

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

Тадалафил-Тева, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Тадалафил-Тева, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тадалафил.

Тадалафил-Тева, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 5 мг тадалафила.

Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 88,25 мг (см. раздел 4.3).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

Тадалафил-Тева, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 20 мг тадалафила.

Вспомогательные вещества, наличие которых необходимо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат – 353 мг (см. раздел 4.3).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Тадалафил-Тева, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до желтого с коричневатым оттенком цвета, с тиснением «5» на одной из сторон.

Тадалафил-Тева, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до желтого с коричневатым оттенком цвета, с крестообразной риской на одной стороне и с тиснением «20» на другой стороне.

Линия разлома (риска) нанесена для разделения таблетки на равные дозы.

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

Препарат показан к применению у взрослых мужчин в возрасте старше 18 лет.

- Эректильная дисфункция. **Обязательным условием эффективности тадалафила является сексуальная стимуляция.**
- Симптомы нижних мочевыводящих путей у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (для дозировки 5 мг).

- Эректильная дисфункция у пациентов с симптомами нижних мочевыводящих путей на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы (для дозировки 5 мг).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Применение препарата Тадалафил-Тева по показанию эректильная дисфункция (ЭД)

Для пациентов с **частой** сексуальной активностью (два раза в неделю и более): рекомендованная частота приёма – ежедневно, один раз в сутки 5 мг, в одно и то же время, вне зависимости от времени приёма пищи. Суточная доза может быть снижена до 2,5 мг в зависимости от индивидуальной чувствительности (таблетку препарата Тадалафил-Тева с дозировкой 5 мг нельзя делить пополам из-за отсутствия риска, поэтому следует применять препарат тадалафила другого производителя с дозировкой 2,5 мг или с дозировкой 5 мг с линией разлома (риской)).

Целесообразность ежедневного применения препарата должна периодически пересматриваться.

Для пациентов с **нечастой** сексуальной активностью (реже двух раз в неделю): рекомендованная доза составляет 10 мг перед предполагаемой сексуальной активностью, независимо от приёма пищи. В случае недостаточной эффективности 10 мг тадалафила доза может быть увеличена до 20 мг. Препарат следует принимать как минимум за 30 минут до предполагаемой сексуальной активности.

Максимальная рекомендованная частота приёма – 1 раз в сутки.

Тадалафил в дозе 10 и 20 мг предназначен для применения перед предполагаемой сексуальной активностью и не рекомендуется для постоянного ежедневного применения.

Применение препарата Тадалафил-Тева по показанию доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) или ЭД/ДГПЖ

Рекомендуемая доза препарата Тадалафил-Тева составляет 5 мг; препарат следует принимать приблизительно в одно и то же время каждый день независимо от приёма пищи. Для взрослых мужчин, проходящих лечение как доброкачественной гиперплазии предстательной железы, так и эректильной дисфункции, рекомендуемая доза также составляет 5 мг, которая принимается примерно в одно и то же время каждый день.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста подбора дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью легкой (КК – 60-89 мл/мин) и средней степени тяжести (КК – 30-59 мл/мин) коррекция дозы не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина <30 мл/мин и на гемодиализе) максимальной рекомендуемой дозой при применении по требованию является доза 10 мг. Ежедневный приём тадалафила в дозах 2,5 или 5 мг как для лечения эректильной дисфункции, так и доброкачественной гиперплазии предстательной железы, пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени не рекомендуется.

Пациенты с нарушением функции печени

При лечении эректильной дисфункции с применением тадалафила по требованию рекомендуемая доза составляет 10 мг, которая принимается перед предполагаемой сексуальной активностью независимо от приёма пищи.

Имеются ограниченные клинические данные о безопасности применения тадалафила у пациентов с печёночной недостаточностью тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью), поэтому перед назначением данного препарата врачом должна быть проведена тщательная индивидуальная оценка соотношения пользы и риска его применения. Данные о применении пациентами с печёночной недостаточностью тадалафила в дозах более 10 мг отсутствуют.

Ежедневный приём тадалафила как для лечения эректильной дисфункции, так и доброкачественной гиперплазии предстательной железы у пациентов с печёночной недостаточностью не оценивался, поэтому при назначении данного препарата врачом должна быть проведена тщательная индивидуальная оценка соотношения пользы и риска его применения.

Сахарный диабет

У пациентов с сахарным диабетом подбор дозы препарата не требуется.

