

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Фанатад, 2,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Фанатад, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Фанатад, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Фанатад, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тадалафил.

Фанатад, 2,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 2,5 мг тадалафила.

Вещества, наличие которых нужно учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Фанатад, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 5 мг тадалафила.

Вещества, наличие которых нужно учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Фанатад, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 10 мг тадалафила.

Вещества, наличие которых нужно учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Фанатад, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка содержит 20 мг тадалафила.

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

Полный перечень вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Фанатад, 2,5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой синего цвета, с гравировкой «Н» на одной стороне и «Т18» на другой.

Фанатад, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с гравировкой «Н» на одной стороне и «Т17» на другой.

Фанатад, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Капсуловидные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с гравировкой «Н» на одной стороне и «Т16» на другой.

Фанатад, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Капсуловидные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с

гравировкой «Н» на одной стороне и «Т15» на другой

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Фанатад показан к применению у взрослых мужчин в возрасте старше 18 лет при следующих состояниях:

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Применение препарата Фанатад по показанию эректильная дисфункция (ЭД)

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

Целесообразность ежедневного применения препарата должна периодически пересматриваться.

Для пациентов с нечастой сексуальной активностью (реже 2-х раз в неделю): рекомендуемая доза препарата Фанатад 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 рекомендованная частота приёма – 1 раз в сутки.

Фанатад в дозе 20 мг предназначен для применения перед предполагаемой сексуальной активностью, и не рекомендуется для постоянного ежедневного приема.

Применение препарата Фанатад по показанию доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) или ЭД/ДГПЖ

Рекомендуемая доза составляет 5 мг; которые принимаются примерно в одно и то же время каждый день независимо от приёма пищи.

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

Особые группы пациентов

Лица 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 не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени максимальной рекомендуемой дозой при применении по требованию является доза 10 мг.

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

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

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

Ежедневный приём тадалафила как для лечения эректильной дисфункции, так и доброкачественной гиперплазии предстательной железы у пациентов с печёночной

недостаточностью не оценивался, поэтому при назначении данного препарата врачу необходимо провести тщательную индивидуальную оценку соотношения пользы и риска его применения.

Пациенты с сахарным диабетом

У пациентов с сахарным диабетом подбор дозы препарата не требуется.

Дети

По показаниям:

- 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) Фанатад у детей в возрасте от 0 до 18 не применяется.

Способ применения

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

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к тадалафилу и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Приём препаратов, содержащих любые органические нитраты. В клинических исследованиях было показано, что тадалафил усиливает гипотензивное действие нитратов. Считается, что это связано с комбинированным воздействием нитратов и тадалафила на метаболический путь оксида азота/цГМФ.
- Наличие противопоказаний к сексуальной активности у пациентов с заболеваниями

сердечно-сосудистой системы: инфаркт миокарда в течение последних 90 дней, нестабильная стенокардия или возникновение приступа стенокардии во время полового акта, хроническая сердечная недостаточность II класса и выше по классификации NYHA в течение последних 6 месяцев, неконтролируемые аритмии, артериальная гипотензия (АД менее 90/50 мм рт.ст.), неконтролируемая артериальная гипертензия, ишемический инсульт в течение последних 6 месяцев.

- Потеря зрения на один глаз вследствие развития неартериитной передней ишемической
- Оптической нейропатии (НАПИОН) (вне зависимости от связи с предшествующим приёмом ингибиторов ФДЭ-5).
- Одновременное применение с доксазозином, с другими ингибиторами ФДЭ-5, с другими
- Вариантами терапии эректильной дисфункции. Одновременное применение со стимуляторами гуанилатциклазы, такими как риоцигуат, противопоказано, поскольку оно может привести к симптоматической гипотензии.
- Применение у пациентов с хронической почечной недостаточностью тяжёлой степени (клиренс креатинина менее 30 мл/мин).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Особые указания

Сердечно-сосудистая система

Серьезные сердечно-сосудистые осложнения, включая инфаркт миокарда, внезапную необратимую остановку сердца, нестабильную стенокардию, желудочковую аритмию, инсульт, преходящие нарушения мозгового кровообращения, боли в груди, сердцебиение и тахикардию, были зарегистрированы в рамках пострегистрационного наблюдения и/или в ходе клинических испытаний. Большинство пациентов, у которых были зарегистрированы эти осложнения, относились к группе риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Тем не менее, не представляется возможным установить с высокой степенью достоверности, были ли эти события непосредственно связаны с рисками, сопутствующими сердечно-сосудистым заболеваниям, с приемом препарата Фанатад, с сексуальной активностью, либо комбинацией этих или других факторов.

