

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

Долгосил, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Долгосил, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующее вещество: тадалафил.

Долгосил, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 5 мг тадалафила.

Долгосил, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (в виде моногидрата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Долгосил, 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые, с риской для деления с одной стороны.

Долгосил, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета с перламутровым блеском, круглые, двояковыпуклые, с риской для деления с одной стороны.

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

Эректильная дисфункция у взрослых мужчин.

Препарат эффективен при наличии сексуальной стимуляции.

Лечение признаков и симптомов доброкачественной гиперплазии предстательной железы у взрослых мужчин (дозировка 5 мг).

Долгосил не предназначен для применения у женщин.

4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования**

Эректильная дисфункция у взрослых мужчин

Рекомендуемая доза составляет 10 мг (½ таблетки дозировкой 20 мг) перед предполагаемой сексуальной активностью независимо от приема пищи.

Пациентам, у которых Долгосил в дозе 10 мг не дает адекватного эффекта, можно принимать дозу 20 мг.

Лекарственный препарат следует принимать как минимум за 30 минут до предполагаемой сексуальной активности.

Максимальная рекомендованная частота приема – один раз в сутки. Максимальная суточная доза – 20 мг.

Долгосил в дозах 10 мг и 20 мг назначается для применения перед предполагаемой сексуальной активностью и не рекомендован для постоянного ежедневного применения.

Для пациентов с частой сексуальной активностью (два раза в неделю и более) возможен ежедневный прием лекарственного препарата в минимальных дозах в зависимости от желания пациента и решения врача. Для таких пациентов рекомендуемая доза составляет 5 мг для приема один раз в сутки приблизительно в одно и то же время. Доза может быть снижена до 2,5 мг ($\frac{1}{2}$ таблетки дозировкой 5 мг) в зависимости от индивидуальной чувствительности.

Целесообразность ежедневного приема лекарственного препарата должна периодически пересматриваться.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) у взрослых мужчин (дозировка 5 мг)

Рекомендуемая доза составляет 5 мг 1 раз в сутки приблизительно в одно и то же время, независимо от приема пищи. Для взрослых мужчин с ДГПЖ и эректильной дисфункцией рекомендуемая доза также составляет 5 мг 1 раз в сутки приблизительно в одно и то же время. Пациентам, плохо переносящим лечение ДГПЖ тадалафилом в дозе 5 мг, следует рассмотреть вопрос об альтернативной терапии, поскольку эффективность лечения ДГПЖ тадалафилом в дозе 2,5 мг не установлена.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция дозы лекарственного препарата у пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции почек не требуется. Для пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин или гемодиализ) максимальная рекомендуемая доза тадалафила составляет 10 мг.

Пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек ежедневный прием тадалафила не рекомендуется (см. разделы 4.4 и 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Для лечения эректильной дисфункции рекомендованная доза тадалафила составляет 10 мг перед предполагаемой сексуальной активностью, независимо от приема пищи. Поскольку данные по безопасности назначения пациентам с тяжелым нарушением функции печени (класс С по Чайлд-Пью) ограничены, врачу следует тщательно оценить соотношение «польза – риск» при назначении тадалафила пациентам данной группы. Нет данных о применении тадалафила в дозе выше 10 мг у пациентов с нарушением функции печени.

Ежедневный прием для лечения ДГПЖ или эректильной дисфункции не изучен у пациентов с нарушением функции печени, поэтому врачу следует тщательно оценить соотношение «польза – риск» при назначении тадалафила пациентам данной группы (см. разделы 4.4 и 5.2).

Пациенты с сахарным диабетом

Коррекция дозы не требуется.

Дети

Лекарственный препарат не показан для применения у детей. Безопасность и эффективность тадалафила у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Способ применения

Внутри, независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

В клинических исследованиях было показано, что тадалафил обладает способностью усиливать гипотензивный эффект нитратов. Считается, что это является следствием сочетанного влияния эффектов нитратов и тадалафила на путь NO/цГМФ. Таким образом, применение тадалафила противопоказано пациентам, которые применяют органические нитраты в любой лекарственной форме (см. раздел 4.5).

Тадалафил не следует применять мужчинам с такими заболеваниями сердца, при которых сексуальная активность не рекомендована. Врачам следует учитывать потенциальный риск осложнений при сексуальной активности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Тадалафил противопоказан следующим группам пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями:

- пациенты в течение 90 дней после инфаркта миокарда;
- пациенты с нестабильной стенокардией или стенокардией, возникающей во время полового акта;
- пациенты с сердечной недостаточностью класса 2 и выше по классификации NYHA, развившейся в течение последних 6 месяцев;
- пациенты с неконтролируемой аритмией, артериальной гипотензией (<90/50 мм рт. ст.) или неконтролируемой артериальной гипертензией;
- пациенты с инсультом, перенесенным в течение последних 6 месяцев.