Дети

Применение препарата Тадалафил-Тева у детей и подростков в возрасте до 18 лет противопоказано. Эффективность и безопасность применения тадалафила у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены.

Способ применения

Внутрь, запивая небольшим количеством воды, достаточным для проглатывания таблетки.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к тадалафилу и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Приём препаратов, содержащих любые органические нитраты. В клинических исследованиях было показано, что тадалафил усиливает гипотензивное действие

нитратов. Считается, что это связано с комбинированным воздействием нитратов и тадалафила на метаболический путь оксида азота/цГМФ.

- 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 или 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 (АД менее 90/50 мм рт.ст.), неконтролируемая артериальная гипертензия, ишемический инсульт в течение последних 6 месяцев.
- Потеря зрения на один глаз вследствие развития неартериитной передней ишемической оптической нейропатии (НАПИОН) (вне зависимости от связи с предшествующим приёмом ингибиторов ФДЭ-5).
- Одновременное применение с доксазозином, с другими ингибиторами ФДЭ-5, с 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 тяжёлой степени (клиренс креатинина менее 30 мл/мин).
- Дефицит лактазы, редкая наследственная непереносимость галактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- У пациентов с печёночной недостаточностью тяжёлой 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 применении 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. В исследованиях лекарственного взаимодействия с альфузозином или тамсулозином, проведенных с участием ограниченного количества здоровых добровольцев, таких эффектов зарегистрировано не было.

Перед началом терапии тадалафилом необходимо собрать медицинский анамнез и провести медицинский осмотр для диагностики эректильной дисфункции или доброкачественной гиперплазии предстательной железы и определения возможных причин их 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.

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

Диагностика эректильной дисфункции должна включать в себя выявление основной потенциальной 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 нежелательные реакции, имели в анамнезе сердечно-сосудистые факторы риска. Тем не менее невозможно окончательно определить, связаны ли эти нежелательные реакции непосредственно с факторами риска, приёмом тадалафила, сексуальной активностью или комбинацией тех или иных факторов.

У пациентов, получающих сопутствующую антигипертензивную терапию, тадалафил может вызывать снижение артериального давления. Перед началом ежедневного приёма

тадалафила следует рассмотреть вопрос о возможной коррекции дозы гипотензивных средств.

У пациентов, которые принимают альфа1-адреноблокаторы, одновременный приём тадалафила в некоторых случаях может привести к симптоматической гипотензии. Принимать тадалафил в сочетании с доксазозином не рекомендуется.

Зрение

При приёме тадалафила и других ингибиторов ФДЭ-5 наблюдались случаи нарушения зрения и развития НАПИОН. Анализ данных наблюдений свидетельствует о повышенном риске развития острой НАПИОН у мужчин с эректильной дисфункцией 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 приём 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 приём тадалафила и оперативно обратиться за медицинской помощью в случае внезапного снижения или потери слуха.

Почечная и печёночная недостаточность

Из-за повышенных значений площади под кривой «концентрация – время» (AUC), ограниченного клинического опыта и отсутствия способности влиять на клиренс путём диализа, приём тадалафила в ежедневном режиме пациентам с почечной недостаточностью тяжёлой степени не рекомендуется.

Имеются ограниченные клинические данные о безопасности однократного приёма тадалафила пациентами с печёночной недостаточностью тяжёлой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью). Ежедневный приём тадалафила как для лечения эректильной дисфункции, так и доброкачественной гиперплазии предстательной железы у пациентов с печёночной недостаточностью не оценивался. Поэтому при назначении препарата Тадалафил-Тева врачом должна быть проведена тщательная индивидуальная оценка соотношения пользы и риска его применения.

Приапизм и анатомическая деформация полового члена

Имеются сообщения о возникновении приапизма при применении ингибиторов ФДЭ-5, включая тадалафил. Пациенты должны быть проинформированы 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 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 серповидно-клеточной анемии, множественной миеломе или лейкемии).

Применение ингибиторов CYP3A4

Следует проявлять осторожность при назначении препарата Тадалафил-Тева пациентам, принимающим CYP3A4 (ритонавир, саквинавир, кетоконазол, итраконазол и эритромицин), поскольку при совместном применении данных препаратов наблюдалось повышение значений AUC тадалафила.

Препарат Тадалафил-Тева и другие препараты для лечения эректильной дисфункции

Безопасность и эффективность комбинации тадалафила с другими ингибиторами ФДЭ-5 и видами лечения эректильной дисфункции не изучались, поэтому применение подобных комбинаций не рекомендуется.

