

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

Тадалеар, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тадалафил.

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

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

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

Препарат Тадалеар показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

Лечение легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) II и III функционального класса (по классификации ВОЗ), для повышения толерантности к физическим нагрузкам.

Эффективность тадалафила была показана при идиопатической ЛАГ и при ЛАГ, связанной с заболеваниями соединительной ткани.

Препарат Тадалеар показан к применению у детей и подростков в возрасте от 2 до 18 лет. Лечение легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) II и III функционального класса (по классификации ВОЗ).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение должен назначать и контролировать врач, имеющий опыт лечения ЛАГ.

Режим дозирования*Взрослые*

Рекомендуемая доза составляет 40 мг (2 таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 20 мг) 1 раз в сутки.

Пропущенная доза

Если препарат Тадалеар принимается с опозданием, но все же в течение того же дня, дозу следует принять без изменений последующих запланированных доз. Пациентам не следует принимать двойную дозу, если они пропустили прием.

Пациенты не должны принимать дополнительную дозу в случае рвоты.

Особые группы пациентов*Пациенты пожилого возраста*

Коррекция дозы у пациентов пожилого возраста не требуется.

*Пациенты с нарушением функции почек**Взрослые, дети и подростки в возрасте от 2 лет и с весом более 40 кг*

У пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести рекомендуется начальная доза 20 мг 1 раз в сутки. Доза может быть увеличена до 40 мг один раз в сутки в зависимости от индивидуальной эффективности и переносимости. У

пациентов с тяжелой почечной недостаточностью применение тадалафила не рекомендуется (см. разделы 4.4 и 5.2).

Дети и подростки в возрасте от 2 до 18 лет и весом менее 40 кг

У пациентов с массой тела < 40 кг и нарушением функции почек легкой и средней степени рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг 1 раз в сутки. Доза может быть увеличена до 20 мг один раз в сутки в зависимости от эффективности и индивидуальной переносимости препарата. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью применение тадалафила не рекомендуется (см. разделы 4.4 и 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Взрослые, подростки и дети в возрасте от 2 лет и с весом более 40 кг

Из-за ограниченного клинического опыта у пациентов с нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести (классы А и В по классификации Чайлд – Пью) можно рассмотреть возможность применения, начиная с дозы 20 мг 1 раз в сутки.

Дети и подростки в возрасте от 2 до 18 лет и весом менее 40 кг

У пациентов с массой тела < 40 кг и нарушением функции печени легкой и средней степени тяжести можно рассмотреть начальную дозу 10 мг 1 раз в сутки.

При назначении тадалафила пациентам любого возраста врач должен провести тщательную оценку соотношения «польза – риск». Применение тадалафила у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд – Пью) не изучалось, поэтому назначение тадалафила не рекомендуется (см. разделы 4.4 и 5.2).

Дети

Дети и подростки в возрасте от 2 до 18 лет

Рекомендуемые однократные суточные дозы для детей в зависимости от возраста и веса показаны ниже.

Возраст и масса тела	Рекомендуемая суточная доза и схема приема
Возраст $\geq$ 2 лет Масса тела $\geq$ 40 кг	40 мг (2 таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 20 мг) 1 раз в сутки
Возраст $\geq$ 2 лет Масса тела < 40 кг	20 мг (1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, по 20 мг) 1 раз в сутки

Безопасность и эффективность применения препарата Тадалеар у детей в возрасте до 2 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, следует проглатывать целиком, запивая водой, независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к тадалафилу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Острый инфаркт миокарда в течение последних 90 дней.
- Тяжелая артериальная гипотензия (< 90/50 мм рт. ст.).
- Совместное применение тадалафила и лекарственных форм нитратов противопоказано. В клинических исследованиях было установлено, что тадалафил усиливает антигипертензивное действие органических нитратов (см. раздел 4.5). Предполагается, что это происходит в результате комбинированного воздействия нитратов и тадалафила на метаболический путь оксида азота/цГМФ.
- Сопутствующее применение ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ-5), включая тадалафил, со стимуляторами гуанилатциклазы, такими как риоцигуат,

противопоказано, поскольку может вызывать симптоматическую гипотензию (см. раздел 4.5).

- Потеря зрения на один глаз вследствие неартериальной передней ишемической оптической нейропатии вне зависимости от связи с предшествующим приемом ингибиторов ФДЭ-5 (см. раздел 4.4).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Сердечно-сосудистая система

В клинические исследования терапии ЛАГ не включались следующие группы пациентов:

- пациенты с клинически значимым поражением аорты и митрального клапана;
- пациенты с перикардальной констрикцией;
- пациенты с рестриктивной или застойной кардиомиопатией;
- пациенты со значительной дисфункцией левого желудочка;
- пациенты с угрожающими жизни аритмиями;
- пациенты с симптоматической ишемической болезнью сердца;
- пациенты с неконтролируемой артериальной гипертензией.

Поскольку отсутствуют клинические данные по безопасности, применение тадалафила у этих групп пациентов не рекомендуется.

Легочные вазодилататоры могут значительно ухудшить сердечно-сосудистый статус пациентов с легочной вено-окклюзионной болезнью (ЛВОБ). Поскольку отсутствуют клинические данные о применении тадалафила у пациентов с вено-окклюзионной болезнью, прием тадалафила таким пациентам не показан. Если при приеме тадалафила развиваются признаки отека легких, следует учитывать вероятность ассоциированной ЛВОБ.

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 (см. раздел 4.5). Поэтому сочетание тадалафила и доксазозина не рекомендуется.