Тадалафил противопоказан пациентам, потерявшим зрение на одном глазу из-за неартериальной передней ишемической оптической нейропатии (НАПИОН), вне зависимости от связи с приемом ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ-5) (см. раздел 4.4).

Одновременное применение ингибиторов ФДЭ-5, включая тадалафил, со стимуляторами гуанилатциклазы, такими как риоцигуат, противопоказано в связи с риском развития симптоматической гипотензии (см. раздел 4.5).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при примененииПеред началом лечения

Перед принятием решения о целесообразности проведения лечения следует собрать анамнез, провести физикальное обследование для диагностики эректильной дисфункции и определить потенциальные первопричины.

Перед началом любого лечения эректильной дисфункции следует учитывать состояние сердечно-сосудистой системы пациентов, так как существует определенная степень риска, ассоциированного с сексуальной активностью. Тадалафил обладает сосудорасширяющими свойствами, что может приводить к незначительному транзитному снижению артериального давления (см. раздел 5.1) и таким образом потенцировать гипотензивный эффект нитратов (см. раздел 4.3).

Перед началом лечения ДГПЖ тадалафилом следует провести тщательное обследование

пациентов на наличие сердечно-сосудистых заболеваний (см. раздел 4.3), а также исключить наличие карциномы простаты.

Оценка эректильной дисфункции должна включать определение потенциальных первопричин и идентификацию целесообразного курса лечения после соответствующего медицинского осмотра. Неизвестно, является ли тадалафил эффективным у пациентов, перенесших операцию на тазовых костях или радикальную простатэктомию без сохранения нервов.

Сердечно-сосудистая система

Как в пострегистрационных исследованиях, так и в ходе клинических исследований сообщалось о случаях серьезных сердечно-сосудистых явлений, в том числе об инфаркте миокарда, внезапной коронарной смерти, нестабильной стенокардии, вентрикулярной аритмии, инсульте, транзиторном ишемическом приступе, боли в груди, сердцебиении и тахикардии. У большинства пациентов, у которых сообщалось о данных явлениях, имелись в анамнезе факторы риска. В то же время нельзя точно установить, связаны ли напрямую эти явления с факторами риска, с приемом тадалафила или с комбинацией этих или каких-либо других факторов.

Тадалафил может вызвать снижение артериального давления у пациентов, получающих сопутствующую терапию антигипертензивными средствами. Перед началом ежедневного приема тадалафила следует рассмотреть вопрос о возможной коррекции дозы антигипертензивных средств.

У пациентов, принимающих альфа₁-адреноблокаторы, например, доксазозин, одновременное применение Долгосила может привести к симптоматической гипотензии у некоторых пациентов (см. раздел 4.5). Не рекомендуется комбинированное применение Долгосила и доксазозина.

Зрение

Нарушения зрения, включая центральную серозную хориоретинопатию (ЦСХ) и случаи НАПИОН, были зарегистрированы в связи с приемом тадалафила и других ингибиторов ФДЭ-5. Большинство случаев ЦСХ разрешились спонтанно после прекращения приема тадалафила. Касательно НАПИОН результаты анализов данных из обсервационных исследований свидетельствуют о повышенном риске острой формы НАПИОН у мужчин с эректильной дисфункцией на фоне приема тадалафила или других ингибиторов ФДЭ-5. Поскольку эта информация может иметь отношение ко всем пациентам, получающим тадалафил, они должны быть осведомлены, что, в случае внезапного нарушения зрения, ухудшения остроты зрения и/или искажения зрения, требуется прекратить прием тадалафила и немедленно обратиться к врачу (см. раздел 4.3).

Снижение слуха или его внезапная потеря

Сообщалось о случаях внезапной потери слуха после применения тадалафила. Хотя в некоторых случаях присутствовали другие факторы риска (например, возраст, сахарный диабет, гипертония и случаи потери слуха в анамнезе), пациентам следует рекомендовать прекратить прием тадалафила и обратиться к врачу в случае внезапного снижения или потери слуха.

Нарушения функции почек и печени (тадалафил в дозах 2,5 мг и 5 мг)

В связи с увеличенной экспозицией тадалафила (AUC), ограниченным опытом

применения и неэффективностью гемодиализа ежедневный прием Долгосила не рекомендован пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек. Клинические данные по безопасности применения разовой дозы тадалафила у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью) ограничены. Ежедневный прием тадалафила не изучался у пациентов с нарушением функции печени. Врачу следует тщательно оценить соотношение «польза – риск» при назначении Долгосила пациентам данной группы.

Нарушение функции печени (тадалафил в дозах 10 мг и 20 мг)

Клинические данные по безопасности применения разовой дозы тадалафила у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью) ограничены. Врачу следует тщательно оценить соотношение «польза – риск» при назначении Долгосила пациентам данной группы.

Приапизм и анатомическая деформация полового члена

Следует информировать пациентов 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 долговременная потеря потенции.

