

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

Тадалафил Канон, 2,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Тадалафил Канон, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Тадалафил Канон, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тадалафил.

Тадалафил Канон, 2,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 2,5 мг тадалафила.

Тадалафил Канон, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 5 мг тадалафила.

Тадалафил Канон, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 20 мг тадалафила.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки круглые двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета. На поперечном разрезе – почти белого цвета.

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

Препарат Тадалафил Канон показан к применению у взрослых мужчин старше 18 лет при следующих состояниях:

- эректильная дисфункция;
 - симптомы со стороны нижних мочевых путей у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (для дозировки 5 мг);
 - эректильная дисфункция у пациентов с симптомами со стороны нижних мочевых путей на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы (для дозировки 5 мг).
- Обязательным условием эффективности тадалафила при эректильной дисфункции является сексуальная стимуляция.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Применение препарата Тадалафил Канон по показанию эректильная дисфункция (ЭД).

Для пациентов с частой сексуальной активностью (2 раза в неделю и более): рекомендованная частота приёма – ежедневно, 1 раз в сутки 5 мг, в одно и то же время, вне зависимости от времени приема пищи. Доза тадалафила может быть снижена до 2,5 мг 1 раз в сутки в зависимости от индивидуальной чувствительности пациента. Так как на таблетке препарата Тадалафил Канон в дозировке 5 мг отсутствует риска и невозможно разделить ее пополам, при необходимости снижения дозы тадалафила до 2,5 мг следует применять препараты тадалафила в соответствующей дозировке.

Целесообразность ежедневного применения препарата должна периодически пересматриваться.

Для пациентов с нечастой сексуальной активностью (реже 2-х раз в неделю): рекомендуемая доза препарата Тадалафил Канон 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.

Применение препарата Тадалафил Канон по показанию доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) или ЭД/ДГПЖ.

Рекомендуемая доза составляет 5 мг, которые принимаются примерно в одно и то же время каждый день независимо от приема пищи. Для взрослых мужчин, проходящих лечение как ДГПЖ, так и ЭД, рекомендуемая доза также составляет 5 мг, которые принимаются 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 и средней степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени максимальной рекомендуемой дозой при применении по требованию является доза 10 мг.

Ежедневный прием тадалафила в дозе 5 мг как для лечения эректильной дисфункции, так и доброкачественной гиперплазии предстательной железы, пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени противопоказано.

Пациенты с нарушением функции печени

При лечении эректильной дисфункции с применением препарата Тадалафил Канон по требованию рекомендуемая доза составляет 10 мг, которые принимаются перед предполагаемой сексуальной активностью независимо от приема пищи.

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

Ежедневный прием тадалафила как для лечения ЭД, так и ДГПЖ у пациентов с печеночной недостаточностью не оценивался; поэтому, при назначении данного препарата врачу необходимо провести тщательную индивидуальную оценку соотношения пользы и риска его применения.

Пациенты с сахарным диабетом

У пациентов с сахарным диабетом подбор дозы препарата не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Препарат Тадалафил Канон противопоказан для применения у детей и подростков в возрасте до 18 лет.

Способ применения

Внутрь.

1 раз в сутки, независимо от приема пищи. Таблетки проглатывать целиком, запивая водой. Для проявления эффекта, необходима сексуальная стимуляция.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к тадалафилу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- В случае приема 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 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 (артериальное давление (АД) < 90/50 мм рт. ст.),

неконтролируемая артериальная гипертензия, ишемический инсульт в течение последних 6 месяцев;

- Потеря зрения вследствие неартериальной передней ишемической нейропатии зрительного нерва (вне зависимости от связи с предшествующим приёмом ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ-5);
- Одновременное применение с доксазозином, с другими ингибиторами ФДЭ-5 (см. раздел 4.5.); с другими вариантами терапии эректильной дисфункции; со стимуляторами гуанилатциклазы, такими как риоцигуат;
- Применение у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (КК <30 мл/мин);
- Возраст до 18 лет;
- Дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (см. раздел 4.4.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью) в связи с недостаточностью данных;
- У пациентов с предрасположенностью к приапизму (при серповидноклеточной анемии, множественной миеломе или лейкомии) или пациенты с анатомической деформацией полового члена (угловое искривление, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони);
- У пациентов, одновременно принимающих ингибиторы изофермента CYP3A4 (ритонавир, саквинавир, кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, эритромицин, грейпфрутовый сок), гипотензивные средства, ингибиторы 5-альфа редуктазы (например, финастерид или дутастерид);
- У пациентов, принимающих альфа₁-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.

