

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тадалафил-Чайкафарма 5 mg филмирани таблетки
Tadalafil-Tchaikapharma 5 mg film-coated tablets

Тадалафил-Чайкафарма 10 mg филмирани таблетки
Tadalafil-Tchaikapharma 10 mg film-coated tablets

Тадалафил-Чайкафарма 20 mg филмирани таблетки
Tadalafil-Tchaikapharma 20 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	2260029/30/31
Разрешение №	29-01-2026
ВГ/МА/МР -	71025-7
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Тадалафил-Чайкафарма 5 mg филмирани таблетки: Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg тадалафил.

Помощно вещество с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 78,125 mg лактоза и 0,7 mg лактоза монохидрат.

Тадалафил-Чайкафарма 10 mg филмирани таблетки: Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg тадалафил.

Помощно вещество с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 156,25 mg лактоза и 1,4 mg лактоза монохидрат.

Тадалафил-Чайкафарма 20 mg филмирани таблетки: Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg тадалафил.

Помощно вещество с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 312,5 mg лактоза и 2,8 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Тадалафил-Чайкафарма 5 mg са жълти, двойноизпъкнали, филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение "Т 5" от едната страна и гладки от другата.

Тадалафил-Чайкафарма 10 mg са жълти, двойноизпъкнали, филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение "Т 10" от едната страна и гладки от другата.

Тадалафил-Чайкафарма 20 mg са жълти, двойноизпъкнали, филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение "Т 20" от едната страна и гладки от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания



Лечение на еректилна дисфункция при възрастни мъже.

За да бъде тадалафил ефективен, е необходима сексуална стимулация.

Тадалафил 5 mg е показан също за лечение на признаците и симптомите на доброкачествена хиперплазия на простатата при възрастни мъже.

Тадалафил-Чайкафарма не е предназначен за употреба от жени.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Еректилна дисфункция при възрастни мъже

Препоръчителната доза е 10 mg, приемана преди очакваната сексуална активност, със или без храна.

При тези пациенти, при които тадалафил 10 mg не води до подходящ ефект, може да се опита доза 20 mg.

Тази доза може да се приема най-малко 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.

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

При тези пациенти препоръчваната доза е 5 mg, приемана веднъж дневно приблизително по едно и също време на деня. Дозата може да бъде намалена до 2,5 mg веднъж дневно въз основа на индивидуалната поносимост.

Целесъобразността на продължителната ежедневна употреба трябва да се преоценява периодично.

Доброкачествена хиперплазия на простатата при възрастни мъже

Препоръчваната доза е 5 mg, приемана приблизително по едно и също време всеки ден със или без храна.

За възрастни мъже, лекувани както за доброкачествена хиперплазия на простата, така и за еректилна дисфункция, препоръчваната доза също е 5 mg, приемана приблизително по едно и също време всеки ден. При пациенти, които не са в състояние да понасят тадалафил 5 mg за лечение на доброкачествена хиперплазия на простатата, трябва да обмисли алтернативно лечение, тъй като ефикасността на тадалафил 2,5 mg за лечение на доброкачествена хиперплазия на простатата не е доказана.

Специални популации

Мъже в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст не се налага адаптиране на дозата.

Мъже с бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. За пациенти с тежко бъбречно увреждане, максималната препоръчителна доза е 10 mg. За лечение при тежко бъбречно увреждане не се препоръчва ежедневно еднократно дозиране на тадалафил (вж. точки 4.4 и 5.2).



Мъже с чернодробно увреждане

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

Дозирането веднъж дневно не е оценявано при пациенти с чернодробна недостатъчност, следователно, ако се назначава, предписващият лекар трябва да направи внимателна индивидуална преценка на съотношението полза/риск (вж. точки 4.4 и 5.2).

Мъже с диабет

При пациенти с диабет не се налага коригиране на дозата.

Педиатрична популация

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

Начин на приложение

Тадалафил-Чайкафарма се предлага под формата на филмирани таблетки от 5 mg, 10 mg и 20 mg за перорално приложение.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое 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 прилагането на тадалафил при пациенти, които използват някакви форми на органични нитрати, е противопоказано (вж. точка 4.5).

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

Следните групи пациенти със сърдечно-съдови заболявания не са били включени в клиничните изпитвания и следователно употребата на тадалафил при тях е противопоказана:

- пациенти с миокарден инфаркт през последните 90 дни;
- пациенти с нестабилна стенокардия или стенокардия, възникнала по време на полов акт;
- пациенти със сърдечна недостатъчност от клас 2 по NYHA (New York Heart Association) или по-висок през последните 6 месеца;
- пациенти с неконтролирани аритмии, хипотония (<90/50 mmHg) или неконтролирана хипертония;
- пациенти с инсулт през последните 6 месеца.