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

Совместное применение с ингибиторами СYP3A4

Необходимо с осторожностью назначать Долгосил пациентам, которые получают лечение сильными ингибиторами СYP3A4 (ритонавир, саквинавир, кетоконазол, итраконазол, эритромицин), так как при совместном применении с тадалафилом наблюдается увеличение экспозиции (AUC) тадалафила (см. раздел 4.5).

Совместное применение с другими препаратами для лечения эректильной дисфункции

Безопасность и эффективность комбинации тадалафила с другими ингибиторами ФДЭ-5 или другими препаратами для лечения эректильной дисфункции не изучались. Следует рекомендовать пациенту не принимать Долгосил в подобных комбинациях.

Вспомогательные вещества

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

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в одной таблетке, то есть по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования лекарственных взаимодействий проводилось для дозировок тадалафила 10 мг и/или 20 мг, как указано ниже. Клинически значимое взаимодействие при применении высоких доз тадалафила не может быть исключено, если таковое наблюдалось при применении тадалафила в дозе 10 мг.

Влияние других лекарственных препаратов на тадалафил*Ингибиторы цитохрома CYP450*

Тадалафил в основном метаболизируется с участием фермента CYP3A4. Селективный ингибитор CYP3A4, кетоконазол (200 мг в сутки), увеличивал экспозицию (AUC) тадалафила (10 мг) в 2 раза и C_{max} на 15 % относительно значений AUC и C_{max} только для одного тадалафила. Кетоконазол (400 мг в сутки) увеличивал AUC тадалафила (20 мг) в 4 раза и C_{max} на 22 %. Ритонавир, ингибитор протеаз (200 мг два раза в сутки), являющийся ингибитором CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6, увеличивает AUC тадалафила в 2 раза без изменения C_{max} . Несмотря на то, что специфические взаимодействия не изучались, можно предположить, что при совместном применении другие ингибиторы протеаз, как например, саквинавир, а также другие ингибиторы CYP3A4, такие как эритромицин, кларитромицин, итраконазол и грейпфрутовый сок, повышают концентрацию тадалафила в плазме, поэтому их следует применять с осторожностью (см. раздел 4.4). Как следствие, может повышаться частота возникновения нежелательных реакций, описанных в разделе 4.8.

Транспортеры

Влияние транспортеров, например, р-гликопротеинов на распределение тадалафила неизвестно. Таким образом, существует вероятность лекарственного взаимодействия, опосредованного ингибированием транспортеров.

Индукторы цитохрома CYP450

Селективный индуктор CYP3A4, рифампицин, снижал AUC тадалафила на 88 % относительно AUC только для одного тадалафила (10 мг). Можно предположить, что такое уменьшение экспозиции приведет к снижению эффективности тадалафила. Сопутствующее применение других индукторов CYP3A4, таких как фенобарбитал, фенитоин и карбамазепин, также может снижать концентрацию тадалафила в плазме.

Влияние тадалафила на другие лекарственные препараты*Нитраты*

В ходе клинических исследований тадалафил (5 мг, 10 мг, 20 мг) проявлял способность усиливать гипотензивные эффекты нитратов. В связи с этим применение тадалафила у пациентов, которые получают лечение органическими нитратами в любой форме, противопоказано (см. раздел 4.3). В клиническом исследовании, в котором 150 пациентов в разное время получали тадалафил в суточной дозе 20 мг в течение 7 дней и 0,4 мг нитроглицерина сублингвально, было установлено, что указанное взаимодействие длилось более 24 часов и не обнаруживалось по истечении 48 часов после приема последней дозы тадалафила. Таким образом, если для пациента, которому назначен тадалафил в любой дозе (2,5 – 20 мг), применение нитратов является медицинской необходимостью при угрожающем для жизни состоянии, то перед применением препаратов нитратов должно пройти не менее чем 48 часов после последнего приема тадалафила. В таком случае применение нитратов должно происходить под медицинским наблюдением с надлежащим мониторингом гемодинамических показателей.

Антигипертензивные средства (включая блокаторы кальциевых каналов)

Во время совместного назначения тадалафила (в дозе 5 мг ежедневно или в виде разовой дозы по 20 мг) с блокатором альфа-адренорецепторов доксазолином (4-8 мг в сутки) наблюдалось значительное усиление гипотензивного эффекта последнего. Этот эффект

длится до 12 часов и может проявляться отдельными симптомами, в том числе в виде головокружения. Такая комбинация препаратов не рекомендуется для применения (см. раздел 4.4).

В ходе исследований взаимодействия с участием ограниченного количества здоровых субъектов не сообщалось о вышеуказанных эффектах при совместном применении с алфузозином или тамсулозином. Следует с осторожностью назначать тадалафил пациентам, которые получают лечение блокаторами альфа-адренорецепторов, особенно лицам пожилого возраста. Лечение следует начинать с минимальной дозы и постепенно ее увеличивать.

