

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ТАДАЛАФИЛ ВЕЛФАРМ, 2,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

ТАДАЛАФИЛ ВЕЛФАРМ, 5,0 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

ТАДАЛАФИЛ ВЕЛФАРМ, 10,0 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

ТАДАЛАФИЛ ВЕЛФАРМ, 20,0 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тадалафил.

ТАДАЛАФИЛ ВЕЛФАРМ, 2,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Каждая таблетка содержит 2,5 мг тадалафила.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. разделы 4.3 и 4.4).

ТАДАЛАФИЛ ВЕЛФАРМ, 5,0 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Каждая таблетка содержит 5,0 мг тадалафила.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. разделы 4.3 и 4.4).

ТАДАЛАФИЛ ВЕЛФАРМ, 10,0 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Каждая таблетка содержит 10,0 мг тадалафила.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. разделы 4.3 и 4.4).

ТАДАЛАФИЛ ВЕЛФАРМ, 20,0 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Каждая таблетка содержит 20,0 мг тадалафила.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. разделы 4.3 и 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

ТАДАЛАФИЛ ВЕЛФАРМ, 2,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до желтого цвета. На поперечном разрезе – ядро белого или почти белого цвета.

ТАДАЛАФИЛ ВЕЛФАРМ, 5,0 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжево-розового цвета. На поперечном разрезе – ядро белого или почти белого цвета.

ТАДАЛАФИЛ ВЕЛФАРМ, 10,0 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до желтого цвета. На поперечном разрезе – ядро белого или почти белого цвета.

ТАДАЛАФИЛ ВЕЛФАРМ, 20,0 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от коричнево-желтого до оранжевого цвета. На поперечном разрезе – ядро белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат ТАДАЛАФИЛ ВЕЛФАРМ показан к применению у взрослых мужчин старше 18 лет при следующих состояниях:

- эректильная дисфункция;
- симптомы со стороны нижних мочевых путей у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (для дозировки 5 мг);
- эректильная дисфункция у пациентов с симптомами со стороны нижних мочевых путей на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы (для дозировки 5 мг).

Обязательным условием эффективности тадалафила при эректильной дисфункции является сексуальная стимуляция.

Дети

Препарат ТАДАЛАФИЛ ВЕЛФАРМ противопоказан для применения у детей и подростков до 18 лет.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Применение препарата по показанию эректильная дисфункция (ЭД)

Для пациентов с частой сексуальной активностью (2 раза в неделю и более): рекомендованная частота приема – ежедневно, 1 раз в сутки в дозе 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.

Целесообразность ежедневного применения препарата должна периодически пересматриваться.

Для пациентов с нечастой сексуальной активностью (реже 2-х раз в неделю): рекомендуемая доза тадалафила составляет 20 мг, которые принимаются перед

предполагаемой сексуальной активностью независимо от приема пищи.

Препарат следует принимать как минимум за 30 минут до сексуальной активности.

Максимальная частота приема – 1 раз в сутки.

Тадалафил в дозе 20 мг предназначен для применения перед предполагаемым половым актом и не рекомендуется для постоянного ежедневного приема.

Применение препарата для симптоматической терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) или эректильной дисфункции у пациентов с симптомами ДГПЖ

Рекомендуемая доза составляет 5 мг в сутки, которая принимается примерно в одно и то же время, каждый день, независимо от приема пищи. Для взрослых мужчин, проходящих лечение как доброкачественной гиперплазии предстательной железы, так и эректильной дисфункции, рекомендуемая доза также составляет 5 мг в сутки, которую принимают примерно в одно и то же время каждый день.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста коррекции дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести коррекции дозы препарата не требуется.

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени максимальной рекомендуемой дозой при применении по требованию (перед предполагаемой сексуальной активностью) является доза 10 мг.

Ежедневный прием тадалафила в дозах 2,5 или 5 мг как для лечения эректильной дисфункции, так и доброкачественной гиперплазии предстательной железы, пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени не рекомендуется.

Пациенты с нарушением функции печени

При лечении эректильной дисфункции рекомендуемая доза тадалафила составляет 10 мг, которые принимаются перед предполагаемой сексуальной активностью независимо от 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 пациентами с печеночной недостаточностью тадалафила в дозах более 10 мг отсутствуют.

Ежедневный прием тадалафила как для лечения эректильной дисфункции, так и

доброкачественной гиперплазии предстательной железы у пациентов с печеночной недостаточностью не оценивался; поэтому при назначении данного препарата врачом должна быть проведена тщательная индивидуальная оценка соотношения пользы и риска его применения.

Пациенты с сахарным диабетом

У пациентов с сахарным диабетом коррекции дозы не требуется.

Способ применения

Для приема внутрь.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к тадалафилу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Прием тадалафила противопоказан пациентам, регулярно или периодически принимающим любые лекарственные препараты, содержащие органические нитраты. В клинических исследованиях было показано, что тадалафил усиливает гипотензивное действие нитратов.
- Возраст до 18 лет.
- Наличие противопоказаний к сексуальной активности у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы: инфаркт миокарда в течение последних 90 дней, нестабильная стенокардия или возникновение приступа стенокардии во время полового акта, хроническая сердечная недостаточность II класса и выше по классификации NYHA в течение последних 6 месяцев, неконтролируемые аритмии, артериальная гипотензия (АД менее 90/50 мм рт. ст.), неконтролируемая артериальная гипертензия, ишемический инсульт в течение последних 6 месяцев.
- У пациентов с эпизодами развития неартериитной передней ишемической нейропатии зрительного нерва с потерей зрения на один глаз, независимо от того были ли эти эпизоды связаны с предыдущим применением ингибитора фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5).
- Одновременное применение с доксазозином, с другими ингибиторами ФДЭ-5, с другими вариантами терапии эректильной дисфункции или со стимуляторами гуанилатциклазы, такими как риоцигуат.
- Применение у пациентов с хронической почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина менее 30 мл/мин).
- Дефицит лактазы, непереносимость галактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) в связи с недостаточностью данных.

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

При одновременном приеме с ингибиторами изофермента CYP3A4 (ритонавир, саквинавир, кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, эритромицин, грейпфрутовый сок), гипотензивными средствами, ингибиторами 5-альфа редуктазы.

У пациентов, принимающих альфа-адреноблокаторы, поскольку одновременное применение в некоторых случаях может привести к симптоматической артериальной гипотензии.

Особые указания

Перед началом приема тадалафила

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

Перед началом любого лечения эректильной дисфункции врачи должны учитывать состояние сердечно-сосудистой системы своих пациентов, поскольку существует определенная степень кардиологического риска, связанного с сексуальной активностью. Тадалафил обладает сосудорасширяющими свойствами, что приводит к незначительному преходящему снижению артериального давления и, таким образом, усиливает гипотензивное действие нитратов.

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

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

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

Сердечно-сосудистая система

По данным пострегистрационного наблюдения и/или клинических исследований были

зарегистрированы серьезные осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, в том числе инфаркт миокарда, внезапная сердечная смерть, нестабильная стенокардия, желудочковая аритмия, инсульт, транзиторные ишемические атаки, боль в грудной клетке, сердцебиение и тахикардия. Большинство пациентов, у которых были зарегистрированы данные проявления, имели в анамнезе сердечно-сосудистые факторы риска. Тем не менее, невозможно окончательно определить, связаны ли эти явления непосредственно с факторами риска, приемом тадалафила, сексуальной активностью или комбинацией тех или иных факторов.

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

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

Зрение

При приеме тадалафила и других ингибиторов ФДЭ-5 наблюдались случаи нарушения зрения и развития неартериальной передней ишемической оптической нейропатии (НАПИОН). Анализ данных наблюдений свидетельствует о повышенном риске развития острой НАПИОН у мужчин с эректильной дисфункцией на фоне приема тадалафила или других ингибиторов ФДЭ-5. Поскольку это касается всех пациентов, получающих тадалафил, им следует сообщать, что в случае внезапного нарушения зрения они должны прекратить прием тадалафила и немедленно обратиться к врачу.

Снижение или внезапная потеря слуха

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

Почечная и печеночная недостаточность

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

Имеются ограниченные клинические данные о безопасности однократного приема

тадалафила пациентами с печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс C по классификации Чайлд-Пью). Ежедневный прием тадалафила как для лечения эректильной дисфункции, так и доброкачественной гиперплазии предстательной железы у пациентов с печеночной недостаточностью не оценивался. Поэтому, при назначении тадалафила 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 серповидно-клеточной анемии, множественной миеломе или лейкомии).

Применение ингибиторов CYP3A4

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

Тадалафил и другие препараты для лечения эректильной дисфункции

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

Вспомогательные вещества

Лактоза

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 взаимодействия

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

Влияние других 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 $C_{\max}$ тадалафила на 15 % относительно значений AUC и $C_{\max}$ при применении тадалафила в монотерапии. А кетоконазол в дозе 400 мг в сутки увеличивает AUC тадалафила (20 мг) в 4 раза и $C_{\max}$ тадалафила на 22 %.

Ингибитор протеаз ритонавир (200 мг два раза в сутки), который подавляет активность изоферментов CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6, увеличивал AUC тадалафила (20 мг) в 2 раза без изменения $C_{\max}$. Хотя специфические взаимодействия с другими ингибиторами протеаз, такими как саквинавир, и другими ингибиторами CYP3A4, такими как эритромицин, кларитромицин, итраконазол и грейпфрутовый сок, не изучались, их следует назначать совместно с тадалафилом с осторожностью, поскольку они могут способствовать повышению концентрации тадалафила в плазме крови.

Следовательно, частота нежелательных реакций может повышаться.

Переносчики

Роль переносчиков (например, р-гликопротеина) в распределении тадалафила неизвестна. Существует возможность лекарственного взаимодействия, опосредованного ингибированием переносчиков.

Индукторы цитохрома P450

Селективный индуктор изофермента CYP3A4, рифампицин, снижает величину AUC тадалафила на 88 % в сравнении со значениями AUC при монотерапии тадалафилом (10 мг). Возможно, при этом снижается эффективность тадалафила; степень снижения эффективности неизвестна. Можно предполагать, что одновременное применение других индукторов изофермента CYP3A4 (таких как 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, 10 и 20 мг) усиливает гипотензивное действие нитратов. Поэтому применение тадалафила на фоне приема любой формы органических нитратов противопоказано. Клинические исследования, в которых пациенты на протяжении 7 дней ежедневно в разное время получали тадалафил в дозе 20 мг и сублингвальный нитроглицерин в дозе 0,4 мг, показали, что взаимодействие длится более 24 часов и не определяется по истечении 48 часов после последнего приема тадалафила. Таким образом, у пациентов, получающих тадалафил в любой из доз (от 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 тадалафила, чтобы иметь возможность ввести нитрат. При таких обстоятельствах нитраты следует вводить под тщательным медицинским наблюдением с соответствующим мониторингом гемодинамики.

Гипотензивные препараты (включая блокаторы «медленных» кальциевых каналов)

Прием доксазозина (4 и 8 мг в сутки) в сочетании с тадалафилом (суточная доза 5 мг и 20 мг в виде однократной дозы) значительно усиливает антигипертензивный эффект данного альфа₁-адреноблокатора. Этот эффект длится не менее 12 часов и может проявляться симптоматически, включая обморочные состояния. Поэтому такая комбинация препаратов не рекомендуется.

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

В клинических фармакологических исследованиях был изучен потенциал тадалафила в отношении усиления антигипертензивных эффектов гипотензивных лекарственных препаратов. Были изучены основные классы гипотензивных лекарственных средств, включая блокаторы «медленных» кальциевых каналов (амлодипин), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл), блокаторы бета-адренергических рецепторов (метопролол), тиазидные диуретики (бендрофлуазид) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (различные типы и дозы, отдельно или в сочетании с тиазидами, блокаторами «медленных» кальциевых каналов, бета-адреноблокаторами и/или альфа-адреноблокаторами). Тадалафил (10 мг, за исключением исследований с антагонистами рецепторов ангиотензина II и амлодипином, в которых применялась доза 20 мг) не оказывал клинически значимого взаимодействия ни с одним из вышеперечисленных классов лекарственных препаратов. В другом клиническом фармакологическом исследовании изучали применение тадалафила (20 мг) в сочетании с 4 классами гипотензивных средств. У участников, получающих несколько гипотензивных препаратов, колебания измеренного в амбулаторных условиях артериального давления, по-видимому, были связаны со степенью контроля артериального давления. У участников исследования, чье артериальное давление хорошо контролировалось, снижение было минимальным и схожим с наблюдаемым у здоровых добровольцев. У участников,

артериальное давление которых не контролировалось, снижение было более выраженным, хотя у большинства участников исследования оно не сопровождалось гипотензивными симптомами. У пациентов, получающих сопутствующее антигипертензивное лечение, тадалафил в дозе 20 мг может вызывать незначительное (за исключением альфа-блокаторов) снижение артериального давления, которое скорее всего не является клинически значимым. Анализ данных клинических исследований III фазы не показал различия в профиле нежелательных явлений, зарегистрированных у пациентов, получавших тадалафил в монотерапии и в сочетании с гипотензивными препаратами. Тем не менее, пациентам, получающим гипотензивные препараты, следует дать соответствующие клинические рекомендации относительно возможного снижения у них артериального давления.

Риоцигуат

В клинических исследованиях было показано, что риоцигуат усиливает антигипертензивные эффекты ингибиторов ФДЭ-5. Доказательств благоприятного клинического эффекта от применения комбинации в проанализированной популяции пациентов получено не было. Сопутствующее применение риоцигуата с ингибиторами ФДЭ-5, включая тадалафил, противопоказано.

Ингибиторы 5-альфа-редуктазы

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

Субстраты CYP1A2 (например, теофиллин)

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

Этинилэстрадиол и тербуталин

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

Алкоголь

Тадалафил (10 мг или 20 мг) не оказывал влияния на концентрацию алкоголя (средняя

максимальная концентрация в крови 0,08 %) при совместном приеме. Как и алкоголь не оказывал влияния на концентрацию тадалафила через 3 часа после совместного применения. Алкоголь принимали таким образом, чтобы максимизировать скорость его всасывания (утром натощак с воздержанием от приема пищи в течение 2 часов после употребления). При высоких дозах алкоголя (0,7 г/кг) прием тадалафила не вызывал статистически значимого снижения средней величины артериального давления. У некоторых пациентов наблюдались постуральное головокружение и ортостатическая гипотензия. При приеме тадалафила в сочетании с более низкими дозами алкоголя (0,6 г/кг) снижение артериального давления не наблюдалось, а головокружение возникало с той же частотой, что при приеме одного алкоголя.

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

Лекарственные препараты, метаболизируемые цитохромом P450

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

Субстраты CYP2C9 (например, R-варфарин)

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

Аспирин

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

Гипогликемические препараты

Исследований взаимодействия с гипогликемическими препаратами не проводилось.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Препарат ТАДАЛАФИЛ ВЕЛФАРМ не предназначен для применения у женщин.

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

Препарат 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 применения необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, занятием другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты

психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями у пациентов с эректильной дисфункцией и доброкачественной гиперплазией предстательной железы являются головная боль, диспепсия, а также боль в спине и миалгия.

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции представлены в соответствии с поражением органов и систем органов в последовательности медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Частота возникновения определялась в соответствии со следующими категориями: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Большинство нежелательных реакций бывают, как правило, легкой или средней степени тяжести и носят преходящий характер.

Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто – реакции гиперчувствительности; редко – ангионевротический отек².

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль; нечасто – головокружение; редко – инсульт¹ (в том числе острые нарушения мозгового кровообращения по геморрагическому типу), обморок, транзиторные ишемические атаки¹, мигрень², судороги², транзиторная амнезия.

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто – нечеткость зрительного восприятия, болевые ощущения в глазном яблоке; редко – нарушение полей зрения, припухлость век, конъюнктивальная гиперемия, неартериитная передняя ишемическая нейропатия зрительного нерва², окклюзия сосудов сетчатки глаза²; частота неизвестна – центральная серозная хориоретинопатия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: нечасто – звон в ушах; редко – внезапная потеря слуха.

Нарушения со стороны сердца¹: нечасто – ощущение сердцебиения, тахикардия; редко – инфаркт миокарда, желудочковые нарушения ритма², нестабильная стенокардия².

Нарушения со стороны сосудов: часто – «приливы» крови к лицу; нечасто – снижение артериального давления³, повышение артериального давления.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – заложенность носа; нечасто – одышка, носовое кровотечение.

Желудочно-кишечные нарушения: часто – диспепсия; нечасто – боль в животе, гастроэзофагеальный рефлюкс, рвота, тошнота.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – кожная сыпь; редко – крапивница, синдром Стивенса-Джонсона², эксфолиативный дерматит², гипергидроз (повышенная потливость).

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: часто – боль в спине, миалгия, боль в конечностях.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – гематурия.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: нечасто – длительная эрекция; редко – приапизм, гематоспермия, кровотечение из полового члена.

Общие нарушения и реакции в месте введения: нечасто – боль в груди¹, периферический отек, усталость; редко – отек лица², внезапная сердечная смерть^{1,2}.

⁽¹⁾ Наблюдались у пациентов, ранее имеющих сердечно-сосудистые факторы риска. Однако невозможно точно определить, связаны ли эти явления непосредственно с этими факторами риска, с тадалафилом, с сексуальным возбуждением или с комбинацией этих или других факторов.

⁽²⁾ Нежелательные реакции, выявленные в пострегистрационный период применения тадалафила, не наблюдавшиеся в ходе клинических плацебо-контролируемых исследований.

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

Описание отдельных нежелательных реакций

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

Прочие особые популяции

Данные клинических исследований о пациентах старше 65 лет, получающих тадалафил для лечения эректильной дисфункции либо ДППЖ, ограничены. В клинических исследованиях с применением тадалафила по требованию для лечения эректильной дисфункции, среди пациентов в возрасте старше 65 лет чаще регистрировались случаи диареи. В клинических исследованиях с ежедневным применением тадалафила в дозе 5 мг для лечения ДППЖ, 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 препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Тел.: +7 (800) 550-99-03

E-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

При однократном назначении здоровым лицам тадалафила в дозе до 500 мг и пациентам с эректильной дисфункцией – многократно до 100 мг/сут нежелательные реакции были такие же, что и при применении более низких доз.

Лечение

В случае передозировки необходимо проводить стандартное симптоматическое лечение. При гемодиализе тадалафил практически не выводится.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: G04BE08.

Механизм действия

Эректильная дисфункция

Тадалафил является обратимым селективным ингибитором специфической к циклическому гуанозинмонофосфату (цГМФ) ФДЭ-5. Тадалафил вместе с оксидом азота (NO), образующимся локально во время сексуальной стимуляции, приводит к повышению содержания цГМФ в кавернозных (пещеристых) телах полового члена. Следствием этого является расслабление гладких мышц, приток крови к кавернозным телам и эрекция полового члена. Обязательным условием эффективности тадалафила является сексуальная стимуляция.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ)

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 ДГПЖ. Ингибирование афферентной активности нервов мочевого пузыря и расслабление гладкой мускулатуры предстательной железы и мочевого пузыря могут дополнительно усиливать сосудистые эффекты.

Фармакодинамические эффекты

Исследования *in vitro* показали, что тадалафил является селективным ингибитором ФДЭ-5. ФДЭ-5 представляет собой фермент, обнаруженный в гладкой мускулатуре пещеристого тела, сосудистой и висцеральной гладкой мускулатуре, в скелетных мышцах, тромбоцитах, почках, легких и мозжечке. Среди всех фосфодиэстераз, наиболее выраженное влияние тадалафила оказывает на ФДЭ-5. Влияние тадалафила на ФДЭ-5 более чем в 10 000 раз выше, чем на ФДЭ-1, ФДЭ-2, ФДЭ-3 и ФДЭ-4 (ферменты, которые находятся в сердце, головном мозге, кровеносных сосудах, печени и других органах). Избирательность тадалафила в отношении ФДЭ-5 по сравнению с ФДЭ-3 имеет особое значение, поскольку ФДЭ-3 является ферментом, регулирующим сократительную способность миокарда. Кроме того, влияние тадалафила на ФДЭ-5 приблизительно в 700 раз выше, чем на ФДЭ-6 (фермент, который находится в сетчатке и отвечает за фототрансдукцию). Тадалафил также более чем в 10 000 раз более активен в отношении ФДЭ-5, чем в отношении ФДЭ-7 – ФДЭ-10.

Клиническая эффективность и безопасность

Тадалафил у здоровых добровольцев не вызывает достоверного изменения систолического и диастолического артериального давления в положении лежа в сравнении с плацебо (среднее максимальное снижение составляет 1,6/0,8 мм рт. ст., соответственно) и в положении стоя (среднее максимальное снижение составляет 0,2/4,6 мм рт. ст., соответственно). Тадалафил не вызывает достоверного изменения 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 сообщения о нарушениях цветового зрения были редкими (<0,1 %).

Для оценки потенциального влияния тадалафила на сперматогенез было проведено три

исследования с участием мужчин с применением тадалафила в дозе 10 мг (одно 6-месячное исследование) и 20 мг (одно 6-месячное и одно 9-месячное исследования) в ежедневном режиме. В двух из этих исследований наблюдалось снижение количества и концентрации сперматозоидов, клиническая значимость которого маловероятна. Эти эффекты не сопровождались изменением других параметров, таких как подвижность, морфология и уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ).

Эректильная дисфункция

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

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

Для оценки ежедневного приема тадалафила в дозах 2,5, 5 и 10 мг было проведено 3 клинических исследования, продемонстрировавших эффективность тадалафила по сравнению с плацебо. В исследования были включены пациенты разного возраста (в диапазоне от 21 до 82 лет) и этнических групп с эректильной дисфункцией различной степени тяжести (легкая, умеренная, тяжелая) и этиологии. В одном из данных исследований участвовали пациенты, у которых эректильная дисфункция развивалась на фоне сахарного диабета.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы

Тадалафил оценивали в 4 клинических исследованиях продолжительностью 12 недель, в которых принимали участие пациенты с симптомами ДГПЖ. Во всех 4-х исследованиях через 1 неделю после начала приема тадалафила в дозе 5 мг наблюдалось улучшение общего результата оценки по международной шкале симптомов при заболеваниях предстательной железы. Кроме того, в рамках данных исследований было оценено улучшение эректильной дисфункции, а также уменьшение симптомов ДГПЖ у пациентов с обоими этими состояниями на фоне приема тадалафила. Сохранение эффекта оценивали в дополнительной части одного из исследований, проводимой по открытой схеме, которая показала, что улучшение общего результата оценки по международной шкале симптомов при заболеваниях предстательной железы, наблюдаемое через 12 недель после начала

лечения, сохранялось до 1 дополнительного года при лечении тадалафилом в дозе 5 мг.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема препарата внутрь тадалафил быстро всасывается. Средняя максимальная концентрация (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 препарат можно применять вне зависимости от приема пищи. Время приема (утром или вечером) не имело клинически значимого эффекта на скорость и степень всасывания.

Распределение

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

У здоровых мужчин менее 0,0005 % введенной дозы обнаруживается в сперме.

Биотрансформация

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

Линейность (нелинейность)

Фармакокинетика тадалафила у здоровых добровольцев линейна в отношении времени и дозы. В диапазоне доз от 2,5 до 20 мг AUC увеличивается пропорционально дозе. При приеме тадалафила 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 фармакокинетике у пациентов без нарушения эрекции.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

В клинических фармакологических исследованиях с однократным приемом тадалафила (5–20 мг) у пациентов с почечной недостаточностью легкой степени (клиренс креатинина (КК) 60–89 мл/мин) и средней степени тяжести (КК – 30–59 мл/мин), а также у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, экспозиция тадалафила (AUC) приблизительно удваивалась. У пациентов, находящихся на гемодиализе, $C_{\max}$ была на 41 % выше по сравнению со здоровыми добровольцами. Выведение тадалафила с помощью гемодиализа является незначительным.

Печеночная недостаточность

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 у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени отсутствуют. При назначении тадалафила в ежедневном режиме пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени необходимо предварительно провести оценку риска и пользы применения препарата.

Лица пожилого возраста

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

Сахарный диабет

У пациентов с сахарным диабетом на фоне применения тадалафила AUC была меньше, примерно на 19 %, по сравнению со здоровыми добровольцами. Коррекции дозы у таких пациентов не требуется.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

ТАДАЛАФИЛ ВЕЛФАРМ, 2,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Лактозы моногидрат (сахар молочный)

Лактоза безводная

Гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза)

Кроскармеллоза натрия (примеллоза)

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Магния стеарат

Натрия лаурилсульфат

Пленочная оболочка таблетки

Сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол, тальк, краситель железа оксид желтый

ТАДАЛАФИЛ ВЕЛФАРМ, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Лактозы моногидрат (сахар молочный)

Лактоза безводная

Гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза)

Кроскармеллоза натрия (примеллоза)

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Магния стеарат

Натрия лаурилсульфат

Пленочная оболочка таблетки

Сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая гипромеллозу, титана диоксид, макрогол, магния стеарат, глицерин (глицерол), краситель железа оксид желтый, краситель железа оксид красный, натрия лаурилсульфат

ТАДАЛАФИЛ ВЕЛФАРМ, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Лактозы моногидрат (сахар молочный)

Лактоза безводная

Гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза)

Кроскармеллоза натрия (примеллоза)

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Магния стеарат

Натрия лаурилсульфат

Пленочная оболочка таблетки

Сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол, тальк, краситель железа оксид желтый

ТАДАЛАФИЛ ВЕЛФАРМ, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Лактозы моногидрат (сахар молочный)

Лактоза безводная

Гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза)

Кроскармеллоза натрия (примеллоза)

Целлюлоза микрокристаллическая (тип 102)

Магния стеарат

Натрия лаурилсульфат

Пленочная оболочка таблетки

Сухая смесь для пленочного покрытия, содержащая гипромеллозу, тальк, титана диоксид, макрогол, краситель железа оксид желтый, краситель железа оксид красный

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Таблетки в дозировке 2,5 мг, 5 мг: 1, 2, 4, 7, 10, 14, 28 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

Таблетки в дозировке 10 мг, 20 мг: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

8, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 60, 100 таблеток в банку полимерную из полипропилена или полиэтилена, укупоренную натягиваемой или навинчиваемой крышкой полимерной для лекарственных средств из полипропилена или полиэтилена с контролем первого вскрытия или без контроля, с уплотняющим элементом или без него.

Дополнительно допускается использовать вату медицинскую гигроскопическую или амортизатор, или осушитель.

На банку наклеивают этикетку самоклеящуюся.

Каждую банку, 1, 2, 3, 4, 5, 6 контурных ячейковых упаковок с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

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 «Велфарм» (ООО «Велфарм»)

115184, г. Москва, пер. Озерковский, д. 12, этаж 1, помещ. I, ком. 9

Тел.: +7 (3522) 48-60-00

e-mail: fsk@velpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм» (ООО «Велфарм»)

640008, Курганская обл., г. Курган, проспект Конституции, д. 11

Тел.: +7 (3522) 48-60-00, 55-51-80

e-mail: fsk@velpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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