

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тадалафил Акорд 20 mg филмирани таблетки
Tadalafil Accord 20 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg тадалафил (*tadalafil*).

Помощно вещество с известно действие:

Лактоза (като монохидрат)

Всяка филмирана таблетка от 20 mg съдържа 367,584 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Жълта, продълговата, около 14,3 mm дълга и 7 mm широка, двойноизпъкнала, филмирана таблетка със скосени ръбове, с вдлъбнато релефно означение „Т 20” от едната страна и гладка от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на еректилна дисфункция при възрастни мъже.

За да бъде тадалафил ефективен за лечение на еректилна дисфункция, се изисква сексуална стимулация.

Лечение на белодробна артериална хипертония (БАХ), класифицирана като функционален клас II и III по СЗО, с цел подобряване на физическата активност (вижте точка 5.1).

Ефикасност е доказана при идиопатична БАХ и при БАХ, свързана с колагенно съдово заболяване.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Еректилна дисфункция при възрастни мъже

По принцип, препоръчаната доза е 10 mg, приета със или без храна преди очакваната сексуална активност.

При пациентите, при които тадалафил 10 mg не води до подходящ ефект, може да се опита с 20 mg. Тази доза може да бъде приета поне 30 минути преди сексуална активност.

Максималната честота на прием е веднъж дневно.

Тадалафил 10 mg и 20 mg е предназначен за употреба преди очаквана сексуална активност и не се препоръчва за продължителна ежедневна употреба.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20170109
Разрешение №	65-128 05-04-2024
ВГ/МА/МР	/
Одобрение №	/



При пациенти, които предвиждат честа употреба на Тадалафил Акорд (напр., поне два пъти седмично), може да се обмисли като подходящ режим еднократен дневен прием на най-ниските дози Тадалафил Акорд, базирайки се на избора на пациента и решението на лекаря.

При тези пациенти препоръчваната доза е 5 mg, приета веднъж дневно приблизително в едно и също време на деня. Дозата може да се намали до 2,5 mg еднократно дневно на базата на индивидуалната поносимост.

Целесъобразността на продължителната ежедневна употреба трябва периодично да се преоценява.

Белодробна артериална хипертония

Лечението трябва да бъде започнато и проследявано от лекар, който има опит с лечението на БАХ.

Възрастни

Препоръчителната доза е 40 mg (2 x 20 mg), приети веднъж дневно със или без храна.

Специални популации

Старческа възраст

При мъже в старческа възраст не се изисква адаптиране на дозата.

Бъбречно увреждане

Възрастни мъже с еректилна дисфункция:

Не се изисква адаптиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. При пациенти с тежко бъбречно увреждане, максималната препоръчителна доза е 10 mg.

При пациенти с тежко бъбречно увреждане не се препоръчва еднократно дневно дозиране на тадалафил (вж. точка 4.4 и точка 5.2).

Белодробна артериална хипертония:

При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане се препоръчва начална доза от 20 mg веднъж дневно. Дозата може да бъде повишена до 40 mg веднъж дневно въз основа на индивидуалната ефикасност и толерантност. При пациенти с тежко бъбречно увреждане не се препоръчва употребата на тадалафил (вижте точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Възрастни мъже с еректилна дисфункция:

Препоръчителната доза е 10 mg тадалафил, приета преди очаквана сексуална активност със или без храна. Клиничните данни за безопасността на тадалафил при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C) са ограничени; ако се назначава, трябва да направи внимателна индивидуална преценка на съотношението полза/риск от предписващият лекар. Няма налични данни относно приложението на тадалафил в дози по-високи от 10 mg при пациенти с чернодробно увреждане.

Еднократното дневно дозиране на тадалафил за лечение на еректилна дисфункция не е оценявано при пациенти с чернодробно увреждане, поради това, ако се назначава, трябва да се направи внимателна оценка на съотношението полза/риск от предписващия лекар. (вж. точка 4.4 и точка 5.2).

Белодробна артериална хипертония:

Поради ограничения клиничен опит при пациенти с лека до умерена чернодробна цироза (Child-



Pugh клас А и В), след еднократни дози от 10 mg, може да се има предвид начална доза от 20 mg веднъж дневно.

Ако се предписва тадалафил, лекуващият лекар трябва да извърши внимателна индивидуална оценка на съотношението полза/ риск. Пациенти с тежка чернодробна цироза (Child-Pugh клас С) не са изследвани и поради тази причина употребата на тадалафил не се препоръчва. (вж. точки 4.4 и 5.2).

Мъже с диабет

Възрастни мъже с еректилна дисфункция: Не се изисква адаптиране на дозата при пациенти с диабет.

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на Тадалафил Акорд в педиатричната популация по отношение лечението на еректилна дисфункция.

Не е установена безопасността и ефикасността в тадалафил в педиатричната популация. Наличните понастоящем данни са описани в точка 5.1.

Начин на приложение

Таблетки за перорално приложение.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

В клинични проучвания е установено, че тадалафил усилва хипотензивните ефекти на нитратите. Смята се, че това е резултат от комбинирания ефект на нитратите и тадалафил върху пътя азотен оксид/цГМФ. Поради това, приложението на Тадалафил Акорд при пациенти, които използват някакви форми на органични нитрати, е противопоказано (вж. точка 4.5).

Тадалафил Акорд не трябва да се прилага на мъже със сърдечни заболявания, при които сексуалната активност не е препоръчителна. Лекарите трябва да обсъдят потенциалния сърдечен риск от сексуална активност при пациенти с предшестващо сърдечно-съдово заболяване.

Следните групи пациенти със сърдечно-съдово заболяване не са били включени в клинични проучвания и затова употребата на тадалафил при тях е противопоказана:

- пациенти с миокарден инфаркт в рамките на последните 90 дни,
- пациенти с нестабилна ангина или ангина, проявяваща се по време на полов акт,
- пациенти със сърдечна недостатъчност клас по NYHA (New York Heart Association) 2 или по-висок през последните 6 месеца,
- пациенти с неконтролирани аритмии, хипотония (< 90/50 mm Hg), или неконтролирана хипертония,
- пациенти с инсулт в рамките на последните 6 месеца.

Тадалафил Акорд е противопоказан при пациенти със загуба на зрението на едното око, в резултат на неартериална антериорна исхемична очна невропатия (NAION), независимо от това, дали този епизод е свързан или не с предишна употреба на PDE5 инхибитор (вж. точка 4.4).

Едновременно прилагане на PDE5 инхибитори, включително тадалафил, с гуанилат-циклически стимулатори, като риоцигуат, е противопоказано, тъй като това може да причини симптоматична хипотония (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба



Преди лечение с Тадалафил Акорд

Преди да бъде обсъдено фармакологичното лечение, трябва да се снесе анамнеза и направи физикален преглед, за да се диагностицира еректилна дисфункция и да се определят потенциалните подлежащи причини.

Преди да се започне каквото и да е лечение на еректилна дисфункция, лекарите трябва да преценят сърдечносъдовия статус на техните пациенти, тъй като има известна степен на сърдечен риск, свързан със сексуалната активност. Тадалафил има вазодилатативни свойства, водещи до леки и преходни понижения на кръвното налягане (вж. точка 5.1) и по такъв начин потенцира хипотензивния ефект на нитратите (вж. точка 4.3).

Оценката на еректилната дисфункция трябва да включва определянето на потенциалните подлежащи причини и установяване на подходящо лечение след правилна медицинска оценка. Не е известно дали тадалафил е ефективен при пациенти, претърпели тазови операции или радикална, несъхраняваща нерва простатектомия.

Сърдечносъдови заболявания

По време на постмаркетингови наблюдения и/или клинични проучвания са съобщавани сериозни сърдечно-съдови събития, включващи миокарден инфаркт, внезапна сърдечна смърт, нестабилна ангина пекторис, камерни аритмии, инсулт, транзиторни исхемични епизоди, гръдна болка, палпитации и тахикардия. Повечето пациенти, при които са съобщавали тези събития, са имали предшестващи сърдечно-съдови рискови фактори. Въпреки това, не е възможно да се определи категорично, дали тези събития са свързани пряко с тези рискови фактори, с тадалафил, със сексуалната активност или с комбинацията на тези или други фактори.

