

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АРИСТА

(ARISTA)

Склад:

діюча речовина: тадалафіл;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить тадалафілу 20 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; натрію кроскармелоза; натрію лаурилсульфат; гідроксипропілцелюлоза; целюлоза мікрокристалічна; магнію стеарат; плівкове покриття Опадри ІІ жовтий 31К32498 (лактоза, моногідрат; гіпромелоза; титану діоксид (Е 171); заліза оксид жовтий (Е 172); триацетин; заліза оксид чорний (Е 172)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: краплеподібні таблетки, вкриті плівковою оболонкою жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Засоби для лікування порушень ерекції. Код АТХ G04B E08.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Тадалафіл є селективним оборотним інгібітором циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) – специфічної фосфодіестерази типу 5 (ФДЕ-5). Коли сексуальна стимуляція спричиняє локальне вивільнення оксиду азоту, інгібування ФДЕ-5 тадалафілом продукує підвищені рівні цГМФ у печеристому тілі. Це призводить до релаксації гладких м'язів і припливу крові до тканин статевого члена, створюючи тим самим ерекцію. Тадалафіл не діє без сексуальної стимуляції.

Ефект інгібування концентрації цГМФ у печеристому тілі також спостерігається у гладких м'язах простати, сечовому міхурі та їх судинах, що переносять кров до вищевказаних органів. Судинна релаксація, яка при цьому виникає, призводить до підвищення перфузії крові та може бути причиною зменшення симптомів доброякісної гіперплазії передміхурової залози. Ці судинні ефекти можуть бути доповнені інгібуванням активності аферентних нервів сечового міхура та релаксацією гладких м'язів простати і сечового міхура.

Фармакодинамічні ефекти.

Дослідження *in vitro* показали, що тадалафіл є селективним інгібітором ФДЕ-5. ФДЕ-5 – фермент, який був знайдений у гладких м'язах печеристого тіла, судинних і вісцеральних гладких м'язах, скелетних м'язах, тромбоцитах, нирках, легенях і мозочку. Вплив тадалафілу на ФДЕ-5 сильніший, ніж на інші фосфодіестерази. Дія тадалафілу на ФДЕ-5 у 10 000 разів перевищує його вплив на ферменти ФДЕ-1, ФДЕ-2 та ФДЕ-4, що присутні у серці, мозку, судинах, печінці, лейкоцитах, скелетній мускулатурі та інших органах. Тадалафіл у 10000 разів потужніший щодо ФДЕ-5 порівняно з ФДЕ-3, що є ферментом, наявним у серці та кровоносних судинах. Ця селективність щодо ФДЕ-5 порівняно з ФДЕ-3 є важливою тому, що ФДЕ-3 є ферментом, який відіграє певну роль у скороченні серцевого м'яза. Крім того, тадалафіл приблизно у 700 разів потужніший щодо ФДЕ-5 порівняно з ФДЕ-6, що є ферментом, присутнім у сітківці і відповідальним за фототрансдукцію. Тадалафіл також у 10000 разів потужніший щодо ФДЕ-5 порівняно з ФДЕ-7, ФДЕ-8, ФДЕ-9 і ФДЕ-10.

Клінічна ефективність та безпека.

У клінічних дослідженнях тадалафіл продемонстрував статистично значуще покращення еректильної функції, дієвість протягом 36 годин та виявлення ефекту вже через 16 хвилин після прийому дози порівняно з плацебо (прийом тадалафілу за потреби).

Тадалафіл, введений здоровим добровольцям, порівняно з плацебо істотно не впливає на показники систолічного та діастолічного артеріального тиску у положенні лежачи (середнє максимальне зниження 1,6/0,8 мм рт. ст. відповідно), систолічного та діастолічного артеріального тиску у положенні стоячи (середнє максимальне зниження 0,2/4,6 мм рт. ст. відповідно) та на частоту серцевих скорочень.

У дослідженні впливу тадалафілу на зір з використанням тесту оцінки кольорового сприйняття Farnsworth-Munsell 100 Hue було встановлено, що тадалафіл не погіршує розпізнавання кольорів (синій/зелений). Отримані дані клінічного дослідження підтверджують низьку спорідненість тадалафілу щодо ФДЕ-6 порівняно з ФДЕ-5. У ході всіх клінічних досліджень рідко (< 0,1 %) повідомляли про зміни у розпізнаванні кольорів.

Було проведено три клінічних дослідження з участю чоловіків для оцінки потенційного впливу на сперматогенез тадалафілу в дозі 10 мг (одне дослідження тривалістю 6 місяців) та в дозі 20 мг (одне дослідження тривалістю 6 місяців і одне — тривалістю 9 місяців) при частоті прийому 1 раз/добу. У ході двох із трьох досліджень спостерігалось клінічно незначуще зниження кількості та концентрації сперми, асоційоване з прийомом тадалафілу. Ці ефекти не були пов'язані зі змінами інших характеристик, таких як рухливість сперматозоїдів, морфологія та рівень фолікулостимулюючого гормону в крові.