Особые указания

Сердечно-сосудистая система

Серьезные сердечно-сосудистые осложнения, включая инфаркт миокарда, внезапную необратимую остановку сердца, нестабильную стенокардию, желудочковую аритмию, инсульт, преходящие нарушения мозгового кровообращения, боли в груди, сердцебиение и тахикардию, были зарегистрированы в рамках пострегистрационного наблюдения и/или в ходе клинических испытаний. Большинство пациентов, у которых были зарегистрированы

эти осложнения, относились к группе риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Тем не менее, не представляется возможным установить с высокой степенью достоверности, были ли эти события непосредственно связаны с рисками, сопутствующими сердечно-сосудистым заболеваниям, с приемом препарата Тадалафил Канон, с сексуальной активностью, либо комбинацией этих или других факторов.

Тадалафил обладает системным сосудорасширяющим действием, в результате чего может приводить к временному снижению артериального давления. При назначении препарата необходимо тщательно оценить состояние пациента. При наличии выраженной обструкции выходного тракта левого желудочка, признаков гиповолемии, нейрогенной артериальной гипотензии, возможно развитие нежелательных реакций, опосредованных вазодилатацией. У некоторых пациентов, принимающих альфа₁-адреноблокаторы, назначение тадалафила может приводить к симптоматической гипотензии. Поэтому сочетание тадалафила и доксазозина не рекомендуется.

Нарушение зрения

При приеме тадалафила и других ингибиторов ФДЭ-5 наблюдались случаи нарушения зрения и развития неартериальной передней ишемической оптической невропатии (НАПИОН). Анализ данных наблюдений свидетельствует о повышенном риске развития острой НАПИОН у мужчин с эректильной дисфункцией после приема тадалафила или других ингибиторов ФДЭ-5. Поскольку это касается всех пациентов, получающих тадалафил, их следует проинформировать, что в случае внезапного нарушения зрения они должны прекратить прием препарата Тадалафил Канон и немедленно обратиться к врачу. Поскольку пациенты с наследственными дегенеративными нарушениями сетчатки, включая пигментный ретинит, не были включены в клинические исследования, прием тадалафила у этой группы пациентов не рекомендуется.

Снижение или внезапная потеря слуха

Были зарегистрированы случаи внезапной потери слуха после приема тадалафила. Хотя в некоторых из них присутствовали и другие факторы риска (такие как возраст, сахарный диабет, артериальная гипертензия, случаи потери слуха в анамнезе и сопутствующие заболевания соединительной ткани). Следует информировать пациентов, что в случае внезапного снижения или потери слуха необходимо немедленно обратиться за медицинской помощью.

Почечная недостаточность

Из-за повышенной экспозиции тадалафила (площади под кривые концентрации лекарственного препарата в плазме крови в течение всего времени наблюдения (AUC)), ограниченного клинического опыта и отсутствия возможности влиять на клиренс при

диализе тадалафил не рекомендуется применять пациентам с тяжелой почечной недостаточностью.

Печеночная недостаточность

Данные о применении тадалафила у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью) отсутствуют, поэтому при назначении препарата Тадалафил Канон врачом должна быть проведена тщательная индивидуальная оценка соотношения пользы и риска его применения.

Приапизм и анатомическая деформация полового члена

Имеются клинические данные о приапизме у мужчин, получавших ингибиторы ФДЭ-5. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости немедленного обращения за медицинской помощью в случае возникновения эрекции, продолжающейся 4 часа и более. Несвоевременное лечение приапизма может привести к повреждению тканей полового члена и стойкой потере потенции.

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 с индукторами или ингибиторами CYP3A4

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата Тадалафил Канон пациентам, принимающим сильнодействующие ингибиторы CYP3A4 (ритонавир, саквинавир, кетоконазол, итраконазол и эритромицин), поскольку при одновременном приеме этих лекарственных средств отмечалась повышенная концентрация тадалафила в плазме крови (см. раздел 4.5.).

