

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

Тадакардил Канон 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: тадалафил.

Каждая таблетка содержит 20,00 мг тадалафила.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат, кроскармеллоза натрия, натрия лаурилсульфат (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки 20 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричневатого-розового цвета. На поперечном разрезе ядро почти белого цвета.

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

Тадакардил Канон показан к применению у взрослых пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) II и III функционального класса по классификации ВОЗ, для повышения толерантности к физическим нагрузкам. Эффективность тадалафила была показана при идиопатической ЛАГ и при ЛАГ, связанной с заболеваниями соединительной ткани.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение должно проходить под наблюдением врача, имеющего опыт лечения ЛАГ.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза составляет 40 мг (2 таблетки по 20 мг) один раз в сутки.

Особые группы пациентов***Пациенты пожилого возраста***

У пациентов пожилого возраста подбор дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с легкой или умеренной почечной недостаточностью рекомендуется начальная доза 20 мг один раз в день

Доза может быть увеличена до 40 мг один раз в день в зависимости от индивидуальной эффективности и переносимости.

Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью применение тадалафила не рекомендуется (см. разделы 4.4 и 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

В связи с ограниченным клиническим опытом у пациентов с легким и умеренным циррозом печени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) при назначении данного препарата врачом, должна быть проведена тщательная индивидуальная оценка соотношения пользы и риска его применения. Препарат Тадакардил Канон не может быть использован для получения однократной дозы 10 мг тадалафила.

Применение у пациентов с тяжелым циррозом печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) не изучалось, поэтому применение тадалафила не рекомендуется у данной категории пациентов (см. разделы 4.4 и 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Достаточное количество данных отсутствует. Имеющиеся в настоящее время данные описаны в разделе 5.1.

Способ применения

Внутрь, один раз в сутки, независимо от приема пищи. Таблетки проглатывать целиком, запивая водой.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к тадалафилу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- Острый инфаркт миокарда в течение последних 90 дней;
- Тяжелая артериальная гипотензия (<90/50 мм рт.ст.);
- В клинических исследованиях было установлено, что тадалафил усиливает антигипертензивное действие органических нитратов (см. раздел 4.5.). Предполагается, что это происходит в результате комбинированного воздействия нитратов и тадалафила на метаболический путь оксида азота/цГМФ. Совместное применение тадалафила и лекарственных форм нитратов противопоказано;
- Сопутствующее применение ингибиторов ФДЭ-5, включая тадалафил, со стимуляторами гуанилатциклазы, такими как риоцигуат, противопоказано, поскольку может вызывать симптоматическую гипотензию (см. раздел 4.5);
- Потеря зрения на один глаз вследствие неартериальной передней ишемической оптической нейропатии вне зависимости от связи с предшествующим приемом ингибиторов ФДЭ-5 (см. раздел 4.5).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Сердечно-сосудистая система

В клинические исследования терапии ЛАГ не включались следующие группы пациентов:

- Пациенты с клинически значимыми функциональными заболеваниями аорты и митрального клапана
- Пациенты с перикардальной констрикцией
- Пациенты с рестриктивной или застойной кардиомиопатией
- Пациенты со значительной дисфункцией левого желудочка
- Пациенты с угрожающими жизни аритмиями
- Пациенты с симптоматической ишемической болезнью сердца
- Пациенты с неконтролируемой артериальной гипертензией.

Поскольку для указанных клинических групп отсутствуют данные по безопасности и эффективности тадалафила, его применение таким пациентам не рекомендуется.

Легочные вазодилататоры могут значительно ухудшить сердечно-сосудистый статус пациентов с легочной вено-окклюзионной болезнью (ЛВОБ). Поскольку отсутствуют клинические данные о применении тадалафила у пациентов с вено-окклюзионной болезнью, прием тадалафила таким пациентам не показан. Если при приеме тадалафила развиваются признаки отека легких, следует учитывать вероятность ассоциированной ЛВОБ.

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.

Зрение

Были сообщения о зрительных нарушениях и случаях неартериальной передней ишемической оптической невротии (НАПИОН), связанных с приемом тадалафила и других ингибиторов ФДЭ-5. Анализ данных наблюдений свидетельствует о повышенном риске острой НАПИОН у мужчин с эректильной дисфункцией после применения тадалафила или других ингибиторов ФДЭ-5. В случае внезапного ухудшения зрения необходимо прекратить прием тадалафила 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, диабет, гипертония, предшествующая потеря слуха в анамнезе и сопутствующие заболевания соединительной ткани), в случае внезапного снижения или потери слуха необходимо немедленно обратиться за медицинской помощью.