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



Едновременното приложение на PDE5 инхибитори, включително тадалафил, с гуанилат-циклазни 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

Трябва да се снесе медицинска анамнеза и направи физикален преглед, за да се диагностицира еректилна дисфункция или доброкачествена хиперплазия на простатата и да се определят потенциалните подлежащи причини, преди да се обмисли фармакологично лечение.

Преди да започне каквото и да е лечение на еректилна дисфункция, лекарите трябва да преценят сърдечно-съдовия статус на своите пациенти, тъй като съществува известна степен на сърдечен риск, свързан със сексуалната активност. Тадалафил има вазодилатативни свойства, което води до леко и преходни понижения на кръвното налягане (вж. точка 5.1) и по такъв начин потенцира хипотензивния ефект на нитратите (вж. точка 4.3).

Преди да се започне лечение с тадалафил на доброкачествена хиперплазия на простатата, пациентите трябва да се изследват, за да се изключи наличието на карцином на простатата и внимателно да се оценени наличието на сърдечно-съдови заболявания (вж. точка 4.3).

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

Сърдечно-съдови фактори

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 докладвани 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 сексуална активност или с комбинация от тези или други фактори.

При пациенти, приемащи едновременно антихипертензивни лекарствени продукти, тадалафил може да предизвика понижаване на кръвното налягане. При започване на ежедневно лечение с тадалафил, трябва да се обмисли подходяща клинична възможност за адаптиране на дозата на антихипертензивната терапия.

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 (ЦСХР) и случаи на NAION, свързани с приема на тадалафил и други PDE5 инхибитори. Повечето случаи на ЦСХР отшумяват спонтанно след спиране на тадалафил. Анализи на данни от неинтервенционални проучвания предполагат повишен риск от остра NAION 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, трябва да спре приема на тадалафил и незабавно да се консултира с лекар (вижте точка 4.3).



Намален слух или внезапна загуба на слуха

Съобщени са случаи на внезапна загуба на слуха след употребата на тадалафил. Въпреки че други рискови фактори са налице в някои случаи (като 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 увреждане

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

Чернодробно увреждане

Има ограничени клинични данни за безопасността на тадалафил, приложен като еднократна доза при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (Child-Pugh клас C). При пациенти с чернодробна недостатъчност не е оценявано еднократното дневно приложение или за лечение на еректилна дисфункция, или за доброкачествена хиперплазия на простатата. Ако е предписан тадалафил, трябва да се направи внимателна индивидуална оценка 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 незабавна медицинска помощ. Ако приапизмът не бъде лекуван незабавно, тъканта на пениса се уврежда и може да се стигне до постоянна загуба на потентността.

Тадалафил трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анатомична деформация на пениса (като ангулация, кавернозна фиброза или болест на Пейрони) 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 на пациенти, които използват мощни CYP3A4 инхибитори (ритонавир, саквинавир, кетоконазол, итраконазол и еритромицин), тъй като при комбинирането на тези лекарствени продукти се наблюдава повишаване на експозицията на тадалафил (AUC) (вж. точка 4.5).

Тадалафил и други лечения за еректилна дисфункция

Не са проучвани безопасността и ефикасността на комбинациите от тадалафил и други инхибитори на PDE5 или други лечения за еректилна дисфункция. Пациентите трябва да бъдат информирани да не приемат тадалафил в подобни комбинации.

Лактоза

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Натрий

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие



Проведени са проучвания за взаимодействия с 10 mg и/или 20 mg тадалафил, както е посочено по-долу. По отношение на тези проучвания за взаимодействия, при които е използвана само доза от 10 mg тадалафил, клинично значими взаимодействия при по-високи дози не могат да бъдат напълно изключени.

Ефекти на други вещества върху тадалафил

Инхибитори на цитохром P450

Тадалафил се метаболизира основно чрез CYP3A4. Селективният инхибитор на CYP3A4, кетоконазол (200 mg дневно), повишава 2 пъти експозицията (AUC) на тадалафил (10 mg) и C_{max} с 15% спрямо стойностите на AUC и C_{max} при самостоятелно приложен тадалафил. Кетоконазол (400 mg дневно) повишава 4 пъти експозицията (AUC) на тадалафил (20 mg) и C_{max} с 22%. Ритонавир, протеазен инхибитор (200 mg два пъти дневно), който е инхибитор на CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6, повишава експозицията (AUC) на тадалафил (20 mg) 2 пъти без да променя в C_{max} .

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 повишено внимание, тъй като се очаква да повишат плазмените концентрации на тадалафил (вж. точка 4.4).