Дія тадалафілу у дозах від 2 мг до 100 мг оцінювалася у ході 16 клінічних досліджень з участю пацієнтів з еректильною дисфункцією різної тяжкості (помірна, середньої тяжкості, значна), різної етіології, пацієнтів різного віку (від 21 до 86 років) та різних етнічних груп. У більшості

пацієнтів еректильна дисфункція спостерігалася протягом не менше ніж одного року. У ході первинних досліджень ефективності коефіцієнт покращення стану становив 81 % у одній групі порівняно з 35 % у групі плацебо. Крім того, у пацієнтів з еректильною дисфункцією різних ступенів тяжкості спостерігалася покращення стану під час прийому тадалафілу (коефіцієнт успішних спроб становив 86 %, 83 % та 72 % у пацієнтів з еректильною дисфункцією помірної, середньої та значної тяжкості відповідно порівняно з 45 %, 42 % та 19 % у групі плацебо). У ході первинних досліджень ефективності коефіцієнт успішних спроб становив 75 % у групі тадалафілу порівняно з 32 % у групі плацебо.

У дослідженні з участю пацієнтів із вторинною еректильною дисфункцією щодо пошкодження спинного мозку тадалафіл виявляв значне покращення еректильної функції, а у середньому коефіцієнт успішних спроб при прийомі в дозі 10 мг або 20 мг (підбір дози, застосування у разі потреби) становив 48 % порівняно з 17 % у групі плацебо.

Особливі групи пацієнтів.

Педіатрична популяція.

Було проведено одне дослідження з участю дітей з м'язовою дистрофією Дюшена (МДД), у якому підтверджених доказів ефективності не було продемонстровано. Це дослідження ефективності тадалафілу було рандомізованим, подвійним сліпим, плацебо-контрольованим, у трьох паралельних групах з участю дітей чоловічої статі віком від 7 до 14 років з МДД, які одночасно отримували терапію кортикостероїдами. Дослідження включало 48-тижневий подвійний сліпий період, під час якого пацієнти були розділені на групи прийому тадалафілу 0,3 мг/кг, тадалафілу 0,6 мг/кг або плацебо щоденно. Тадалафіл не продемонстрував ефективності у первинній кінцевій точці щодо сповільнення зниження швидкості ходьби, виміряної за зміною дистанції у тесті з 6-хвилинною ходьбою (ТШХ). Зміна середнього значення дистанції у ТШХ, розрахованого за методом найменших квадратів, на 48-му тижні становила 51,0 м у групі плацебо порівняно з 64,7 м у групі тадалафілу 0,3 мг/кг ($p=0,307$) та 59,1 м у групі тадалафілу 0,6 мг/кг ($p=0,538$). Підтверджену ефективність також не було виявлено і під час повторних аналізів результатів даного дослідження. Загальні результати з безпеки, отримані в цьому дослідженні, в цілому відповідали відомому профілю безпеки тадалафілу та небажаним явищам, очікуваним у педіатричній популяції МДД при лікуванні кортикостероїдами.

Фармакокінетика.

Абсорбція.

Тадалафіл добре всмоктується після прийому внутрішньо. Середня максимальна концентрація у плазмі крові (C_{max}) досягається в середньому через 2 години після прийому. Абсолютна біодоступність тадалафілу після прийому перорально не встановлювалась.

Швидкість і ступінь всмоктування тадалафілу не залежать від прийому їжі, таким чином, його можна приймати з їжею чи без неї. Час прийому дози (ранок чи вечір) не мав клінічно значущого впливу на швидкість і ступінь всмоктування.

Розподіл.

Середній об'єм розподілу становить приблизно 63 л, вказуючи на те, що тадалафіл розподіляється у тканини. При терапевтичних концентраціях 94 % тадалафілу зв'язується з протеїнами плазми крові. На зв'язування з протеїнами не впливає порушення функцій нирок.

Менше 0,0005 % уведеної дози було виявлено у спермі здорових добровольців.

Метаболізм.

Тадалафіл метаболізується переважно ізоформою 3A4 цитохрому P450 (CYP). Основним циркулюючим метаболітом є метилкатехолглюкуронід. Цей метаболіт має активність відносно ФДЕ 5 у 13000 разів менше, ніж тадалафіл. Таким чином, очікується, що метаболіт не буде виявляти клінічної активності у концентраціях, що спостерігаються.

Виведення.