Вспомогательные вещества

Препарат Тадалафил-Тева содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать препарат Тадалафил-Тева.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других препаратов на тадалафил

Ингибиторы цитохрома P450

Тадалафил в основном метаболизируется с участием изофермента 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 %.

Ритонавир (в дозе 200 мг два раза в сутки), ингибитор изоферментов CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6, увеличивает AUC тадалафила (20 мг) в 2 раза без изменения C_{max} . Несмотря на то, что специфические взаимодействия не изучались, можно предположить, что другие ингибиторы ВИЧ-протеазы, как, например, саквинавир, а также ингибиторы изофермента CYP3A4, такие как эритромицин, кларитромицин, итраконазол и грейпфрутовый сок, могут повышать концентрации тадалафила в плазме крови.

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 усиливает гипотензивное действие нитратов. Поэтому применение тадалафила на фоне приёма 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 приёма тадалафила. Таким образом, у пациентов, получающих тадалафил в любой из доз, в случае возникновения медицинской необходимости применения нитратов в угрожающей жизни ситуации, должно пройти как минимум 48 часов после последнего приёма препарата, 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)

Приём доксазозина (4 и 8 мг в сутки) в сочетании с тадалафилом (суточные дозы 5 мг и 20 мг в виде однократной дозы) значительно усиливает антигипертензивный эффект данного альфа₁-адреноблокатора. Этот эффект длится не менее двенадцати 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 (особенного 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 проявлял 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 испытуемых 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 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 артериального давления.

Риоцигуат

В ходе клинических исследований было показано, что риоцигуат усиливает гипотензивное действие ингибиторов ФДЭ-5. Доказательств благоприятного клинического эффекта от применения комбинации в проанализированной популяции пациентов получено не было.

Одновременный приём риоцигуата с ингибиторами ФДЭ-5, включая тадалафил, противопоказан (см. раздел 4.3).

Ингибиторы 5-альфа-редуктазы

Исследований лекарственного взаимодействия тадалафила и ингибиторов 5-альфа-редуктазы не проводилось, при их одновременном приёме 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. 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 приёме внутрь тербуталина, однако клинические последствия не установлены.

Алкоголь

Тадалафил (10 мг или 20 мг) не влиял на концентрацию алкоголя (средняя максимальная концентрация в крови 0,08 %) при совместном приёме, равно как и алкоголь не влиял на концентрацию тадалафила через 3 часа после совместного применения. Алкоголь принимали таким образом, чтобы максимизировать скорость его всасывания (утром натощак с воздержанием от приёма 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 приёме тадалафила в сочетании с более низкими дозами алкоголя (0,6 г/кг) снижение артериального давления 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, 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 мг и 20 мг) не оказывает клинически значимого влияния на AUC S-варфарина или R-варфарина. Тадалафил не влияет на действие варфарина в отношении протромбинового времени.

Аспирин

Тадалафил (10 мг и 20 мг) не потенцирует увеличение длительности кровотечения, вызванного приёмом ацетилсалициловой кислоты.

Гипогликемические препараты

Исследований взаимодействия с гипогликемическими препаратами не проводилось.

Препарат Тадалафил-Тева с пищей, напитками и алкоголем

Грейпфрутовый сок может влиять на эффективность препарата Тадалафил-Тева, поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при его употреблении.

Прием алкогольных напитков влияет на способность к эрекции.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Препарат Тадалафил-Тева не предназначен для применения у женщин.

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

Тадалафил 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 управлении транспортными средствами и механизмами, занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями у пациентов с эректильной дисфункцией и ДГПЖ являются: головная боль, диспепсия, а также боль в спине и миалгия, частота которых увеличивалась с увеличением дозы тадалафила.

Нежелательные реакции были обычно слабо или умеренно выражены и носили преходящий характер. Большинство случаев головной боли, зарегистрированных при ежедневном приёме тадалафила, имели место в течение первых 10-30 дней от начала лечения.