Следните групи пациенти със сърдечно-съдово заболяване не са били включени в клиничните изпитвания на БАХ:

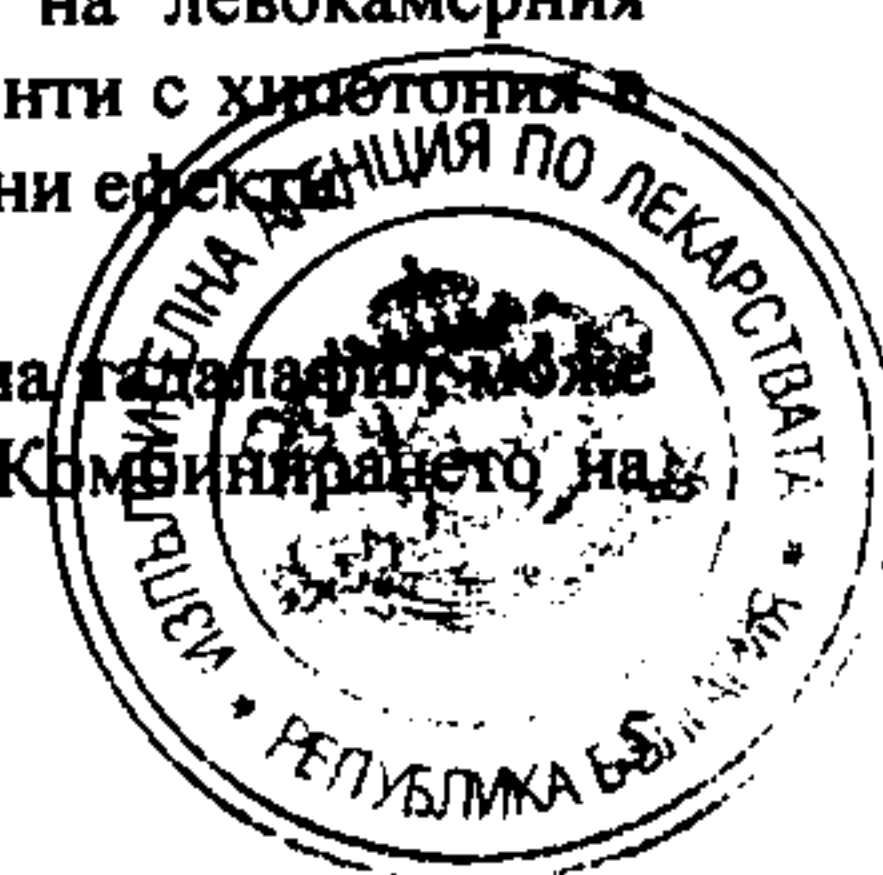
- Пациенти с клинично значимо заболяване на аортната и на митралната клапа
- Пациенти с перикардна констрикция
- Пациенти с рестриктивна или застойна кардиомиопатия
- Пациенти със сигнификантна левокамерна дисфункция
- Пациенти с животозастрашаващи аритмии
- Пациенти със симптоматично заболяване на коронарната артерия
- Пациенти с неконтролирана хипертония

Тъй като няма налични клинични данни за безопасността на тадалафил при тези пациенти, употребата на тадалафил не се препоръчва.

Белодробните вазодилататори могат сигнификантно да влошат кардиоваскуларния статус на пациентите с белодробна венооклузивна болест (БВОВ). Тъй като няма клинични данни за прилагането на тадалафил при пациенти с венооклузивно заболяване, прилагането на тадалафил при такива пациенти не се препоръчва. Ако се появят симптоми на белодробен оток, когато се прилага тадалафил, трябва да се има предвид възможността за свързана БВОВ.

Тадалафил притежава системни вазодилататорни свойства, което може да причини преходно понижение на кръвното налягане. Лекарите трябва внимателно да преценят дали техните пациенти с определени подлежащи заболявания, като тежка обструкция на левокамерния изходен тракт, дехидратация, автономна (вегетативна) хипотония или пациенти с хипотония в покой, биха могли неблагоприятно да се повлияни от подобни вазодилатативни ефекти.

При пациенти, които приемат алфа₁ блокери, едновременното приложение на тадалафил може да доведе до симптоматична хипотония при някои от тях (вж. точка 4.5). Комбинирането на тадалафил и доксазозин не се препоръчва.



Зрение

Съобщавани са зрителни нарушения, включително централна серозна хориоретинопатия (CSCR) и случаи на не-артериална антериорна исхемична очна невропатия NAION, свързани с приема на тадалафил и други PDE5 инхибитори. Повечето случаи на CSCR отзвучават спонтанно след спиране на тадалафил. Относно NAION, анализи на данни от неинтервенционални проучвания предполагат повишен риск от остра NAION (неартериална антериорна исхемична очна невропатия) при мъже с еректилна дисфункция след експозиция на тадалафил или други PDE5 инхибитори. Тъй като това може да бъде от практическо значение за всички пациенти, изложени на тадалафил, пациентът трябва да бъде предупреждаван, че в случай на внезапно зрително нарушение, нарушение на зрителната острота и/или зрително изкривяване, трябва да спре приема на Тадалафил Акорд и да се консултира незабавно с лекар (вж. точка 4.3)..

Намален слух или внезапна загуба на слуха

Случаи на внезапна загуба на слуха са съобщени след употребата на тадалафил. Въпреки че други рискови фактори са налице в някои случаи (като например, възраст, диабет, хипертония и анамнеза за предишна загуба на слуха), пациентите трябва да бъдат посъветвани да спрат приема на тадалафил и да потърсят незабавно медицинска помощ в случай на внезапно намаляване на слуха или загуба на слуха.

Бъбречно и чернодробно увреждане

При пациенти с тежко бъбречно увреждане, еднократното дневно дозиране на Тадалафил Акорд не се препоръчва, поради повишената експозиция (AUC), ограничения клиничен опит и липсата на възможност за повлияване на клирънса посредством диализа.

Има ограничени клинични данни за безопасността на тадалафил, приложен като единична доза, при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (Child-Pugh клас C). Ако Тадалафил Акорд се назначава, трябва да се направи внимателна индивидуална преценка на отношението полза/риск от предписващия лекар.

Приапизъм и анатомична деформация на пениса

Пациентите, които са имали ерекция, продължила 4 часа или повече, трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавно лекарска помощ. Ако приапизмът не бъде лекуван веднага, тъканта на пениса се уврежда и може да се стигне до постоянна загуба на потентността.

Тадалафил Акорд трябва да се използва с внимание при пациенти с анатомична деформация на пениса (като напр., ангулация, кавернозна фиброза или болест на Peyronie) или при пациенти със заболявания, които могат да създадат предразположение към приапизъм (като сърповидно-клетъчна анемия, мултиплен миелом или левкемия).

Употреба с CYP3A4 инхибитори

Изисква се повишено внимание, ако се предписва Тадалафил Акорд на пациенти, които използват мощни CYP3A4 инхибитори (ритонавир, саквинавир, кетоназол, итраконазол и еритромицин), тъй като при комбинирането на тези лекарствени продукти се забелязва повишаване на експозицията на тадалафил (AUC) (вж. точка 4.5).

Тадалафил Акорд и други лечения за еректилна дисфункция

Не са проучвани безопасността и ефикасността на комбинациите на тадалафил и други инхибитори на PDE5 или други лечения на еректилна дисфункция. Пациентът трябва да бъде информиран да не приема Тадалафил Акорд в подобни комбинации.



Простациклин или негови аналози

Ефикасността и безопасността на тадалафил, едновременно прилаган с простациклин или негови аналози, не са проучвани при контролирани клинични изпитвания. Затова се препоръчва повишено внимание в случай на едновременно прилагане.

Бозентан

Ефикасността на тадалафил при пациенти, които вече получават лечение с бозентан, не е убедително доказана (вж. точка 4.5 и точка 5.1).

Лактоза

Тадалафил Акорд съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозно-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучванията за взаимодействия са проведени с 10 mg и/или 20 mg тадалафил, както е посочено по-долу. Що се отнася до тези проучвания за взаимодействия, където са прилагани само дози на тадалафил от 10 mg, клинично значими взаимодействия при по-високи дози не могат изцяло да бъдат изключени.

Ефекти на други вещества върху тадалафил

Инхибитори на цитохром P450

Тадалафил се метаболизира главно чрез CYP3A4. Селективният инхибитор на CYP3A4, кетоназол (200 mg дневно), увеличава 2 пъти експозицията (AUC) на тадалафил (10 mg) и C_{max} с 15% спрямо стойностите на AUC и C_{max} при самостоятелно приложен тадалафил. Кетоназол (400 mg дневно), увеличава 4 пъти експозицията (AUC) на тадалафил (20 mg) и C_{max} с 22%. Ритонавир, протеазен инхибитор (200 mg, 2 пъти дневно), който е инхибитор на CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6, увеличава експозицията (AUC) на тадалафил (20 mg) 2-пъти без да променя C_{max} . Ритонавир (500 mg или 600 mg два пъти дневно) повишава експозицията (AUC) на единична доза тадалафил (20 mg) с 32 % и намалява C_{max} с 30 %. Въпреки че не са проучвани специфични взаимодействия, едновременната употреба с други протеазни инхибитори, като саквинавир, и други CYP3A4 инхибитори, като еритромицин, кларитромицин, итраконазол и сок от грейпфрут, изисква внимание, тъй като може да се очаква да увеличат плазмените концентрации на тадалафил (вж. точка 4.4).

Следователно, честотата на нежеланите лекарствени реакции, посочени в точка 4.8 може да бъде повишена.

Транспортни белтъци

Не е известна ролята на транспортните белтъци (например, р-гликопротеин) върху диспозицията на тадалафил. Следователно е налице потенциал за лекарствени взаимодействия, медиранни от потискане на транспортните белтъци.

Субстрати на Р-гликопротеин (напр. дигоксин)

Тадалафил (40 mg един път дневно) няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на дигоксин.

Индуктори на цитохром P450

Индукторът на CYP3A4, рифампицин, намалява AUC на тадалафил с 88%, спрямо стойностите на AUC при самостоятелно приложен тадалафил (10 mg). Тази намалена експозиция може да се очаква да намали ефикасността на тадалафил; степента на намаление на ефикасността е



неизвестна. Други индуктори на CYP3A4, като фенобарбитал, фенитоин и карбамазепин, могат също да намалят плазмените концентрации на тадалафил.

