

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

Тадалафил, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тадалафил.

Тадалафил, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка 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.

Миндалевидные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричнево-желтого цвета. На поперечном разрезе – ядро таблетки белого или почти белого цвета.

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

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

- Эректильная дисфункция (для обеспечения эффекта тадалафила необходима сексуальная стимуляция).

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования*Эректильная дисфункция (ЭД)*

Для пациентов с частой сексуальной активностью (2 раза в неделю и более): рекомендованная частота приема — ежедневно, 1 раз в сутки 5 мг, в одно и то же время, вне зависимости от времени приема пищи. Доза может быть снижена до 2,5 мг 1 раз в сутки в зависимости от индивидуальной чувствительности. При необходимости применения тадалафила в дозе 2,5 или 5 мг следует применять препарат тадалафила другой фирмы в соответствующей дозировке.

Целесообразность ежедневного применения препарата должна периодически пересматриваться.

Для пациентов с нечастой сексуальной активностью (реже 2 раз в неделю): рекомендуемая доза препарата Тадалафил составляет 20 мг; препарат следует принимать перед предполагаемой сексуальной активностью независимо от времени 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 предполагаемым половым актом и не рекомендуется для постоянного ежедневного приема.

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста подбора дозы не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени максимальной рекомендованной дозой при применении в режиме «по требованию» является доза 10 мг.

Пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени ежедневный прием тадалафила не рекомендуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

При применении препарата в режиме «по требованию» для лечения ЭД рекомендованная доза составляет 10 мг, препарат принимается перед предполагаемой сексуальной активностью независимо от времени приема пищи. Имеются ограниченные клинические данные о безопасности тадалафила у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс C 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 тадалафила в дозах более 10 мг у пациентов с печеночной недостаточностью отсутствуют.

Ежедневный прием тадалафила для лечения ДГПЖ и ЭД у пациентов с нарушением функции печени не оценивался, поэтому при назначении данного препарата врачом должна быть проведена тщательная индивидуальная оценка соотношения «польза – риск» его применения.

Пациенты с сахарным диабетом

У пациентов с сахарным диабетом коррекция дозы препарата не требуется.

Дети

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

Способ применения

Внутрь.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к тадалафилу и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Одновременный прием препаратов, содержащих любые органические нитраты. В клинических исследованиях было показано, что тадалафил усиливает гипотензивное действие нитратов (см. разделы 4.4 и 4.5.).
- Наличие противопоказаний к сексуальной активности у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Врачи должны учитывать возможный кардиологический риск сексуальной активности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе. Следующие группы пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы не были включены в клинические исследования, в связи с чем прием тадалафила им противопоказан: пациенты с инфарктом миокарда в течение последних 90 дней, пациенты с нестабильной стенокардией или с приступом стенокардии во время полового акта, пациенты с хронической сердечной недостаточностью II функционального класса и выше по классификации NYHA в течение последних 6 месяцев, пациенты с неконтролируемыми аритмиями, артериальной гипотензией (артериальное давление (АД) $< 90/50$ мм рт. ст.), неконтролируемой артериальной гипертензией, пациенты, перенесшие инсульт в течение последних 6 месяцев (см. раздел 4.4.).
- Потеря зрения на один глаз вследствие неартериальной передней ишемической оптической нейропатии (НАПИОН) вне зависимости от связи с предшествующим приемом ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5) (см. раздел 4.4.).
- Одновременное применение с доксазозином, с другими ингибиторами ФДЭ-5 и другими вариантами терапии эректильной дисфункции (см. разделы 4.4 и 4.5.).
- Одновременное применение со стимуляторами гуанилатциклазы, такими как риюцигуат, противопоказано (см. раздел 4.5.).
- Применение у пациентов с тяжелой хронической почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) < 30 мл/мин) (см. раздел 4.4.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Тадалафил должен с осторожностью применяться у пациентов, относящихся к следующим группам:

- пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью) в связи с недостаточностью данных;

- пациенты с предрасположенностью к приапизму (при серповидно-клеточной анемии, множественной миеломе или лейкемии) или пациенты с анатомической деформацией полового члена (угловое искривление, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони);
- пациенты, одновременно принимающие ингибиторы изофермента CYP3A4 (ритонавир, саквинавир, кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, эритромицин, грейпфрутовый сок), гипотензивные средства, ингибиторы 5- α -редуктазы;
- пациенты, принимающие α -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 (см. раздел 4.5.).