Тадалафил обладает системным сосудорасширяющим действием, в результате чего может приводить к временному снижению артериального давления. При назначении препарата необходимо тщательно оценить состояние пациента. При наличии выраженной обструкции выходного тракта левого желудочка, признаков гиповолемии, нейрогенной артериальной гипотензии, возможно развитие нежелательных реакций, опосредованных вазодилатацией.

У некоторых пациентов, принимающих альфа1-адреноблокаторы, назначение тадалафила может приводить к симптоматической гипотензии. Поэтому сочетание тадалафила и доксазозина не рекомендуется.

Нарушение зрения

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

дегенеративными нарушениями сетчатки, включая пигментный ретинит, не были включены в клинические исследования, прием тадалафила у этой группы пациентов не рекомендуется.

Снижение или внезапная потеря слуха

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

Почечная недостаточность

Из-за повышенной экспозиции тадалафила (площади под кривые концентрации лекарственного препарата в плазме крови в течение всего времени наблюдения (AUC)), ограниченного клинического опыта и отсутствия возможности влиять на клиренс при диализе тадалафил не рекомендуется применять пациентам с тяжелой почечной недостаточностью.

Печеночная недостаточность

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

Приапизм и анатомическая деформация полового члена

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

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

Применение с индукторами или ингибиторами CYP3A4

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

Лечение эректильной дисфункции

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

Перед началом приема препарата Фанатад

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

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

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

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

Вспомогательные вещества

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других препаратов на тадалафил

Ингибиторы цитохрома P450

Тадалафил в основном метаболизируется с участием изофермента CYP3A4. Селективный ингибитор изофермента CYP3A4 кетоконазол в дозе 200 мг в сутки увеличивает AUC тадалафила (10 мг) в 2 раза и C_{max} тадалафила на 15 % относительно значений AUC и C_{max} при применении тадалафила в монотерапии. А кетоконазол в дозе 400 мг в сутки увеличивает AUC тадалафила (20 мг) в 4 раза и C_{max} тадалафила на 22 %.

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

Переносчики

Роль переносчиков (например, Р-гликопротеина) в распределении тадалафила неизвестна.

Существует возможность лекарственного взаимодействия, опосредованного ингибированием переносчиков.

Индукторы цитохрома P450

Селективный индуктор изофермента CYP3A4, рифампицин, снижает величину AUC тадалафила на 88 % в сравнении со значениями AUC при монотерапии тадалафилом (10 мг). Возможно, при этом снижается эффективность тадалафила; степень снижения эффективности неизвестна.

Можно предполагать, что одновременное применение других индукторов изофермента CYP3A4 (таких как фенобарбитал, фенитоин или карбамазепин) также может снижать концентрацию тадалафила в плазме крови.

Влияние тадалафила на другие лекарственные препараты

Нитраты

В клинических исследованиях было показано, что тадалафил усиливает гипотензивное действие нитратов. Поэтому применение тадалафила на фоне приёма любой формы органических нитратов противопоказано (см. раздел 4.3). Клинические исследования, в которых пациенты на протяжении 7 дней ежедневно в разное время получали тадалафил в дозе 20 мг и сублингвальный нитроглицерин в дозе 0,4 мг, показали, что взаимодействие длится более 24 часов и не определяется по истечении 48 часов после последнего приёма тадалафила. Таким образом, у пациентов, получающих тадалафил в любой из доз, в случае возникновения медицинской необходимости применения нитратов в угрожающей жизни ситуации, должно пройти как минимум 48 часов после последнего приёма препарата, чтобы иметь возможность ввести нитрат.

При таких обстоятельствах нитраты следует вводить под тщательным медицинским наблюдением с соответствующим мониторингом гемодинамики.

Гипотензивные препараты (включая блокаторы медленных кальциевых каналов)

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

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

В клинических фармакологических исследованиях был изучен потенциал тадалафила в отношении усиления антигипертензивных эффектов гипотензивных лекарственных препаратов.