Ендотелин-1 рецепторни антагонисти (напр. бозентан)

Бозентан (125 mg два пъти дневно), който е субстрат на CYP2C9 и CYP3A4 и е умерен индуктор на CYP3A4, CYP2C9 и възможно на CYP2C19, намалява системната експозиция на тадалафил (40 mg един път дневно) с 42% и C_{max} с 27% след едновременното многократно прилагане. Ефикасността на тадалафил при пациенти, които вече получават лечение с бозентан, не е установена окончателно (вж. точка 4.4 и точка 5.1). Тадалафил не повлиява експозиция (AUC и C_{max}) на бозентан или на неговите метаболити.

Безопасността и ефикасността на комбинациите от тадалафил и други ендотелин-1 рецепторни антагонисти не са проучвани.

Ефекти на тадалафил върху други лекарствени продукти

Нитрати

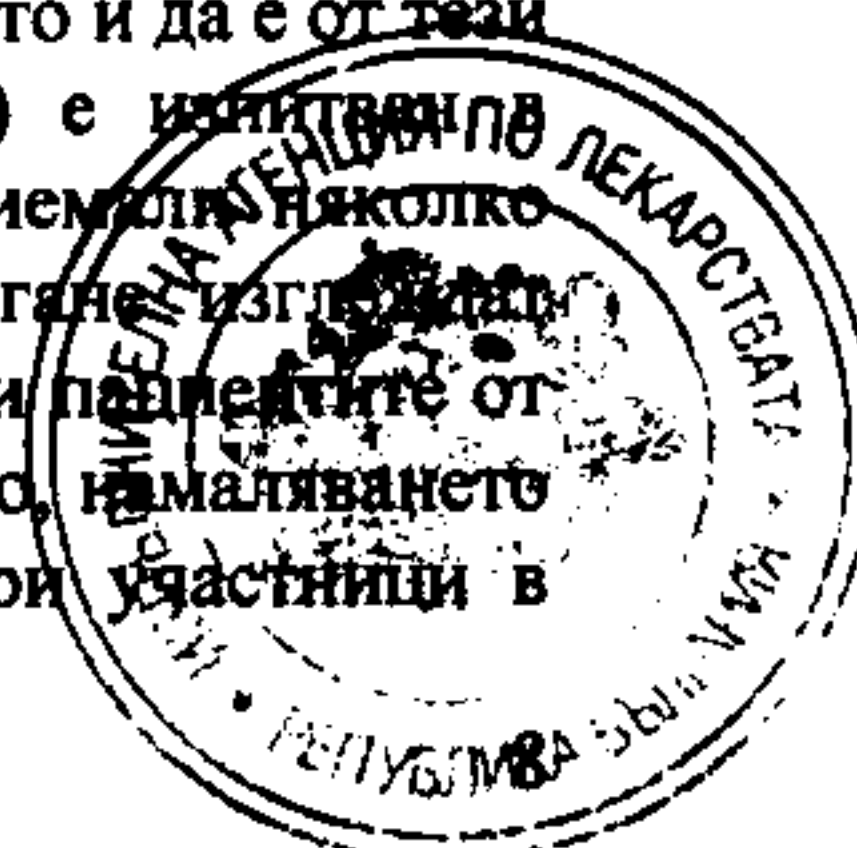
При клинични проучвания, тадалафил (5 mg, 10 mg и 20 mg) е показал, че потенцира хипотензивните ефекти на нитратите. Поради това, приложението на Тадалафил Акорд при пациенти, приемащи някоя форма на органичен нитрат е противопоказано (вж. точка 4.3). Въз основа на резултати от клинично проучване, в което 150 пациенти са получавали дневни дози от 20 mg тадалафил за 7 дни и 0,4 mg нитроглицерин сублингвално в различно време, това взаимодействие е наблюдавано за повече от 24 часа и не е наблюдавано след изтичане на 48 часа от последната доза тадалафил. Така, при пациент, на който е предписана някаква доза Тадалафил Акорд (2,5 mg-20 mg), и за който приложението на нитрати се смята за необходимо по медицински показания в животоспасяващи ситуации, трябва да има поне 48 часа от приема на последната доза Тадалафил Акорд, преди приложението на нитратите. При такива условия, нитратите трябва да се прилагат под строг медицински контрол и със съответно проследяване на хемодинамиката.

Антихипертензивни средства (включително калциеви антагонисти)

Едновременното прилагане на доксазозин (4 и 8 mg дневно) и тадалафил (дневна доза от 5 mg и 20 mg като еднократна доза) засилва антихипертензивния ефект на този алфа-блокатор в значима степен. Този ефект се запазва поне дванадесет часа и може да предизвика симптоми, включително синкоп. Затова тази комбинация не се препоръчва (вж. точка 4.4).

При проучвания за взаимодействията, извършени при ограничен брой здрави доброволци, тези ефекти не са съобщени при алфузозин или тамсулозин. Все пак, е необходимо повишено внимание, когато тадалафил се употребява при пациенти, лекувани с каквито и да е алфа-блокери, особено при пациенти в старческа възраст. Лечението трябва да започне при минимална доза и прогресивно да се адаптира.

При клинични фармакологични проучвания е изследван потенциалът на тадалафил да усилва хипотензивните ефекти на антихипертензивните лекарствени продукти. Проучвани са основните класове антихипертензивни лекарствени продукти, включително калциеви антагонисти (амлодипин), инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим (ACE) (еналаприл), блокерите на бета-адренергичните рецептори (метопролол), тиазидните диуретици (бендрофлуазид), и блокерите на ангиотензин II рецепторите (различни видове и дози, самостоятелно или в комбинация с тиазиди, калциевите антагонисти, бета-блокери, и/или алфа-блокери). Тадалафил (10 mg освен в проучванията с антагонистите на ангиотензин II рецепторите и амлодипин, при които е прилагана доза от 20 mg) няма клинично значими взаимодействия, с който и да е от тези класове. В друго клинично фармакологично проучване тадалафил (20 mg) е изпитван в комбинация с до 4 класа антихипертензивни продукти. При пациентите, приемали няколко антихипертензивни продукта, амбулаторните промени в артериалното налягане изглеждали свързани със степента на контрол на артериалното налягане. В тази връзка, при пациентите от клиничното изпитване, чието артериалното налягане е било добре контролирано, намаляването е било минимално или подобно на това, наблюдавано при здрави хора. При участници в



проучването, при които артериалното налягане на пациентите не е било контролирано, спадането е било по-голямо, въпреки че то не е било свързано с хипотензивни симптоми при повечето от пациентите. При пациенти, получаващи съпътстващо лечение с антихипертензивни лекарствени продукти, тадалафил 20 mg може да индуцира понижаване на артериалното налягане, което (с изключение на алфа блокери –вж. по-горе), е като цяло малко и не е вероятно да е клинично значимо. Анализите на данните от клинични проучвания фаза 3 не са показали разлика в нежеланите лекарствени събития при пациентите, приемащи тадалафил, със или без антихипертензивни лекарствени продукти.. Въпреки това на пациентите трябва да се дава подходящ клиничен съвет за възможно намаление на артериалното налягане, когато се лекуват с антихипертензивни лекарствени продукти.

Риоцигуат

Предклинични проучвания показват допълнителен ефект на понижаване на системното кръвно налягане, когато PDE5 инхибитори се комбинират с риоцигуат. В клинични проучвания е доказано, че риоцигуат потенцира хипотензивните ефекти на PDE5 инхибиторите. Няма данни за благоприятен клиничен ефект на комбинацията в проучваната популация. Едновременната употреба на риоцигуат с PDE5 инхибитори, включително тадалафил, е противопоказана (вж. точка 4.3).

Инхибитори на 5-алфа редуктазата

В клинично проучване, което сравнява тадалафил 5 mg, прилаган едновременно с финастерид 5 mg, с плацебо плюс финастерид 5 mg за облекчаване на симптомите на доброкачествена хиперплазия на простатата (ДХП), не са установени нови нежелани реакции. Въпреки това, тъй като официално проучване за лекарствени взаимодействия за оценка на ефектите на тадалафил и на инхибиторите на 5-алфа редуктазата (5-ARIs) не е провеждано, тадалафил трябва да се прилага внимателно едновременно с инхибитори на 5-алфа редуктазата (5-ARIs).

CYP1A2 - субстрати (напр., теофилин)

Когато тадалафил 10 mg е приложен с теофилин (неселективен фосфодиестеразен инхибитор) в клинично фармакологично проучване, не е имало фармакокинетични взаимодействия. Единственият фармакодинамичен ефект е бил леко (3,5 удара/минута) увеличение на сърдечната честота. Въпреки че този ефект е второстепенен и не е бил от клинично значение при това проучване, той трябва да се взема под внимание при едновременна употреба на тези лекарствени продукти.

Перорални контрацептивни таблетки

В стационарно състояние, тадалафил (40 mg един път дневно) увеличава експозицията (AUC) на етинилестрадиол с 26% и C_{max} със 70% при сравнение на перорално приложено контрацептивно средство с плацебо. Няма клинично значим ефект на тадалафил върху левоноргестрел, което предполага, че ефектът при етинилестрадиол се дължи на инхибиране на сулфатирането в червата от тадалафил. Клиничните последиствия от тези находки са неустановени.