Резюме нежелательных реакций

Возможные нежелательные реакции, которые были зарегистрированы во время клинических исследований и при пострегистрационном применении тадалафила по требованию или ежедневно для лечения эректильной дисфункции, и с ежедневным применением – для лечения ДГПЖ, распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): 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 ($< 1/10000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Табличное резюме нежелательных реакций

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы			реакции гиперчувствительности	ангионевротический отек ²		
Нарушения со стороны нервной системы		головная боль	головокружение	инсульт ¹ (в том числе острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу), обморок, транзиторные ишемические атаки ¹ , мигрень ² , судороги ² , транзиторная амнезия		
Нарушения со стороны органа зрения			нечёткость зрительного восприятия, болевые ощущения в глазном яблоке	нарушение полей зрения, припухлость век, конъюнктивальная гиперемия, НАПИОН ² , окклюзия сосудов сетчатки глаза ²		
Нарушения со стороны органа			звон в ушах	внезапная потеря слуха		

слуха и лабиринта						
Нарушения со стороны сердца ¹			тахикардия, ощущение сердцебиения	инфаркт миокарда, желудочковые нарушения ритма ² , нестабильная стенокардия ²		
Нарушения со стороны сосудов		«приливы» крови к лицу	снижение артериального давления ³ , повышение артериального давления			
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		заложенность носа	одышка, носовое кровотечение			
Желудочно-кишечные нарушения		диспепсия	боль в животе, гастроэзофагеальный рефлюкс, рвота, тошнота			
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			кожная сыпь	крапивница, синдром Стивенса-Джонсона ² , эксфолиативный дерматит ² , гипергидроз (повышенная потливость)		
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		боль в спине, миалгия, боль в конечностях				
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			гематурия			
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных			длительная эрекция	приапизм, гематоспермия, кровотечение из полового члена		

желез						
Общие нарушения и реакции в месте введения			боль в груди ¹ , периферический отёк, усталость	отёк лица ² , внезапная сердечная смерть ^{1,2}		

¹ Наблюдались у пациентов, ранее имеющих сердечно-сосудистые факторы риска (см. раздел 4.4.).

Однако невозможно точно определить связаны ли данные нежелательные реакции непосредственно с вышеупомянутыми факторами риска, с тадалафилом, с сексуальным возбуждением или с комбинацией этих или других факторов.

² Нежелательные реакции, выявленные при пострегистрационном применении, не наблюдавшиеся в ходе клинических плацебо-контролируемых исследований.

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Среди пациентов, получавших тадалафил один 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 либо ДГПЖ, ограничены. В клинических исследованиях с применением тадалафила по требованию для лечения эректильной дисфункции, 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 национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550 99 03

Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

При однократном назначении здоровым добровольцам тадалафила в дозе до 500 мг и пациентам с эректильной дисфункцией – многократно до 100 мг/сут, нежелательные реакции были такие же, что и при использовании 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

Эректильная дисфункция

Тадалафил является обратимым селективным ингибитором специфической к циклическому гуанозинмонофосфату (цГМФ) фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5). 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 при лечении эректильной дисфункции в отсутствие сексуального возбуждения.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (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. В результате гладкая мускулатура сосудов расслабляется, что приводит к увеличению перфузии крови и, как следствие, к снижению выраженности симптомов ДГПЖ. Ингибирование афферентной активности нервов мочевого пузыря и расслабление гладкой

мускулатуры предстательной железы и мочевого пузыря могут 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, лёгких и мозжечке. Действие тадалафила более выражено в отношении ФДЭ-5, чем в отношении других фосфодиэстераз. Тадалафил более чем в 10 000 раз активнее блокирует ФДЭ-5, чем ФДЭ-1, ФДЭ-2, ФДЭ-3 и ФДЭ-4 ферменты, которые обнаруживаются в сердце, головном мозге, кровеносных сосудах, печени и в других органах. Избирательность тадалафила в отношении ФДЭ-5 по сравнению с ФДЭ-3 имеет важное значение, поскольку ФДЭ-3 является ферментом, регулирующим сократительную способность сердечной мышцы. Кроме того, тадалафил примерно в 700 раз активнее блокирует ФДЭ-5, чем фермент ФДЭ-6, который обнаруживается в сетчатке глаза и отвечает за фотопередачу. Тадалафил более чем в 10 000 раз активнее блокирует ФДЭ-5, чем ферменты ФДЭ-7 - ФДЭ-10.

Клиническая эффективность и безопасность

Тадалафил у здоровых добровольцев не вызывает достоверного изменения систолического и диастолического артериального давления в сравнении с плацебо в положении лёжа (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 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 три 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).