Кліренс перорального тадалафілу становить 2,5 л/год, а середній період напіввиведення - 17,5 години у здорових суб'єктів. Тадалафіл виводиться переважно у вигляді неактивних метаболітів, більшою мірою кишечником (приблизно 61 % дози) і меншою - нирками (майже 36 % дози).

Фармакокінетика тадалафілу у здорових добровольців лінійно пропорційна часу і дозі. В діапазоні доз від 2,5 мг до 20 мг експозиція (AUC) підвищується пропорційно дозі. Постійна концентрація у плазмі крові досягається протягом 5 днів при щоденному прийомі один раз на добу.

Фармакокінетика тадалафілу однакова у пацієнтів з еректильною дисфункцією та у пацієнтів без неї.

Особливі групи пацієнтів.

Пацієнти літнього віку.

Здорові добровольці літнього віку (від 65 років) мали нижчі значення кліренсу тадалафілу при прийомі внутрішньо, що призводило до підвищення на 25 % AUC порівняно зі здоровими добровольцями віком 19-45 років. Цей віковий ефект не є клінічно значущим і не потребує регулювання дози.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

У ході досліджень з клінічної фармакології із застосуванням разової дози тадалафілу

(5-20 мг) AUC тадалафілу практично подвоїлася у пацієнтів зі слабкою (кліренс креатиніну від 51 до 80 мл/хв) або помірною (кліренс креатиніну від 31 до 50 мл/хв) нирковою недостатністю, а також у пацієнтів з останньою стадією ниркової хвороби на діалізі. У пацієнтів, які знаходилися на гемодіалізі, C_{max} була на 41 % вища, ніж у здорових добровольців. Впливом гемодіалізу на виведення тадалафілу можна знехтувати.

Пацієнти з печінковою недостатністю.

AUC тадалафілу у пацієнтів зі слабкою та помірною печінковою недостатністю (класи А та В за шкалою Чайлда-П'ю) є порівнянною з експозицією у здорових добровольців при застосуванні дози 10 мг. Дані щодо безпеки застосування тадалафілу пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю (клас С за шкалою Чайлда-П'ю) обмежені. У разі застосування лікарського засобу лікар повинен уважно оцінити індивідуальні переваги/ризики. Даних щодо застосування в дозі вище 10 мг пацієнтам з печінковою недостатністю немає.

Пацієнти з цукровим діабетом.

AUC тадалафілу у хворих на цукровий діабет була приблизно на 19 % нижча, ніж у здорових добровольців. Ця різниця в експозиції не потребує регулювання дози.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування еректильної дисфункції у дорослих чоловіків.

Лікарський засіб ефективний за наявності сексуальної стимуляції.

Лікарський засіб не показаний для застосування жінкам.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до тадалафілу або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу.

У ході клінічних досліджень тадалафіл виявив властивість посилювати гіпотензивний ефект нітратів. Вважається, що це є наслідком поєданого впливу нітратів та тадалафілу на шлях оксид азоту/цГМФ. Таким чином, тадалафіл протипоказаний пацієнтам, які застосовують органічні нітрати у будь-якій лікарській формі.

Лікарський засіб не слід застосовувати чоловікам із серцевими захворюваннями, для яких сексуальна активність є небажаною. Лікарі повинні зважати на потенційний серцевий ризик, асоційований із сексуальною активністю, у пацієнтів з уже наявними серцево-судинними захворюваннями.

Нижчезазначені групи пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями не були включені у клінічні дослідження, тому застосування тадалафілу для них протипоказане:

- пацієнти з інфарктом міокарда протягом останніх 90 днів;
- пацієнти з нестабільною стенокардією або стенокардією, що виникає під час статевих актів;
- пацієнти із серцевою недостатністю, що відповідає класу 2 або вище за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця, протягом останніх 6 місяців;
- пацієнти з неконтрольованими аритміями, артеріальною гіпотензією (< 90/50 мм. рт. ст.) або неконтрольованою гіпертензією;
- пацієнти після інсульту, що стався протягом останніх 6 місяців.

Лікарський засіб протипоказаний пацієнтам із втратою зору одного ока в результаті неартеріальної передньої ішемічної оптичної нейропатії (НАПІОН) незалежно від того, чи було це пов'язано з попереднім впливом інгібіторів ФДЕ-5, чи ні.

Супутне застосування інгібіторів ФДЕ-5, у тому числі тадалафілу, зі стимуляторами гуанілатциклази, такими як ріоцигуат, протипоказано, оскільки потенційно це може призвести до симптоматичної гіпотензії.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження щодо взаємодій було проведено з дозами 10 мг та 20 мг, дані надано нижче. Клінічно значуща взаємодія при застосуванні вищих доз не може бути виключена, якщо така спостерігалася при застосуванні тадалафілу в нижчих дозах (10 мг).