Перед началом приема препарата Тадалафил

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

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

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

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

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

Сердечно-сосудистая система

По данным пострегистрационного наблюдения и в ходе клинических исследований были зарегистрированы серьезные сердечно-сосудистые проявления, в том числе инфаркт миокарда, внезапная сердечная смерть, нестабильная стенокардия, желудочковая аритмия, инсульт, транзиторная ишемическая атака, боль в грудной клетке, сердцебиение и тахикардия. Большинство пациентов, у которых были зарегистрированы данные проявления, имели в анамнезе сердечно-сосудистые факторы риска. Тем не менее,

невозможно окончательно определить, связаны ли эти явления непосредственно с факторами риска, приемом тадалафила, сексуальной активностью или комбинацией тех или иных факторов.

У пациентов, получающих сопутствующую гипотензивную терапию, тадалафил может вызывать снижение АД. Перед началом ежедневного приема тадалафила следует рассмотреть вопрос о возможной коррекции дозы гипотензивных средств.

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

Нарушение зрения

При приеме тадалафила и других ингибиторов ФДЭ-5 наблюдались случаи нарушения зрения и развития НАПИОН. Анализ данных наблюдений свидетельствует о повышенном риске развития острой НАПИОН у мужчин с ЭД 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 и немедленно обратиться к врачу.

Снижение или внезапная потеря слуха

Сообщалось о случаях внезапной потери слуха после применения тадалафила. Хотя в некоторых случаях присутствовали другие факторы риска (такие как возраст, сахарный диабет, артериальная гипертензия и случаи потери слуха в анамнезе), рекомендуется прекратить прием тадалафила и немедленно обратиться за медицинской помощью в случае внезапного снижения или потери слуха.

Почечная недостаточность

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

Печеночная недостаточность

Имеются ограниченные клинические данные о безопасности однократного приема тадалафила пациентами с печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс C по классификации Чайлд-Пью). Ежедневный прием тадалафила для лечения как ЭД, так и ДГПЖ у пациентов с печеночной недостаточностью не оценивался. Поэтому при назначении препарата Тадалафил врачом должна быть проведена тщательная индивидуальная оценка соотношения пользы и риска его применения.

Приапизм и анатомическая деформация полового члена

Пациенты должны быть проинформированы о необходимости немедленного обращения за медицинской помощью в случае возникновения эрекции, продолжающейся 4 часа и более. Несвоевременное лечение приапизма ведет к повреждению тканей полового члена, в результате чего может наступить необратимая импотенция.

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

Применение ингибиторов CYP3A4

Следует проявлять осторожность при назначении тадалафила пациентам, принимающим ингибиторы CYP3A4 (ритонавир, саквинавир, кетоконазол, итраконазол и эритромицин), поскольку при одновременном применении данных препаратов наблюдалось повышение значений AUC тадалафила.

Тадалафил и другие препараты для лечения ЭД

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

Вспомогательные вещества

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий

Исследования лекарственного взаимодействия проводились 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 препаратов на тадалафил

Ингибиторы цитохрома P450

Тадалафил в основном метаболизируется изоферментом CYP3A4. Селективный ингибитор изофермента CYP3A4 кетоконазол в дозе 200 мг в сутки увеличивает AUC тадалафила (10 мг) в 2 раза и его максимальную концентрацию в плазме крови ($C_{\max}$) на 15 % относительно значений AUC и $C_{\max}$ при применении тадалафила в монотерапии. 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 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.

Белки-переносчики

Роль белков-переносчиков (например, Р-гликопротеина) в фармакокинетике тадалафила неизвестна. Существует возможность лекарственного взаимодействия, опосредованных ингибированием переносчиков.

Индукторы цитохрома P450

Селективный индуктор изофермента CYP3A4, рифампицин, снижает величину AUC тадалафила на 88 % в сравнении со значениями AUC при монотерапии тадалафилом (10 мг). Возможно, при этом снижается эффективность тадалафила; степень снижения эффективности неизвестна. Можно предполагать, что одновременное применение других индукторов изофермента CYP3A4 (таких как фенобарбитал, фенитоин или карбамазепин) также может снижать концентрацию тадалафила в плазме крови.