В ходе исследований клинической фармакологии изучался потенциал тадалафила усиливать гипотензивные эффекты антигипертензивных средств. Исследовались основные классы антигипертензивных средств: блокаторы кальциевых каналов (амлодипин), ингибиторы АПФ (эналаприл), блокаторы бета-адренорецепторов (метопролол), тиазидные диуретики (бендрофлуазид) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (отдельно или в комбинации с тиазидными диуретиками, блокаторами кальциевых каналов, блокаторами бета-адренорецепторов и/или блокаторами альфа-адренорецепторов). Тадалафил (в дозе 10 мг, кроме исследований взаимодействия с блокаторами рецепторов ангиотензина II и амлодипином, где изучался эффект дозы 20 мг) не проявлял значимого взаимодействия с вышеупомянутыми классами лекарственных средств. В ходе другого исследования клинической фармакологии изучалось сопутствующее применение тадалафила (в дозе 20 мг) в сочетании с несколькими (до четырех) классами антигипертензивных средств. У пациентов, которые принимали несколько антигипертензивных средств, изменение артериального давления зависело от уровня контроля артериального давления. Таким образом, у пациентов с хорошо контролируемым артериальным давлением снижение давления было незначительным и соответствовало таковому у здоровых субъектов. У пациентов, чье артериальное давление не контролировалось, наблюдалось большее снижение артериального давления, хотя у большинства пациентов снижение давления не сопровождалось гипотензивными симптомами. У пациентов, получающих сопутствующую терапию антигипертензивными лекарственными средствами, применение тадалафила в дозе 20 мг может приводить к снижению артериального давления, которое (кроме случая сопутствующего применения с блокаторами альфа-адренорецепторов) является незначительным и клинически незначимым. Анализ данных третьей фазы клинического исследования не выявил различия в нежелательных реакциях, которые возникали у пациентов, получающих лечение тадалафилом с сопутствующим применением антигипертензивных средств и лечение только тадалафилом. Несмотря на это, необходимо информировать пациентов, которые принимают гипотензивные лекарственные средства, о возможном снижении артериального давления.

Риоцигуат

Доклинические данные показали дополнительное снижение артериального давления при сочетании ингибиторов ФДЭ-5 и риоцигуата. В клинических исследованиях риоцигуат усиливал гипотензивное действие ингибиторов ФДЭ-5. Не было выявлено благоприятного клинического эффекта данной комбинации в исследуемой популяции. Одновременное применение риоцигуата с ингибиторами ФДЭ-5, включая тадалафил, противопоказано (см. раздел 4.3).

Ингибиторы 5-альфа-редуктазы

В ходе клинического исследования сравнения комбинированного применения 5 мг тадалафила с 5 мг финастерида и плацебо с 5 мг финастерида для облегчения симптомов ДГПЖ не было выявлено новых нежелательных реакций. Тем не менее, поскольку формального исследования лекарственного взаимодействия с оценкой взаимного влияния тадалафила и ингибитора 5-альфа-редуктазы не выполнялось, следует проявлять осторожность при совместном применении тадалафила и ингибитора 5-альфа-редуктазы.

Субстраты CYP1A2 (например, теofilлин)

В ходе исследования клинической фармакологии при приеме тадалафила (в дозе 10 мг) с теofilлином (неселективным ингибитором фосфодиэстеразы) не наблюдалось никакого фармакокинетического взаимодействия. Единственным фармакодинамическим эффектом было незначительное повышение сердечного ритма (на 3,5 удара в минуту). Несмотря на незначительность этого эффекта и отсутствие клинической значимости, необходимо учитывать возможность его возникновения при совместном применении тадалафила и теofilлина.

Этинилэстрадиол и тербуталин

Тадалафил повышал биодоступность пероральных лекарственных форм с этинилэстрадиолом. Такое увеличение биодоступности можно ожидать при совместном применении с тербуталином, хотя клинические последствия этой комбинации неизвестны.

Алкоголь

Совместное применение тадалафила (в дозе 10 мг или 20 мг) не оказывало влияния на концентрацию этанола (средняя максимальная концентрация в крови 0,08 %). Также не наблюдалось изменений концентрации тадалафила в течение следующих трех часов после одновременного приема алкоголя с тадалафилем. Алкоголь принимали таким образом, чтобы обеспечить максимальный уровень его абсорбции (воздержание от приема пищи ночью накануне и в течение 2 часов после приема алкоголя). Прием тадалафила (в дозе 20 мг) не приводил к статистически значимому снижению артериального давления на фоне приема алкоголя (в дозе 0,7 г/кг, что соответствует приблизительно 180 мл 40 % алкоголя для мужчины массой тела 80 кг), однако у некоторых пациентов наблюдалось постуральное головокружение и ортостатическая гипотензия. Прием тадалафила на фоне низких доз алкоголя (0,6 г/кг) не вызывал артериальной гипотензии, а головокружение наблюдалось с той же частотой, что и при приеме одного алкоголя. Влияние алкоголя на познавательные функции не усиливалось при сопутствующем применении тадалафила (в дозе 10 мг).