Вплив інших лікарських засобів на тадалафіл.

Інгібітори цитохрому CYP450.

Тадалафіл метаболізується переважно CYP3A4. Селективний інгібітор CYP3A4 – кетконазол (у дозі 200 мг на добу) – збільшує AUC тадалафілу (у дозі 10 мг) у 2 рази, а C_{max} – на 15 % щодо значень AUC і C_{max} одного тадалафілу. Кетконазол (у дозі 400 мг на добу) збільшує AUC тадалафілу (у дозі 20 мг) у 4 рази, а C_{max} – на 22 %. Ритонавір, інгібітор протеаз (у дозі 200 мг двічі на добу), що інгібує CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 та CYP2D6, збільшує AUC тадалафілу (у дозі 20 мг) у 2 рази, не змінюючи C_{max} . Хоча специфічні взаємодії не були досліджені, інші інгібітори протеази, такі як саквінавір та інші інгібітори CYP3A4, такі як еритроміцин, кларитроміцин, ітраконазол та грейпфрутовий сік, слід застосовувати з обережністю, оскільки очікується, що при одночасному застосуванні вони підвищуватимуть концентрацію тадалафілу у плазмі крові. Як наслідок, може підвищуватися частота виникнення побічних реакцій (див. розділ «Побічні реакції»).

Транспортери.

Вплив транспортерів, наприклад р-глікопротеїнів, на розподіл тадалафілу невідомий. Таким чином, існує імовірність лікарської взаємодії, опосередкованої інгібуванням транспортерів.

Індуктори цитохрому CYP450.

Індуктор CYP3A4 рифампіцин знижує величину AUC тадалафілу на 88 % порівняно зі значенням AUC одного лише тадалафілу (у дозі 10 мг). Можна припустити, що таке зниження концентрації призведе до зниження ефективності тадалафілу. Одночасне застосування інших індукторів CYP3A4, таких як фенобарбітал, фенітоїн та карбамазепін, також може знижувати концентрацію тадалафілу у плазмі крові.

Вплив тадалафілу на інші лікарські засоби.

Нітрати.

У ході клінічних досліджень тадалафіл (у дозі 5 мг, 10 мг, 20 мг) виявляв властивість посилювати гіпотензивні ефекти нітратів. Таким чином, застосування тадалафілу пацієнтами, які отримують лікування органічними нітратами у будь-якій формі, протипоказано (див. розділ «Протипоказання»). За результатами клінічного дослідження з участю пацієнтів, які застосовували тадалафіл у дозі 20 мг на добу протягом 7 днів та нітрогліцерин у дозі 0,4 мг сублінгвально (з різним часом прийому), ця взаємодія тривала більш ніж 24 години та не виявлялась після 48 годин після застосування останньої дози тадалафілу. Якщо для пацієнта,

якому призначено тадалафіл у будь-якій дозі (2,5–20 мг), застосування нітратів є медичною необхідністю при загрозовому для життя стані, то перед застосуванням препаратів нітратів має минути не менше ніж 48 годин після останнього прийому тадалафілу. У такому випадку застосування нітратів повинно відбуватися під медичним наглядом із належним моніторингом гемодинамічних показників.

Антигіпертензивні препарати (в тому числі блокатори кальцієвих каналів).

При одночасному застосуванні тадалафілу (у дозі 5 мг 1 раз на добу або у вигляді разової дози 20 мг) із блокатором α -адренорецепторів доксазозином (у дозі 4–8 мг на добу) спостерігалось значне посилення гіпотензивного ефекту останнього. Цей ефект триває до 12 годин і може проявлятися окремими симптомами, в тому числі у вигляді запаморочення. Така комбінація препаратів не рекомендується для застосування (див. розділ «Особливості застосування»).

У ході досліджень взаємодії з участю обмеженої кількості здорових добровольців не повідомлялося про вищевказані ефекти при одночасному застосуванні з алфузозином або тамсулозином. Слід з обережністю застосовувати тадалафіл пацієнтам, які отримують лікування блокаторами α -адренорецепторів, особливо особам літнього віку. Лікування слід розпочинати з мінімального дозування та поступово збільшувати дозу.