Лечение эректильной дисфункции

Безопасность и эффективность комбинаций тадалафила и других ингибиторов ФДЭ-5 или других средств для лечения эректильной дисфункции не изучались. Поэтому применение подобных комбинаций не рекомендуется.

Перед началом приема препарата Тадалафил Канон

Прежде чем принять решение о назначении тадалафила, необходимо собрать медицинский анамнез и провести медицинский осмотр для диагностики причин эректильной дисфункции или доброкачественной гиперплазии предстательной железы и определения возможных причин их развития.

Перед началом любого лечения эректильной дисфункции врач должен учитывать состояние сердечно-сосудистой системы пациента, 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 антигипертензивное действие нитратов.

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

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

Вспомогательные вещества

Препарат содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать Тадалафил Канон.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования лекарственного взаимодействия проводили с тадалафилом 10 мг 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 лекарственных средств 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 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, 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 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 мг, 10 мг и 20 мг) усиливает гипотензивное действие нитратов. Поэтому применение препарата Тадалафил Канон 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 тадалафил в любой из доз (от 5 мг до 20 мг), в случае возникновения медицинской необходимости применения нитратов в угрожающей жизни ситуации, должно пройти как минимум 48 часов после последнего приема препарата Тадалафил Канон, 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)

Введение доксазозина (4 мг 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 альфа-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 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 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 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 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 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 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 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 лекарственные препараты

Исследований взаимодействия с гипогликемическими лекарственными препаратами не проводилось.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Препарат Тадалафил Канон не предназначен для применения у женщин.

Однако имеются ограниченные данные по применению тадалафила у беременных женщин. Исследования на животных не показали прямого или косвенного воздействия тадалафила на течение беременности, эмбриофетальное развитие, роды или послеродовой период. В качестве превентивной меры рекомендуется избегать применения тадалафила во время беременности.

Лактация

Фармакодинамические/токсикологические исследования на животных показали экскрецию тадалафила с грудным молоком. В связи с этим нельзя исключать риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Тадалафил не следует применять во время грудного вскармливания.

Фертильность

Назначение тадалафила собакам вызывало снижение фертильности. Два последующих клинических исследования показали, что подобный эффект не характерен для людей, хотя у некоторых мужчин отмечалось снижение концентрации сперматозоидов.

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

Препарат Тадалафил Канон 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 часто регистрируемыми нежелательными реакциями у пациентов, принимающих тадалафил для лечения эректильной дисфункции или доброкачественной гиперплазии предстательной железы, были 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.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице 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.

Представленные ниже данные по нежелательным реакциям классифицированы по системно-органным классам (СОК) и частоте возникновения. Частота возникновения побочных эффектов определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$) и частота неизвестна (не может быть оценена по имеющимся данным).

Часто	Нечасто	Редко
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>		
	Реакции гиперчувствительности.	Отек Квинке ² .
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>		
Головная боль.	Головокружение.	Инсульт ¹ (включая геморрагический), обморок, транзиторная ишемическая атака ¹ , мигрень ² , эпилептический приступ ² , транзиторная амнезия.
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>		
	Нечеткость зрительного восприятия, болевые ощущения в глазном яблоке.	Сужение поля зрения, отек век, гиперемия конъюнктивы, передняя ишемическая оптическая нейропатия, не связанная с артериитом ² , окклюзия сосудов сетчатки ² .
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>		
	Звон в ушах.	Внезапная потеря слуха.
<i>Нарушения со стороны сердца¹</i>		
	Ощущение сердцебиения, тахикардия.	Инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия ² , желудочковая аритмия ² .

