальный район Всеволожский, г.п. Кузьмолдовское, гп. Кузьмолдовский, ул. Заводская, д. 4, к. 1

тел/факс: +7 (812) 309-21-77

электронная почта: safety@ns03.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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