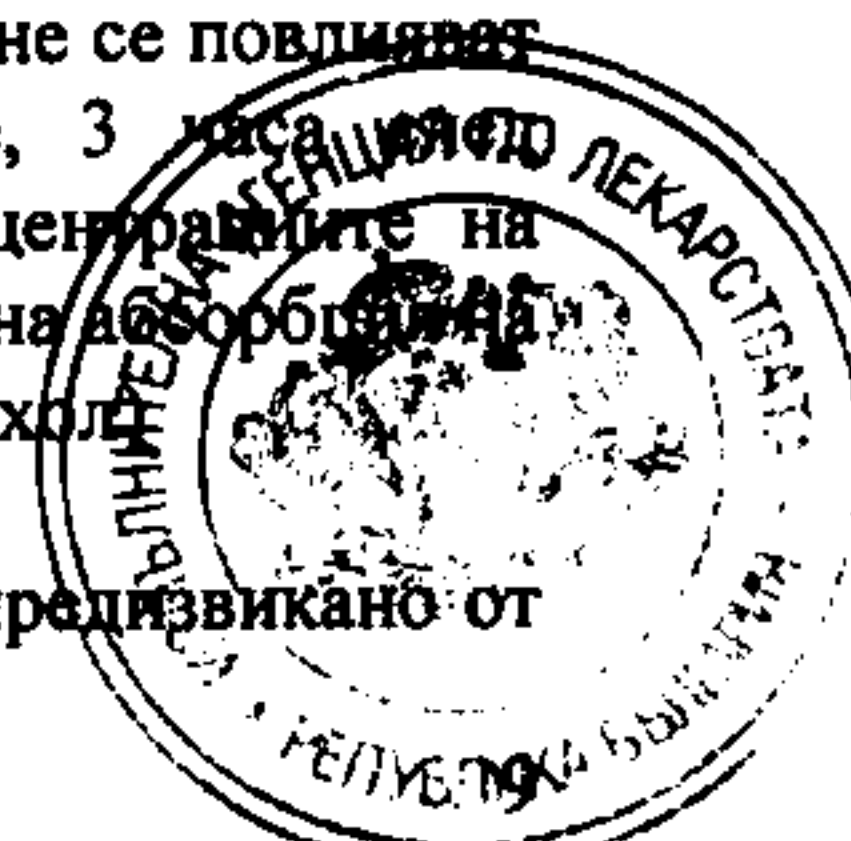
Тербуталин

Подобно увеличение на AUC и C_{max} , наблюдавано при етинилестрадиол, може да бъде очаквано при пероралното приложение на тербуталин, дължащо се вероятно на инхибиране на сулфатирането в червата от тадалафил. Клиничните последиствия от тези находки са неустановени.

Алкохол

Концентрациите на алкохол (средна максимална концентрация в кръвта 0,08%) не се повлияват от съвместната употреба с тадалафил (10 mg или 20 mg). В допълнение, 3 часа след едновременното приложение с алкохол не са наблюдавани промени в концентрациите на тадалафил. Алкохолът е приложен по начин, увеличаващ максимално скоростта на абсорбция на алкохол (сутрин на гладно, без да се приема храна до 2 часа след приема на алкохол).

Тадалафил (20 mg) не увеличава средното понижаване на кръвното налягане, предизвикано от



алкохола (0,7 g/kg или около 180 ml 40% алкохол [водка] при 80-килограмов мъж), но при някои хора може да се наблюдава постурален световъртеж или ортостатична хипотония. Когато тадалафил се прилага с по-малки дози алкохол (0,6 g/kg), хипотензия не се наблюдава, а световъртежът се наблюдава с честота, подобна на тази при самостоятелното приложение на алкохол. Ефектът на алкохола върху когнитивната функция не се засилва от тадалафил (10 mg).

Лекарствени продукти, метаболизирани от цитохром P450

Не се очаква тадалафил да предизвиква клинично значимо потискане или индукция на клирънса на лекарствени продукти, метаболизирани от CYP450 изоформите. Проучванията са потвърдили, че тадалафил не инхибира или индуцира изоформите на CYP450, включително CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 и CYP2C19.

CYP2C9 - субстрати (напр., R-варфарин)

Тадалафил (10 mg и 20 mg) няма клинично значим ефект върху експозицията (AUC) на S-варфарин или R-варфарин (субстрат на CYP2C9), нито засяга промените в протромбиновото време, предизвикани от варфарин.

Аспирин

Тадалафил (10 mg и 20 mg) не потенцира увеличението във времето на кървене, причинено от ацетилсалицилова киселина.

Антидиабетни лекарствени продукти

Не са провеждани специфични проучвания за взаимодействия с антидиабетни лекарствени продукти.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни за употребата на тадалафил при бременни жени. Проучванията при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка, за предпочитане е употребата на Тадалафил Акорд по време на бременност да се избягва.

Кърмене

Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на тадалафил в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачето. Тадалафил Акорд не трябва да се използва по време на кърмене.

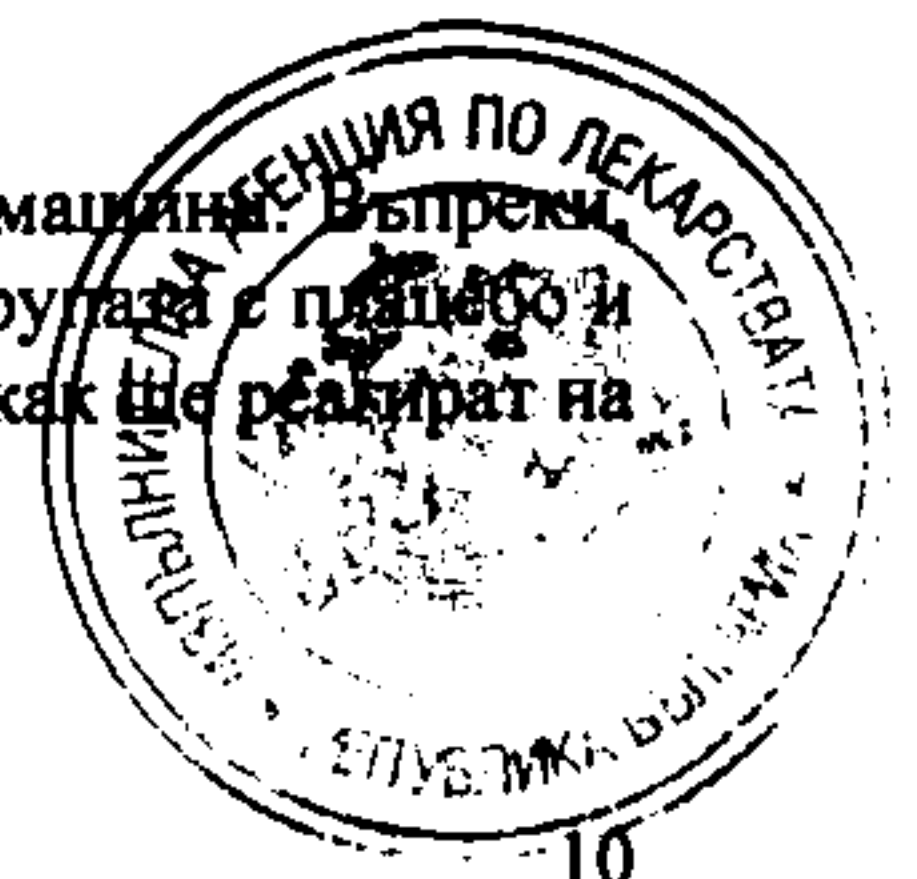
Фертилитет

Наблюдавани са ефекти при кучета, които може са индикативни за увреждане на фертилитета. Две последващи клинични проучвания показват, че този ефект е малко вероятен при хора, въпреки че се наблюдава намаление на концентрацията на сперма при някои мъже (вж. точка 5.1 и точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Тадалафил повлиява пренебрежимо способността за шофиране или работа с машини. Въпреки че при клинични проучвания честотата на съобщенията за световъртеж при групата с плацебо и групата с тадалафил да е била сходна, пациентите трябва да са наясно за това как ще реагират на Тадалафил Акорд преди шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции



Резюме на профила на безопасност на тадалафил при еректилна дисфункция

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции при пациенти, приемащи тадалафил за лечение на еректилна дисфункция или доброкачествена хиперплазия на простатата са главоболие, диспепсия, болка в гърба и миалгия, при които честотата се увеличава с повишаване на дозата на тадалафил. Докладваните нежелани лекарствени реакции са били преходни и в повечето случаи леки до умерени. По-голямата част от случаите на главоболие, съобщавани при прием на тадалафил веднъж дневно, са наблюдавани през първите 10 до 30 дни от започване на лечението.

Резюме на нежеланите реакции в табличен вид

В таблицата по-долу са изброени нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани от спонтанни съобщения и при плацебо контролирани клинични проучвания (обхващащи общо 8022 пациенти, лекувани с тадалафил, и 4422 пациенти, получавали плацебо) за лечение на еректилна дисфункция при нужда и веднъж дневно и за лечение на доброкачествена хиперплазия на простатата веднъж дневно.

Оценка на честотата: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
<i>Нарушения на имунната система</i>				
		Реакции на свръхчувствителност	Ангиедем ²	
<i>Нарушения на нервната система</i>				
	Главоболие	Замаяност	Инсулт ¹ (включително хеморагични събития) Синкоп Транзиторни исхемични пристъпи ¹ Мигрена ² Припадъци ² Транзиторна амнезия	
<i>Нарушения на очите</i>				
		Замъглено зрение Усещания, описвани като болка в очите	Нарушение на зрителното поле Оток на клепачите Хиперемия на конюнктивата Неартериална антериорна исхемична очна невропатия (NAION) ² Запушване на съдовете на ретината ²	Централна серозна хориоретинопатия

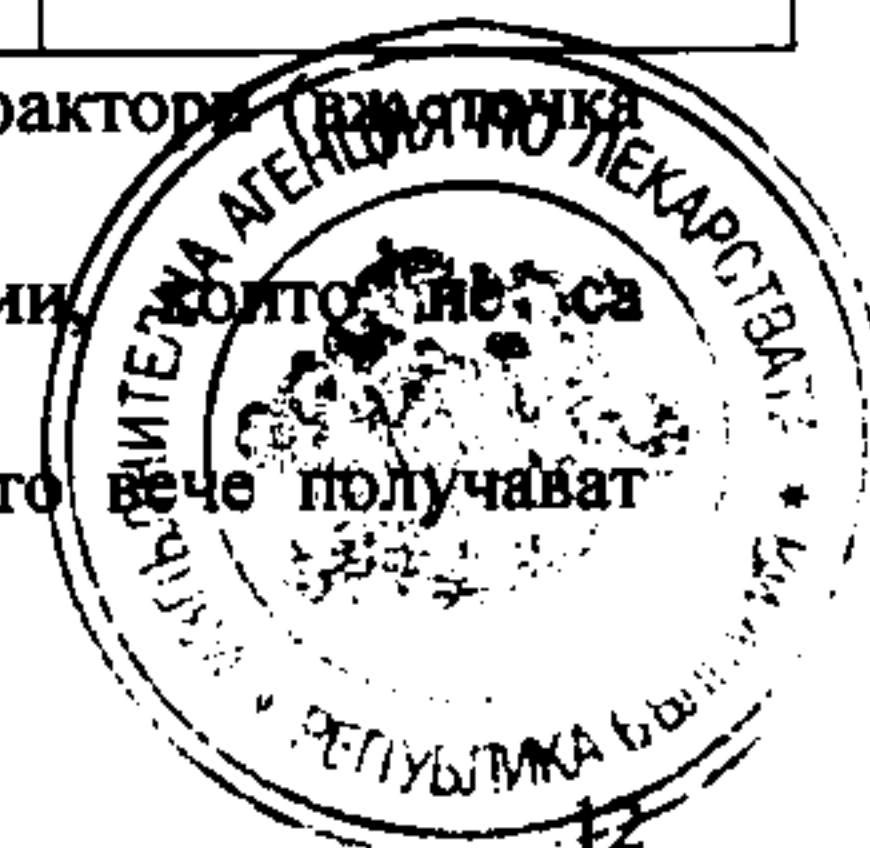


Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>				
		Тинитус	Внезапна загуба на слуха	
<i>Сърдечни нарушения¹</i>				
		Тахикардия Палпитации	Миокарден инфаркт Нестабилна стенокардия ² Камерна аритмия ²	
<i>Съдови нарушения</i>				
	Зачервяване	Хипотония ³ Хипертония		
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>				
	Назална конгестия	Диспнея Епистаксис		
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>				
	Диспепсия	Коремна болка Повръщане Гадене Гастроезофагеален рефлукс		
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>				
		Обрив,	Уртикария Синдром на Stevens-Johnson ² Ексфолиативен дерматит ² Хиперхидроза (потене)	
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите</i>				
	Болка в гърба Миалгия Болка в крайниците			
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>				
		Хематурия		
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>				
		Удължена ерекция	Приапизъм ² Кръвоизлив в пениса Хематоспермия	
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>				
		Гръдна болка ¹ Периферен оток Умора	Оток на лицето ² Внезапна сърдечна смърт ^{1, 2}	

(1) Повечето от пациентите имат предшестващи сърдечно-съдови рискови фактори (вж. таблица 4.4).

(2) Съобщавани при постмаркетинговото наблюдение нежелани реакции, които не са наблюдавани при плацебо контролирани клинични проучвания.

(3) По-често докладвана, когато тадалафил се прилага при пациенти, които вече получават антихипертензивни лекарствени продукти.



Описание на избрани нежелани реакции

Незначително по-голяма честота на отклонения в ЕКГ, преди всичко синусова брадикардия, е докладвана при пациенти, лекувани с тадалафил един път дневно в сравнение с плацебо. Повечето от тези отклонения в ЕКГ не са свързани с нежеланите лекарствени реакции.

Други специални популации

Данните при пациенти на възраст над 65 години, които приемат тадалафил в клинични проучвания или за лечение на еректилна дисфункция, или за лечение на доброкачествена хиперплазия на простатата, са ограничени. В клинични проучвания с тадалафил, приеман при нужда за лечение на еректилна дисфункция, диария се съобщава по-често при пациенти на възраст над 65 години. В клинични проучвания с тадалафил 5 mg, приеман веднъж дневно за лечение на доброкачествена хиперплазия на простатата, замаяност и диария са съобщавани по-често при пациенти над 75-годишна възраст.

Резюме на профила на безопасност на тадалафил при белодробна артериална хипертония

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при $\geq 10\%$ от пациентите в рамките на лечение с тадалафил 40 mg, са главоболие, гадене, болка в гърба, диспепсия, зачервяване, мигалгия, назофарингит и болка в крайниците. Съобщаваните нежелани лекарствени реакции са били преходни и в по-голяма си част леки до умерени. Данните за нежелани лекарствени реакции при пациенти на възраст над 75 години са ограничени.

В основно плацебо контролирано проучване на тадалафил за лечение на БАХ общо 323 пациенти са лекувани с тадалафил с дози в диапазона от 2,5 mg до 40 mg един път дневно и 82 пациенти са лекувани с плацебо. Продължителността на лечението е 16 седмици. Общата честота на прекъсване на лечението, поради нежелани събития е ниска (тадалафил 11%, плацебо 16%). Триста петдесет и седем (357) пациенти, които завършват основното проучване преминават в дългосрочно разширено проучване. Изпитваните дози са 20 mg и 40 mg един път дневно.

Резюме на нежеланите реакции в табличен вид

В таблицата по-долу са изброени нежеланите лекарствени реакции, съобщавани по време на плацебо контролирано клинично проучване при пациенти с БАХ, лекувани с тадалафил. В таблицата са включени също някои нежелани реакции, които са съобщавани при клинични проучвания и/или при постмаркетинговия опит с тадалафил при лечение на еректилна дисфункция при мъже. Тези събития са били определени или „с неизвестна честота“, тъй като от съществуващите данни не може да бъде направена оценка на честотата при пациентите с БАХ, или са били определени с честота, която се базира на данните от клинично проучване от основното плацебо контролирано проучване на тадалафил.

Оценка на честотата: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)	С неизвестна честота ¹
Нарушения на имунната система				
	Реакции на свръхчувствителност ⁵			
Нарушения на нервната система				
Главоболие ⁶	Синкоп Мигрена ⁵	Припадъци ⁵ , Транзиторна амнезия ⁵		



				хеморагични събития)
Нарушения на очите				
	Замъглено зрение			Неартериална anteriorna ишемична очна невропатия (NAION) Запушване на съдовете на ретината Нарушение на зрителното поле
Нарушения на ухото и лабиринта				
		Тинитус		Внезапна загуба на слуха
Сърдечни нарушения				
	Палпитации ^{2,5}	Внезапна сърдечна смърт ^{2,5} Тахикардия ^{2,5}		Нестабилна стенокардия Камерна аритмия Миокарден инфаркт ²
Съдови нарушения				
Зачервяване	Хипотония	Хипертония		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				
Назофарингит (включително назална конгестия, синусна конгестия и ринит)	Епистаксис			
Стомашно-чревни нарушения				
Гадене Диспепсия (включително коремна болка/ Дискомфорт ³)	Повръщане Гастроезофагеален рефлукс			
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				
	Обрив	Уртикария ⁵ Хиперхидроза (потене) ⁵		Синдром на Stevens-Johnson Ексфолиативен дерматит
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите				
Миалгия Болка в гърба Болка в крайниците (включително дискомфорт в крайниците)				
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				
		Хематурия		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата				



	Повишено маточно кървене ⁴	Приапизъм ⁵ Кръвоизлив в пениса Хематоспермия		Удължена ерекция
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>				
	Оток на лицето Гръдна болка ²			

(1) Събития, които не са съобщавани при проучвания за регистрация, и от съществуващите данни не може да бъде направена оценка. Нежеланите лекарствени реакции са включени в таблицата като резултат от постмаркетинговия опит или данните от клиничните проучвания за употребата на тадалафил за лечение на еректилна дисфункция.

(2) Повечето от пациентите, при които са съобщавани тези събития, имат предшестващи сърдечно-съдови рискови фактори.

(3) Включените актуални MedDRA термини са коремен дискомфорт, коремна болка, болка в долната част на корема, болка в горната част на корема и стомашен дискомфорт.