Зрение

Были сообщения о зрительных нарушениях, включая центральную серозную хориоретинопатию (ЦСХРП), и случаях неартериальной передней ишемической оптической невропатии (НАПИОН), связанных с приемом тадалафила и других ингибиторов ФДЭ-5. Большинство случаев ЦСХРП проходили спонтанно после прекращения приема тадалафила. Анализ данных наблюдений свидетельствует о повышенном риске острой НАПИОН у мужчин с эректильной дисфункцией после применения тадалафила или других ингибиторов ФДЭ-5. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости немедленного прекращения приема тадалафила и необходимости немедленного обращения за медицинской помощью в случае внезапного ухудшения зрения (см. раздел 4.3). 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, диабет, гипертония, предшествующая потеря слуха в анамнезе и сопутствующие заболевания

соединительной ткани), пациенты должны быть проинформированы о необходимости немедленного прекращения приема тадалафила и немедленного обращения за медицинской помощью в случае внезапного снижения или потери слуха.

Почечная и печеночная недостаточность

Из-за повышенной экспозиции (площади под кривой «концентрация – время» (AUC)) тадалафила, ограниченного клинического опыта и отсутствия возможности влиять на клиренс при диализе, тадалафил не рекомендуется применять пациентам с тяжелой почечной недостаточностью.

Данные о применении тадалафила у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс C по классификации Чайлд – Пью) отсутствуют, поэтому прием тадалафила не рекомендуется.

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 ведет к повреждению тканей полового члена, в результате чего может наступить необратимая импотенция.

Тадалафил следует применять с осторожностью у пациентов с анатомической деформацией полового члена (угловое искривление, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони) или у пациентов с предрасположенностью к приапизму (при серповидно-клеточной анемии, множественной миеломе или лейкомии).

Применение с индукторами или ингибиторами CYP3A4

Назначение тадалафила не рекомендуется пациентам, постоянно принимающим мощные индукторы CYP3A4, такие как рифампицин (см. раздел 4.5).

Для пациентов, принимающих одновременно мощные ингибиторы CYP3A4, такие как кетоконазол или ритонавир, применение тадалафила не рекомендуется (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. Пациентов следует информировать, что прием тадалафила в сочетании с этими препаратами нежелателен.

Простациклин и его аналоги

Эффективность и безопасность применения тадалафила совместно с простациклином или его аналогами не изучались в контролируемых клинических исследованиях. Поэтому рекомендуется соблюдать осторожность в случае совместного применения тадалафила с данными препаратами.

Бозентан

Эффективность тадалафила у пациентов, получающих терапию бозентаном, окончательно не доказана (см. разделы 4.5 и 5.1).

Вспомогательные вещества

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других лекарственных средств на тадалафил

Ингибиторы цитохрома P450

Азольные противогрибковые препараты (например, кетоконазол)

Кетоконазол (200 мг ежедневно) увеличивал экспозицию (AUC) тадалафила (однократная доза 10 мг) в 2 раза и максимальную концентрацию ($C_{\max}$) на 15 %, относительно значений AUC и $C_{\max}$ тадалафила, принятого без сопутствующей терапии. Кетоконазол (400 мг ежедневно) увеличивал AUC тадалафила (20 мг) в 4 раза, а показатель $C_{\max}$ на 22 %.

Ингибиторы протеаз (например, ритонавир)

Ритонавир (200 мг 2 раза в день), ингибитор CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6, увеличивал AUC тадалафила (однократный прием 20 мг) в 2 раза без изменения значений $C_{\max}$. Прием ритонавира в дозировке 500 мг или 600 мг два раза в сутки увеличивал AUC тадалафила (20 мг) на 32 %, при этом снижая среднее значение $C_{\max}$ на 30 %.

Индукторы цитохрома P450

Антагонисты рецептора эндотелина-1 (например, бозентан)

Бозентан (125 мг 2 раза в день), субстрат CYP2C9 и CYP3A4 и умеренный индуктор CYP3A4, CYP2C9 и, возможно, CYP2C19, на фоне многократного совместного применения с тадалафилом (40 мг 1 раз в день) снижал его системную экспозицию на 42 %, а показатель $C_{\max}$ на 27 %. Эффективность тадалафила на фоне продолжающейся терапии бозентаном не доказана. При этом применение тадалафила не влияет на AUC и $C_{\max}$ бозентана или его метаболитов.

Безопасность и эффективность комбинаций тадалафила и других антагонистов рецепторов эндотелина-1 не изучались.

Антимикробные средства (например, рифампицин)

Индуктор CYP3A4, рифампицин (600 мг ежедневно), снижал AUC тадалафила (10 мг) на 88 % и $C_{\max}$ на 46 %.

Влияние тадалафила на другие лекарственные средства

Нитраты

В клинических исследованиях было показано, что тадалафил (5, 10 и 20 мг) усиливает антигипертензивное действие нитратов. Гипотензивный эффект продолжается более 24 часов, по прошествии 48 часов перестает определяться. В связи с этим назначение тадалафила пациентам, которые используют любые лекарственные формы нитратов, противопоказано (см. раздел 4.3).

Антигипертензивные средства (включая блокаторы кальциевых каналов)

Совместное применение доксазозина (4 и 8 мг в сутки) и тадалафила (5 мг в сутки и 20 мг в виде разовой дозы) значительно усиливает гипотензивный эффект этого альфа-блокатора. Антигипертензивное действие длится не менее 12 часов и может проявиться симптомами сниженного давления, включая обморок. Совместное назначение тадалафила с доксазозином не рекомендуется (см. раздел 4.4).

В исследованиях, проведенных на ограниченном числе здоровых добровольцев, при совместном применении тадалафила с альфузозином и тамсулозином стойкого гипотензивного эффекта не наблюдалось.