У ході досліджень клінічної фармакодинаміки вивчали потенціал тадалафілу посилювати гіпотензивні ефекти основних антигіпертензивних засобів. Досліджували основні класи препаратів: блокатори кальцієвих каналів (амлодипін), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (еналаприл), блокатори β -адренорецепторів (метопролол), тiazидні діуретики (бендрофлуазид) та блокатори рецепторів ангіотензину II (окремо та в комбінації з тiazидними діуретиками, блокаторами кальцієвих каналів, блокаторами β -адренорецепторів та/або блокаторами α -адренорецепторів). Тадалафіл (у дозі 10 мг, крім досліджень взаємодії з блокаторами рецепторів ангіотензину II та амлодипіном, де вивчали ефект дози 20 мг) не виявляв значущої взаємодії з вищезазначеними класами лікарських засобів. У ході іншого дослідження клінічної фармакології вивчали супутнє застосування тадалафілу (у дозі 20 мг) з декількома гіпотензивними препаратами (до чотирьох). У пацієнтів, які приймали декілька антигіпертензивних засобів, зміни артеріального тиску залежали від рівня контролю артеріального тиску. Таким чином, у пацієнтів з добре контрольованою гіпертензією зниження тиску було незначним та відповідало такому у здорових добровольців. У пацієнтів з важко контрольованою артеріальною гіпертензією спостерігалось більше зниження артеріального тиску, хоча у більшості хворих зниження тиску не супроводжувалось гіпотензивними симптомами. У пацієнтів, які отримують одночасну терапію антигіпертензивними лікарськими засобами, застосування тадалафілу в дозі 20 мг може призводити до зниження артеріального тиску, яке (крім випадку одночасного застосування із блокаторами α -адренорецепторів) є незначним та клінічно незначущим. Аналіз даних 3 фази клінічного дослідження не виявив різниці у побічних реакціях, що виникали у пацієнтів, які отримували лікування тадалафілом з одночасним застосуванням антигіпертензивних засобів та лікування тільки тадалафілом. Незважаючи на це, необхідно надавати відповідні рекомендації щодо можливого зниження артеріального тиску пацієнтам, які лікуються гіпотензивними лікарськими засобами та тадалафілом.

Ріоцигуат.

У ході доклінічних досліджень був виявлений адитивний гіпотензивний ефект при одночасному застосуванні інгібіторів ФДЕ-5 з ріоцигуатом. У ході клінічних досліджень було виявлено, що ріоцигуат посилює гіпотензивну дію інгібіторів ФДЕ-5. Не було доказів сприятливого клінічного ефекту цієї комбінації у досліджуваній популяції. Одночасне застосування ріоцигуату з інгібіторами ФДЕ-5, у тому числі з тадалафілом, протипоказано (див. розділ «Протипоказання»).

Інгібітори 5- α -редуктази.

У ході клінічного дослідження, в якому порівнювалося одночасне застосування тадалафілу (у дозі 5 мг) та фінастериду (у дозі 5 мг) з прийомом плацебо та фінастериду (у дозі 5 мг) для усунення симптомів доброякісної гіперплазії передміхурової залози, не було виявлено жодних нових побічних реакцій. Проте, оскільки власне дослідження взаємодії лікарських засобів з метою оцінки ефектів тадалафілу та інгібіторів 5- α -редуктази не проводилося, слід з обережністю застосовувати тадалафіл пацієнтам, які отримують лікування інгібіторами 5- α -редуктази.

Субстрати CYP1A2 (наприклад теофілін).

У ході дослідження клінічної фармакології при прийомі тадалафілу (у дозі 10 мг) з теофіліном (неселективним інгібітором фосфодіестерази) не спостерігалось ніякої фармакокінетичної взаємодії. Єдиним фармакодинамічним ефектом було незначне підвищення серцевого ритму (3,5 удара/хв). Необхідно враховувати можливість виникнення цього ефекту при одночасному застосуванні тадалафілу та теофіліну, незважаючи на те, що він не має клінічної значущості.

Етинілестрадіол та тербуталін.

Тадалафіл підвищував біодоступність пероральних лікарських форм з етинілестрадіолом. Таке збільшення біодоступності можна очікувати при одночасному застосуванні з тербуталіном, хоча клінічні наслідки цієї комбінації невідомі.

Алкоголь.

Вживання алкоголю (середня максимальна концентрація 0,08 %) не впливало на одночасне застосування тадалафілу (у дозі 10 або 20 мг). Також не спостерігалось змін концентрації тадалафілу протягом наступних 3 годин після його одночасного прийому з алкоголем. Алкоголь вживали таким чином, щоб досягнути максимального рівня абсорбції алкоголю (прийом натще після нічного голодування та без прийому їжі протягом 2 годин після вживання алкоголю). Прийом тадалафілу (у дозі 20 мг) не призводив до статистично значущого зниження артеріального тиску на тлі вживання алкоголю (0,7 г/кг, або приблизно 180 мл 40 % алкоголю для чоловіка з масою тіла 80 кг), проте у деяких пацієнтів спостерігалось постуральне запаморочення і ортостатична гіпотензія. Прийом тадалафілу на тлі нижчих доз алкоголю (0,6 г/кг) не спричиняв артеріальної гіпотензії, а запаморочення спостерігалось з тією ж частотою, що й при прийомі одного алкоголю. Вплив алкоголю на пізнавальні функції не посилювався при одночасному застосуванні тадалафілу (у дозі 10 мг).