Следователно честотата на нежеланите лекарствени реакции, изброени 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.

Индуктори на цитохром P450

Индуктор на CYP3A4, рифампицин, намалява AUC на тадалафил до 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 намалена ефикасност не е известна. Други индуктори на CYP3A4, като фенобарбитал, фенитоин и карбамазепин, могат също да намалят плазмените концентрации на тадалафил.

Ефекти на тадалафил върху други лекарствени продукти

Нитрати

При клинични проучвания, тадалафил (5 mg, 10 mg и 20 mg) е показал, че потенциира хипотензивните ефекти на нитратите. Поради това, приложението на тадалафил при пациенти, които приемат някоя форма на органичен нитрат е противопоказано (вж. точка 4.3). Въз основа на резултатите от клинично проучване, в което 150 пациенти са получавали дневни дози тадалафил от 20 mg в продължение на 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 (2,5 mg-20 mg), и за който приложението на нитрат се счита за необходимо по медицински показания в животоспасяващи ситуации, трябва да има поне 48 часа от приема на последната доза тадалафил, преди приложението на нитратите. При такива условия, нитратите трябва да се прилагат под строг медицински контрол и със съответно проследяване на хемодинамиката.

Антихипертензивни лекарствени средства (включително калциеви антагонисти)

Едновременното приложение на доксазозин (4 и 8 mg дневно) и тадалафил (като еднократна дневна доза от 5 mg и 20 mg) 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 взаимодействия, проведени при ограничен брой здрави доброволци, тези ефекти не са докладвани при алфузозин или тамсулозин. Въпреки това, трябва е необходимо повишено внимание, когато тадалафил се използва при пациенти, лекувани с алфа-блокери, и особено при пациенти в старческа възраст. Лечението трябва да започне с минимална доза и постепенно да се адаптира.

При клинични фармакологични проучвания е изследван потенциала на тадалафил да усилва хипотензивните ефекти на антихипертензивните лекарствени продукти. Проучени са основните класове антихипертензивни лекарствени продукти, включително калциеви антагонисти (амлодипин), инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ) (еналаприл), блокери на бета-адренергичните рецептори (метопролол), тиазидните диуретици (бендрофлуазид) и блокерите на ангиотензин II рецепторите (различни видове и дози, самостоятелно или в комбинация с тиазиди, калциеви антагонисти, бета-блокери и/или алфа-блокери). Тадалафил (10 mg, с изключение на проучвания 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 продукта. При пациенти, приемали няколко антихипертензивни продукта, амбулаторните промени в артериалното налягане изглеждат свързани със степента на контрол на артериалното налягане. В тази връзка, при пациенти 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 не е било контролирано, намалението е било по-голямо, въпреки че то не е било свързано с хипотензивни симптоми при повечето от пациентите. При пациенти, приемащи съпътстващи антихипертензивни лекарствени продукти, тадалафил 20 mg може да предизвика понижаване на артериалното налягане, което (с изключение на алфа блокерите – вж. по-горе), е като цяло незначително и не е вероятно да е клинично значимо. Анализите на данните от клинични изпитвания фаза 3 не са показали разлика в нежеланите лекарствени реакции при пациентите, приемащи тадалафил със или без антихипертензивни лекарствени продукти. Въпреки това, на пациентите трябва да се дава подходящ клиничен съвет за възможно понижаване на артериалното налягане, когато се лекуват с антихипертензивни лекарствени продукти.

Риоцигуат

Предклиничните проучвания показват допълнителен ефект на понижаване на кръвното налягане, когато PDE5 инхибитори се комбинират с риоцигуат. В клинични проучвания е доказано, че риоцигуатът 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 простата (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 (например теофилин)

Когато тадалафил 10 mg е прилаган с теофилин (неселективен инхибитор на фосфодиестераза) 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 незначителен и няма клинично значение в този проучвателен случай, трябва да се взема под внимание при едновременното приложение на тези лекарствени продукти.

Етинилестрадиол и тербуталин



Доказано е, че тадалафил повишава бионаличността на етинилестрадиол при перорално приложение; подобно увеличение може да се очаква при перорално приложение на тербуталин, въпреки че клиничните последици от това неопределени.

Алкохол

Концентрациите на алкохол (средна максимална концентрация в кръвта 0,08%) не се повлияват от едновременната 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 се прилага по начин, който да увеличи 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 повишава средното понижаване на кръвното налягане, причинено от алкохол (0,7 g/kg или приблизително 180 ml 40 % алкохол [водка] при 80-килограмов мъж), но при някои хора може да се наблюдава постурален световъртеж и ортостатична хипотония. Когато тадалафил се прилага с по-малки дози алкохол (0,6 g/kg), не се наблюдава хипотония, а световъртежът се наблюдава с честота, подобна на тази при самостоятелен прием 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 предизвика клинично значимо инхибиране 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 (например 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 удължаването на времето на кръвене, причинено от ацетилсалицилова киселина.