(4) Клиничният не-MedDRA термин включва съобщения за състояния на абнормно/прекомерно менструално кървене, като менорагия, метрорагия, менометрорагия или вагинално кървене.

(5) Нежеланите лекарствени реакции са включени в таблицата като резултат от постмаркетинговия опит или данните от клиничните проучвания за употребата на тадалафил за лечение на еректилна дисфункция; а освен това, оценката на честотата се базира само на 1 или 2 пациенти, получили нежелана реакция в основното плацебо контролирано проучване на ADCIRCA.

(6) Главоболието е най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция. Главоболие би могло да се наблюдава в началото лечението, като намалява с времето дори при продължаване на терапията.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

При здрави доброволци са давани единични дози до 500 mg, а на пациенти са прилагани многократни дневни дози до 100 mg. Нежеланите лекарствени събития са били подобни на онези, наблюдавани при по-ниски дози. В случаите на предозиране, ако се налага, трябва да се предприемат стандартните поддържащи мерки. Хемодиализата незначително спомага за елиминирането на тадалафил.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Урологични средства, лекарствени продукти, еректилна дисфункция, АТС код: G04BE08

Механизъм на действие



Тадалафил е селективен, обратим инхибитор на цикличния гуанозин монофосфат (цГМФ) - специфичната фосфодиестераза тип 5 (PDE5).

Еректилна дисфункция

Когато сексуалното стимулиране предизвика локално освобождаване на азотен оксид, инхибирането на PDE5 от тадалафил предизвиква повишени нива на цГМФ в кавернозните тела. Това води до отпускане на гладката мускулатура и приток на кръв в тъканите на пениса, водещо да ерекция. Тадалафил е неефективен при липса на сексуална стимулация.

Белодробна артериална хипертония

Белодробната артериална хипертония се асоциира с нарушено освобождаване на азотен оксид от съдовия ендотел и последващо намаляване на концентрациите на цГМФ в съдовете на белодробния гладък мускул. PDE5 е основната фосфодиестераза в белодробната васкулатура. Инхибирането на PDE5 от тадалафил повишава концентрациите на цГМФ, което води до релаксиране на съдовите клетки на белодробния гладък мускул и вазодилатация на белодробното съдово легло.

Фармакодинамични ефекти

Проучванията *in vitro* са показали, че тадалафил е селективен инхибитор на PDE5. PDE5 е ензим, който се открива в гладката мускулатура на кавернозното тяло, съдовата и висцерална гладка мускулатура, скелетните мускули, тромбоцитите, бъбреците, белия дроб и малкия мозък. Действието на тадалафил е по-силно върху PDE5, отколкото върху други фосфодиестерази. Тадалафил е > 10 000 пъти по-мошен за PDE5, отколкото по отношение на PDE1, PDE2 и PDE4 - ензими, които се откриват в сърцето, мозъка, кръвоносните съдове, черния дроб и други органи. Тадалафил е > 10 000 пъти по-мошен по отношение на PDE5, отколкото по отношение на PDE3 – ензим, намиращ се в сърцето и кръвоносните съдове. Тази селективност към PDE5, сравнена със селективността към PDE3 е важна, защото PDE3 е ензим, участващ в механизма на сърдечните съкращения. В допълнение, тадалафил е приблизително 700-пъти по-мошен по отношение на PDE5, отколкото спрямо PDE6 - ензим който се намира в ретината и е отговорен за фототрансдукцията. Тадалафил е също > 10 000 пъти по-мошен по отношение на PDE5, отколкото по отношение на PDE7, до PDE10.

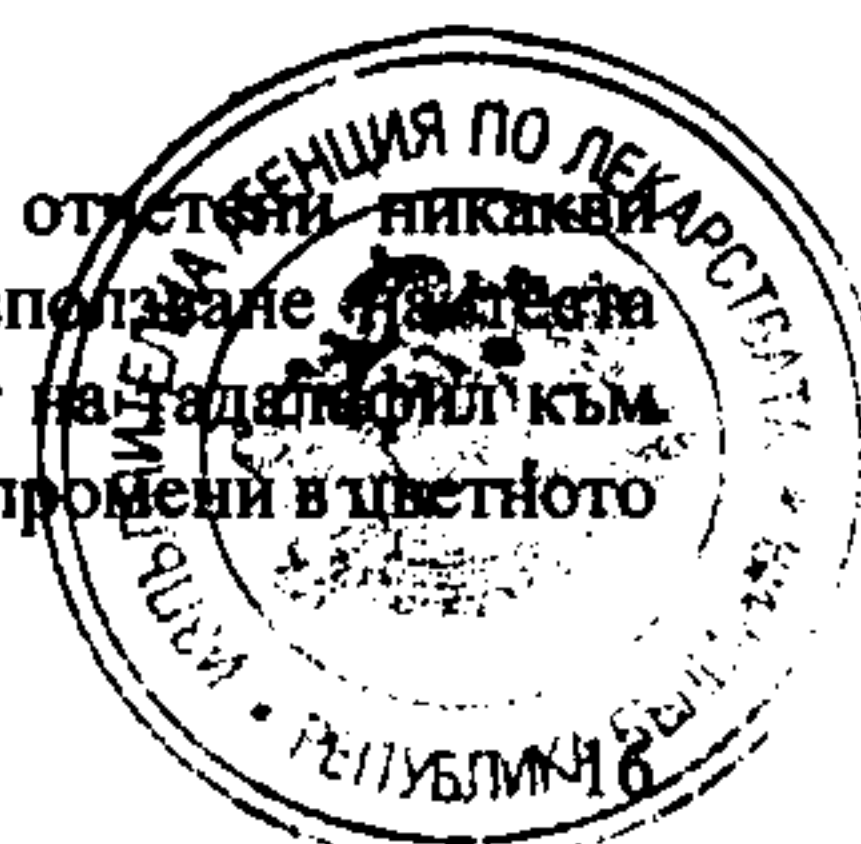
Клинична ефикасност и безопасност

Еректилна дисфункция

Три клинични проучвания с 1 054 пациенти в домашни условия за определяне на продължителността на отговора към тадалафил. Тадалафил е показал статистически значимо подобрене в еректилната функция и способността да се извърши успешен полов акт до 36 часа след приема на дозата, както и в способността на пациентите да получат и поддържат ерекции за успешен полов акт, в сравнение с плацебо, още на 16-та минута след приема на дозата.

Тадалафил, приложен на здрави лица, предизвиква незначима разлика в сравнение с плацебо в систолното и диастолното кръвно налягане в легнало положение (средно максимално намаление от 1,6/0,8 mm Hg, съответно), в систолното и диастолното кръвно налягане в изправено положение (средно максимално намаление от 0,2/4,6 mm Hg, съответно), и няма значима промяна в сърдечната честота.

В проучване за оценка на ефектите на тадалафил върху зрението не са отбелязани никакви нарушения в разпознаването на цветовете (синьо/зелено) посредством използване на тест Farnsworth-Munsell 100-hue. Този резултат кореспондира с ниския афинитет на тадалафил към PDE6, в сравнение с PDE5. Във всички клинични проучвания съобщенията за промени в цветното виждане са редки (< 0,1%).



Проведени са три проучвания при мъже за оценка на потенциалния ефект върху сперматогенезата на тадалафил 10 mg (едно 6-месечно проучване) и 20 mg (едно 6-месечно и едно 9-месечно проучване), прилаган ежедневно. В две от тези проучвания е наблюдавано понижение на количеството и концентрацията на спермата, свързано с лечението с тадалафил с малка вероятност за клинична значимост. Тези ефекти не са били свързани с промени в други параметри, като подвижност, морфология и FSH.

Тадалафил в дози от 2 mg до 100 mg е оценяван в 16 клинични проучвания, включващи 3250 пациенти, включващи пациенти с еректилна дисфункция с различна тежест (лека, умерена, тежка), етиология, възраст (в диапазона 21-86 години) и етническа принадлежност. Повечето пациенти са съобшили за продължителност на еректилната дисфункция от 1 поне една година. При първоначалните проучвания за ефикасност в общата популация, 81% от пациентите съобщават, че тадалафил е подобрил тяхната ерекция в сравнение с 35% при плацебо. Също така, пациентите с еректилна дисфункция с всички степени на тежест са съобшили подобрена ерекция при прием на тадалафил (86%, 83% и 72% съответно за лека, умерена и тежка, в сравнение с 45%, 42% и 19% при плацебо). При първоначалните проучвания за ефикасност, 75% от опитите за полов акт са успешни при пациенти, лекувани с тадалафил, в сравнение с 32% при плацебо.