Лікарські засоби, що метаболізуються з участю цитохрому P450.

Не очікується, що тадалафіл спричинятиме клінічно значуще інгібування або індукування кліренсу лікарських засобів, що метаболізуються ізоформами CYP450. У ході клінічних досліджень було доведено, що тадалафіл не інгібує і не індукує ізоформи CYP450, у т. ч. CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 та CYP2C19.

Субстрати CYP2C9 (наприклад R-варфарин).

Тадалафіл (у дозі 10 мг та 20 мг) не виявляв клінічно значущого ефекту на AUC S-варфарину або R-варфарину (субстрати CYP2C9), а також не мав впливу на протромбіновий час, індукований варфарином.

Ацетилсаліцилова кислота.

Тадалафіл (у дозі 10 мг та 20 мг) не потенціював збільшення часу кровотечі, спричиненої ацетилсаліциловою кислотою.

Протидіабетичні лікарські засоби.

Специфічні дослідження взаємодії тадалафілу із протидіабетичними лікарськими засобами не проводились.

Особливості застосування.

Перед призначенням лікарського засобу лікарю слід зібрати медичний анамнез і провести обстеження фізичного стану пацієнта, визначити потенційні першопричини еректильної дисфункції та призначити відповідний курс лікування.

Перед призначенням будь-якого лікування еректильної дисфункції слід врахувати стан серцево-судинної системи пацієнта, оскільки існує певний ступінь серцевого ризику, асоційований із сексуальною активністю. Тадалафіл виявляє судинорозширювальний ефект, що може призводити до незначного і транзиторного зниження артеріального тиску (див. розділ «Фармакологічні властивості») та потенціювання гіпотензивного ефекту нітратів (див. розділ «Протипоказання»).

Оцінка еректильної дисфункції повинна включати визначення потенційної першопричини та її належне лікування після відповідного медичного обстеження. Невідомо, чи є ефективним тадалафіл для пацієнтів, які перенесли операцію на тазових кістках або радикальну простатектомію без збереження нервів.

Вплив на серцево-судинну систему.

У ході клінічних досліджень та післяреєстраційного застосування тадалафілу повідомляли про серйозні явища з боку серцево-судинної системи, в тому числі про інфаркт міокарда, раптову серцеву смерть, нестабільну стенокардію, шлуночкову аритмію, порушення мозкового кровообігу, транзиторну ішемічну атаку, біль у грудях, серцебиття та тахікардію. Більшість пацієнтів, у яких спостерігалися такі побічні реакції, мали фактори ризику з боку серцево-судинної системи. Водночас наразі неможливо точно встановити, чи вищевказані явища пов'язані з факторами ризику, застосуванням тадалафілу, сексуальною активністю пацієнтів або з комбінацією цих чи інших факторів.

Лікарський засіб слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які приймають α_1 -блокатори, тому що у деяких хворих одночасний прийом цих засобів може призвести до симптоматичної гіпотензії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Комбіноване застосування тадалафілу та доксазозину не рекомендується.

Вплив на органи зору.

Повідомляли про випадки погіршення зору, в тому числі про центральну серозну хоріоретинопатію (ЦСХ) та неартеріальну передню ішемічну оптичну нейропатію (НАПІОН) під час застосування тадалафілу та інших інгібіторів ФДЕ-5. У більшості випадків ЦСХ симптоми зникали спонтанно після припинення прийому тадалафілу. Аналіз даних обсерваційних досліджень показав підвищення ризику розвитку гострої НАПІОН у чоловіків з еректильною дисфункцією після застосування тадалафілу або інших інгібіторів ФДЕ 5. Оскільки підвищення такого ризику може виникнути у всіх пацієнтів, які застосовують тадалафіл, лікар повинен попередити пацієнта про необхідність припинення застосування тадалафілу та звернення за медичною допомогою у разі раптової втрати зору (див. розділ «Протипоказання»).

Вплив на органи слуху.

Повідомляли про випадки раптової втрати слуху після застосування тадалафілу. Незалежно від того, чи були наявні інші фактори ризику (такі як вік, наявність діабету, гіпертензії та випадки втрати слуху в анамнезі), пацієнтів потрібно попередити про необхідність припинення застосування тадалафілу та звернення за медичною допомогою у разі раптового погіршення або втрати слуху.

Ризик пріапізму.

Пацієнтам, у яких виникають ерекції, що тривають 4 години або більше, слід негайно звертатися за медичною допомогою. Якщо не буде негайно проведено лікування пріапізму, це може призвести до ушкодження тканин статевого члена та довгострокової втрати потенції.