Лекарственные препараты, метаболизирующиеся при участии цитохрома P450

Не ожидается, что тадалафил вызовет клинически значимое ингибирование или индуцирование клиренса лекарственных препаратов, которые метаболизируются изоформами CYP450. В ходе клинических исследований было доказано, что тадалафил не ингибирует и не индуцирует изоформы CYP450, в том числе CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 и CYP2C19.

Субстраты CYP2C9 (например, R-варфарин)

Тадалафил (в дозе 10 мг и 20 мг) не оказывал клинически значимого эффекта на экспозицию (AUC) S-варфарина или R-варфарина (субстраты CYP2C9), а также не оказывал влияния на протромбиновое время, индуцированное варфаринем.

Ацетилсалициловая кислота

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

Противодиабетические лекарственные препараты

Специфических исследований взаимодействия тадалафила с противодиабетическими лекарственными препаратами не проводилось.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Долгосил не показан для применения у женщин.

Беременность

Существуют ограниченные данные по применению тадалафила беременными женщинами. Исследования на животных не указывают на прямое или косвенное вредное воздействие на течение беременности, развитие эмбриона/плода, роды или постнатальное развитие (см. раздел 5.3). В качестве меры предосторожности предпочтительно избегать приема тадалафила во время беременности.

Кормление грудью

Фармакодинамические токсикологические данные, полученные на животных, показали, что тадалафил выделяется с молоком. Риск для ребенка не может быть исключен. Тадалафил не следует применять во время кормления грудью.

Фертильность

В исследованиях на собаках были обнаружены эффекты, которые могут свидетельствовать о снижении фертильности. Результаты двух клинических исследований позволяют предполагать, что нарушения фертильности у мужчин не ожидаются, хотя у отдельных мужчин наблюдалось снижение концентрации сперматозоидов (см. разделы 5.1 и 5.3).

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

Долгосил оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Несмотря на то, что частота сообщений о головокружении в ходе клинических исследований при приеме плацебо и тадалафила была одинакова, в период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее часто отмечаемыми нежелательными реакциями у пациентов, принимающих тадалафил, были головная боль, диспепсия, боль в спине, миалгия, частота возникновения которых увеличивается при повышении дозы лекарственного препарата. Нежелательные реакции, о которых сообщалось, были обычно транзиторными и в основном незначительной или умеренной выраженности. Большинство случаев развития головной боли отмечалось при приеме тадалафила один раз в сутки в течение первых 10-30 дней после начала лечения.

Табличный перечень нежелательных реакций

Ниже приведены нежелательные реакции, которые были зарегистрированы во время плацебо-контролируемых клинических исследований (включающих в общей сложности

29055-2021

8022 пациента, получавших тадалафил, и 4422 пациента, получавших плацебо) и при пострегистрационном применении тадалафила по требованию или ежедневно для лечения эректильной дисфункции, а также для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы с приемом один раз в сутки.

Представленные ниже нежелательные реакции классифицированы по системно-органным классам и частоте с использованием следующих категорий: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\ 000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Частота возникновения	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Реакции гиперчувствительности
	Редко	Ангioneвротический отек ²
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль
	Нечасто	Головокружение
	Редко	Инсульт ¹ (включая геморрагические явления), обморок, транзиторные ишемические атаки ¹ , мигрень ² , судороги, транзиторная амнезия
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто	Нечеткость зрения, ощущение боли в глазах
	Редко	Дефекты поля зрения, отек век, конъюнктивальная гиперемия, неартериальная передняя ишемическая оптическая нейропатия (НАПИОН) ² , окклюзия вен сетчатки ²
	Частота неизвестна	Центральная серозная хориоретинопатия (ЦСХ)
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Нечасто	Звон в ушах
	Редко	Внезапная потеря слуха
Нарушения со стороны сердца ¹	Нечасто	Тахикардия, сердцебиение
	Редко	Инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия ² , вентрикулярная аритмия ²
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Приливы
	Нечасто	Гипотензия ³ , гипертензия
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, тошнота, рвота, гастроэзофагеальный рефлюкс

2905Б-2021

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Сыпь
	Редко	Крапивница, синдром Стивенса-Джонсона ² , эксфолиативный дерматит ² , гипергидроз (усиленное потовыделение)
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	Пролонгированная эрекция
	Редко	Приапизм, кровотечение из полового члена, гемоспермия
Общие нарушения и реакции в месте введения	Нечасто	Боль в груди ¹ , периферический отек, усталость
	Редко	Отек лица ² , внезапная коронарная смерть ^{1,2}

1 – большинство пациентов, у которых наблюдались такие нежелательные реакции, имели факторы риска со стороны сердечно-сосудистой системы (см. раздел 4.4);

2 – нежелательные реакции, выявленные в ходе пострегистрационных исследований, не наблюдались во время плацебо-контролируемых клинических исследований;

3 – чаще сообщалось в случае применения тадалафила совместно с антигипертензивными средствами

Описание отдельных нежелательных реакций

Сообщалось о несколько большей распространенности нарушений ЭКГ, в первую очередь о синусовой брадикардии, у пациентов, которые получали тадалафил один раз в сутки, по сравнению с пациентами, которые принимали плацебо. Большинство из этих нарушений ЭКГ не были связаны с нежелательными реакциями.