Нарушения со стороны (сосудов)		
«Приливы» к коже лица.	Артериальная гипотензия ³ , артериальная гипертензия.	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		
Заложенность носа.	Одышка, носовое кровотечение.	
Желудочно-кишечные нарушения		
Диспепсия.	Боль в животе, рвота, тошнота, гастро-эзофагиальный рефлюкс.	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		
	Сыпь.	Крапивница, синдром Стивенса-Джонсона ² , эксфолиативный дерматит ² , гипергидроз (повышенное потоотделение).
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		
Боли в спине, миалгия, боль в конечностях.		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		
	Гематурия.	
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез		
	Длительная эрекция.	Приапизм, кровотечение из полового члена, гематоспермия.
Общие нарушения и реакции в месте введения		
	Боль в груди ¹ , периферический отек, усталость.	Отек лица ² , внезапная остановка сердца ^{1,2} .

- (1) У большинства пациентов в анамнезе были сердечно-сосудистые факторы риска (см. раздел 4.4). Однако невозможно точно определить связаны ли эти явления непосредственно с этими факторами риска, с тадалафилом, с сексуальным возбуждением, или с комбинацией этих или других факторов.
- (2) Реакции, отмечаемые в ходе пострегистрационного наблюдения, и не отмеченные в плацебо-контролируемых клинических исследованиях.
- (3) Чаще всего отмечаются, когда тадалафил назначают пациентам, которые уже принимают антигипертензивные лекарственные средства.

Описание отдельных нежелательных реакций

Несколько более высокая частота обнаружения изменений на ЭКГ, в первую очередь синусовая брадикардия, отмечается у пациентов, получавших тадалафил один раз в сутки по сравнению с плацебо. Большинство из этих аномалий ЭКГ не были связаны с нежелательными реакциями.

Прочие особые популяции

Данные клинических исследований о пациентах старше 65 лет, получающих тадалафил для лечения эректильной дисфункции или доброкачественной гиперплазии предстательной железы, ограничены. В клинических исследованиях, в которых пациенты принимали тадалафил в режиме «по требованию» для лечения эректильной дисфункции среди пациентов в возрасте старше 65 лет чаще регистрировались случаи диареи. В клинических

исследованиях с ежедневным приемом 5 мг тадалафила для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы, головокружение и диарея отмечались с большей частотой у пациентов старше 75 лет.

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)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Телефон: 8 (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 мощным, селективным ингибитором ФДЭ-5, фермента, ответственного за деградацию циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Когда сексуальное возбуждение вызывает местное высвобождение оксида азота, ингибирование ФДЭ-5 тадалафилом ведет к повышению концентрации цГМФ в пещеристом теле полового члена.

Это приводит к расслаблению гладкой мускулатуры и притоку крови к тканям полового члена, что вызывает эрекцию. Тадалафил не оказывает эффекта в отсутствии сексуального возбуждения.

В гладкой мускулатуре предстательной железы, мочевого пузыря и сосудов, которые их кровоснабжают, ингибирование ФДЭ-5 оказывает аналогичное влияние на концентрацию цГМФ, как и в пещеристом теле полового члена. В результате гладкая мускулатура сосудов расслабляется, что приводит к увеличению перфузии крови и, как следствие, к снижению выраженности симптомов доброкачественной гиперплазии предстательной железы. 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, легких и мозжечке. Среди всех фосфодиэстераз, наиболее выраженное влияние тадалафила оказывает на ФДЭ-5. Влияние тадалафила на ФДЭ-5 более чем в 10 000 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 улучшает эрекцию и повышает возможность проведения успешного полового акта.

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.

Тадалафил не вызывает изменений распознавания цветов (голубой/зелёный), что объясняется низким сродством его к ФДЭ-6. Кроме того, не наблюдается влияния тадалафила на остроту зрения, электроретинограмму, внутриглазное давление и размер зрачка.

С целью оценки влияния ежедневного приема тадалафила на сперматогенез было проведено несколько исследований. Ни в одном из исследований не наблюдалось нежелательного влияния на морфологию сперматозоидов и их подвижность. В одном из исследований было выявлено снижение средней концентрации сперматозоидов по сравнению с плацебо. Снижение концентрации сперматозоидов было связано с более высокой частотой эякуляции. Кроме того, не наблюдалось нежелательного влияния на среднюю концентрацию половых гормонов, тестостерона, лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона при приеме тадалафила по сравнению с плацебо.