Лікарський засіб слід застосовувати з обережністю пацієнтам з анатомічними деформаціями статевого члена (такими як кутове викривлення, кавернозний фіброз або хвороба Пейроні) чи пацієнтам, які мають стани, що можуть сприяти пріапізму (такі як серпоподібноклітинна анемія, мієломна хвороба чи лейкемія).

Застосування пацієнтам з порушенням функцій печінки.

Дані щодо безпечності застосування тадалафілу пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю (клас С за шкалою Чайлда-П'ю) обмежені. У разі призначення лікарського засобу таким пацієнтам слід ретельно оцінити індивідуальні переваги/ризик терапії.

Одночасне застосування з інгібіторами СYP3A4.

Лікарський засіб слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які приймають інгібітори СYP3A4 (ритонавір, саквінавір, кетоконазол, ітраконазол, еритроміцин), оскільки при одночасному застосуванні із тадалафілом спостерігається збільшення його концентрації (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування з іншими лікарськими засобами для лікування еректильної дисфункції.

Безпека та ефективність застосування тадалафілу в комбінації з іншими інгібіторами ФДЕ-5 або

іншими засобами для лікування еректильної дисфункції не досліджувались, тому застосування подібних комбінацій не рекомендується.

Застереження щодо допоміжних речовин.

Лікарський засіб містить лактозу, тому його не слід застосовувати пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції та дефіцитом лактази Лаппа.

Лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію на 1 дозу, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Лікарський засіб не показаний для застосування жінкам.

-

Фертильність.

У ході двох клінічних досліджень було встановлено, що порушення фертильності не очікується у людей, хоча в окремих чоловіків спостерігалось зниження концентрації сперми.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Вплив тадалафілу на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами незначний. Хоча частота повідомлень про явища запаморочення у ході клінічних досліджень із застосуванням плацебо та у ході клінічних досліджень із застосуванням тадалафілу була подібною, пацієнтам слід знати свою індивідуальну реакцію на лікарський засіб, перш ніж керувати автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Для перорального застосування. Слід приймати таблетки тадалафілу з рекомендованим вмістом діючої речовини.

Дорослі чоловіки.

Рекомендована доза становить 10 мг перед очікуваною сексуальною активністю, незалежно від прийому їжі. Пацієнтам, у яких тадалафіл у дозі 10 мг не виявляє бажаного ефекту, можна застосовувати дозу 20 мг.

Лікарський засіб приймати не менш ніж за 30 хвилин перед очікуваною сексуальною активністю.

Ефективність тадалафілу зберігається до 36 годин після прийому дози.

Максимальна рекомендована частота прийому - один раз на добу.

Тадалафіл у дозі 10 мг та 20 мг призначений для застосування перед передбачуваною сексуальною активністю та не рекомендований для щоденного застосування.

У разі передбачуваного частого застосування лікарського засобу (принаймні двічі на тиждень) режим щоденного застосування нижчих доз тадалафілу може бути більш доцільним на основі вибору пацієнта та рішення лікаря. Для таких пацієнтів рекомендована доза становить 5 мг/добу приблизно в однаковий час. Дозу можна зменшувати до 2,5 мг/добу з огляду на індивідуальну толерантність до препарату. Доцільність тривалого щоденного застосування слід періодично переглядати.

Особливі групи пацієнтів.

Чоловіки літнього віку

Корекції дози не потрібна.

Чоловіки, які мають ниркову недостатність

Корекції дози не потрібна для пацієнтів зі слабкою та помірною нирковою недостатністю.

Для пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю максимальна рекомендована доза становить 10 мг при застосуванні таблеток відповідного дозування.

Чоловіки, які мають печінкову недостатність

Рекомендована доза тадалафілу становить 10 мг перед передбачуваною сексуальною активністю, незалежно від прийому їжі.

Клінічні дані щодо безпечності призначення тадалафілу для пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю (клас С за шкалою Чайлда-П'ю) обмежені; у разі призначення лікар повинен уважно оцінити індивідуальні переваги/ризики. Немає даних щодо застосування тадалафілу у дозі вище 10 мг пацієнтам з печінковою недостатністю. Немає даних щодо застосування тадалафілу в дозі 2,5-5 мг один раз на добу пацієнтам із печінковою недостатністю; тому у разі призначення лікар повинен уважно оцінити індивідуальні переваги/ризики призначення тадалафілу в дозі 2,5-5 мг один раз на добу.

Чоловіки, які мають цукровий діабет

Корекція дози не потрібна.

Діти.

Препарат не призначений для застосування дітям.

Особливі застереження при утилізації.

Невикористаний препарат або відходи слід утилізувати відповідно до діючих нормативних вимог.

Діти.

Лікарський засіб не призначений для застосування дітям (віком до 18 років).

Передозування.

Симптоми.