Отдельные группы пациентов

Данные клинических исследований с участием пациентов старше 65 лет, получавших тадалафил для лечения эректильной дисфункции или доброкачественной гиперплазии предстательной железы, ограничены. В клинических исследованиях с применением тадалафила по требованию для лечения эректильной дисфункции диарея чаще отмечалась у пациентов старше 65 лет. В клинических исследованиях с ежедневным приемом тадалафила в дозе 5 мг для лечения ДГПЖ головокружение и диарея отмечались с большей частотой у пациентов старше 75 лет.

Сообщение о нежелательных реакциях

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

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

«польза – риск» лекарственного препарата.

Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Республика Беларусь,

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Тел/факс: +375 (17) 242 00 29

Адрес электронной почты: rcpl@rceth.by

Сайт: www.rceth.by

4.9. Передозировка

Симптомы

При однократном приеме здоровыми субъектами тадалафила в дозе до 500 мг и при многократном применении в дозах до 100 мг/сутки у пациентов нежелательные эффекты были такие же, как при использовании 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: Препараты, применяемые в урологии. Препараты для лечения эректильной дисфункции.

Код АТХ: G04BE08

Механизм действия

Тадалафил является обратимым селективным ингибитором фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ-5), специфической к циклическому гуанозин монофосфату (цГМФ). Когда сексуальное возбуждение вызывает местное высвобождение оксида азота, ингибирование ФДЭ-5 тадалафилом ведет к повышению уровней цГМФ в кавернозном теле полового члена. Следствием этого является релаксация гладких мышц артерий и приток крови к тканям полового члена, что и вызывает эрекцию. Тадалафил не оказывает эффекта в отсутствие сексуального стимулирования.

В гладкой мускулатуре предстательной железы, мочевого пузыря и сосудов, которые их кровоснабжают, ингибирование ФДЭ-5 оказывает аналогичное влияние на концентрацию цГМФ, как и в пещеристом теле полового члена. В результате гладкая мускулатура сосудов расслабляется, что приводит к увеличению перфузии крови и, как следствие, к снижению выраженности симптомов доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Ингибирование афферентной активности нервов мочевого пузыря и расслабление гладкой мускулатуры предстательной железы и мочевого пузыря могут дополнительно усиливать сосудистые эффекты.

Фармакодинамические эффекты

Исследования *in vitro* показали, что тадалафил является селективным ингибитором

2905Б-2021

ФДЭ-5. ФДЭ-5 является ферментом, обнаруженным в гладких мышцах кавернозного тела, в гладких мышцах сосудов внутренних органов, в скелетных мышцах, тромбоцитах, почках, легких и мозжечке. Действие тадалафила на ФДЭ-5 является более сильным, чем на другие фосфодиэстеразы. Тадалафил является в >10 000 раз более действенным в отношении ФДЭ-5, чем в отношении ФДЭ-1, ФДЭ-2, ФДЭ-4 ферментов, которые локализуются в сердце, головном мозге, кровеносных сосудах, печени, лейкоцитах, скелетных мышцах и в других органах. Тадалафил в >10 000 раз активнее блокирует ФДЭ-5, чем ФДЭ-3 – фермент, который обнаруживается в сердце и кровеносных сосудах. Эта селективность в отношении ФДЭ-5 по сравнению с ФДЭ-3 имеет важное значение, поскольку ФДЭ-3 является ферментом, принимающим участие в сокращении сердечной мышцы. Кроме того, тадалафил примерно в 700 раз активнее в отношении ФДЭ-5, чем в отношении ФДЭ-6, обнаруженной в сетчатке и являющейся ответственной за фотопередачу. Тадалафил также в >10 000 раз более сильно воздействует на ФДЭ-5 в сравнении с его влиянием на ФДЭ-7 через ФДЭ-10.

Клиническая эффективность и безопасность

Тадалафил не вызывает значительного изменения систолического и диастолического давления у здоровых лиц в сравнении с плацебо в положении лежа (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 с использованием теста 100 цветовых оттенков Фарнворта-Манселла было обнаружено, что тадалафил не ухудшает распознавание цветов (синий/зеленый), что объясняется более низким сродством тадалафила к ФДЭ-6 в сравнении с ФДЭ-5. В ходе клинических исследований редко (<0,1 %) сообщалось об изменениях в распознавании цветов.

Для оценки потенциального влияния приема тадалафила на сперматогенез было проведено три исследования с участием мужчин с применением препарата 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 сопровождалась 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 с участием 1054 пациентов. Пациенты принимали тадалафил 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 186 пациентов (142 в группе приема тадалафила, 44 в группе приема плацебо) 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, что

29.05.2021

привело к средней доле успешных попыток 48 % по сравнению с 17 % в группе плацебо.