Влияние тадалафила на другие лекарственные препараты

Нитраты

В клинических исследованиях было показано, что тадалафил (5 мг, 10 мг и 20 мг) усиливает гипотензивное действие нитратов. Поэтому применение препарата Тадалафил на фоне приема нитратов в любой форме 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 длилось более 24 часов и не определялось по истечении 48 часов после последнего приема тадалафила. Таким образом, у пациентов, получающих тадалафил в любой дозе (от 2,5 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, чтобы иметь возможность ввести нитрат. При таких обстоятельствах нитраты следует вводить под тщательным медицинским наблюдением с соответствующим мониторингом гемодинамики.

Гипотензивные препараты, включая блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК)

Введение доксазозина (4 мг и 8 мг в сутки) одновременно с тадалафилом (суточная доза 5 мг и 20 мг в виде однократной дозы) значительно усиливает гипотензивный эффект

данного α_1 -адреноблокатора. Этот эффект длится не менее 12 часов и может проявляться симптоматически, включая обморочные состояния. Поэтому такая комбинация препаратов не рекомендуется.

В исследованиях лекарственного взаимодействия с альфузозином или тамсулозином, проведенных с участием ограниченного количества здоровых добровольцев, таких эффектов зарегистрировано не было. Тем не менее, следует проявлять осторожность при применении тадалафила у пациентов (особенно пожилого возраста), получающих α -адреноблокаторы. Лечение нужно начать с минимальной дозы и постепенно ее корректировать.

В клинических фармакологических исследованиях был изучен потенциал тадалафила в отношении усиления гипотензивных эффектов гипотензивных лекарственных препаратов. Были изучены основные классы гипотензивных лекарственных средств, включая БМКК (амлодипин), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (эналаприл), блокаторы β -адренергических рецепторов (метопролол), тиазидные диуретики (бендрофлуазид) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II) (различные типы и дозы, отдельно или в сочетании с тиазидами, БМКК, β -адреноблокаторами и/или α -адреноблокаторами). Тадалафил (10 мг, за исключением исследований с АРА 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 исследования, получающих несколько гипотензивных препаратов, колебания измеренного в амбулаторных условиях АД, по-видимому, были связаны со степенью его контроля. У участников исследования, АД которых хорошо контролировалось, снижение было минимальным и схожим с наблюдаемым у здоровых добровольцев. У участников исследования, АД которых не контролировалось, снижение было более выраженным, хотя у большинства испытуемых оно не сопровождалось гипотензивными симптомами. У пациентов, получающих сопутствующее гипотензивное лечение, тадалафил в дозе 20 мг может вызывать незначительное (за исключением α -блокаторов) снижение АД, которое, скорее всего, не является клинически значимым. Анализ данных клинических исследований III фазы не показал различия в профиле нежелательных 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 АД.

Риоцигуат

В клинических исследованиях было показано, что риоцигуат усиливает гипотензивные 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-α-редуктазы

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

Субстраты изофермента CYP1A2 (например, теофиллин)

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

Этинилэстрадиол и тербуталин

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

Алкоголь

Тадалафил (10 мг или 20 мг) не оказывал влияния на концентрацию алкоголя (средняя $C_{\max}$ — 0,08 %) при одновременном приеме. Алкоголь также не оказывал влияния на концентрацию тадалафила через 3 часа после их одновременного применения. Алкоголь принимали таким образом, чтобы максимально увеличить скорость его всасывания (утром натощак с воздержанием от приема пищи в течение 2 часов после употребления алкоголя). При высоких дозах алкоголя (0,7 г/кг) прием тадалафила (20 мг) не вызывал статистически значимого снижения средней величины АД. У некоторых пациентов наблюдались постуральное головокружение и ортостатическая гипотензия. При приеме тадалафила в сочетании с более низкими дозами алкоголя (0,6 г/кг) снижение АД не наблюдалось, тогда как головокружение возникало с такой же частотой, как и при приеме алкоголя без тадалафила. Тадалафил (10 мг) не усиливал влияния 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, вызванного варфарином.

Ацетилсалициловая кислота

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

Гипогликемические препараты

Исследований взаимодействия с гипогликемическими препаратами не проводилось.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Препарат не предназначен для применения у женщин.