При одноразовому застосуванні здоровими добровольцями тадалафілу в дозі до 500 мг та при багаторазовому застосуванні пацієнтами тадалафілу у дозі до 100 мг на добу побічні реакції були аналогічні тим, що спостерігалися при застосуванні менших доз тадалафілу.

Лікування.

У разі передозування слід проводити симптоматичну та підтримувальну терапію. Гемодіаліз має незначний вплив на виведення тадалафілу.

Побічні реакції.

Небажаними ефектами, про які повідомляли найчастіше при лікуванні еректильної дисфункції, були головний біль, диспепсія, біль у спині, міалгія, частота виникнення яких зростала зі збільшенням дози тадалафілу. Побічні реакції були короткотривалими, від легких до помірних. Більшість випадків появи головного болю при щоденному прийомі тадалафілу спостерігалася протягом перших 10-30 діб після початку лікування.

Для оцінки частоти виникнення побічних реакцій використовують таку класифікацію: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), невідомо (частоту неможливо оцінити на підставі наявних даних).

З боку імунної системи:

нечасто - реакції гіперчутливості; рідко - ангіоневротичний набряк².

З боку нервової системи:

часто - головний біль; нечасто - запаморочення; рідко - порушення мозкового кровообігу¹ (у тому числі геморагічні явища) та транзиторні ішемічні атаки¹, непритомність, мігрень², судоми, транзиторна амнезія.

З боку органів зору:

нечасто - затуманення зору, відчуття болю в очах; рідко - візуальний дефект поля, набряк повік, гіперемія кон'юнктиви, неартеріальна передня ішемічна оптична нейропатія (НАПІОН)², оклюзія вен сітківки²; невідомо - центральна серозна хоріоретинопатія.

З боку органів слуху та рівноваги:

нечасто – дзвін у вухах; рідко – раптова втрата слуху.

З боку серцево-судинної системи:

часто – припливи; нечасто – артеріальна гіпотензія³, артеріальна гіпертензія, тахікардія, пальпітація; рідко – інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія², вентрикулярна аритмія².

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:

часто – закладеність носа; нечасто – задишка, носова кровотеча.

З боку травного тракту:

часто – диспепсія; нечасто – біль у животі, нудота, блювання, гастроєзофагеальний рефлюкс.

З боку шкіри та підшкірної клітковини:

нечасто – висипання; рідко – кропив'янка, синдром Стівенса-Джонсона², ексфолюативний дерматит², гіпергідроз (надмірне потовиділення).

З боку нирок та сечовидільних шляхів:

нечасто – гематурія.

З боку кістково-м'язового апарату та сполучної тканини:

часто – біль у спині та кінцівках, міалгія.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз:

нечасто – подовжена ерекція; рідко – пріапізм, кровотеча зі статевого члена, гемоспермія.

Загальні розлади:

нечасто – біль у грудях¹, периферичні набряки, підвищена втомлюваність; рідко – набряк обличчя², раптова серцева смерть^{1,2}.

¹ Більшість пацієнтів, у яких спостерігалися такі побічні реакції, мали фактори ризику з боку серцево-судинної системи (див. розділ «Особливості застосування»).

² Побічні реакції, про які повідомлялося під час постмаркетингових досліджень та які не спостерігалися в ході плацебо-контрольованих клінічних досліджень.

³ Частіше повідомлялося у разі застосування тадалафілу разом з антигіпертензивними засобами.

Окремі побічні реакції.

Повідомляли про трохи вищу частоту змін на ЕКГ, найчастіше – про синусову брадикардію, у пацієнтів, які отримували тадалафіл 1 раз на добу, порівняно з такою у пацієнтів, які приймали плацебо. Більшість змін на ЕКГ не були пов'язані з проявом побічних реакцій.

Особливі групи пацієнтів.

Дані щодо застосування тадалафілу пацієнтам віком від 65 років у ході клінічних досліджень для лікування еректильної дисфункції обмежені. У ході клінічних досліджень під час застосування тадалафілу за потребою (в дозі 20 мг) для лікування еректильної дисфункції діарея частіше виникала у пацієнтів віком понад 65 років.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці та недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 2 або 4 таблетки у блістері; по 1 або 2 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

УОРЛД МЕДИЦИН ІЛАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш./

WORLD MEDICINE ILAC SAN. VE TIC. A.S.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

15 Temmuz Mahallesi Cami Yolu Džaddecı №50 Gunesli Bagcilar/Стамбул, Туреччина/

15 Temmuz Mahallesi Cami Yolu Caddesi No:50 Gunesli Bagcilar/Istanbul, Turkey.

Заявник.

ТОВ «УОРЛД МЕДИЦИН», Україна/

WORLD MEDICINE, LLC, Ukraine.