В клинических исследованиях изучалось потенцирующее воздействие тадалафила (10 и 20 мг) при совместном приеме с различными антигипертензивными средствами. Действие антигипертензивных препаратов оценивалось как при монотерапии, так и в составе комбинированной терапии. У пациентов, принимавших несколько антигипертензивных препаратов, при неконтролируемом течении артериальной гипертензии, отмечалось более значимое снижение артериального давления по сравнению с пациентами с хорошим уровнем контроля. Во втором случае снижение было минимальным и соответствовало показателям здоровых добровольцев. У пациентов, получающих сопутствующие

антигипертензивные препараты, тадалафил в дозе 20 мг может потенцировать снижение артериального давления, которое (за исключением доксазозина – см. выше) в большинстве ситуаций не имеет клинического значения.

Риоцигуат

В доклинических исследованиях было показано, что риоцигуат усиливает гипотензивный эффект ингибиторов ФДЭ-5. Данное взаимодействие подтвердилось в клинических исследованиях. Доказательств благоприятного клинического эффекта этой комбинации в исследуемой группе не было. Одновременное применение риоцигуата с ингибиторами ФДЭ-5, включая тадалафил, противопоказано (см. раздел 4.3).

Субстраты CYP1A2 (например, теофиллин)

При введении тадалафила в дозе 10 мг с теофиллином (неселективным ингибитором фосфодиэстеразы) фармакокинетического взаимодействия не наблюдалось. Единственным фармакодинамическим эффектом было небольшое (3,5 уд/мин) увеличение частоты сердечных сокращений.

Субстраты CYP2C9 (например, R-варфарин)

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

Ацетилсалициловая кислота

Тадалафил (10 мг и 20 мг) не потенцировал увеличение времени кровотечения, вызванного ацетилсалициловой кислотой.

Субстраты P-гликопротеинов (например, дигоксин)

Тадалафил в дозе 40 мг 1 раз в сутки не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику дигоксина.

Оральные контрацептивы

В равновесном состоянии прием тадалафила (40 мг 1 раз в сутки) увеличивал экспозицию (AUC) этинилэстрадиола на 26 % и C_{max} на 70 % по сравнению с пероральными контрацептивами, принимаемыми с плацебо. При этом не было выявлено статистически значимого влияния тадалафила на левоноргестрел. Подобное наблюдение позволяет предположить, что тадалафил нарушает процесс сульфатирования этинилэстрадиола в кишечнике. Клиническая значимость этого явления остается неясной.

Тербуталин

Предполагается увеличение AUC и C_{max} при пероральном приеме тербуталина, из-за нарушения процесса сульфатирования в стенке кишечника. Клиническая значимость этого явления остается неясной.

Алкоголь

При совместном приеме тадалафил (10 мг или 20 мг) не влиял на концентрацию алкоголя. При этом также не отмечалось изменения концентрации тадалафила после одновременного приема с алкоголем. Тадалафил (20 мг) при одновременном введении с алкоголем (0,7 г/кг или 180 мл 40 % (водки) при весе мужчины 80 кг) не приводил к развитию значимого гипотензивного эффекта. Однако у некоторых пациентов наблюдались постуральное головокружение и ортостатическая гипотензия. Тадалафил (10 мг) не усиливал влияние алкоголя на когнитивные функции.

Дети

Исследования взаимодействия проводились только у взрослых.

На основании популяционного фармакокинетического анализа кажущийся общий клиренс (CL/F) и влияние на CL/F у детей аналогичны таковым у взрослых пациентов с ЛАГ. Нет необходимости корректировать дозу тадалафила при применении совместно с бозентаном.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Имеются ограниченные данные о применении тадалафила беременными женщинами. Исследования на животных не показали прямого или косвенного воздействия тадалафила на течение беременности, эмбриофетальное развитие, роды или послеродовый период (см. раздел 5.3). 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

В исследованиях на собаках тадалафил вызывал нарушение фертильности. Два последующих клинических исследования показали, что подобный эффект не характерен для людей, хотя у некоторых мужчин отмечалось снижение концентрации сперматозоидов (см. разделы 5.1 и 5.3).

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 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 реакциями (НР), которые возникали у $\geq 10\%$ пациентов в группе лечения тадалафилом 40 мг, были головная боль, тошнота, боль в спине, диспепсия, гиперемия, миалгия, назофарингит и боль в конечностях. Нежелательные реакции, о которых сообщалось, были преходящими и, как правило, легкими или умеренными. Данные о НР у пациентов старше 75 лет ограничены.

В масштабном плацебо-контролируемом исследовании по изучению эффективности тадалафила в лечении ЛАГ 323 пациента принимали тадалафил в дозах от 2,5 мг до 40 мг один раз в сутки, еще 82 пациента принимали плацебо. Продолжительность лечения составила 16 недель. Общая частота отмены препарата из-за нежелательных реакций была низкой (тадалафил 11 %, плацебо 16 %). 357 пациентов, завершивших основное исследование, продолжили наблюдение в рамках долгосрочного исследования. Изученные дозы составляли 20 мг и 40 мг один раз в день.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице перечислены НР, отмеченные в ходе плацебо-контролируемого клинического исследования у пациентов с ЛАГ, получавших тадалафил. Также в таблицу включены некоторые НР, которые были зарегистрированы в клинических и/или пострегистрационных исследованиях с использованием тадалафила при лечении эректильной дисфункции у мужчин. Эти НР были отнесены к группе с неизвестной частотой возникновения, поскольку их встречаемость у пациентов с ЛАГ не может быть оценена на основании имеющихся данных, в том и числе в рамках проведенного плацебо-контролируемого исследования

тадалафила.