Почечная и печеночная недостаточность

Из-за повышенной экспозиции тадалафила (AUC), ограниченного клинического опыта и отсутствия возможности влиять на клиренс при диализе тадалафил не рекомендуется применять пациентам с тяжелой почечной недостаточностью.

Данные о применении тадалафила у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью) отсутствуют, поэтому прием тадалафила не рекомендуется.

Приапизм и анатомическая деформация полового члена

Имеются клинические данные о приапизме у мужчин, получавших ингибиторы ФДЭ-5. Пациенты, у которых эрекция более 4 часов, должны быть проинструктированы о необходимости немедленного обращения за медицинской помощью. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости немедленного обращения за медицинской помощью в случае возникновения эрекции, продолжающейся 4 часа и более. Несвоевременное лечение приапизма ведет к повреждению тканей полового члена, в результате чего может наступить необратимая импотенция.

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

Применение с индукторами или ингибиторами CYP3A4

Назначение тадалафила не рекомендуется пациентам, постоянно принимающим мощные индукторы CYP3A4, такие как рифампицин.

Для пациентов, принимающих одновременно мощные ингибиторы CYP3A4, такие как кетоконазол или ритонавир, применение тадалафила не рекомендуется.

Лечение эректильной дисфункции

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

Простациклин и его аналоги

Эффективность и безопасность применения тадалафила совместно с простаглицлином или его аналогами не изучались в контролируемых клинических исследованиях. Поэтому рекомендуется соблюдать осторожность в случае совместного применения препарата.

Бозентан

Эффективность тадалафила у пациентов, уже получавших терапию бозентаном, окончательно не доказана.

Вспомогательные вещества

Препарат Тадакардил Канон содержит лактозы моногидрат. 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 на одну таблетку, то есть по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других лекарственных средств на тадалафил

Ингибиторы Цитохрома P450

Азольные противогрибковые препараты (например, кетоконазол)

Кетоконазол (200 мг ежедневно), увеличивал экспозицию (AUC) тадалафила (однократная доза 10 мг) в 2 раза и максимальную концентрацию (C_{max}) на 15%, относительно значений AUC и C_{max} тадалафила, принятого без сопутствующей терапии. Кетоконазол (400 мг ежедневно) увеличивал экспозицию (AUC) тадалафила (20 мг) в 4 раза, а показатель C_{max} на 22 %.

Ингибиторы протеаз (например, ритонавир)

Ритонавир (200 мг два раза в день), ингибитор CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6, увеличивал экспозицию (AUC) тадалафила (однократный прием 20 мг) в 2 раза без изменения значений C_{max} . Прием ритонавира в дозировке 500 мг или 600 мг два раза в сутки увеличивал экспозицию (AUC) тадалафила (20 мг) на 32% при этом снижая среднее значение C_{max} на 30 %.

Индукторы Цитохрома P450

Антагонисты рецепторов эндотелина-1 (например, бозентан)

Бозентан (125 мг два раза в день), субстрат CYP2C9 и CYP3A4 и умеренный индуктор CYP3A4, CYP2C9 и, возможно, CYP2C19, на фоне многократного совместного применения с тадалафилом (40 мг один раз в день) снижал его системную экспозицию на 42%, а показатель C_{max} на 27%. Эффективность тадалафила на фоне продолжающейся

терапии бозентаном не доказана. При этом применение тадалафила не влияет на экспозицию (AUC и C_{max}) бозентана или его метаболитов.

Безопасность и эффективность комбинаций тадалафила и других антагонистов рецепторов эндотелина-1 не изучались.

Антимикробные средства (например, рифампицин).

Индуктор CYP3A4, рифампицин (600 мг ежедневно), снижал AUC тадалафила (10 мг) на 88% и C_{max} на 46%.

Влияние тадалафила на другие лекарственные средства

Нитраты

В клинических исследованиях было показано, что тадалафил (5, 10 и 20 мг) усиливает антигипертензивное действие нитратов. Гипотензивный эффект продолжается более 24 часов, по прошествии 48 часов перестает определяться. В связи с этим, назначение тадалафила пациентам, которые используют любые лекарственные формы нитратов противопоказано.

Антигипертензивные средства (включая блокаторы кальциевых каналов)

Совместное применение доксазозина (4 и 8 мг в сутки) и тадалафила (5 мг в сутки и 20 мг в виде разовой дозы) значительно усиливает гипотензивный эффект этого альфа-блокатора. Антигипертензивное действие длится не менее двенадцати часов и может проявиться симптомами сниженного давления, включая обморок. Совместное назначение тадалафила с доксазозином не рекомендуется.

В исследованиях, проведенных на ограниченном числе здоровых добровольцев, при совместном применении тадалафила с альфузозином и тамсулозином стойкого гипотензивного эффекта не наблюдалось.

В клинических исследованиях изучалось потенцирующее воздействие тадалафила (10 и 20 мг) при совместном приеме с различными антигипертензивными средствами. Действие антигипертензивных препаратов оценивалось как при монотерапии, так и в составе комбинированной терапии. У пациентов, принимавших несколько антигипертензивных препаратов, при неконтролируемом течении артериальной гипертензии, отмечалось более значимое снижение артериального давления по сравнению с пациентами, с хорошим уровнем контроля. Во втором случае снижение было минимальным и соответствовало показателям здоровых добровольцев. У пациентов, получающих сопутствующие антигипертензивные препараты, тадалафил в дозе 20 мг может потенцировать снижение артериального давления, которое (за исключением доксазозина - см. выше), в большинстве ситуаций, не имеет клинического значения.

Риоцигуат

В доклинических исследованиях было показано, что риноцигуат усиливает гипотензивный эффект ингибиторов ФДЭ-5. Данное взаимодействие подтвердилось в клинических исследованиях. Сопутствующее применение риноцигуата с ингибиторами ФДЭ-5, включая тадалафил, противопоказано.

Алкоголь

При совместном приеме тадалафил (10 мг или 20 мг) не влиял на концентрацию алкоголя. При этом также не отмечалось влияния алкоголя на концентрацию тадалафила через 3 часа после введения. Тадалафил (20 мг) при одновременном введении с алкоголем (0,7 г/кг или 180 мл 40% [водки] при весе мужчины 80 кг) не приводил к развитию значимого гипотензивного эффекта. Однако у некоторых пациентов наблюдались постуральное головокружение и ортостатическая гипотензия. Тадалафил (10 мг) не усиливал влияние алкоголя на когнитивные функции.

Субстраты CYP1A2 (например, теофиллин)

При введении тадалафила в дозе 10 мг с теофиллином (неселективным ингибитором фосфодиэстеразы) фармакокинетического взаимодействия не наблюдалось. Единственным фармакодинамическим эффектом было небольшое (3,5 уд/мин) увеличение частоты сердечных сокращений.

Субстраты CYP2C9 (например, R-варфарин)

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

Ацетилсалициловая кислота

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

Субстраты P-гликопротеинов (например, дигоксин)

Тадалафил в дозе 40 мг один раз в сутки не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику дигоксина.

Оральные контрацептивы

В равновесном состоянии прием тадалафила (40 мг один раз в сутки) увеличивал экспозицию (AUC) этинилэстрадиола на 26% и C_{max} на 70% по сравнению с пероральными контрацептивами, принимаемыми с плацебо. При этом не было выявлено статистически значимого влияния тадалафила на левоноргестрел. Подобное наблюдение позволяет предположить, что тадалафил нарушает процесс сульфатирования этинилэстрадиола в кишечнике. Клиническая значимость этого явления остается неясной.

Тербуталин

Предполагается увеличение AUC и C_{\max} при пероральном приеме тербуталина из-за нарушения процесса сульфатирования в стенке кишечника. Клиническая значимость этого явления остается неясной.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Имеются ограниченные данные по применению тадалафила у беременных женщин. Исследования на животных не показали прямого или косвенного воздействия тадалафила на течение беременности, эмбриофетальное развитие, роды или послеродовый период. В качестве превентивной меры рекомендуется избегать применения тадалафила во время беременности.

Лактация

Фармакодинамические/токсикологические исследования на животных показали экскрецию тадалафила с грудным молоком. В связи с этим нельзя исключать риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Тадалафил не следует применять во время грудного вскармливания.

Фертильность

Назначение тадалафила собакам вызывало снижение фертильности. Два последующих клинических исследования показали, что подобный эффект не характерен людей, хотя у некоторых мужчин отмечалось снижение концентрации сперматозоидов.

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

Препарат Тадакардил Канон 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 вождении автотранспорта и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями (НР), которые возникали у ≥ 10 % пациентов в группе лечения тадалафилом 40 мг, были головная боль, тошнота, боль в спине, диспепсия, гиперемия, миалгия, назофарингит и боль в конечностях. Нежелательные реакции, о которых сообщалось, были преходящими и, как правило, легкими или умеренными. Данные о НР у пациентов старше 75 лет ограничены.

В масштабном плацебо-контролируемом исследовании по изучению эффективности тадалафила в лечении ЛАГ 323 пациента принимали лекарственный препарат в дозах от 2,5

мг до 40 мг один раз в сутки, еще 82 пациента принимали плацебо. Продолжительность лечения составила 16 недель. Общая частота отмены препарата из-за нежелательных явлений была низкой (тадалафил 11 %, плацебо 16 %). Триста пятьдесят семь (357) пациентов, завершивших основное исследование, продолжили наблюдение в рамках долгосрочного исследования. Изученные дозы составляли 20 мг и 40 мг один раз в день.

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице перечислены нежелательные реакции (НР), отмеченные в ходе плацебо-контролируемого клинического исследования у пациентов с ЛАГ, получавших тадалафил. Также в таблицу включены некоторые НР, которые были зарегистрированы в клинических и/или пострегистрационных исследованиях с использованием тадалафила при лечении эректильной дисфункции у мужчин. Таким НР была присвоена частота "неизвестна", поскольку их встречаемость у пациентов с ЛАГ не может быть оценена на основании имеющихся данных, в том и числе в рамках проведенного плацебо-контролируемого исследования тадалафила.

Оценка частоты: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$) и частота неизвестна (не может быть оценена по имеющимся данным).

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна ¹
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>				
	Реакции гиперчувствительности ⁵		Ангионевротический отек	
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>				
Головная боль ⁶	Обморок, Мигрень ⁵	Судороги ⁵ , Транзиторная амнезия ⁵		Инсульт ² (включая геморрагические осложнения)
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>				
	Нечеткость зрительного восприятия			Неартериальная передняя ишемическая оптическая нейропатия (НАПИОН), Окклюзия

				сосудов сетчатки глаза, нарушение полей зрения
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения</i>				
		Звон в ушах		Внезапная потеря слуха
<i>Нарушения со стороны сердца</i>				
	Сердцебиение ^{2,5}	Внезапная сердечная смерть ^{2,5} , Тахикардия ^{2,5}		Нестабильная стенокардия, Желудочковая аритмия, Инфаркт миокарда ²
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>				
Гиперемия	Артериальная гипотензия	Артериальная гипертензия		
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>				
Назофарингит (включая заложенность носа, заложенность пазух носа и ринит)	Носовое кровотечение			
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>				
Тошнота, диспепсия (включая боль в животе / дискомфорт ³)	Рвота, гастроэзофагеальный рефлюкс			
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>				
	Сыпь	Крапивница, гипергидроз (повышенная потливость)		Синдром Стивенса- Джонсона, эксфолиативный дерматит
<i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i>				
Миалгия, Боль в спине,				

Боль в конечностях (включая дискомфорт опорно- двигательного аппарата)			
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>			
		Гематурия	
<i>Нарушения со стороны половых органов и молочной железы</i>			
Маточное кровотечение		Приапизм, Кровотечение из полового члена, Гематоспермия	Увеличенное время эрекции
<i>Общие расстройства</i>			
	Отек лица, Боль в груди		

(1) НР, не отраженные в регистрационных исследованиях и не поддающиеся оценке на основе имеющихся данных. Побочные реакции были включены в таблицу по результатам пострегистрационных или клинических исследований применения тадалафила при лечении эректильной дисфункции.

(2) Большинство пациентов, у которых были зарегистрированы эти события, имели уже существующие сердечно-сосудистые факторы риска.

(3) фактические термины MedDRA включают в себя дискомфорт в животе, боль в животе, боль в животе ниже, боль в животе выше и дискомфорт в животе.

(4) клинический термин по- MedDRA для включения сообщений о ненормальных/чрезмерных менструальных кровотечениях, таких как меноррагия, метроррагия, менометроррагия или вагинальное кровотечение.

(5) Побочные реакции были включены в таблицу по результатам постмаркетинговых или клинических исследований применения тадалафила для лечения эректильной дисфункции; и кроме того, оценки частоты основаны только на 1 или 2 пациентах, испытывающих НР в основном плацебо - контролируемом исследовании ADCIRCA.

(6) Головная боль была наиболее часто сообщаемым побочным эффектом. Головная боль может возникнуть в начале терапии; и уменьшается с течением времени, даже если лечение продолжается.

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)

109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

При однократном назначении здоровым добровольцам тадалафила в дозе до 500 мг и пациентам – многократно до 100 мг/сут, нежелательные явления были такими же, как и при применении более низких доз.

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: G04BE08

Механизм действия

Тадалафил является мощным, селективным ингибитором фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ-5), фермента, ответственного за деградацию циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) связана с нарушением высвобождения оксида азота эндотелием сосудов и последующим снижением концентрации цГМФ в гладкой мускулатуре легочных сосудов. ФДЭ-5 является преобладающей фосфодиэстеразой в легочной сосудистой системе. Ингибирование ФДЭ-5 тадалафилом повышает концентрацию цГМФ, что приводит к расслаблению гладкомышечных клеток легочных сосудов и вазодилатации легочного сосудистого русла.

Фармакодинамические эффекты

Исследования *in vitro* показали, что тадалафил является селективным ингибитором ФДЭ-5. ФДЭ-5 представляет собой фермент, обнаруженный в гладкой мускулатуре пещеристого тела, сосудистой и висцеральной гладкой мускулатуре, скелетных мышцах, тромбоцитах, почках, легких и мозжечке. Среди всех фосфодиэстераз,

наиболее выраженное влияние тадалафил оказывает на ФДЭ-5. Влияние тадалафила на ФДЭ-5 более чем в 10 000 раз выше, чем на ФДЭ-1, ФДЭ-2, ФДЭ-3 и ФДЭ-4, (ферменты, которые находятся в сердце, головном мозге, кровеносных сосудах, печени и других органах). Избирательность тадалафила в отношении ФДЭ-5 по сравнению с ФДЭ-3 имеет особое значение, поскольку ФДЭ-3 является ферментом, регулирующим сократительную способность миокарда. Кроме того, влияние тадалафила на ФДЭ-5 приблизительно в 700 раз выше, чем на ФДЭ-6 (фермент, который находится в сетчатке и отвечает за фототрансдукцию). Тадалафил также более чем в 10 000 раз более активен в отношении ФДЭ-5, чем в отношении ФДЭ-7–ФДЭ-10.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность у пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ)

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование было проведено у 405 пациентов с легочной артериальной гипертензией. Разрешенная фоновая терапия включала бозентан (стабильная поддерживающая доза до 125 мг два раза в день) и хронические антикоагулянты, дигоксин, диуретики и кислород. Более половины (53,3 %) пациентов, участвовавших в исследовании, получали сопутствующую терапию бозентаном.

Пациенты были рандомизированы в одну из пяти групп лечения (тадалафил 2,5 мг, 10 мг, 20 мг, 40 мг или плацебо). Пациентам было не менее 12 лет, и у них был диагноз ЛАГ, который был идиопатическим, связанным с коллагеновой болезнью, связанным с применением анорексигена, связанным с инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), связанным с дефектом межпредсердной перегородки или связанным с хирургическим восстановлением продолжительностью не менее 1 года в течение врожденный системно-легочный шунт (например, дефект межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток). Средний возраст всех пациентов составил 54 года (диапазон от 14 до 90 лет), причем большинство пациентов европеоидной расы (80,5 %) и женского пола (78,3 %). Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) этиология была преимущественно идиопатической ЛАГ (61,0 %) и связана с коллагеновым сосудистым заболеванием (23,5 %). У большинства пациентов был III функциональный класс Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (65,2 %) или II (32,1 %). Среднее базовое расстояние в 6 минут ходьбы (6MWD) составило 343,6 метра.

Первичной конечной точкой эффективности было изменение по сравнению с исходным уровнем на 16-й неделе на расстоянии 6-минутной ходьбы (6 миль в час). Только тадалафил в дозе 40 мг достиг определенного протоколом уровня значимости с скорректированным плацебо медиана увеличения 6MWD на 26 метров ($p=0,0004$; 95 %

ДИ: 9,5, 44,0; Предварительно указано Метод Ходжеса-Лемана) (среднее значение 33 метра, 95 % ДИ: 15,2, 50,3). Улучшение расстояния ходьбы было очевидным после 8 недель лечения. Значительное улучшение ($p < 0,01$) в 6MWD было продемонстрировано на 12 неделе, когда пациентов попросили отложить прием исследуемого лекарственного средства, чтобы отразить концентрацию активного вещества. Результаты в целом были одинаковыми в подгруппах в зависимости от возраста, пола, этиологии ЛАГ и исходного функционального класса ВОЗ и 6MWD. То скорректированное на плацебо медианное увеличение 6MWD составило 17 метров ($p=0,09$; 95 % ДИ: -7,1, 43,0; Предварительно определено Метод Ходжеса-Лемана) (среднее значение 23 метра, 95 % ДИ: -2,4, 47,8) у тех пациентов, которые получали тадалафил в дозе 40 мг в дополнение к сопутствующему бозентану ($n=39$), и составило 39 метров ($p < 0,01$, 95 % ДИ: 13,0, 66,0; предварительно указанный Ходжес-Метод Лемана) (среднее значение 44 м, 95 % ДИ: 19,7, 69,0) у тех пациентов, которые получали только тадалафил в дозе 40 мг ($n=37$).

Доля пациентов с улучшением функционального класса ВОЗ к 16-й неделе была аналогичной в группах тадалафила в дозе 40 мг и плацебо (23 % против 21 %). Частота клинического ухудшения к 16 неделе у пациентов, получавших тадалафил в дозе 40 мг (5 %; 4 из 79 пациентов), была меньше, чем у плацебо (16 %; 13 из 82 пациентов). Изменения в шкале одышки Борга были небольшими и несущественными как при приеме плацебо, так и при приеме тадалафила в дозе 40 мг.

Кроме того, при применении тадалафила в дозе 40 мг наблюдались улучшения по сравнению с плацебо в областях физического функционирования, ролевой игры, телесной боли, общего состояния здоровья, жизненной силы и социального функционирования SF-36. Никаких улучшений не наблюдалось в ролевых областях эмоционального и психического здоровья SF-36. Улучшения по сравнению с плацебо наблюдались при применении тадалафила в дозе 40 мг в опросниках качества жизни (EQ-5D).

Показатели индексов США и Великобритании, включающие мобильность, самообслуживание, обычные виды деятельности, компоненты боли/дискомфорта, тревоги/депрессии, были также оценены по визуальной аналоговой шкале (VAS).

Оценка сердечно-легочной гемодинамики была выполнена 93 пациентам. Тадалафил в дозе 40 мг увеличивал сердечный выброс (0,6 л/мин) и снижал давление в легочной артерии (-4,3 мм рт.ст.) и сопротивление в легочных сосудах (-209 дин.с/см⁵) по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$). Однако, последующий анализ показал, что изменения параметров сердечно-легочной гемодинамики по сравнению с исходным уровнем в группе лечения тадалафилом в дозе 40 мг существенно не отличались по сравнению с плацебо.

Долгосрочное лечение

357 пациентов из плацебо-контролируемого исследования приняли участие в долгосрочном расширенном исследовании. Из них 311 пациентов получали тадалафил не менее 6 месяцев и 293 в течение 1 года (медиана воздействия 365 дней; диапазон от 2 дней до 415 дней). Для тех пациентов, по которым имеются данные, выживаемость в 1 год составляет 96,4 %. Кроме того, расстояние в 6 минут ходьбы и статус функционального класса ВОЗ, по-видимому, были стабильными у тех, кто получал тадалафил в течение 1 года.

Тадалафил в дозе 20 мг, введенный здоровым субъектам, не вызывал существенной разницы по сравнению с плацебо в систолическом и диастолическом артериальном давлении в положении лежа (среднее максимальное снижение на 1,6/0,8 мм рт. ст. соответственно), в систолическом и диастолическом артериальном давлении в положении стоя (среднее максимальное снижение на 0,2/4,6 мм рт. ст. соответственно), и никаких существенных изменений частоты сердечных сокращений.

В исследовании по оценке влияния тадалафила на зрение, с помощью теста Фарнsworth-Манселла на 100 оттенков, не было выявлено нарушения цветоразличения (синий/зеленый). Это открытие согласуется с низким средством тадалафила к ФДЭб по сравнению с ФДЭ5. Во всех клинических исследованиях сообщения об изменениях цветового зрения были редкими (<0,1 %).

Было проведено три исследования у мужчин, с ежедневным введением, для оценки потенциального влияния тадалафила на сперматогенез 10 мг (одно 6-месячное исследование) и 20 мг (одно 6-месячное и одно 9-месячное исследование). В двух из этих исследований наблюдалось снижение количества и концентрации сперматозоидов, связанное с лечением тадалафилом, не имевшими клинического значения. Эти эффекты не были связаны с изменениями других параметров, таких как подвижность, морфология и ФСГ.

Дети

Единственное исследование было проведено у педиатрических пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна (МДД) в котором не было замечено никаких доказательств эффективности. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое параллельное исследование тадалафила с участием 331 мальчика в возрасте 7-14 лет с МДД, получавшего одновременную терапию кортикостероидами. Исследование включало 48-недельный двойной слепой период, в ходе которого пациенты были рандомизированы на прием тадалафила в дозе 0,3 мг/кг, тадалафила в дозе 0,6 мг/кг или плацебо ежедневно. Тадалафил не проявлялся эффективностью в замедлении снижения скорости передвижения, измеряемая начальной 6-минутной прогулкой (6MWD)

конечная точка: наименьшие квадраты (LS) среднее изменение 6MWD через 48 недель составило -51,0 м в группе плацебо, по сравнению с -64,7 м в группе тадалафила 0,3 мг/кг ($p = 0,307$) и -59,1 м в группе тадалафила 0,6 мг/кг ($p = 0,538$). Кроме того, не было никаких доказательств эффективности ни в одном из вторичных анализов, проведенных в этом исследовании. Общие результаты этого исследования по безопасности, как правило, были соответствуют известному профилю безопасности тадалафила и нежелательным явлениям (AES), ожидаемым у детей с МДД, получающих кортикостероиды.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь тадалафил быстро всасывается. Средняя максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается в среднем через 4 часа после приема внутрь. Абсолютная биодоступность тадалафила после перорального приема не была определена. Скорость и степень всасывания тадалафила не зависят от времени приема пищи, поэтому тадалафил можно применять вне зависимости от приема пищи. Время приема (утром или вечером) не оказывало клинически значимого влияния на скорость и степень всасывания.

Распределение

Средний объем распределения в равновесной концентрации составляет приблизительно 77 л, что указывает на то, что тадалафил распределяется в тканях организма. В терапевтических концентрациях 94 % тадалафила в плазме связывается с белками. Связывание белков не зависит от нарушения функции почек. Менее 0,0005 % введенной дозы обнаруживается в сперме здоровых людей.

Биотрансформация

Тадалафил в основном метаболизируется изоферментом CYP3A4 цитохрома P450. Основным циркулирующим метаболитом является метилкатехолглюкуронид. Этот метаболит как минимум в 13 000 раз менее активен в отношении ФДЭ-5, чем тадалафил. Следовательно, не ожидается, что метилкатехолглюкуронид будет клинически активным при наблюдаемых концентрациях.

Элиминация

Средний клиренс тадалафила при приеме внутрь составляет 3,4 л/ч в равновесном состоянии, а средний конечный период полувыведения составляет 16 часов у здоровых добровольцев. Тадалафил выводится преимущественно в виде неактивных метаболитов, главным образом с калом (приблизительно 61% дозы) и в меньшей степени с мочой (приблизительно 36% дозы).

Линейность(нелинейность)

Фармакокинетика тадалафила у здоровых добровольцев линейна в отношении времени и дозы. В диапазоне доз 2,5 до 20 мг площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) увеличивается пропорционально дозе. При приеме препарата один раз в день равновесная концентрация в плазме крови достигается в течение 5 дней.

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

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

У пациентов с легочной гипертензией, не принимающих бозентан, средняя экспозиция тадалафила в стационарном состоянии после 40 мг была на 26 % выше по сравнению со здоровыми добровольцами. Не было никаких клинически значимых различий в C_{max} по сравнению со здоровыми добровольцами. Полученные результаты свидетельствуют о более низком клиренсе тадалафила у пациентов с легочной гипертензией по сравнению со здоровыми добровольцами.

Почечная недостаточность

В клинических фармакологических исследованиях с однократным приемом тадалафила (5-20 мг) у пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (клиренс креатинина от 51 до 80 мл/мин) и умеренной степени тяжести (клиренс креатинина от 31 до 50 мл/мин), а также у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на гемодиализе, экспозиция тадалафила (AUC) приблизительно удваивалась. У пациентов, находящихся на гемодиализе, C_{max} была на 41 % выше по сравнению со здоровыми добровольцами. Выведение тадалафила с помощью гемодиализа является незначительным.

Печёночная недостаточность

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

Лица пожилого возраста

Здоровые добровольцы в возрасте 65 лет и старше имели более низкий клиренс тадалафила при приеме внутрь, что выражалось в увеличении AUC на 25 % по

сравнению со здоровыми добровольцами в возрасте от 19 до 45 лет. Выявленное различие не является клинически значимым и не требует подбора дозы.

Сахарный диабет

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

Раса

Фармакокинетические исследования включали пациентов из разных этнических групп, среди которых не было выявлено никаких различий в действии тадалафила. Подбор дозы не требуется.

Пол

У здоровых добровольцев мужского и женского пола после однократного и многократного приема тадалафила не наблюдалось клинически значимых различий в экспозиции. Подбор дозы не требуется.

5.3 Данные доклинической безопасности

Фармакокинетические исследования тадалафила были проведены на крысах и собаках. Препарат быстро абсорбируется при пероральном приеме 10 мг/кг 14С-тадалафила (1-2 часа у крыс и 6 часов у собак). При многократном приеме было отмечено удлинение T_{max} . Биодоступность при пероральном приеме 10 мг/кг составила 34-53% у крыс и 10-18 % у собак. При пероральном приеме 10 мг/кг 14С-тадалафила у крыс самые высокие концентрации радиоактивности были обнаружены в желудке, ЖКТ, щитовидной железе и легких. Через 168 часов после введения препарата следы радиоактивности были обнаружены только в печени. Экспозиция на беременных крыс на 18 день беременности вызвала самые высокие концентрации радиоактивности в надпочечниках, препуциальных железах и печени матери через 8 ч после введения дозы. Основное вещество и/или метаболиты тадалафила были обнаружены в материнской плаценте и в надпочечниках, крови, мозге, глазах, почках, печени и миокарде у плода с существенно низкой экспозицией на 8 ч после введения, что указывает на прохождение через плацентарный барьер. Связывание с белками плазмы *in vitro* 85%, 92%, 87% и 94% у мышей, крыс, собак и людей, соответственно.

Тадалафил метаболизируется изоферментом CYP3A4 цитохрома P450, с образованием метилкатехолглюкоронид-метаболита (мыши, собаки, люди). Этот метаболит обладает в 13 000 меньшим сродством к ФДЭ-5 и не является клинически значимым. После приема однократной дозы 10 мг/кг 98% радиоактивности было обнаружено в фекалиях у крыс, 84% у самцов и 63% у самок собак. Только 0,1% радиоактивности выделяется с грудным

молоком в период от 3 до 24 ч, таким образом, грудное молоко не является существенным путем выделения тадалафила и его метаболитов.

В доклинических исследованиях наблюдались эффекты лишь при воздействии лекарственного препарата в дозах, существенно превосходящих максимальные, что является клинически незначимым.

Препарат не оказывает канцерогенного, мутагенного действия.

Эмбриофетальные дозы препарата, не приводящие к развитию нежелательных эффектов - 1000 мг/кг/день.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки, покрытое пленочной оболочкой

гипролоза низкозамещенная (гидроксипропилцеллюлоза)

кроскармеллоза натрия

лактозы моногидрат

магния стеарат

натрия лаурилсульфат

повидон 30

целлюлоза микрокристаллическая (тип 101).

Пленочная оболочка

гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза)

гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза)

тальк

титана диоксид

краситель железа оксид красный

краситель железа оксид желтый.

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25°C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7 или 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 56 или 112 таблеток в банку полимерную для лекарственных средств из полиэтилена или полиэтилентерефталата, укупоренную крышкой из полиэтилена или полипропилена.

По 1, 2 или 3 контурных ячейковых упаковки или по 1 банке полимерной для лекарственных средств вместе с листком-вкладышем в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация,

ЗАО «Канонфарма продакшн»,

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: +7 (495) 797-99-54; + 7 (800) 700-59-99 (бесплатная горячая линия 24 часа)

Электронный адрес: safety@canonpharma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация,

ЗАО «Канонфарма продакшн»,

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: +7 (495) 797-99-54; + 7 (800) 700-59-99 (бесплатная горячая линия 24 часа)

Электронный адрес: safety@canonpharma.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002922)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Дата первой регистрации: 02 августа 2023.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Тадакардил Канон доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» ([«https://eec.eaeunion.org»](https://eec.eaeunion.org)).