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

Тадалафил оказывает минимальное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Несмотря на то, что частота возникновения головокружения на фоне плацебо и тадалафила одинакова, в период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами, работе с механизмами 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 ЭД или ДГПЖ, являлись головная боль, диспепсия, боль в спине и миалгия, частота которых увеличивалась с увеличением дозы препарата. Нежелательные реакции были обычно слабо или умеренно выражены и носили преходящий характер. Большинство случаев головной боли, зарегистрированных при ежедневном приеме тадалафила, имели место в течение первых 10–30 дней от начала лечения.

Резюме нежелательных реакций

Ниже приведены нежелательные реакции, которые были зарегистрированы во время клинических исследований и при пострегистрационном применении препарата «по

требованию» или ежедневного приема для лечения ЭД либо в режиме ежедневного приема 1 раз в сутки для лечения ДГПЖ.

Возможные нежелательные реакции на фоне приема тадалафила распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (частота не может быть определена на основе имеющихся данных).

Частота возникновения	Нежелательные реакции
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Нечасто:	реакции гиперчувствительности;
Редко:	ангионевротический отек ² .
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Часто:	головная боль;
Нечасто:	головокружение;
Редко:	инсульт ¹ (в том числе геморрагические явления), обморок, транзиторная ишемическая атака ¹ , мигрень ² , эпилептический приступ ² , транзиторная амнезия.
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	
Нечасто:	нечеткость зрительного восприятия, болевые ощущения в глазном яблоке;
Редко:	нарушение полей зрения, отек век, гиперемия конъюнктивы, НАПИОН ² , окклюзия сосудов сетчатки глаза ² .
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>	
Нечасто:	звон в ушах;
Редко:	внезапная потеря слуха.
<i>Нарушения со стороны сердца¹</i>	
Нечасто:	тахикардия, ощущение сердцебиения;
Редко:	инфаркт миокарда, желудочковая аритмия ² , нестабильная стенокардия ² .
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Часто:	«приливы» крови к лицу;
Нечасто:	артериальная гипотензия ³ , артериальная гипертензия.
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Часто:	заложенность носа;
Нечасто:	одышка, носовое кровотечение.
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
Часто:	диспепсия;
Нечасто:	боль в животе, гастроэзофагеальный рефлюкс, рвота, тошнота.
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Нечасто:	кожная сыпь;

Редко:	крапивница, синдром Стивенса-Джонсона ² , эксфолиативный дерматит ² , гипергидроз (повышенное потоотделение).
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	
Часто:	боль в спине, миалгия, боль в конечностях.
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Нечасто:	гематурия.
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	
Нечасто:	длительная эрекция;
Редко:	приапизм, гематоспермия, кровотечение из полового члена.
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Нечасто:	боль в груди ¹ , периферический отек, усталость;
Редко:	отек лица ² , внезапная сердечная смерть ^{1,2} .

¹ У большинства пациентов в анамнезе были сердечно-сосудистые факторы риска (см. раздел 4.4.).

² Нежелательные реакции, выявленные в ходе пострегистрационного наблюдения и не наблюдавшиеся в плацебо-контролируемых клинических исследованиях.

³ Чаще наблюдались при применении тадалафила у пациентов, уже принимающих гипотензивные средства.

Описание отдельных нежелательных реакций

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

Особые группы пациентов

Данные клинических исследований о пациентах старше 65 лет, получающих тадалафил для лечения ЭД или ДГПЖ, ограничены. В клинических исследованиях, в которых пациенты принимали тадалафил в режиме «по требованию» для лечения ЭД, среди пациентов в возрасте старше 65 лет чаще регистрировались случаи диареи. В клинических исследованиях с ежедневным применением тадалафила в дозе 5 мг для лечения ДГПЖ среди пациентов в возрасте старше 75 лет чаще регистрировались случаи головокружения и диареи.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата

через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550-99-03

E-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

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

4.9. Передозировка

Симптомы

При назначении здоровым добровольцам тадалафила однократно в дозе до 500 мг и пациентам многократно до 100 мг в сутки нежелательные реакции были такими же, как и при применении более низких доз.

Лечение

В случае передозировки необходимо проводить стандартную поддерживающую терапию. При гемодиализе тадалафил практически не выводится.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: G04BE08

Механизм действия

Эректильная дисфункция

Тадалафил является обратимым селективным ингибитором специфической к цГМФ ФДЭ-5. Когда сексуальное возбуждение вызывает местное высвобождение оксида азота, ингибирование ФДЭ-5 тадалафилом ведет к повышению концентрации цГМФ в пещеристом теле полового члена. Следствием этого является расслабление гладкой мускулатуры и приток крови к тканям полового члена, что и вызывает эрекцию.