Для оценки ежедневного приема тадалафила в дозах 2,5, 5 и 10 мг было первоначально проведено 3 клинических исследования с участием 853 пациентов различного возраста (диапазон 21-82 года) и этнической принадлежности с эректильной дисфункцией различной степени тяжести (легкая, умеренная, тяжелая) и этиологии. В двух первичных исследованиях эффективности в общей популяции средняя доля успешных попыток полового акта на одного участника составила 57 % и 67 % в группе приема тадалафила в дозе 5 мг, 50 % в группе приема тадалафила в дозе 2,5 мг по сравнению с 31 % и 37 % в группе плацебо. В исследовании у пациентов с эректильной дисфункцией, развившейся на фоне сахарного диабета, средняя доля успешных попыток на одного участника составила 41 % и 46 % в группе приема тадалафила в дозе 5 мг и 2,5 мг, соответственно, по сравнению с 28 % в группе приема плацебо. Большинство пациентов в этих трех исследованиях отвечали на предшествующее лечение по требованию ингибиторами ФДЭ-5. В последующем исследовании 217 пациентов, ранее не получавших лечение ингибиторами ФДЭ-5, были рандомизированы в группу приема тадалафила в дозе 5 мг один раз в сутки по сравнению с плацебо. Средняя доля успешных попыток полового акта на одного участника составила 68 % для пациентов, получавших тадалафила, по сравнению с 52 % для пациентов, получавших плацебо.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы

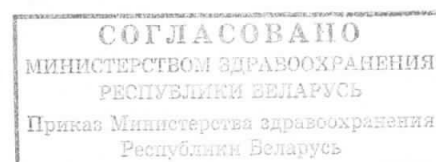
Тадалафил оценивали в 4 клинических исследованиях продолжительностью 12 недель, в которых принимали участие более 1500 пациентов с признаками и симптомами доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Общее улучшение по Международной шкале оценки простатических симптомов при приеме тадалафила в дозе 5 мг в четырех исследованиях составило -4.8, -5.6, -6.1 и -6.3 по сравнению с -2.2, -3.6, -3.8 и -4.2 в группе плацебо. Общие улучшения по Международной шкале оценки простатических симптомов были отмечены через 1 неделю после начала приема. В одном из исследований, в ходе которого в качестве активного препарата сравнения также применялся тамсулозин в дозе 0,4 мг, общее улучшение по Международной шкале оценки простатических симптомов при приеме тадалафила в дозе 5 мг, тамсулозина и плацебо составило -6.3, -5.7 и -4.2 соответственно.

В ходе одного из этих исследований оценивались улучшения при эректильной дисфункции и признаках и симптомах доброкачественной гиперплазии предстательной железы у пациентов с обоими состояниями. Улучшения эректильной функции по Международному индексу эректильной функции и общее улучшение по Международной шкале оценки простатических симптомов в данном исследовании составили 6,5 и -6.1 при приеме тадалафила в дозе 5 мг по сравнению с 1,8 и -3.8 при приеме плацебо, соответственно. Средняя доля успешных попыток полового акта на одного участника составила 71,9 % при приеме тадалафила в дозе 5 мг по сравнению с 48,3 % при приеме плацебо.

Оценка сохранения эффекта проводилась в ходе открытого дополнительного исследования одного из исследований, которое показало, что общее улучшение по Международной шкале оценки простатических симптомов, наблюдаемое на неделе 12, сохранялось до 1 дополнительного года при лечении тадалафилем в дозе 5 мг.

Дети



Было проведено одно исследование с участием детей с мышечной дистрофией Дюшенна (МДД), в котором не было продемонстрировано доказанной эффективности. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое параллельное исследование тадалафила в 3 группах было проведено с участием 331 мальчика в возрасте 7-14 лет с МДД, получающих сопутствующую терапию кортикостероидами. Исследование включало 48-недельный двойной слепой период, в ходе которого пациенты были рандомизированы в группы приема тадалафила в дозе 0,3 мг/кг, тадалафила в дозе 0,6 мг/кг или плацебо ежедневно. Тадалафил не продемонстрировал эффективности в замедлении снижения способности передвигаться, что измерялось по первичной конечной точке расстояния, пройденного за 6 минут (6MWD): среднее изменение, рассчитанное по методу наименьших квадратов (LS), в 6MWD через 48 недель составило 51,0 метр (м) в группе плацебо, по сравнению с 64,7 м в группе приема тадалафила в дозе 0,3 мг/кг ($p = 0,307$) и 59,1 м в группе приема тадалафила в дозе 0,6 мг/кг ($p = 0,538$). Кроме того, не было обнаружено доказанной эффективности ни в одном из вторичных анализов, выполненных в этом исследовании. Общие результаты по безопасности из этого исследования в целом соответствовали известному профилю безопасности тадалафила и нежелательных явлений, ожидаемым в популяции детей с МДД, получающих кортикостероиды.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Тадалафил быстро всасывается после приема внутрь. Средняя максимальная концентрация (C_{max}) в плазме достигается в среднем через 2 часа после приема внутрь. Абсолютная биодоступность тадалафила после перорального приема не установлена.