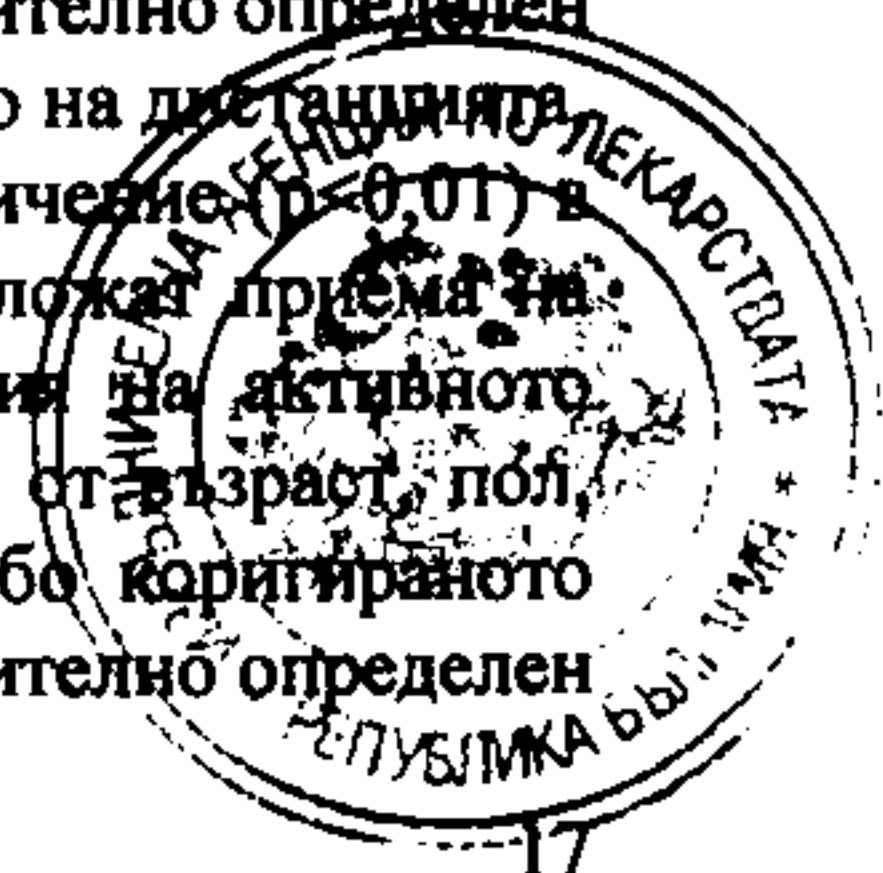
При едно 12-седмично проучване, проведено при 186 пациенти (142 тадалафил, 44 плацебо) с еректилна дисфункция, вторично на увреждане на гръбначния мозък, тадалафил значимо подобрява еректилната функция, което води до средна честота на успешните опити за индивид при пациентите, третирани с тадалафил 10 или 20 mg (гъвкава доза при поискване) 48% в сравнение с 17% при плацебо.

Белодробна артериална хипертония при възрастни (БАХ)

Проведено е рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване при 405 пациенти с белодробна артериална хипертония. Разрешената фонова терапия включва бозентан (постоянна поддържаща доза до 125 mg два пъти дневно) и хронично прилагане на антикоагулационни средства, дигоксин, диуретици и кислород. Повече от половината (53,3%) от пациентите в проучването получават едновременно лечение с бозентан.

Пациентите са рандомизирани в една от петте групи на лечение (тадалафил 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, или плацебо). Пациентите са на възраст поне 12 години и имат поставена диагноза БАХ, която е идиопатична, свързана с колагеноза, с употребата на анорексиген, с инфекция, причинена от вируса на човешкия имунодефицит (HIV), свързана с предсърден септален дефект или свързана с хирургично възстановяване на вроден системно-пулмонален шънт с давност поне 1 година (например, камерен септален дефект, отворен *ductus arteriosus*). Средната възраст на всички пациенти е 54 години (от 14 до 90 години), болшинството от пациентите са от европейската раса (80,5%) и жени (78,3%). По етиология белодробната артериална хипертензия (БАХ) е главно идиопатична БАХ (61,0%) и свързана със съдово колагеново заболяване (23,5%). Мнозинството пациенти са функционален клас III (65,2%) или II (32,1%) според класификацията на Световната Здравна Организация (СЗО). Средното изходно изминато разстояние при 6-минутна разходка пеша (6MWD) е 343,6 метра.

Първичната крайна точка за ефикасност е промяната в изминато разстояние при 6-минутна разходка пеша (6MWD) на 16-та седмица спрямо изходното изминато разстояние. Само тадалафил 40 mg достига ниво на значимост, определено от протокола, с плацебо коригирано увеличение с медиана 26 метра на 6MWD ($p=0,0004$; 95% ДИ: 9,5, 44,0; предварително определен метод на Hodges-Lehman) (средно 33 метра, 95% ДИ: 15,2, 50,3). Увеличаването на дистанцията извървявана пеша, е забележимо от 8-та седмица на лечението. Значимо увеличение ($p=0,01$) в 6MWD се проявява на 12-та седмица, когато пациентите са помолени да отложат приема на изпитвания лекарствен продукт, за да се отрази най-ниската концентрация на активното вещество. Резултатите като цяло си съответстват в подгрупите в зависимост от възраст, пол, етиология на БАХ и изходен функционален клас по СЗО и 6MWD. Плацебо коригираното увеличение с медиана 17 метра на 6MWD ($p=0,09$; 95% ДИ: -7,1, 43,0; предварително определен



метод на Hodges-Lehman) (средно 23 метра, 95% ДИ: -2,4, 47,8) при тези пациенти, които получават тадалафил 40 mg в допълнение към тяхното съпътстващо лечение с бозентан (n=39), и е 39 метра (p<0,01, 95% ДИ: 13,0, 66,0; предварително определен метод на Hodges-Lehman) (средно 44 метра, 95% ДИ: 19,7, 69,0) при тези пациенти, които получават само тадалафил 40 mg (n=37).

Делът на пациентите с подобрене във функционалния клас според СЗО на 16-та седмица е подобен в групата с тадалафил 40 mg и в плацебо групата (23% спрямо 21%). Честотата на клинично влошаване на 16-та седмица при пациентите, лекувани с тадалафил 40 mg (5%; 4 от 79 пациенти), е по-ниска отколкото при третираните с плацебо (16%; 13 от 82 пациенти). Промените в скората по скалата на Borg за оценка на диспнеята са малки и незначими и в плацебо групата и в групата с тадалафил 40 mg.

Педиатрична популация

При педиатрични пациенти с мускулна дистрофия тип Дюшен (МДД), е проведено едно проучване, в което не са наблюдавани данни за ефикасност. При 331 момчета на възраст 7-14 години с МДД, на които се прилага едновременно лечение с кортикостероиди, е проведено рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано, паралелно проучване с 3 рамена с тадалафил. Проучването включва 48-седмичен двойнослеп период, в който пациентите са рандомизирани да получават тадалафил 0,3 mg/kg, тадалафил 0,6 mg/kg или плацебо всеки ден. Тадалафил не показва ефикасност по отношение забавяне на влошаването на способността за самостоятелно ходене, измерено с помощта на първичната крайна точка - 6-минутен тест за ходене (6 minute walk distance, 6MWD): средна промяна на най-малките квадрати (least squares, LS) в теста 6MWD на 48-та седмица е -51,0 метра (m) в групата, получаваща плацебо, в сравнение с -64,7 m в групата, получаваща тадалафил 0,3 mg/kg (p = 0,307), и -59,1 m в групата, получаваща тадалафил 0,6 mg/kg (p = 0,538). Освен това, липсват данни за ефикасност от всички вторични анализи, извършени в това проучване. Общите резултати за безопасност от това проучване като цяло са в съответствие с известния профил на безопасност на тадалафил и с нежеланите събития (НС), очаквани в педиатричната популация с МДД, получаваща кортикостероиди.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучвания във всички подгрупи на педиатричната популация за лечение на еректилната дисфункция. Вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Тадалафил се абсорбира лесно след перорално приложение и наблюдаваните средни максимални плазмени концентрации (C_{max}) се постигат за средно време от 2 часа след приложението. Абсолютната бионаличност на тадалафил след перорално приложение не е била определена.

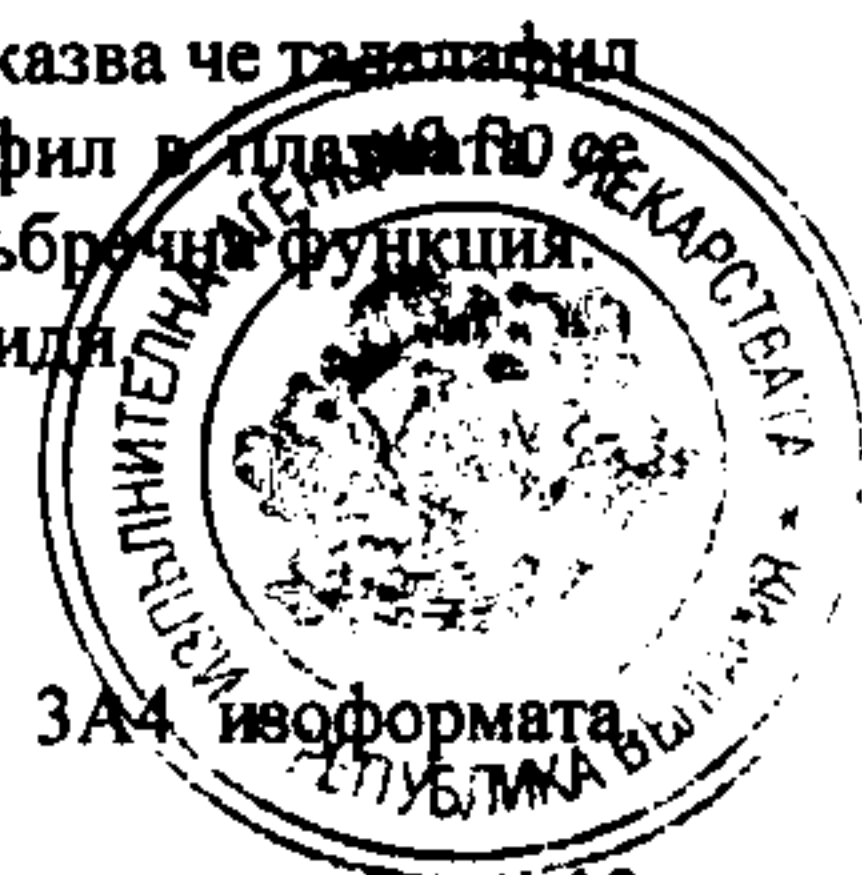
Скоростта и степента на абсорбция на тадалафил не се повлияват от храна, така че Тадалафил Акорд може да се приема независимо от храненето. Времето на прием на дозата (сутрин спрямо вечер) няма клинично значими ефекти върху скоростта и степента на абсорбция.