Частота нежелательных реакций приведена в соответствии с классификацией 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 ($< 1/10000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна ¹
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>				
	Реакции гиперчувствительности ⁵			Ангioneвротический отек
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>				
Головная боль ⁶	Обморок, мигрень ⁵	Судороги ⁵ , транзиторная амнезия ⁵		Инсульт ² (включая геморрагические осложнения)
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>				
	Нечеткость зрительного восприятия			Неартериальная передняя ишемическая оптическая нейропатия (НАПИОН), окклюзия сосудов сетчатки глаза, нарушение полей зрения, центральная серозная хориоретинопатия
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>				
		Звон в ушах		Внезапная потеря слуха
<i>Нарушения со стороны сердца</i>				
	Сердцебиение ^{2,5}	Внезапная сердечная смерть ^{2,5} , тахикардия ^{2,5}		Нестабильная стенокардия, желудочковая аритмия, инфаркт миокарда ²
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>				
Гиперемия	Артериальная гипотензия	Артериальная гипертензия		
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>				
Назофарингит (включая заложенность носа,	Носовое кровотечение			

заложенность пазух носа и ринит)				
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>				
Тошнота, диспепсия (включая боль в животе / дискомфорт ³)	Рвота, гастроэзофагеал ьный рефлюкс			
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>				
	Кожная сыпь	Крапивница ⁵ , гипергидроз (повышенная потливость) ⁵		Синдром Стивенса – Джонсона, эксфолиативны й дерматит
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>				
Миалгия, боль в спине, боль в конечностях (включая дискомфорт в конечностях)				
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>				
		Гематурия		
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>				
	Повышенное маточное кровотечение ⁴	Приапизм ⁵ , кровотечение из полового члена, гематоспермия		Увеличенное время эрекции
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>				
	Отек лица, боль в груди ²			

(1) НР, не отраженные в регистрационных исследованиях и не поддающиеся оценке на основе имеющихся данных. Нежелательные реакции были включены в таблицу по результатам пострегистрационных или клинических исследований применения тадалафила при лечении эректильной дисфункции.

(2) Большинство пациентов, у которых были зарегистрированы эти события, имели уже существующие сердечно-сосудистые факторы риска.

(3) Фактические термины MedDRA включают в себя неприятные ощущения в животе, боль в животе, боль в нижней части живота, боль в верхней части живота и дискомфорт в животе.

(4) Клинический термин non-MedDRA для включения сообщений о ненормальных/чрезмерных менструальных кровотечениях, таких как меноррагия, метроррагия, менометроррагия или вагинальное кровотечение.

(5) Нежелательные реакции были включены в таблицу по результатам постмаркетинговых или клинических исследований применения тадалафила для лечения эректильной дисфункции; кроме того, оценка частоты основана только на 1 или 2 пациентах, испытывающих НР в основном плацебо-контролируемом исследовании тадалафила.

(6) Головная боль была наиболее часто сообщаемой нежелательной реакцией. Головная боль может возникнуть в начале терапии и уменьшается с течением времени, даже если лечение продолжается.

Дети и подростки

В общей сложности 51 пациент в возрасте от 2,5 до 17 лет с ЛАГ проходил лечение тадалафиллом в клинических испытаниях (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG). 391 пациент с ЛАГ, в возрасте от новорожденных до 18 лет, проходил лечение тадалафиллом в постмаркетинговом обсервационном исследовании (H6D-JE-TD01). После приема тадалафила частота, тип и тяжесть нежелательных реакций (НР) у детей и подростков были аналогичны тем, которые наблюдались у взрослых. Из-за различий в дизайне исследования, размере выборки, поле, возрастном диапазоне и дозировках результаты по безопасности этих испытаний подробно описаны ниже.

Плацебо-контролируемое клиническое исследование у детей (H6D-MC-LVHV)

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 35 пациентов в возрасте от 6,2 до 17,9 лет (медианный возраст 14,2 года) с ЛАГ в общей сложности 17 пациентов получали 1 раз в день тадалафил в дозе 20 мг (группа со средним весом от 25 кг до < 40 кг) или 40 мг (группа с весом пациентов от 40 кг), 18 пациентов получали плацебо в течение 24 недель. Наиболее частыми нежелательными реакциями, проявлявшимися у более чем 2 пациентов, получавших тадалафил, были головная боль (29,4 %), инфекция верхних дыхательных путей и грипп (по 17,6 %), а также артралгия и носовое кровотечение (по 11,8 %). Сообщений о смертельных исходах или серьезных нежелательных реакциях зарегистрировано не было. Из 35 пациентов, получавших лечение в краткосрочном плацебо-контролируемом исследовании, 32 участвовали в продлении 24-месячного долгосрочного открытого исследования, а 26 пациентов завершили последующее наблюдение. Новых сигналов по безопасности тадалафила отмечено не было.

Неконтролируемое фармакокинетическое исследование у детей (H6D MC LVIG)

В исследовании с многократным повышением дозы 19 пациентов с медианным возрастом 10,9 года (диапазон 2,5–17 лет) получали тадалафил один раз в день при открытом лечении продолжительностью 10 недель (период 1) и продолжительностью до 24 месяцев в течение более длительного периода (период 2). Серьезные нежелательные реакции были зарегистрированы у 8 пациентов (42,1 %). Это были легочная гипертензия (21,0 %), вирусная инфекция (10,5 %) и сердечная недостаточность, гастрит, гипертермия, сахарный диабет 1 типа, фебрильный припадок, предобморочное состояние, судороги и киста яичника (по 5,3 %). Ни один пациент не выбыл из исследования. НР, возникающие при лечении, были зарегистрированы у 18 пациентов (94,7 %), а наиболее частыми НР (возникающими у ≥ 5 пациентов) были головная боль, гипертермия, инфекция верхних дыхательных путей и рвота. Сообщалось о двух смертельных случаях.

Постмаркетинговое исследование у детей (H6D-JE-TD01)

Данные о безопасности были собраны в ходе постмаркетингового обсервационного исследования в Японии, в котором принял участие 391 пациент с ЛАГ (максимальный период наблюдения 2 года). Средний возраст пациентов в исследовании составил $5,7 \pm 5,3$ года, в том числе 79 пациентов в возрасте < 1 года, 41 в возрасте от 1 до < 2 лет, 122 в возрасте от 2 до 6 лет, 110 в возрасте от 7 до 14 лет и 39 в возрасте от 15 до 17 лет. НР были зарегистрированы у 123 пациентов (31,5 %). Случаями НР (≥ 5 пациентов) были легочная гипертензия (3,6 %); головная боль (2,8 %); сердечная недостаточность и снижение количества тромбоцитов (по 2 %); носовое кровотечение и инфекция верхних дыхательных путей (по 1,8 %); бронхит, диарея и нарушение функции печени (по 1,5 % каждый); гастроэнтерит, гастроэнтеропатия с потерей белка и повышение уровня аспартатаминотрансферазы (по 1,3 % каждый). Частота серьезных нежелательных реакций составила 12 % (≥ 3 пациентов), включая легочную гипертензию (3,6 %), сердечную недостаточность (1,5 %) и пневмонию (0,8 %). Было зарегистрировано 16 смертей (4,1 %); ни одна из них не была связана с тадалафиллом.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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, 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>

Республика Армения

«Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» ГНКО

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

Телефон: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.pharm.am>

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а

Телефон: +375 17 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, д. 13

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, д. 25

Телефон: 0800 800 26 26

Электронная почта: pharm@dlsmi.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.dlsmi.kg>

4.9. Передозировка

Симптомы

При однократном назначении здоровым добровольцам тадалафила в дозе до 500 мг и пациентам – многократно до 100 мг/сут нежелательные реакции 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). ЛАГ связана с нарушением высвобождения оксида азота эндотелием сосудов и последующим снижением концентрации цГМФ в гладкой мускулатуре легочных сосудов. ФДЭ-5 является преобладающей фосфодиэстеразой в легочной сосудистой системе. Ингибирование ФДЭ-5 тадалафилом повышает концентрацию цГМФ, что приводит к расслаблению гладкомышечных клеток легочных сосудов и вазодилатации легочного сосудистого русла.

Фармакодинамические эффекты

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

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность у взрослых пациентов с ЛАГ

Было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 405 пациентов с легочной артериальной гипертензией. Разрешенная фоновая терапия включала бозентан (стабильная поддерживающая доза до 125 мг 2 раза в день) и хронические антикоагулянты, дигоксин, диуретики и кислород. Более половины (53,3 %) пациентов, участвовавших в исследовании, получали сопутствующую терапию бозентаном.

Пациенты были рандомизированы в одну из пяти групп лечения (тадалафил 2,5 мг, 10 мг, 20 мг, 40 мг или плацебо). Пациентам было не менее 12 лет, и у них был диагноз ЛАГ, который был идиопатическим, связанным с коллагеновой болезнью, с применением анорексигена, с инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), с дефектом межпредсердной перегородки или связанным с хирургическим лечением врожденного системно-легочного шунта (например, дефект межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток) продолжительностью не менее 1 года. Средний возраст всех пациентов составил 54 года (диапазон от 14 до 90 лет), причем большинство пациентов европеоидной расы (80,5 %) и женского пола (78,3 %). Этиология (ЛАГ) была преимущественно идиопатической (61,0 %) и связана с коллагеновым сосудистым заболеванием (23,5 %). У большинства пациентов был III функциональный

класс Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (65,2 %) или II (32,1 %). Среднее базовое расстояние 6-минутной ходьбы (6MWD) составило 343,6 метра.

Первичной конечной точкой эффективности было изменение расстояния 6-минутной ходьбы (6-minute-walk-distance, 6MWD) на 16-й неделе по сравнению с исходным уровнем. Только тадалафил в дозе 40 мг достиг определенного протоколом уровня значимости при скорректированном на плацебо медианном увеличении 6MWD на 26 метров ($p = 0,0004$; 95 % ДИ: 9,5, 44,0; метод Ходжеса – Лемана) (среднее значение 33 метра, 95 % ДИ: 15,2, 50,3). Улучшение расстояния ходьбы было очевидным после 8 недель лечения. Значительное улучшение ($p < 0,01$) в 6MWD было продемонстрировано на 12-й неделе, когда пациентов попросили отложить прием исследуемого лекарственного средства, чтобы отразить концентрацию активного вещества. Результаты в целом были одинаковыми в подгруппах в зависимости от возраста, пола, этиологии ЛАГ и исходного функционального класса ВОЗ и 6MWD. Скорректированное на плацебо медианное увеличение 6MWD составило 17 метров ($p = 0,09$; 95 % ДИ: -7,1, 43,0; метод Ходжеса – Лемана) (среднее значение 23 метра, 95 % ДИ: -2,4, 47,8) у пациентов, которые получали тадалафил в дозе 40 мг в дополнение к сопутствующему бозентану ($n = 39$), и 39 метров ($p < 0,01$, 95 % ДИ: 13,0, 66,0; метод Ходжеса – Лемана) (среднее значение 44 метра, 95 % ДИ: 19,7, 69,0) у пациентов, которые получали только тадалафил в дозе 40 мг ($n = 37$).

Доля пациентов с улучшением функционального класса ВОЗ к 16-й неделе была аналогичной в группах тадалафила в дозе 40 мг и плацебо (23 % против 21 %). Частота клинического ухудшения к 16-й неделе у пациентов, получавших тадалафил в дозе 40 мг (5 %; 4 из 79 пациентов), была меньше, чем у плацебо (16 %; 13 из 82 пациентов). Изменения по шкале одышки Борга были небольшими и несущественными как при приеме плацебо, так и при приеме тадалафила в дозе 40 мг.

Кроме того, при применении тадалафила в дозе 40 мг наблюдались улучшения в сравнении с плацебо по шкалам физического функционирования, ролевой деятельности, телесной боли, общего здоровья, жизнеспособности и социального функционирования опросника оценки качества жизни (SF-36). Улучшений не наблюдалось по шкалам эмоционального состояния и психического здоровья. При применении тадалафила в дозе 40 мг наблюдались улучшения в сравнении с плацебо по показателю индекса Европейского опросника оценки качества жизни (EQ-5D) в США и Великобритании по компонентам подвижность, самообслуживание, привычная повседневная деятельность, боль/дискомфорт, тревога/депрессия, также наблюдались улучшения по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Оценка сердечно-легочной гемодинамики была выполнена 93 пациентам. Тадалафил в дозе 40 мг увеличивал сердечный выброс (0,6 л/мин) и снижал давление в легочной артерии (-4,3 мм рт. ст.) и сопротивление в легочных сосудах (-209 дин/см⁵) по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$). Однако последующий анализ показал, что изменения параметров сердечно-легочной гемодинамики по сравнению с исходным уровнем в группе лечения тадалафилом в дозе 40 мг существенно не отличались по сравнению с плацебо.

Долгосрочное лечение

357 пациентов из плацебо-контролируемого исследования приняли участие в долгосрочном расширенном исследовании. Из них 311 пациентов получали тадалафил не менее 6 месяцев и 293 в течение 1 года (медиана воздействия 365 дней; диапазон от 2 дней до 415 дней). Для тех пациентов, по которым имеются данные, выживаемость в 1 год составляет 96,4 %. Кроме того, расстояние 6-минутной ходьбы и статус функционального класса ВОЗ, по-видимому, были стабильными у тех, кто получал тадалафил в течение 1 года.

Тадалафил в дозе 20 мг, введенный здоровым субъектам, не вызывал существенной разницы по сравнению с плацебо в систолическом и диастолическом артериальном давлении в положении лежа (среднее максимальное снижение на 1,6/0,8 мм рт. ст. соответственно), в систолическом и диастолическом артериальном давлении в положении стоя (среднее максимальное снижение на 0,2/4,6 мм рт. ст. соответственно), и никаких

существенных изменений частоты сердечных сокращений.

В исследовании по оценке влияния тадалафила на зрение с помощью теста Фарнворта – Манселла на 100 оттенков не было выявлено нарушения цветоразличения (синий/зеленый). Это открытие согласуется с низким сродством тадалафила к ФДЭ-6 по сравнению с ФДЭ-5. Во всех клинических исследованиях сообщения об изменениях цветового зрения были редкими (<0,1 %).

Для оценки потенциального влияния на сперматогенез было проведено три исследования среди мужчин с ежедневным приемом тадалафила в дозах 10 мг (одно 6-месячное исследование) и 20 мг (одно 6-месячное и одно 9-месячное исследование). В двух из этих исследований наблюдалось снижение количества и концентрации сперматозоидов, связанное с лечением тадалафилом, не имевшими клинического значения. Эти эффекты не были связаны с изменениями других параметров, таких как подвижность, морфология и ФСГ.

Дети

ЛАГ у детей

В общей сложности 35 детей с ЛАГ в возрасте от 6 до < 18 лет прошли двухпериодное исследование для оценки эффективности, безопасности и фармакокинетики тадалафила в дополнении к текущей терапии антагонистом рецепторов эндотелина (H6D-MC-LVHV). В двойном слепом исследовании продолжительностью 6 месяцев (период 1) 17 пациентов получали тадалафил и 18 пациентов получали плацебо.

Доза тадалафила назначалась в зависимости от веса пациента во время скринингового визита. Большинство пациентов (25 (71,4 %)) весили ≥ 40 кг и получали 40 мг, а остальные (10 (28,6 %)) весили от ≥ 25 кг до < 40 кг и получали 20 мг. В этом исследовании приняли участие 16 пациентов мужского пола и 19 женщин; средний возраст пациентов в целом составлял 14,2 года (в диапазоне от 6,2 до 17,9 лет). В исследование не были включены пациенты в возрасте до 6 лет. Этиология легочной артериальной гипертензии была преимущественно идиопатической ЛАГ (74,3 %) и ЛАГ, связанной с персистирующей или рецидивирующей легочной гипертензией после восстановления врожденного системно-легочного шунта (25,7 %). Большинство пациентов относились к функциональному классу II ВОЗ (80 %).

Основной целью периода 1 было оценить эффективность тадалафила по сравнению с плацебо в улучшении 6MWD от исходного уровня до 24-й недели, как оценивалось у пациентов в возрасте от 6 до 18 лет, которые были способны пройти тест 6-минутной ходьбы. Для первичного анализа (MMRM) среднее изменение методом наименьших квадратов от исходного уровня до 24 недель при 6MWD составило 60 (СО: 20,4) метров для тадалафила и 37 (СО: 20,8) метров для плацебо.

Кроме того, у педиатрических пациентов с ЛАГ в возрасте от 2 до 18 лет модель воздействия-ответа (ER) использовалась для прогнозирования 6MWD на основе воздействия на детей после суточной дозы 20 или 40 мг, оцененной с использованием популяционной фармакокинетической модели и установленной модели ER для взрослых (H6D-MC-LVGY). Модель продемонстрировала сходство ответа между прогнозируемой и реально наблюдаемой моделью 6MWD у педиатрических пациентов в возрасте от 6 до 18 лет, участвовавших в исследовании H6D-MC-LVHV.

Не было подтвержденных случаев клинического ухудшения ни в одной из групп лечения в течение периода 1. Доля пациентов с улучшением функционального класса ВОЗ от исходного уровня до 24-й недели составила 40 % в группе, принимавшей тадалафил, по сравнению с 20 % в группе, принимавшей плацебо. Кроме того, положительная тенденция потенциальной эффективности также наблюдалась в группе тадалафила в сравнении с плацебо по показателю N-концевой фрагмент натрийуретического пропептида В-типа (NT-Pro-BNP) (разница в лечении: от -127,4, 95 % ДИ, от -247,05 до -7,80), по эхокардиографическим параметрам (TAPSE: разница в лечении 0,43, 95 % ДИ, от 0,14 до

0,71; систолический индекс эксцентричности (ИЭ) левого желудочка: разница в лечении - 0,40, 95 % ДИ, от -0,87 до 0,07; диастолический (ИЭ) левого желудочка: разница в лечении -0,17, 95 % ДИ, от -0,43 до 0,09; у 2 пациентов из группы плацебо сообщалось о перикардальным выпоте, из группы тадалафила – ни у одного) и по шкале общего клинического впечатления об улучшении (CGI-I) (улучшение при приеме тадалафила на 64,3 %, плацебо на 46,7 %).

Долгосрочное лечение

В общей сложности 32 пациента из плацебо-контролируемого исследования (H6D-MC-LVHV) вступили в 2-летний период продления открытого лечения (период 2), в течение которого все пациенты получали тадалафил в соответствующей дозе согласно весовой группе. Основной целью периода 2 была оценка долгосрочной безопасности тадалафила. Всего 26 пациентов завершили наблюдение, в течение которого не наблюдалось никаких новых сигналов безопасности. Клиническое ухудшение наблюдалось у 5 пациентов; у 1 вновь возник обморок, у 2 была увеличена доза антагониста рецептора эндотелина, у 1 была добавлена новая сопутствующая терапия, специфичная для ЛАГ, и 1 был госпитализирован из-за прогрессирования ЛАГ. Функциональный класс ВОЗ сохранялся или улучшался у большинства пациентов в конце 2-го периода.

Фармакодинамические эффекты у детей младше 6 лет

Из-за ограниченной доступности фармакодинамических мер и отсутствия подходящей и одобренной клинической конечной точки у детей в возрасте до 6 лет эффективность экстраполируется на эту популяцию путем сопоставления экспозиции с диапазоном эффективных доз для взрослых.

Дозировка и эффективность тадалафила для детей младше 2 лет не установлены.

Мышечная дистрофия Дюшенна

Единственное исследование было проведено у педиатрических пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна (МДД), в котором не было замечено никаких доказательств эффективности. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое параллельное исследование тадалафила с участием 331 мальчика в возрасте 7–14 лет с МДД, получавшего одновременную терапию кортикостероидами. Исследование включало 48-недельный двойной слепой период, в ходе которого пациенты были рандомизированы на прием тадалафила в дозе 0,3 мг/кг, тадалафила в дозе 0,6 мг/кг или плацебо ежедневно. Тадалафил не продемонстрировал эффективности в замедлении снижения способности к передвижению, измеряемой конечной точкой тестом 6MWD: среднее изменение 6MWD (измеренное методом наименьших квадратов) через 48 недель составило -51,0 м в группе плацебо, по сравнению с -64,7 м в группе тадалафила 0,3 мг/кг ($p = 0,307$) и -59,1 м в группе тадалафила 0,6 мг/кг ($p = 0,538$). Кроме того, не было никаких доказательств эффективности ни в одном из вторичных анализов, проведенных в этом исследовании. Общие результаты этого исследования по безопасности, как правило, соответствуют известному профилю безопасности тадалафила и нежелательным реакциям, ожидаемым у детей с МДД, получающих кортикостероиды.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь тадалафил быстро всасывается. Средняя максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается в среднем через 4 часа после приема внутрь. Абсолютная биодоступность тадалафила после перорального приема не была определена. Скорость и степень всасывания тадалафила не зависят от приема пищи, поэтому тадалафил можно применять вне зависимости от приема пищи. Время приема (утром или вечером) не оказывало клинически значимого влияния на скорость и степень всасывания. Дети получали тадалафил в рамках клинических исследований и постмаркетинговых исследований независимо от приема пищи без проблем с безопасностью.

Распределение

Средний объем распределения в равновесной концентрации составляет приблизительно 77 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 13000 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 3,4 л/ч в равновесном состоянии, а средний конечный период полувыведения составляет 16 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)

В дозах, превышающих диапазон 2,5–20 мг, у здоровых людей экспозиция (AUC) тадалафила увеличивается пропорционально дозе. Между 20 мг и 40 мг наблюдалось меньшее увеличение экспозиции по сравнению с пропорциональным увеличением. При приеме тадалафила 20 мг и 40 мг один раз в день концентрации в плазме крови в равновесном состоянии достигаются в течение 5 дней, а экспозиция примерно в 1,5 раза выше, чем после однократной дозы.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

У пациентов с легочной гипертензией, не получающих одновременно бозентан, средняя экспозиция тадалафила в равновесном состоянии после 40 мг была на 26 % выше по сравнению со здоровыми добровольцами. Не было никаких клинически значимых различий в C_{max} по сравнению со здоровыми добровольцами. Полученные результаты свидетельствуют о более низком клиренсе тадалафила у пациентов с легочной гипертензией по сравнению со здоровыми добровольцами.

Почечная недостаточность

В клинических фармакологических исследованиях с однократным приемом тадалафила (5–20 мг) у пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (клиренс креатинина от 51 до 80 мл/мин) и умеренной степени тяжести (клиренс креатинина от 31 до 50 мл/мин), а также у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, экспозиция (AUC) тадалафила увеличивалась приблизительно в 2 раза. У пациентов, находящихся на гемодиализе, C_{max} была на 41 % выше по сравнению со здоровыми добровольцами. Выведение тадалафила с помощью гемодиализа является незначительным.

Из-за повышенной AUC тадалафила, ограниченного клинического опыта и невозможности изменить клиренс с помощью диализа, тадалафил не рекомендуется пациентам с тяжелой почечной недостаточностью.

Печеночная недостаточность

При применении дозы 10 мг AUC тадалафила у пациентов с легкой и умеренной

печеночной недостаточностью (класс А и В по классификации Чайлд – Пью) сравнима с таковой у здоровых добровольцев. При назначении тадалафила в ежедневном режиме пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью необходимо предварительно провести оценку риска и пользы применения препарата. Не имеется данных о применении тадалафила пациентами с нарушением функции печени в дозе выше 10 мг. Пациенты с тяжелым циррозом печени (класс С по классификации Чайлд – Пью) не были включены в клинические испытания, и поэтому введение тадалафила этим пациентам не рекомендуется.

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 после приема 10 мг тадалафила. Выявленное различие не является клинически значимым и не требует коррекции 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.

Раса

Фармакокинетические исследования включали пациентов из разных этнических групп, среди которых не было выявлено никаких различий в действии тадалафила. Подбор дозы не требуется.

Пол

У здоровых добровольцев мужского и женского пола после однократного и многократного приема тадалафила не наблюдалось клинически значимых различий в экспозиции. Коррекция дозы не требуется.

Дети

Основываясь на данных 36 пациентов с ЛАГ в возрасте от 2 до 18 лет, масса тела не влияла на клиренс тадалафила; значения AUC во всех весовых группах у детей аналогичны таковым у взрослых пациентов при одинаковой дозировке. Было показано, что масса тела является предиктором максимального воздействия у детей; из-за этого эффекта веса доза составляет 20 мг в день для педиатрических пациентов в возрасте от 2 лет и с массой тела < 40 кг, а C_{max} , по прогнозам, будет аналогичен пациентам с массой тела ≥ 40 кг, принимающим 40 мг в день. T_{max} оценивался примерно в 4 часа и не зависел от массы тела. Значения периода полувыведения тадалафила оценивались в диапазоне от 13,6 до 24,2 часа при массе тела от 10 до 80 кг и не выявили клинически значимых различий.

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические данные не выявляют особых рисков для людей на основе традиционных фармакологических исследований безопасности, токсичности при повторных дозах, генотоксичности, канцерогенного потенциала, репродуктивной токсичности.

Не получено никаких доказательств тератогенности, эмбриотоксичности или фетотоксичности у крыс или мышей, получавших до 1000 мг/кг/день тадалафила. В исследовании пренатального и постнатального развития у крыс никакого эффекта не наблюдалось при дозировке 30 мг/кг/день. У беременных самок крыс AUC для свободного активного ингредиента, рассчитанного при этой дозе, была примерно в 18 раз больше, чем AUC у людей в дозе 20 мг.

Не отмечено никаких изменений фертильности у самцов и самок крыс. У собак,

получавших в течение 6–12 месяцев тадалафил в суточных дозах 25 мг/кг/день или выше (что дает как минимум в 3 раза большую экспозицию (диапазон 3,7–18,6), чем у людей при однократной дозе 20 мг), происходила регрессия эпителия семенных канальцев, что у некоторых собак привело к снижению сперматогенеза.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат

Лактозы моногидрат, высушенный распылением

Целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ 102)

Кроскармеллоза натрия

Целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ 101)

Гидроксипропилцеллюлоза (гипролоза)

Гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения (гипролоза с низкой степенью замещения)

Натрия лаурилсульфат

Магния стеарат

Состав оболочки

Опадрай II желтый Y-30-12863-A:

Лактозы моногидрат

Гипромеллоза (HPMC 2910)

Титана диоксид (E171)

Триацетин

Краситель железа оксид желтый (E172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

10 или 14 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилиденхлоридной/поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

3 или 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или по 2 или 4 контурные ячейковые упаковки по 14 таблеток вместе с листком-вкладышем в пачке 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

АО «Рафарма»

399540, Липецкая обл., Тербунский район, с. Тербуны, ул. Дорожная, д. 6А

Тел.: +7 (47474) 2-16-72

Электронная почта: rafarma@rafarma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза
Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Республика Армения, Республика Беларусь

АО «Рафарма»

399540, Липецкая обл., Тербунский район, с. Тербуны, ул. Дорожная, д. 6А

Тел.: +7 (47474) 2-16-72

Электронная почта: pharmacovigilance@sotex.ru

Республика Казахстан

ИП «Утегенова Б.А.»

050022, г. Алматы, ул. Мауленова, д. 123 «а», кв. 7

Тел.: +7701-707-61-81

Электронная почта: b.utegenova_ip@mail.ru

Кыргызская Республика

ОсОО «ФармаРег»

720038, г. Бишкек, мкрн. Джал-23, д. 90, кв. 1

Тел.: +996 (312) 25-74-79

Электронная почта: pharmareg@pharmareg.pro

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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