Тадалафил не оказывает эффекта при лечении ЭД в отсутствие сексуального возбуждения.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы

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 ДППЖ. 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 ФДЭ 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 и ФДЭ-4 (ферменты, которые находятся в сердце, головном мозге, кровеносных сосудах, печени и других органах). Избирательность тадалафила в отношении ФДЭ-5 по сравнению с ФДЭ-3 имеет особое значение, поскольку ФДЭ-3 является ферментом, регулирующим сократительную способность миокарда. Кроме того, влияние тадалафила на ФДЭ-5 приблизительно в 700 раз выше, чем на ФДЭ-6 (фермент, который находится в сетчатке и отвечает за фототрансдукцию). Тадалафил также более чем в 10000 раз более активен в отношении ФДЭ-5, чем в отношении ФДЭ-7–ФДЭ-10.

Клиническая эффективность и безопасность

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

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

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

Эректильная дисфункция

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

В 12-недельном исследовании с участием пациентов с ЭД, развившейся вследствие травмы спинного мозга, тадалафил в дозе 10 мг или 20 мг (гибкая доза, прием по необходимости) значительно улучшал эректильную функцию по сравнению с плацебо.

Для оценки ежедневного приема тадалафила в дозах 2,5 мг, 5 мг и 10 мг было проведено три клинических исследования, продемонстрировавших эффективность тадалафила по сравнению с плацебо. В исследования были включены пациенты разных возрастных групп (в диапазоне от 21 до 82 лет), этнических групп с ЭД различной степени тяжести (легкая, умеренная, тяжелая), а также с различной этиологией. В одном из данных исследований участвовали пациенты, у которых ЭД развилась на фоне сахарного диабета.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

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

Распределение

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

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

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

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

Линейность

Фармакокинетика тадалафила у здоровых добровольцев линейна в отношении времени и дозы. В диапазоне доз от 2,5 до 20 мг AUC увеличивается пропорционально дозе. При приеме препарата 1 раз в сутки равновесная концентрация в плазме крови достигается в течение 5 дней.

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с почечной недостаточностью

В клинических фармакологических исследованиях с однократным приемом тадалафила (5–20 мг) у пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (КК от 51 до 80 мл/мин) и средней степени тяжести (КК от 31 до 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.

Пациенты с печеночной недостаточностью

При применении дозы 10 мг экспозиция тадалафила (AUC) у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (класс А и В по классификации Чайлд-Пью) сравнима с таковой у здоровых добровольцев. В отношении пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) клинические данные ограничены. 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 пользы и риска применения препарата.

Сахарный диабет

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

5.3. Данные доклинической безопасности

В доклинических данных, полученных по результатам стандартных исследований фармакологической безопасности, токсичности при многократном введении, генотоксичности, канцерогенного потенциала, репродуктивной и онтогенетической токсичности, особый вред для человека не выявлен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Лактозы моногидрат 200 М

Целлюлоза микрокристаллическая

Лактозы моногидрат DCL 11

Кроскармеллоза натрия

L-гидроксипропилцеллюлоза LH-11

Магния стеарат

Гидроксипропилцеллюлоза

Натрия лаурилсульфат

Пленочная оболочка

Опадрай II желтый (32K220020):

Гипромеллоза

Лактозы моногидрат

Краситель железа оксид желтый (E172)

Титана диоксид (E171)

Триацетин

Тальк

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

По 4 таблетки в контурной ячейковой упаковке из пленки комбинированной ПВХ/ПЭ/ПВДХ (поливинилхлорид/полиэтилен/поливинилиденхлорид) и фольги алюминиевой.

По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с листком-вкладышем в пачке картонной.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «ГЕН Фарма Рус» (ООО «ГЕН Фарма Рус»)

Юридический адрес: 121552, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Крылатское, проезд Островной, д. 8, помещ. 1Н

Телефон: +7 495 902 72 79

Адрес электронной почты: office@genfarma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ГЕН Фарма Рус»

Почтовый адрес: 121552, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Крылатское, проезд Островной, д. 8

Телефон: +7 800 707 14 74

Адрес электронной почты: safety@genfarma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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