Разпределение

Средният обем на разпределение на тадалафил е приблизително 63 l, което показва че тадалафил се разпределя в тъканите. При терапевтични концентрации 94% от тадалафил в плазмата се свързва с протеините. Свързването с протеините не се засяга при нарушена бъбречна функция. По-малко от 0,0005% от приетата доза се появява в спермата на здрави индивиди.

Биотрансформация

Тадалафил се метаболизира предимно посредством цитохром P450 (CYP) 3A4, изоформата



Основният циркулиращ метаболит е метилкатехол глюкоронид. Този метаболит е поне 13 000 пъти по-слабо активен от тадалафил по отношение на PDE5. Следователно, не се очаква да е клинично активен при наблюдаваните концентрации на метаболита.

Елиминиране

Средният перорален клирънс на тадалафил е 2,5 l/час, а средният полуживот е 17,5 часа при здрави индивиди. Тадалафил се екскретира предимно като неактивни метаболити, основно с фекалиите (приблизително 61% от дозата) и в по-малка степен с урината (приблизително 36% от дозата).

Линейност/нелинейност

При дози в диапазона от 2,5 до 20 mg тадалафил, при здрави индивиди експозицията (AUC) се увеличава пропорционално с дозата. Между 20 mg до 40 mg се наблюдавана по-малко, отколкото пропорционално, увеличение в експозицията. При прилагане на тадалафил 20 mg и 40 mg един път дневно, плазмените концентрации в стационарно състояние се постигат за 5 дни, а експозицията е приблизително 1,5 пъти повече от тази след еднократна доза.

Популационна фармакокинетика

При пациенти с белодробна артериална хипертония, които не получават едновременно бозентан, средната експозиция на тадалафил в стационарно състояние след 40 mg е 26% по-висока в сравнение с тази при здрави доброволци. Няма клинично значими различия в C_{max} в сравнение със здрави доброволци. Резултатите предполагат по-нисък клирънс на тадалафил при пациенти с белодробна хипертония в сравнение със здрави доброволци.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Здрави пациенти в старческа възраст (65 години или по-възрастни), имат по-нисък перорален клирънс на тадалафил, водещо до 25% по-висока експозиция (AUC) в сравнение със здрави индивиди на възраст от 19 до 45 години. Този ефект на възрастта не е клинично значим и не дава основание за промяна на дозата.

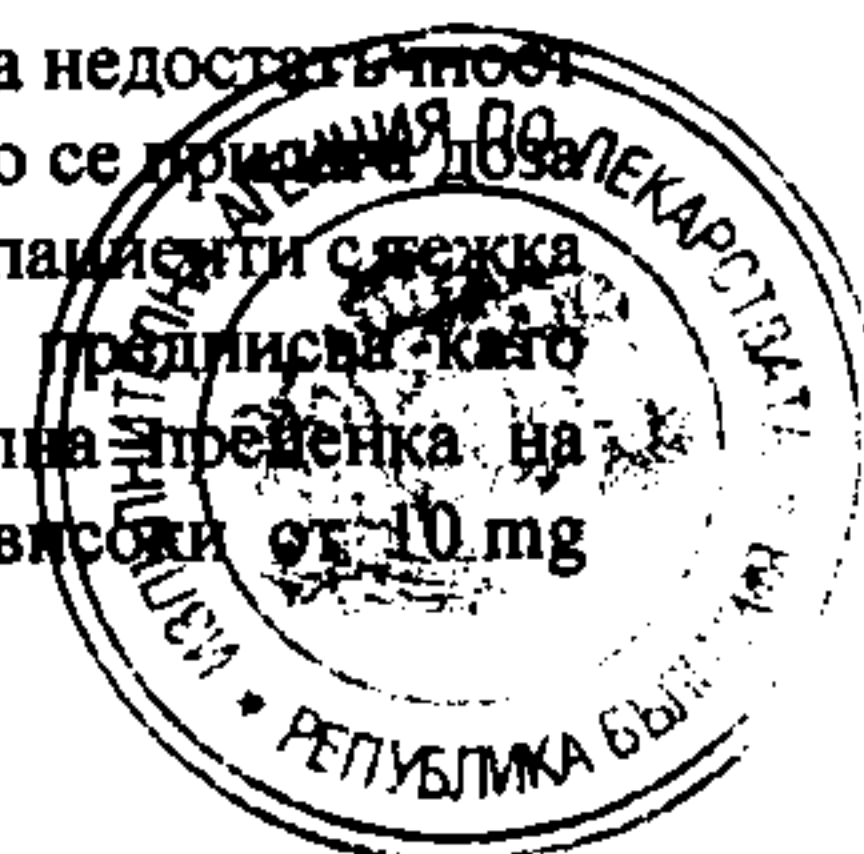
Бъбречна недостатъчност

При клинични фармакологични проучвания с еднократна доза тадалафил (5 до 20 mg) експозицията на тадалафил (AUC) е приблизително удвоена при индивиди с лека (креатининов клирънс 51 до 80 ml/min) или умерена (креатининов клирънс 31 до 50 ml/min) бъбречна недостатъчност и при индивиди с краен стадий на бъбречно заболяване на диализа. При пациенти на хемодиализа C_{max} е било 41% по-високо от наблюдаваното при здрави хора. Хемодиализата незначително спомага за елиминирането на тадалафил.

Поради увеличената експозиция на тадалафил (AUC), ограничения клиничен опит и невъзможността да се повлияе на клирънса чрез диализа, тадалафил не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

Чернодробна недостатъчност

Експозицията на тадалафил (AUC) при индивиди с лека до умерена чернодробна недостатъчност (Child-Pugh клас A и B) е сравнима с експозицията при здрави индивиди, когато се прилага доза от 10 mg. Има ограничени клинични данни за безопасността на тадалафил при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (Child-Pugh клас C). Ако Тадалафил Акорд се предписва като дозиране, предписващият лекар трябва да направи внимателна индивидуална преценка на отношението полза/риск. Не са налични данни за приложение на дози по-високи от 10 mg тадалафил при пациенти с чернодробна недостатъчност.



Пациенти с диабет

Експозицията на тадалафил (AUC) при пациенти с диабет е била приблизително 19% по-ниска от стойностите на AUC за здрави индивиди. Тази разлика в експозицията не дава основание за промяна на дозата.

Раса

Фармакокинетични проучвания включват индивиди и пациенти от различни етнически групи и не са установени разлики в типичната експозиция на тадалафил. Няма основание за корекция на дозата.

Пол

При здрави индивиди, жени и мъже, след еднократно и многократно прилагане на тадалафил, не са наблюдавани клинично значими разлики в експозицията. Няма основание за корекция на дозата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск при хора на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, и репродуктивна токсичност.

Няма доказателства за тератогенност, ембриотоксичност или фетотоксичност при плъхове или мишки, които са получили до 1 000 mg/kg/дневно. При проучване за пренатално и постнаталното развитие у плъхове, дозата, при която не са се наблюдавали ефекти, е била 30 mg/kg/дневно. При бременен плъх AUC за изчисленото свободно лекарство при тази доза, е било приблизително 18 пъти човешката AUC при доза 20 mg.

Няма увреждане на фертилитета при мъжки и женски плъхове. При кучета, на които е прилаган тадалафил ежедневно за 6 до 12 месеца в дози 25 mg/kg/дневно (водещо до поне трикратно по-висока експозиция [между 3,7 – 18,6] от наблюдаваната при хора, на които е давана единична доза от 20 mg) и повече, е имало регресия на епитела на семенните каналчета, което е довело до намаление на сперматогенезата на някои кучета. Вижте също точка 5.1.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

лактоза монохидрат
кроскармелоза натрий
хипромелоза
микрокристална целулоза
сорбитан стеарат
магнезиев стеарат

Филмово покритие

лактоза монохидрат
хипромелоза
титанов диоксид (E171)
триацетин
талк
жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.



6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Филмираните таблетки са опаковани в PVC/PE/PVdC прозрачни алуминиеви блистери.

Видове опаковки: 2, 4, 8, 12, 14, 28, 30, 56 или 60 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Taśmowa 7,
02-677, Warszawa, Mazowieckie,
Полша

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg.№ 20170109

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 14.03.2017 г.

Дата на последно подновяване: 24.03.2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Март 2024 г.