Эффективность и безопасность тадалафила (в дозах 2,5 мг, 5,0 мг) изучалась в ходе клинических исследований. Было отмечено улучшение эрекции у пациентов с эректильной дисфункцией всех степеней тяжести при приеме тадалафила один раз в сутки. В исследованиях первичной эффективности применения 5 мг тадалафила 62 % и 69 % попыток полового акта были успешными по сравнению с 34 % и 39 % пациентов, принимавших плацебо. Прием 5 мг тадалафила значительно улучшал эректильную функцию в течение 24 часов между дозами.

Механизм действия у пациентов с доброкачественной гиперплазией 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. 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь тадалафил быстро всасывается. Средняя максимальная концентрация ($C_{\max}$) в плазме крови достигается в среднем через 2 часа после приема внутрь. Абсолютная биодоступность тадалафила после перорального приема не была определена. Скорость и степень всасывания тадалафила не зависят от времени приема 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 объем распределения в равновесной концентрации составляет приблизительно 63 л, что указывает на то, что тадалафил распределяется в тканях организма. В терапевтических

концентрациях 94 % тадалафила в плазме связывается с белками. Связывание белков не зависит от нарушения функции почек.

Менее 0,0005 % введенной дозы обнаруживается в сперме здоровых людей.

Биотрансформация

Тадалафил в основном метаболизируется изоферментом 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

Средний клиренс тадалафила при приеме внутрь составляет 2,5 л/ч в равновесном состоянии, а средний конечный период полувыведения составляет 17,5 часов у здоровых добровольцев. Тадалафил выводится преимущественно в виде неактивных метаболитов, главным образом с калом (приблизительно 61 % дозы) и в меньшей степени с мочой (приблизительно 36 % дозы).

Линейность (нелинейность)

Фармакокинетика тадалафила у здоровых добровольцев линейна в отношении времени и дозы. В диапазоне доз 2,5 до 20 мг площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) увеличивается пропорционально дозе. При приеме препарата один 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.

Почечная недостаточность

В клинических фармакологических исследованиях с однократным приемом тадалафила (5–20 мг) у пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (КК 51–80 мл/мин) и умеренной степени тяжести (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.

Печёночная недостаточность

При применении дозы 10 мг экспозиция тадалафила (AUC) 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 тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью) клинические данные ограничены.

Данные о ежедневном применении тадалафила пациентами с печеночной недостаточностью отсутствуют. При назначении тадалафила в ежедневном режиме пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью необходимо предварительно провести оценку риска и пользы применения препарата.

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. Выявленное различие не является клинически значимым и не требует подбора дозы.

Сахарный диабет

У пациентов с сахарным диабетом на фоне применения тадалафила AUC была меньше, примерно на 19 %, по сравнению со здоровыми добровольцами. Выявленное различие не требует подбора дозы.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

Гипролоза низкозамещенная (гидроксипропилцеллюлоза)

Кремния диоксид коллоидный

Кроскармеллоза натрия

Лактозы моногидрат

Магния стеарат

Натрия лаурилсульфат

Целлюлоза микрокристаллическая

Пленочная оболочка таблетки:

Опадрай II 85F32410 желтый, в том числе:

Поливиниловый спирт

Макрогол (полиэтиленгликоль)

Тальк

Титана диоксид

Краситель железа оксид желтый

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С во вторичной упаковке (пачке картонной).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Тадалафил Канон, 2,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 7 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 2, 4 контурных ячейковых упаковки по 7 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Тадалафил Канон, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 7 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 1, 2, 4 контурных ячейковых упаковки по 7 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Тадалафил Канон, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

По 1, 2, 8 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 1, 2 контурных ячейковых упаковки по 1 таблетке или по 1, 2, 4 контурных ячейковых упаковки по 2 таблетки, или по 1 контурной ячейковой упаковке по 8 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: +7 (495) 797-99-54

Электронный адрес: safety@canonpharma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ЗАО «Канонфарма продакшн»

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105

Тел.: +7 (495) 797-99-54

+7 (800) 700-59-99 (бесплатная горячая линия 24 часа)

Электронная почта: safety@canonpharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(005825)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации: 18 июня 2024.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Тадалафил Канон доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» [«https://eec.eaeunion.org»](https://eec.eaeunion.org).