Скорость и степень всасывания тадалафила не зависят от приема пищи, поэтому его можно принимать 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 связывается с белками плазмы. Связывание с белками не изменяется при нарушенной функции почек.

У здоровых лиц менее 0,0005 % введенной дозы обнаружено 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. Таким образом, ожидается, что метаболит не будет проявлять клиническую активность в определяемых концентрациях.

Выведение

У здоровых лиц 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 с калом (около 61 % дозы) и в меньшей степени с мочой (около 36 % дозы).

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Линейность/нелинейность

Фармакокинетика тадалафила у здоровых лиц линейна в отношении времени и дозы. В диапазоне доз от 2,5 мг до 20 мг площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) увеличивается пропорционально дозе. Равновесные концентрации в плазме достигаются в течение 5 дней при приеме один раз в сутки.

Фармакокинетика тадалафила у пациентов с эректильной дисфункцией аналогична фармакокинетике у лиц без нарушения эректильной функции.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов*Пожилые пациенты*

У здоровых лиц пожилого возраста (65 лет и старше) отмечался более низкий клиренс тадалафила при приеме внутрь, что выражалось в увеличении AUC на 25 % по сравнению со здоровыми лицами в возрасте от 19 до 45 лет. Это различие не является клинически значимым и не требует коррекции дозы.

Пациенты с нарушением функции почек

В ходе исследований по клинической фармакологии с применением разовой дозы тадалафила (5-20 мг) экспозиция тадалафила (AUC) практически удвоилась у пациентов с легкими (клиренс креатинина 51-80 мл/мин) или умеренными (клиренс креатинина 31-50 мл/мин) нарушениями функции почек, а также у пациентов с последней стадией почечной болезни на диализе. У пациентов, находящихся на гемодиализе, значение C_{max} было на 41 % выше, чем у здоровых субъектов. Гемодиализ практически не способствует ускорению выведения тадалафила.

Пациенты с нарушением функции печени

Фармакокинетика тадалафила у пациентов со слабым и умеренным нарушением функции печени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) сравнима с таковой у здоровых субъектов при применении дозы 10 мг. Клинические данные по безопасности применения тадалафила пациентами с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью) ограничены. При назначении тадалафила врачу следует тщательно оценить соотношение «польза – риск». Нет данных относительно применения тадалафила в дозе выше 10 мг пациентами с нарушением функции печени.

Пациенты с сахарным диабетом

У пациентов с сахарным диабетом экспозиция (AUC) тадалафила была меньше примерно на 19 %, чем у здоровых лиц. 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 и репродуктивной и онтогенетической токсичности, особый вред для человека не выявлен.

Не было обнаружено доказательств тератогенности, эмбриотоксичности или фетотоксичности у крыс или мышей, получавших тадалафил в дозе до 1000 мг/кг/сутки. В исследовании пренатального и постнатального развития у крыс доза, при которой не наблюдалось эффектов, составила 30 мг/кг/сутки. У беременных крыс AUC для рассчитанного свободного лекарственного препарата в этой дозе приблизительно в 18 раз превышала AUC человека в дозе 20 мг.

У самцов и самок крыс нарушения фертильности не наблюдалось. У собак, получавших тадалафил ежедневно в течение 6-12 месяцев в дозах 25 мг/кг/сутки (что приводит, по меньшей мере, к 3-кратному увеличению экспозиции [диапазон 3,7-18,6], чем у людей, получавших однократную дозу 20 мг) и выше, наблюдалась регрессия семенного канальцевого эпителия, что привело к снижению сперматогенеза у некоторых собак (см. также раздел 5.1).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат,
кроскармеллоза натрия,
гидроксипропилцеллюлоза,
натрия лаурилсульфат,
магния стеарат,
целлюлоза микрокристаллическая,
оболочка для дозировки 5 мг: гипромеллоза, титана диоксид (E171), полидекстроза, тальк, макрогол 3350;
оболочка для дозировки 20 мг: гипромеллоза, перламутровый пигмент на основе слюды (слюда / титана диоксид (E171) / железа оксид красный (E172)), тальк, макрогол.

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

Дозировка 5 мг. По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. Одна или три контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

Дозировка 20 мг. По 2 таблетки в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. Одна или две контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

По 4 или по 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. Одна контурная ячейковая упаковка вместе с листком-вкладышем в пачке из картона.

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

Нет особых требований к утилизации.

Условия отпуска: по рецепту.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ НД РБ

ООО «АмантисМед»

Республика Беларусь, 223141, г. Логойск, ул. Минская 2И

Тел/факс: (+375 1774) 25 286

Адрес электронной почты: office@amantismed.by

2905Б-2021

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь