ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата
ТАДАЛАФИЛ

Регистрационный номер: ЛП-006429
Торговое наименование: Тадалафил
Международное непатентованное наименование: тадалафил
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:
Таблетка 5 мг содержит:
Действующее вещество: тадалафил - 5,000 мг.
Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) – 68,325 мг; целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-102) – 14,250 мг; кроскармеллоза натрия – 6,000 мг; гипролоза – 0,665 мг; магния стеарат – 0,475 мг; натрия лаурилсульфат – 0,285 мг.
Состав оболочки: гипромеллоза – 1,450 мг; титана диоксид – 0,575 мг; макрогол-4000 – 0,425 мг; краситель железа оксид желтый – 0,050 мг.

Таблетка 20 мг содержит:
Действующее вещество: тадалафил - 20,000 мг.
Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) – 273,300 мг; целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-102) – 57,000 мг; кроскармеллоза натрия – 24,000 мг; гипролоза – 2,660 мг; магния стеарат – 1,900 мг; натрия лаурилсульфат – 1,140 мг.
Состав оболочки: гипромеллоза – 5,800 мг; титана диоксид – 2,300 мг; макрогол-4000 – 1,700 мг; краситель железа оксид желтый – 0,200 мг.

Описание: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до коричневато-желтого цвета, с риской. На поперечном разрезе видны два слоя: ядро белого или почти белого цвета и пленочная оболочка.

Фармакотерапевтическая группа: эректильной дисфункции средство лечения – ФДЭ-5 ингибитор
Код АТХ: G04BE08

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Механизм действия
Тадалафил является обратимым селективным ингибитором специфической к циклическому гуанозинмонофосфату (цГМФ) фосфодиэстразы 5 типа (ФДЭ-5). Фермент, вызывающий возбуждение, ведет к высвобождению оксида азота, ингибирование ФДЭ-5 тадалафилом ведет к повышению концентрации цГМФ в пещеристом теле полового члена. Следствием этого является расслабление гладкой мускулатуры и приток крови к тканям полового члена, что и вызывает эрекцию. Тадалафил не оказывает эффекта при лечении эректильной дисфункции в отсутствии сексуального возбуждения.
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ)
В гладкой мускулатуре предстательной железы, мочевого пузыря и сосудов, которые их кровоснабжают, ингибирование ФДЭ-5 оказывает аналогичное влияние на концентрацию цГМФ, как и в пещеристом теле полового члена. В результате, гладкая мускулатура сосудов расслабляется, что приводит к увеличению перфузии крови и, как следствие, к снижению выраженности симптомов ДГПЖ. Ингибирование афферентной активности нервов мочевого пузыря и расслабление гладкой мускулатуры предстательной железы и мочевого пузыря могут дополнительно усиливать сосудистые эффекты.
Фармакодинамические эффекты
Исследования in vitro показали, что тадалафил является селективным ингибитором ФДЭ-5. ФДЭ-5 представляет собой фермент, обнаруженный в гладкой мускулатуре пещеристого тела, сосудистой и висцеральной гладкой мускулатуре, скелетных мышцах, тромбоцитах, почках, легких и можжевечке, кроме 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 и ФДЭ-10.
Клиническая эффективность и безопасность
Тадалафил у здоровых добровольцев не вызывает достоверного изменения систолического и диастолического артериального давления в положении лёжа в сравнении с плацебо (среднее максимальное снижение составляет 1,6/0,8 мм рт. ст., соответственно) и в положении стоя (среднее максимальное снижение составляет 0,2/4,6 мм рт. ст., соответственно). Тадалафил не вызывает достоверного изменения частоты сердечных сокращений.
В исследовании по оценке влияния тадалафила на зрение, нарушения цветового восприятия (синий/зеленый) при использовании теста 100 цветовых оттенков Фарнсворта-Манселла обнаружено не было, что объясняется более низким средством тадалафила к ФДЭ-6 в сравнении с ФДЭ-5. Во всех клинических исследованиях сообщения о нарушениях цветового зрения были редкими (< 0,1%).
Для оценки потенциального влияния тадалафила на сперматогенез было проведено три исследования с участием мужчин с применением 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 сопровождались изменением других параметров, таких как подвижность, морфология и уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ).
Эректильная дисфункция
Для оценки ответа при применении тадалафила по требованию, было проведено три клинических исследования. Пациенты принимали препарат в домашних условиях. Тадалафил продемонстрировал статистически значимое улучшение эректильной функции, способность к совершению полового акта до 36 часов после его приема, а также способность пациентов достичь и поддерживать эрекцию для совершения полового акта уже через 16 минут после применения тадалафила в сравнении с плацебо.
В 12-недельном исследовании с участием пациентов с эректильной дисфункцией, развившейся на фоне повреждения спинного мозга, тадалафил в дозе 10 или 20 мг (нестрогая доза, по требованию) значительно улучшал эректильную функцию по сравнению с плацебо.
Для оценки ежедневного приема тадалафила в дозах 2,5, 5 и 10 мг было проведено 3 клинических исследования, продемонстрировавших эффективность тадалафила по сравнению с плацебо. В исследованиях были включены пациенты разного возраста (в диапазоне от 21 до 82 лет) и этнических групп с эректильной дисфункцией различной степени тяжести (легкая, умеренная, тяжелая) и этиологии. В одном из данных исследований участвовали пациенты, у которых эректильная дисфункция развилась на фоне сахарного диабета.
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы
Тадалафил оценивался в 4 клинических исследованиях продолжительностью 12 недель, в которых принимали участие пациенты с симптомами ДГПЖ. Во всех 4-х исследованиях через 1 неделю после начала приема тадалафила в дозе 5 мг наблюдалось улучшение общего результата оценки по международной шкале симптомов при заболеваниях предстательной железы. Кроме того, в рамках данных исследований было оценено улучшение эректильной дисфункции, а также уменьшение симптомов ДГПЖ у пациентов с обоими этими состояниями на фоне приема тадалафила. Сохранение эффекта оценивали в дополнительной части одного из исследований, проводимой по открытой схеме, которая показала, что улучшение общего результата оценки по международной шкале симптомов при заболеваниях предстательной железы, наблюдаемое через 12 недель после начала лечения, сохранялось до 1 дополнительного года при лечении тадалафилом в дозе 5 мг.
Фармакокинетика
Всасывание
После приема внутрь тадалафил быстро всасывается. Средняя максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается в среднем через 2 ч после приема внутрь.
Скорость и степень всасывания тадалафила не зависят от времени приема пищи, поэтому препарат можно применять вне зависимости от приема пищи. Время приема (утром или вечером) не имеет клинически значимого эффекта на скорость и степень всасывания.
Распределение
Средний объем распределения составляет около 63 л, следовательно, тадалафил распределяется в тканях организма.
В терапевтических концентрациях 94 % тадалафила связывается с белками плазмы крови. Нарушение функции почек не влияет на связывание тадалафила с белками плазмы крови.
У здоровых добровольцев менее 0,0005 % введенной дозы обнаружено в сперме.
Метаболизм
Тадалафил в основном метаболизируется с участием изофермента CYP3A4 цитохрома P450. Основным циркулирующим метаболитом является метилкатехолгликуронид. Этот метаболит как минимум в 1000 раз менее активен в отношении ФДЭ-5, чем тадалафил. Следовательно, концентрация этого метаболита не является клинически значимой.
Выведение
У здоровых людей средний клиренс тадалафила при приеме внутрь составляет 2,5 л/ч, а средний период полувыведения ($T_{1/2}$) - 17,5 ч. Тадалафил выводится преимущественно в виде неактивных метаболитов, в основном, кишечником (около 61 % дозы) и, в меньшей степени, почками (около 36 % дозы).
Линейность/нелинейность
Фармакокинетика тадалафила у здоровых добровольцев линейна в отношении времени и дозы. В диапазоне доз от 2,5 до 20 мг площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) увеличивается пропорционально дозе. Равновесные концентрации в плазме крови достигаются в течение 5 дней при приеме препарата 1 раз в сутки. Фармакокинетика тадалафила, определенная популяционным методом у пациентов с нарушением зрения, аналогична фармакокинетике препарата у пациентов без нарушения зрения.
Особые группы пациентов
Пожилые пациенты
Здоровые добровольцы (65 лет и старше) имели более низкий клиренс тадалафила при приеме внутрь, что выражалось в увеличении AUC на 25 % по сравнению с здоровыми добровольцами в возрасте от 19 до 45 лет. Это различие не является клинически значимым и не требует коррекции дозы.
Пациенты с почечной недостаточностью
В клинических фармакологических исследованиях с одноразовым 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} тадалафила была на 41 % выше по сравнению со здоровыми добровольцами. Выведение тадалафила с помощью гемодиализа является незначительным.
Пациенты с печеночной недостаточностью
Фармакокинетика тадалафила у пациентов с легкой и среднетяжелой печеночной недостаточностью (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) сравнима с таковой у здоровых добровольцев при применении дозы 10 мг. 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.
Пациенты с сахарным диабетом
У пациентов с сахарным диабетом на фоне применения тадалафила значение AUC было меньше приблизительно на 19%, чем у здоровых добровольцев. Это различие не требует коррекции дозы.

Показания к применению
- Эректильная дисфункция.

Для обеспечения эффекта тадалафила необходима сексуальная стимуляция.
- Симптомы нижних мочевых путей у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (для дозировки 5 мг).
- Эректильная дисфункция у пациентов с симптомами нижних мочевых путей на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Противопоказания
- Повышенная чувствительность к тадалафилу или к любому веществу, входящему в состав препарата;
- В случае приема препаратов, содержащих любые органические нитраты. В клинических исследованиях было показано, что тадалафил усиливает гипотензивное действие нитратов. Считается, что это связано с комбинированным воздействием нитратов и тадалафила на метаболический путь оксида азота/цГМФ;
- Детский возраст до 18 лет;
- Наличие противопоказаний к сексуальной активности у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Врачи должны учитывать возможный кардиологический риск сексуальной активности у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе. Следующие группы пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы не были включены в клинические исследования, в связи с чем прием тадалафила им противопоказан: пациенты с инфарктом миокарда в течение последних 90 дней, пациенты с нестабильной стенокардией или возникновением приступа стенокардии во время полового акта, пациенты с хронической сердечной недостаточностью II класса и выше по классификации NYHA в течение последних 6 месяцев, пациенты с неконтролируемым артериальным гипертонусом (АД менее 90/50 мм рт.ст.), неконтролируемой артериальной гипертензией, пациенты с инсультом в течение последних 6 месяцев;
- Потеря зрения на один глаз вследствие неартериальной передней ишемической оптической нейропатии (вне зависимости от связи с предшествующим приемом ингибиторов ФДЭ-5);
- Одновременное применение с доказазионом, с другими ингибиторами ФДЭ-5 и другими вариантами терапии эректильной дисфункции;
- Одновременное применение со стимуляторами гуанилатциклазы, такими как риоцигуат, противопоказано, поскольку оно может привести к симптоматической гипотензии;
- Применение у пациентов с тяжелой хронической почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин.);
- Редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

С осторожностью
У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью) в связи с недостаточностью данных;
У пациентов с предрасположенностью к приапизму (при серповидно-клеточной анемии, множественной миеломе или лейкемии) или у пациентов с анатомической деформацией полового члена (уплощ искривление, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони);
При одновременном приёме с ингибиторами изофермента CYP3A4 (кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, эритромицин, грейпфрутовый сок), гипотензивными средствами, ингибиторами 5-альфа редуктазы;
У пациентов, принимающих альфа-адреноблокаторы, поскольку одновременное применение в некоторых случаях может привести к симптоматической артериальной гипотензии. В исследованиях лекарственного взаимодействия с альфузозином или тамсулозином, проведенных у участников ограниченного количества здоровых добровольцев, таких эффектов зарегистрировано не было.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания
Препарат Тадалафил не предназначен для применения у женщин.

Способ применения и дозы
Для приёма внутрь.
Применение препарата Тадалафил по показанию эректильная дисфункция (ЭД).
Для пациентов с частой сексуальной активностью (два раза в неделю и более): рекомендованная частота приёма - ежедневно, один раз в сутки в зависимости от индивидуальной чувствительности.
Целесообразность ежедневного применения препарата должна периодически пересматриваться.
Для пациентов с нечастой сексуальной активностью (реже двух раз в неделю): рекомендуемая доза препарата Тадалафил составляет 20 мг, которые принимаются перед предполагаемой сексуальной активностью независимо от приема пищи.
Препарат следует принимать как минимум за 30 минут до сексуальной активности. Максимальная частота приема - 1 раз в сутки.
Тадалафил в дозе 20 мг предназначен для применения перед предполагаемым половым актом, и не рекомендуется для постоянного ежедневного приема.
Применение препарата Тадалафил по показанию ДГПЖ или ЭД/ДГПЖ
Рекомендуемая доза составляет 5 мг, которые принимаются примерно в одно и то же время каждый день независимо от приема пищи. Для взрослых мужчин, проходящих лечение как доброкачественной гиперплазии предстательной железы, так и эректильной дисфункции, рекомендуемая доза также составляет 5 мг, которые принимаются примерно в одно и то же время каждый день.
Особые группы пациентов
Пациенты пожилого возраста
У пациентов пожилого возраста коррекции дозы не требуется.
Почечная недостаточность
У пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью максимальной рекомендуемой дозой при применении по требованию является доза 10 мг.
Ежедневный прием тадалафила в дозах 2,5 или 5 мг как для лечения эректильной дисфункции, так и доброкачественной гиперплазии предстательной железы, пациентам с тяжелой почечной недостаточностью не рекомендуется.
Печеночная недостаточность
При лечении эректильной дисфункции с применением тадалафила по требованию рекомендуемая доза составляет 10 мг, которые принимаются перед предполагаемой сексуальной активностью независимо от приема пищи. Имеются ограниченные клинические данные о безопасности тадалафила у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью); поэтому при назначении данного препарата в ежедневном режиме должна быть проведена тщательная индивидуальная оценка соотношения пользы и риска его применения. Данные о применении пациентами с печеночной недостаточностью тадалафила в дозах более 10 мг отсутствуют.
Ежедневный прием тадалафила как для лечения эректильной дисфункции, так и доброкачественной гиперплазии предстательной железы у пациентов с печеночной недостаточностью не оцениваался; поэтому, при назначении данного препарата врачом должна быть проведена тщательная индивидуальная оценка соотношения пользы и риска его применения.
Сахарный Диабет
У пациентов с сахарным диабетом коррекции дозы препарата не требуется.

Побочное действие
Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями у пациентов, принимающих тадалафил для лечения эректильной дисфункции или доброкачественной гиперплазии предстательной железы, являлись головная боль, диспепсия, боль в спине и миалгия, частота которых увеличивалась с увеличением дозы препарата. Нежелательные реакции были обычно слабо или умеренно выражены и носили преходящий характер. Большинство случаев головной боли, зарегистрированных при ежедневном приеме тадалафила имели место в течение первых 10-30 дней от начала лечения.
Ниже приведены нежелательные реакции, которые были зарегистрированы во время клинических исследований и при пострегистрационном применении тадалафила по требованию или ежедневно для лечения эректильной дисфункции, и с ежедневным применением - для лечения ДГПЖ. В соответствии с классификацией ВОЗ все реакции распределены по системам органов и частоте развития: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1 /10000); частота неизвестна (невозможно определить на основании доступных данных).
Нарушения со стороны иммунной системы
Нечасто: реакции гиперчувствительности.
Редко: ангионевротический отек[2].
Нарушения со стороны нервной системы
Часто: головная боль.
Нечасто: головокружение.
Редко: инсульт[1] (в том числе геморрагические явления), обморок, транзиторные ишемические атаки[1], мигрень[1], судороги[1], транзиторная амнезия.
Нарушения со стороны органа зрения
Нечасто: нечеткость зрительного восприятия, болевые ощущения в глазном яблоке.
Редко: нарушение полей зрения, приглушость вне, конъюнктивальная гиперемия, неартериальная передняя ишемическая оптическая нейропатия (НАПИОН)[2], окклюзия сосудов сетчатки глаза[2].
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения
Нечасто: звон в ушах.
Редко: внезапная потеря слуха.
Нарушения со стороны сердца[1]
Нечасто: тахикардия, ощущение сердцебиения.
Редко: инфаркт миокарда, желудочковые нарушения ритма[2], нестабильная стенокардия[2].
Нарушения со стороны сосудов
Часто: «приливы» кожи к лицу.
Нечасто: снижение артериального давления[1], повышение артериального давления.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения
Часто: заложенность носа.
Нечасто: одышка, носовое кровотечение.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта
Часто: диспепсия.
Нечасто: боль в животе, гастроэзофагеальный рефлюкс, рвота, тошнота.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей
Нечасто: кожная сыпь.
Редко: крапивница, синдром Стивенса-Джонсона[2], эксфолиативный дерматит[2], гиперпрдроз (повышенная потливость)
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани
Часто: боль в спине, миалгия, боль в конечностях.
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей
Нечасто: гематурия.
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы
Нечасто: длительная эрекция.
Редко: приапизм, гематоспермия, кровотечение из полового члена.
Общие расстройства
Нечасто: боль в груди, периферический отёк, усталость.
Редко: отёк лица[2], внезапная сердечная смерть[1,2].
[1] У большинства пациентов в анамнезе были сердечно-сосудистые факторы риска.
[2] Пострегистрационное наблюдение выявило нежелательные реакции, которые не наблюдались в плацебо-контролируемых клинических исследованиях.
[3] Чаще наблюдались, когда тадалафил применялся у пациентов, уже принимающих гипотензивные средства.
Описание отдельных нежелательных реакций
Среди пациентов, получавших тадалафил один раз в сутки, сообщалось о немного более высокой частоте, в сравнении с плацебо, отклонений от нормы параметров ЭКГ, прежде всего синусовой брадикардии. Большинство из этих отклонений не сопровождались нежелательными клиническими проявлениями.
Другие особые популяции пациентов
Данные клинических исследований о пациентах старше 65 лет, получающих тадалафил для лечения эректильной дисфункции либо ДГПЖ, ограничены. В клинических исследованиях с применением тадалафила по требованию для лечения эректильной дисфункции, среди пациентов в возрасте старше 65 лет чаще регистрировались случаи диареи. В клинических исследованиях с ежедневным применением тадалафила в дозе 5 мг для лечения ДГПЖ среди пациентов в возрасте старше 75 лет чаще регистрировались случаи головокружения и диареи.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами
Исследования лекарственного взаимодействия проводили с тадалафилом 10 мг и/или 20 мг, в соответствии с указаниями ниже. Что касается тех исследований, в которых применялась только доза тадалафила 10 мг, нельзя полностью исключить клинически значимые взаимодействия при применении более высоких доз.
Влияние других препаратов на тадалафил
Ингибиторы цитохрома P450
Тадалафил в основном метаболизируется изоферментом CYP3A4. Селективный ингибитор изофермента CYP3A4 кетоконазол в дозе 200 мг в сутки увеличивает AUC тадалафила (10 мг) в 2 раза и Cmax тадалафила на 15% относительно значений AUC и Cmax при применении тадалафила в монотерапии. А кетоконазол в дозе 400 мг в сутки увеличивает AUC тадалафила (20 мг) в 4 раза и Cmax тадалафила на 22%.
Ингибитор протеаз ритонавир (200 мг два раза в сутки), который подавляет активность изоферментов CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6, увеличивал AUC тадалафила (20 мг) в 2 раза без изменения Cmax. Хотя специфические взаимодействия с другими ингибиторами протеаз, такими как саквинавир, и другими ингибиторами CYP3A4, такими как грейпфрутовый сок, кларитромицин, итраконазол и грейпфрутовый сок, не изучались, их следует назначать совместно с тадалафилом с осторожностью, поскольку они могут способствовать повышению концентрации тадалафила в плазме крови. Следовательно, частота нежелательных реакций может повышаться.
Переносчики
Роль переносчиков (например, р-гликопротеина) в распределении тадалафила неизвестна. Существует возможность лекарственного взаимодействия, опосредованного ингибированием переносчиков.
Индукторы цитохрома P450
Селективный индуктор изофермента CYP3A4, рифампицин, снижает величину AUC тадалафила на 88% в сравнении со значениями AUC при монотерапии тадалафилом (10 мг). Возможно при этом снижается эффективность тадалафила; степень снижения эффективности неизвестна. Можно предполагать, что одновременное применение других индукторов изофермента CYP3A4 (таких как фенобарбитал, фенитоин или карбамазепин) также может снижать концентрацию тадалафила в плазме крови.
Влияние тадалафила на другие лекарственные препараты
Нитраты
В клинических исследованиях было показано, что тадалафил (5, 10 и 20 мг) усиливает гипотензивное действие нитратов. Поэтому применение тадалафила на фоне приема любой формы органических нитратов противопоказано. Клинические исследования, в которых пациенты на протяжении 7 дней ежедневно в разное время получали тадалафил в дозе 20 мг и сублингвальный нитроглицерин в дозе 0,4 мг, показали, что взаимодействие длится более 24 часов и не определяется по истечении 48 часов после последнего приема тадалафила. Таким образом, у пациентов, получающих тадалафил в любой из доз (от 2,5 мг до 20 мг), в случае возникновения медицинской необходимости применения нитратов в угрожающей жизни ситуации, должно пройти как минимум 48 часов после последнего приема тадалафила, чтобы иметь возможность ввести нитрат. При таких обстоятельствах нитраты следует вводить под тщательным медицинским наблюдением с соответствующим мониторингом гемодинамики.
Гипотензивные препараты (включая блокаторы медленных кальциевых каналов)
Введение доказазиона (4 и 8 мг в сутки) в сочетании с тадалафилом (суточная доза 5 мг и 20 мг в виде однократной дозы) значительно усиливает антигипертензивный эффект данного альфа-адреноблокатора. Этот эффект длится не менее двенадцати часов и может проявляться симптоматически, включая обморочные состояния. Поэтому такая комбинация препаратов не рекомендуется.
В исследованиях лекарственного взаимодействия с альфузозином или тамсулозином, проведенных с участием ограниченного количества здоровых добровольцев, такие эффекты зарегистрированы не было. Тем не менее, следует проявлять осторожность при применении тадалафила у пациентов (особенно пожилого возраста), получающих альфа-адреноблокаторы. Лечение должно начинаться с минимальной дозы и постепенно корректироваться.
В клинических фармакологических исследованиях тадалафила в отношении усиления антигипертензивных эффектов гипотензивных лекарственных препаратов. Были изучены основные классы гипотензивных лекарственных средств, включая блокаторы медленных кальциевых каналов (амлодипин), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл), блокаторы бета-адренорецепторов (метопролол), тиазидные диуретики (бендрофлуазид) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (различные типы и дозы, отдельно или в сочетании с тиазидами, блокаторами медленных кальциевых каналов, бета-адреноблокаторами или альфа-адреноблокаторами). Тадалафил (10 мг, за исключением использования в антагонистами рецепторов ангиотензина II и амлодипином, в которых применялась доза 20 мг) не оказывал клинически значимого взаимодействия ни с одним из вышеперечисленных классов лекарственных препаратов. В другом клиническом фармакологическом исследовании изучали применение тадалафила (20 мг) в сочетании с 4 классами гипотензивных средств. У участников, получающих несколько гипотензивных препаратов, колебания измеренного в амбулаторных условиях артериального давления, по-видимому, были связаны со степенью контроля артериального давления. У участников исследования, чье артериальное давление хорошо контролировалось, снижение было минимальным и сходным с наблюдаемым у здоровых добровольцев. У участников, артериальное давление которых не контролировалось, снижение было более выраженным, хотя у большинства испытуемых оно не сопровождалось гипотензивными симптомами. У пациентов, получающих сопутствующее антигипертензивное лечение, тадалафил в дозе 20 мг может вызывать незначительное (за исключением альфа-блокаторов) снижение артериального давления, которое скорее всего не является клинически значимым. Анализ данных клинических исследований III фазы не показал различия в профиле нежелательных реакций, зарегистрированных у пациентов, получавших тадалафил в монотерапии и в сочетании с гипотензивными препаратами. Тем не менее, пациентам, получавшим гипотензивные препараты, следует дать соответствующие клинические рекомендации относительно возможного снижения у них артериального давления и пульса.
Риоцигуат
В клинических исследованиях было показано, что риоцигуат усиливает антигипертензивные эффекты ингибиторов ФДЭ-5. Доказательств благоприятного клинического эффекта от применения комбинации в проанализированной популяции пациентов получено не было. Сопутствующее применение риоцигуата с ингибиторами ФДЭ-5, включая тадалафил, противопоказано.
Ингибиторы 5-альфа-редуктазы
Целенаправленных исследований лекарственного взаимодействия тадалафила и ингибиторов 5-альфа-редуктазы не проводилось, при их одновременном приеме следует соблюдать осторожность.
Субстраты CYP1A2 (например, теофиллин)
При применении тадалафила в дозе 10 мг с теофиллином (неселективным ингибитором фосфодиэстразы) в клиническом фармакологическом исследовании фармакокинетического взаимодействия зарегистрировано не было. Единственным фармакодинамическим эффектом явилось незначительное (3,5 уд. в минуту) увеличение частоты сердечных сокращений. Хотя данный эффект является незначительным и не имеет клинического значения в данном исследовании, его следует учитывать при совместном применении этих лекарственных препаратов.
Этинилэстрадиол и тербуталин
Тадалафил вызывает увеличение биодоступности этинилэстрадиола при приёме внутрь. Сходное повышение биодоступности можно ожидать при приеме внутрь тербуталина, однако клинические последствия не установлены.
Алкоголь
Тадалафил (10 мг или 20 мг) не оказывал влияния на концентрацию алкоголя (средняя максимальная концентрация в крови 0,08%) при совместном приеме. Как и алкоголь не оказал влияния на концентрацию тадалафила через 3 часа после совместного применения. Алкоголь, приемый вместе с тадалафилом, чтобы максимизировать скорость его всасывания (утром натощак с воздержанием от приема пищи в течение 2 часов после употребления). При высоких дозах алкоголя (0,7 г/кг) приём тадалафила не вызывал статистически значимого снижения средней величины артериального давления. У некоторых пациентов наблюдалось постуральное головокружение и ортостатические гипотензии. При приёме тадалафила в сочетании с более низкими дозами алкоголя (0,6 г/кг) снижение артериального давления не наблюдалось, а головокружение возникало с той же частотой, что при приёме одного алкоголя.
Тадалафил (10 мг) не усиливал влияние алкоголя на когнитивные функции.
Лекарственные препараты, метаболизируемые цитохромом P450
Тадалафил не оказывает клинически значимого влияния на клиренс препаратов, метаболизм которых протекает с участием изоферментов системы цитохрома P450. Исследования подтвердили, что тадалафил не ингибирует и не индуцирует изоферменты CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1.
Субстраты CYP2C9 (например, R-варфарин)
Тадалафил (10 и 20 мг) не оказывает клинически значимого влияния на AUC S- варфарина или R-варфарина и не влияет на изменение протромбинового времени, вызванное варфарином.
Аспирин
Тадалафил (10 мг и 20 мг) не способствовал увеличению времени кровотечения, вызванного приемом ацетилсалициловой кислоты.
Гиполипидемические лекарственные препараты
Исследований взаимодействия с гиполипидемическими лекарственными средствами не проводилось.

Особые указания
Перед началом приема препарата Тадалафил
Прежде чем принять решение о фармакотерапии, необходимо собрать медицинский анамнез и провести медицинский осмотр для диагностики эректильной дисфункции или доброкачественной гиперплазии предстательной железы и определения возможных причин их развития.
Перед началом любого лечения эректильной дисфункции врачи должны учитывать состояние сердечно-сосудистой системы своих пациентов, поскольку существует определенная степень кардиологического риска, связанного с сексуальной активностью. Тадалафил обладает сосудорасширяющими свойствами, что приводит к непереносимости преходящему снижению артериального давления и, таким образом, усиливает гипотензивное действие нитратов.
Перед началом лечения тадалафилом ДГПЖ следует обследовать пациентов, чтобы исключить наличие карциномы предстательной железы, и провести тщательную оценку состояния сердечно-сосудистой системы.
Диагностика эректильной дисфункции должна включать в себя выявление потенциальной основной причины, соответствующее медицинское обследование и определение тактики лечения.
Эффективность тадалафила у пациентов, перенесших хирургическую операцию на органах малого таза или радикальную простатэктомию без сохранения сосудисто-нервных пучков, неизвестна.
Сердечно-сосудистая система
По данным пострегистрационного наблюдения или клинических исследований были зарегистрированы серьезные сердечно-сосудистые проявления, в том числе инфаркт миокарда, внезапная сердечная смерть, нестабильная стенокардия, желудочковая аритмия, инсульт, транзиторные ишемические атаки, боль в грудной клетке, сердцебиение и тахикардия. Большинство пациентов, у которых были зарегистрированы данные проявления, имели в анамнезе сердечно-сосудистые факторы риска. Тем не менее, невозможно окончательно определить, в какой степени данные проявления связаны с факторами риска, приемом тадалафила, сексуальной активностью или комбинацией тех или иных факторов.
У пациентов, получающих сопутствующую антигипертензивную терапию, тадалафил может вызывать снижение артериального давления. Перед началом ежедневного приема тадалафила следует рассмотреть вопрос о возможной коррекции дозы гипотензивных средств.
У пациентов, которые принимают альфа-адреноблокаторы, одновременный прием тадалафила в некоторых случаях может привести к симптоматической гипотензии. Принимать тадалафил в сочетании с доказазионом не рекомендуется.
Зрение
При приеме тадалафила и других ингибиторов ФДЭ-5 наблюдались случаи нарушения зрения и развития НАПИОН. Анализ данных наблюдений свидетельствует о повышенном риске развития острой НАПИОН у мужчин с эректильной дисфункцией после воздействия тадалафила или других ингибиторов ФДЭ-5. Поскольку это касается всех пациентов, получающих тадалафил, им следует сообщать, что в случае внезапного нарушения зрения они должны прекратить прием препарата Тадалафил и немедленно обратиться к врачу.
Снижение или внезапная потеря слуха
Сообщалось о случаях внезапной потери слуха после применения тадалафила. Хотя в некоторых случаях присутствовали другие факторы риска (такие как возраст, сахарный диабет, артериальная гипертензия и случаи потери слуха в анамнезе), следует рекомендовать прекратить прием тадалафила и оперативно обратиться за медицинской помощью в случае внезапного снижения или потери слуха.
Почечная и печеночная недостаточность
Из-за повышенных значений AUC, ограниченного клинического опыта и отсутствия способности влиять на клиренс путем диализа, прием препарата Тадалафил в ежедневном режиме пациентам с тяжелой почечной недостаточностью не рекомендуется.
Имеются ограниченные клинические данные о безопасности однократного приема тадалафила пациентами с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью). Ежедневный прием тадалафила как для лечения эректильной дисфункции, так и доброкачественной гиперплазии предстательной железы у пациентов с печеночной недостаточностью не оценивался. Поэтому, при назначении препарата Тадалафил врачом должна быть проведена тщательная индивидуальная оценка соотношения пользы и риска его применения.
Приапизм и анатомическая деформация полового члена
Пациенты должны быть проинформированы о необходимости немедленного обращения за медицинской помощью в случае возникновения эрекции, продолжающейся 4 часа и более. Несвоевременное лечение приапизма ведет к повреждению тканей полового члена, в результате чего может наступить необратимая импотенция.
Тадалафил следует применять с осторожностью у пациентов с анатомической деформацией полового члена (уплощ искривление, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони) или у пациентов с предрасположенностью к приапизму (при серповидноклеточной анемии, множественной миеломе или лейкемии).
Применение ингибиторов CYP3A4
Следует проявлять осторожность при назначении препарата Тадалафил пациентам, использующим ингибиторы CYP3A4 (кетоконазол, саквинавир, кетоконазол, итраконазол и эритромицин), поскольку при совместном применении данных препаратов наблюдалось повышение значений AUC тадалафила.
Тадалафил и другие препараты для лечения эректильной дисфункции
Безопасность и эффективность комбинаций тадалафила с другими ингибиторов ФДЭ-5 или других средств лечения эректильной дисфункции не изучались. Пациентов следует информировать, что прием препарата Тадалафил в сочетании с этими препаратами нежелателен.
Лактоза
Препарат Тадалафил содержит лактозу. Пациенты с редкими наследственными нарушениями переносимости галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не должны принимать данный лекарственный препарат.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами
Тадалафил 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 занятиями другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг и 20 мг.
По 1, 2, 5, 10, 14, 25, 30 или 50 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.
По 8, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50 или 100 таблеток в банки из полиэтилентерефталата для лекарственных средств или полипропиленовые для лекарственных средств, укупоренные крышками из полиэтилена высокого давления с контролем первого вскрытия, или крышками полипропиленовыми с системой «нажать-