Были изучены основные классы гипотензивных лекарственных средств, включая блокаторы медленных кальциевых каналов (амлодипин), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл), блокаторы бета-адренергических рецепторов (метопролол), тиазидные диуретики (бендрофлуазид) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (различные типы и дозы, отдельно или в сочетании с тиазидами, блокаторами медленных кальциевых каналов, бета-адреноблокаторами и/или альфа-адреноблокаторами). Тадалафил (10 мг, за исключением исследований с антагонистами рецепторов ангиотензина II и амлодипином, в которых применялась доза 20 мг) не проявлял клинически значимого взаимодействия ни с одним из вышеперечисленных классов лекарственных препаратов. В другом клиническом фармакологическом исследовании изучали применение тадалафила (20 мг) в сочетании с 4 классами гипотензивных средств. У участников, получающих несколько гипотензивных препаратов, колебания измеренного в амбулаторных условиях артериального давления, по-видимому, были связаны со степенью контроля артериального давления. У участников исследования чье артериальное давление хорошо контролировалось, снижение было минимальным и схожим с наблюдаемым у здоровых добровольцев. У участников, артериальное давление которых не контролировалось, снижение было более выраженным, хотя у большинства испытуемых оно не сопровождалось гипотензивными симптомами. У пациентов, получающих сопутствующее антигипертензивное лечение, тадалафил в дозе 20 мг может вызывать незначительное (за исключением альфа-блокаторов) снижение артериального давления, которое скорее всего не является клинически значимым. Анализ данных клинических исследований III фазы не показал различия в профиле нежелательных реакций,

зарегистрированных у пациентов, получавших тадалафил в монотерапии и в сочетании с гипотензивными препаратами. Тем не менее пациентам, получающим гипотензивные препараты, следует дать соответствующие клинические рекомендации относительно возможного снижения артериального давления.

Риоцигуат

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

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

Ингибиторы 5-альфа-редуктазы

Исследований лекарственного взаимодействия тадалафила и ингибиторов 5-альфа-редуктазы не проводилось, при их одновременном приёме следует соблюдать осторожность.

Субстраты CYP1A2 (например, теофиллин)

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

Этинилэстрадиол и тербуталин

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

Алкоголь

Тадалафил (10 мг или 20 мг) не влиял на концентрацию алкоголя (средняя максимальная концентрация в крови 0,08 %) при совместном приёме, равно как и алкоголь не влиял на концентрацию тадалафила через 3 часа после совместного применения. Алкоголь принимали таким образом, чтобы максимизировать скорость его всасывания (утром натощак с воздержанием от приёма пищи в течение 2 часов после употребления). При высоких дозах алкоголя (0,7 г/кг) приём тадалафила не вызывал статистически значимого снижения средней величины артериального давления. У некоторых пациентов наблюдались постуральное головокружение и ортостатическая гипотензия. При приёме тадалафила в сочетании с более низкими дозами алкоголя (0,6 г/кг) снижение артериального давления не наблюдалось, а головокружение возникало с той же частотой, что при приёме одного алкоголя. Тадалафил (10 мг) не усиливал влияние алкоголя на когнитивные функции.

Лекарственные препараты, метаболизируемые цитохромом P450

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

Субстраты CYP2C9 (например, R-варфарин)

Тадалафил (10 мг и 20 мг) не оказывает клинически значимого влияния на AUC S-варфарина

или R-варфарина. Тадалафил не влияет на действие варфарина в отношении протромбинового времени.

Аспирин

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

Гипогликемические препараты

Исследований взаимодействия с гипогликемическими препаратами не проводилось.

Препарат Фанатад с пищей, напитками и алкоголем

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

Прием алкогольных напитков влияет на способность к эрекции.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Препарат Фанатад не предназначен для применения у женщин.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Фанатад оказывает минимальное влияние на способность управлять транспортным средством и работать с механизмами. Несмотря на то, что частота возникновения головокружения на фоне плацебо и тадалафила одинакова, в период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

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

Резюме нежелательных реакций

Возможные нежелательные реакции, которые были зарегистрированы во время клинических исследований и при пострегистрационном применении тадалафила по требованию или ежедневно для лечения эректильной дисфункции, и с ежедневным применением – для лечения ДГПЖ, распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$);

очень редко ($< 1/10000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Табличное резюме нежелательных реакций

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Нарушение со стороны иммунной системы			Реакции гиперчувствительности	Ангioneвротический отек ²		
Нарушение со стороны нервной системы		Головная боль	Головокружение	Инсульт ¹ (в том числе острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу), транзиторные ишемические атаки ¹ , мигрень ² , судороги ² , транзиторная амнезия.		
Нарушения со стороны органа зрения			Нечеткость зрительного восприятия, болевые ощущения в глазном яблоке	Нарушение полей зрения, припухлость век, конъюнктивальная гиперемия, неартериальная передняя ишемическая оптическая нейропатия (НАПИОН ²), окклюзия сосудов сетчатки глаза ²		
Нарушение со стороны органа слуха и лабиринта			Звон в ушах	Внезапная потеря слуха		
Нарушение со стороны сердца ¹			Тахикардия, ощущение сердцебиения	Инфаркт миокарда, желудочковые нарушения ритма ² , нестабильная стенокардия ²		
Нарушения со стороны сосудов		«приливы» крови к лицу	Снижение артериального давления ³ , повышение артериального давления			
Нарушение со		Заложенность	Одышка,			

стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		ть носа	носовое кровотечение			
Желудочно-кишечные нарушения		диспепсия	Боль в животе, гастроэзофагеальный рефлюкс, рвота, тошнота			
Нарушение со стороны кожи и подкожных тканей			Кожная сыпь	Крапивница, синдром Стивенса-Джонсона ² , эксфолиативный дерматит ² , гипергидроз (повышенная потливость)		
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		Боль в спине, миалгия, боль в конечностях				
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			гематурия			
Нарушение со стороны репродуктивной системы и молочных желез			Длительная эрекция	Приапизм, гематоспермия, кровотечения из полового члена		
Общие нарушения и реакции в месте введения			Боль в груди ¹ , периферический отек, усталость	Отек лица ² , внезапная сердечная смерть ^{1,2}		

¹ Наблюдались у пациентов, ранее имеющих сердечно-сосудистые факторы риска (см. раздел 4.4). Однако невозможно точно определить связаны ли данные нежелательные реакции непосредственно с вышеупомянутыми факторами риска, с тадалафилом, с сексуальным возбуждением или с комбинацией этих или других факторов.

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

³ Чаше наблюдались, когда тадалафил применялся у пациентов, уже принимающие 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.

Особые группы пациентов

Данные клинических исследований о пациентах старше 65 лет, получающих тадалафил для лечения эректильной дисфункции либо ДГПЖ, ограничены. В клинических исследованиях с

применением тадалафила по требованию для лечения эректильной дисфункции, среди пациентов в возрасте старше 65 лет чаще регистрировались случаи диареи. В клинических исследованиях с ежедневным применением тадалафила в дозе 5 мг для лечения ДГПЖ, среди пациентов в возрасте старше 75 лет чаще регистрировались случаи головокружения и диареи.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения

«польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация:

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Тел.: +7 (800) 550-99-03,

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

4.9 Передозировка

Симптомы

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

Лечение

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

5. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: G04BE08

Механизм действия

Эректильная дисфункция

Фанатад является обратимым селективным ингибитором специфической к циклическому гуанозинмонофосфату (цГМФ) фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5). Когда сексуальное возбуждение вызывает местное высвобождение оксида азота, ингибирование ФДЭ-5 тадалафилом ведет к повышению концентрации цГМФ в пещеристом теле полового члена. Следствием этого является расслабление гладких мышц артерий и приток крови к тканям полового члена, что и вызывает эрекцию. Тадалафил не оказывает эффекта при лечении эректильной дисфункции в отсутствие сексуального возбуждения.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ)

Ингибирование ФДЭ-5 тадалафилом, приводящее к повышению концентрации цГМФ в пещеристом теле полового члена, также наблюдается в гладкой мускулатуре предстательной

железы, мочевого пузыря и сосудах, которые их кровоснабжают. В результате гладкая мускулатура сосудов расслабляется, что приводит к увеличению перфузии крови и, как следствие, к снижению выраженности симптомов ДГПЖ. Ингибирование афферентной активности нервов мочевого пузыря и расслабление гладкой мускулатуры предстательной железы и мочевого пузыря могут дополнительно усиливать сосудистые эффекты.

Фармакодинамические эффекты

Исследования *in vitro* показали, что тадалафил является селективным ингибитором ФДЭ-5. ФДЭ-5 представляет собой фермент, обнаруженный в гладкой мускулатуре пещеристого тела, сосудистой и висцеральной гладкой мускулатуре, скелетных мышцах, тромбоцитах, почках, лёгких и мозжечке. Действие тадалафила более выражено в отношении ФДЭ-5, чем в отношении других фосфодиэстераз. Тадалафил более чем в 10 000 раз активнее блокирует ФДЭ-5, чем ФДЭ-1, ФДЭ-2, ФДЭ-3 и ФДЭ-4 ферменты, которые обнаруживаются в сердце, головном мозге, кровеносных сосудах, печени и в других органах. Избирательность тадалафила в отношении ФДЭ-5 по сравнению с ФДЭ-3 имеет важное значение, поскольку ФДЭ-3 является ферментом, регулирующим сократительную способность сердечной мышцы. Кроме того, тадалафил примерно в 700 раз активнее блокирует ФДЭ-5, чем фермент ФДЭ-6, который обнаруживается в сетчатке глаза и отвечает за фотопередачу. Тадалафил более чем в 10 000 раз активнее блокирует ФДЭ-5, чем ферменты ФДЭ-7 - ФДЭ-10.

Клиническая эффективность и безопасность

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

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

Для оценки потенциального влияния тадалафила на сперматогенез было проведено три исследования с участием мужчин с применением тадалафила в дозе 10 мг (одно 6-месячное исследование) и 20 мг (одно 6-месячное и одно 9-месячное исследование) в ежедневном режиме.

В двух из этих исследований наблюдалось снижение количества и концентрации сперматозоидов, клиническая значимость которого маловероятна. Эти эффекты не сопровождались изменением других параметров, таких как подвижность, морфология и уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ).

Эректильная дисфункция

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

В 12-недельном исследовании с участием пациентов с эректильной дисфункцией, развившейся

на фоне повреждения спинного мозга, тадалафил в дозе 10 мг или 20 мг (нестрогая доза, по

требованию) значительно улучшал эректильную функцию по сравнению с плацебо.

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

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы

Фанатад 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 препарата. Сохранение эффекта оценивали в дополнительной части одного из исследований, проводимой по открытой схеме, которая показала, что улучшение общего результата оценки по международной шкале симптомов при заболеваниях предстательной железы, наблюдаемое через 12 недель после начала лечения, сохранялось до 1 дополнительного года при лечении тадалафилом в дозе 5 мг.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приёма внутрь тадалафил быстро всасывается. Средняя максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается в среднем через 2 часа после приёма внутрь. Скорость и степень всасывания тадалафила не зависят от времени приёма пищи, поэтому тадалафил можно применять вне зависимости от приёма пищи. Время приёма (утром или вечером) не оказывало клинически значимого влияния на скорость и степень всасывания.

Распределение

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

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

Биотрансформация

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

Элиминация

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

Линейность/нелинейность

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

увеличивается пропорционально дозе. Равновесная концентрация в плазме крови достигается в течение 5 дней при приёме тадалафила один раз в сутки.

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

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

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

Пациенты с сахарным диабетом

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

Лактозы моногидрат

Коповидон

Кремния диоксид коллоидный

Макрогола глицерилгидроксистеарат

Целлюлоза микрокристаллическая (РН-102)

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Оболочка таблетки:

Опадрай II синий 32K505046

Опадрай II белый 32K580001

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 упаковки

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

При производстве, фасовке и упаковке на «Хетеро Лабс Лимитед», Индия

По 7, 10 или 14 таблеток (для дозировки 2,5 мг и 5 мг) или по 2, 4, 8 или 10 таблеток (для дозировки 10 мг), или по 1, 2, 4, 8 или 10 таблеток (для дозировки 20 мг) в блистер ПВХ-ПЭ-Аklar/Бумага-Алюминий.

По 30 таблеток в банку из полиэтилена низкого давления, укупоренный пластиковой крышкой с защитой от случайного открывания детьми.

По 10 блистеров (для дозировки 2,5 мг), по 10 блистеров (для дозировки 5 мг), по 10 блистеров (для дозировки 10 мг), по 1 блистеру (4 таблетки) или 10 блистеров (для дозировки 20 мг), или по 1 банке вместе с листком-вкладышем в пачку из картона.

Упаковка «in-bulk»

От 25 до 1000 блистеров или от 1 до 100 банок в картонную коробку. От 1 до 100 картонных коробок в картонный короб.

При упаковке на ООО «МАКИЗ-ФАРМА», Россия

По 1, 2, 4 или 8 блистеров (для дозировки 2,5 мг), по 1, 2 или 4 блистера (для дозировки 5 мг), по 1 или 2 блистера (для дозировки 10 мг), по 1 блистеру (для дозировки 20 мг), или по 1 банке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары марки хром-эрзац или хромовый по ГОСТ 7933-89 или импортного, соответствующего ГОСТ 7933-89.

Групповая упаковка и транспортная тара в соответствии с ГОСТ 17768–90.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Хетеро Лабс Лимитед

Хетеро Корпорейт 7-2-A2, Индастриал Эстейтс, Санат Нагар, Хайдарабад - 500 018, Телангана, ИНДИЯ

Тел.: +91-40-23704923/24/25

Факс: +91-40-23704926.

Email: contact@hetero.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

Московское представительство компании «Хетеро Лабс Лимитед» (Индия)

Адрес: 109029, г. Москва, Автомобильный проезд, д.6, стр. 5

Тел./факс: +7 (495) 981-00-88

Эл. почта: DrugSafety-Russia@hetero.com

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Фанатад в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).