Эректильная дисфункция

Для оценки периода ответа при применении тадалафила по требованию было проведено три клинических исследования. Пациенты принимали препарат в домашних условиях. Тадалафил продемонстрировал статистически значимое улучшение эректильной функции, 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 эректильной дисфункцией, развившейся на фоне повреждения спинного мозга, тадалафил в дозе 10 мг или 20 мг (нестрогая доза, по требованию) значительно улучшал эректильную функцию 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 эректильной дисфункцией различной степени тяжести (легкая, умеренная, тяжелая) и этиологии. В одном из данных исследований участвовали пациенты, у которых эректильная дисфункция развилась на фоне сахарного диабета.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы

Тадалафил оценивали в 4 клинических исследованиях продолжительностью 12 недель, в которых принимали участие пациенты с симптомами ДГПЖ. Во всех 4-х исследованиях через 1 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 эректильной функции, а также уменьшение симптомов ДГПЖ у пациентов с обоими этими состояниями на фоне приема препарата. Сохранение эффекта оценивали в дополнительной части одного из исследований, проводимой по открытой схеме, которая показала, 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 тадалафилом в дозе 5 мг.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приёма внутрь тадалафил быстро всасывается. Средняя максимальная концентрация ($C_{\max}$) в плазме крови достигается в среднем через 2 часа после приёма внутрь. Скорость и степень всасывания тадалафила не зависят от времени приёма пищи, поэтому тадалафил

можно применять вне зависимости от приёма пищи. Время приёма (утром или вечером) не оказывало клинически значимого влияния на скорость и степень всасывания.

Распределение

Средний объём распределения составляет около 63 л, что указывает на то, что тадалафил распределяется в тканях организма. В терапевтических концентрациях 94 % тадалафила в плазме крови связывается с белками. Связывание с белками не изменяется при нарушенной функции почек.

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

Биотрансформация

Тадалафил в основном метаболизируется с участием изофермента CYP3A4 цитохрома P450. Основным циркулирующим метаболитом является метилкатехолглюкуронид. Этот метаболит, по крайней мере, в 13 000 раз менее активен в отношении ФДЭ-5, чем тадалафил. Следовательно, концентрация этого метаболита не является клинически значимой.

Элиминация

У здоровых добровольцев средний клиренс тадалафила при приёме 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/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. Равновесная концентрация в плазме крови достигается в течение 5 дней при приёме тадалафила один раз в сутки.

Фармакокинетика тадалафила у пациентов с нарушением эрекции аналогична фармакокинетике тадалафила у пациентов без нарушения эрекции.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Здоровые добровольцы в возрасте 65 лет и старше имели более низкий клиренс тадалафила при приёме 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.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью легкой (клиренс креатинина [КК] 51-80 мл/мин) и средней степени тяжести (КК – 31-50 мл/мин), а также у пациентов с терминальной

стадией почечной недостаточности, находящиеся 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.

Пациенты с нарушением функции печени

При применении дозы 10 мг экспозиция тадалафила (AUC) у пациентов с печёночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) сравнима с таковой у здоровых добровольцев. В отношении пациентов с печёночной недостаточностью тяжёлой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) клинические данные ограничены. Данные о ежедневном применении тадалафила пациентами с печёночной недостаточностью отсутствуют. Перед назначением тадалафила в ежедневном режиме пациентам с печёночной недостаточностью тяжёлой степени необходимо предварительно провести оценку риска и пользы применения препарата.

Пациенты с сахарным диабетом

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

Ядро таблетки:

Лактозы моногидрат (высушенный распылением)

Натрия лаурилсульфат

Повидон-K12

Кросповидон (тип В)

Натрия стеарилфумарат

Пленочная оболочка (Опадрай II 85F32782 желтый):

Поливиниловый спирт частично гидролизированный

Макрогол-3350

Титана диоксид (E171)

Тальк

Краситель железа оксид желтый (E172)

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Тадалафил-Тева, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 14 таблеток в блистер из ПВХ/АКЛАР/ПВХ//алюминиевой фольги или из ПВХ/ПВДХ//алюминиевой фольги. 1 или 2 блистера вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

Тадалафил-Тева, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 1, 2, 4 или 8 таблеток в блистер из ПВХ/АКЛАР/ПВХ//алюминиевой фольги или из ПВХ/ПВДХ//алюминиевой фольги. 1 блистер вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку, на которую дополнительно могут быть нанесены защитные наклейки.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Израиль

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд.,

124 Двора А-Невиа Ст., Тель-Авив 6944020

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Тева»

115054, Москва, ул. Валовая, 35,

Тел.: +7 (495) 644 22 34,

Факс: +7 (495) 644 22 35

Адрес электронной почты: info@teva.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(005090)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации: 04.04.2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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