Антидиабетни лекарствени продукти

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Тадалафил не е предназначен за употреба от жени.

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, е за предпочитане да се избягва употребата на тадалафил по време на бременност.

Кърмене

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

Фертилитет



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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Тадалафил повлиява незначително 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 е била сходна, пациентите трябва да са наясно как ще реагират на тадалафил, преди да шофират или работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

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

Резюме на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

В таблицата по-долу са изброени нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани от спонтанни съобщения и при плацебо-контролирани клинични изпитвания (обобщаващи общо 8 022 пациенти, лекувани с тадалафил и 4 422 пациенти, получавали плацебо) за лечение еректилна дисфункция при нужда или веднъж дневно и за лечение на доброкачествена хиперплазия на простатата веднъж дневно.

Конвенция за честотата: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) и 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>				
		Реакция на свръхчувствителност	Ангиедем ¹	
<i>Нарушения на нервната система</i>				
	Главоболие	Замаяност	Инсулт ¹ (включително хеморагични събития) Синкоп Транзиторни исхемични пристъпи ¹ Мигрена ³ Припадаци ³ Транзиторна амнезия	
<i>Нарушения на очите</i>				
		Замъглено зрение Усещания, описани като болка в очите	Нарушения на зрителното поле Оток на клепачите	



			Хиперемия на конюнктивата, Неартериална антериорна исхемична очна невропатия (НААИОН) ² , Запушване на съдовете на ретината ²	
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>				
		Тинитус	Внезапна глухота	
<i>Сърдечни нарушения¹</i>				
		Тахикардия, Палпитация	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, Гастрозофагеален рефлукс		
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>				
		Обрив	Уртикария, Синдром на Stevens-Johnson ² , Екфолиативен дерматит ² , Хиперхидроза (потене)	
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите</i>				
	Болка в гърба, Миалгия, Болка в крайник			
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>				
		Хематурия		
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>				
		Удължена ерекция	Приапизъм, 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 предшествващи сърдечно-съдови рискови фактори (вж. точка 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 приемат антихипертензивни лекарствени продукти.



Описание на избрани нежелани реакции

Незначително по-висока честота на отклонения в ЕКГ, преди всичко синусова брадикардия, е докладвана при пациенти, лекувани с тадалафил веднъж 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 изпитвания, 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 изпитвания 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.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани лекарствени 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:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

тел.: +35 928903417

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 реакции са били подобни на онези, наблюдавани при по-ниски дози. В случай 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, прилагани при еректилна дисфункция, АТС код: G04BE08.

Механизъм на действие

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

Когато сексуалната стимулация предизвиква 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 до ерекция. Тадалафил е неефективен при лечението на еректилна дисфункция при липса на сексуална стимулация.

Ефектът от инхибирането на PDE5 върху концентрацията на цГМФ в кавернозните тела също е наблюдаван и в гладката мускулатура на простатата, пикочния мехур и тяхното кръвоснабдяване. Получената съдова релаксация увеличава кръвообращението, което може да е механизъм, чрез който симптомите на доброкачествена хиперплазия на простатата намаляват. Тези съдови ефекти



могат да бъдат допълнени от инхибиране на аферентната нервна активност на пикочния мехур и релаксация на гладката мускулатура на простатата и пикочния мехур.

Фармакодинамични ефекти

Проучвания *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 висцералната гладка мускулатура, скелетните мускули, тромбоцитите, бъбреците, белите дробове 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, тъй като 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

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

В проучване за оценка на ефектите на тадалафил върху зрението не са установени никакви нарушения в разпознаването на цветовете (синьо/зелено) посредством използване на теста Farnsworth-Munsell 100-hue. Този резултат е в съответствие 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), прилагани 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 до 100 mg е бил изследван в 16 клинични проучвания, включващи 3250 пациенти, включително пациенти с еректилна дисфункция с различна тежест (лека, умерена, тежка), етиология, възраст (между 21-86 години) и етническа принадлежност. Повечето пациенти са съобщавали за еректилна дисфункция с продължителност най-малко 1 година. При първоначалните проучвания за ефикасност върху общата популация, 81% от пациентите съобщават, че тадалафил е подобрил техните ерекции в сравнение с 35% при плацебо. Също така, пациентите с еректилна дисфункция от всички степени на тежест съобщават за подобрени ерекции, докато са приемали тадалафил (86%, 83% и 72% за лека, умерена и тежка, съответно, сравнено с 45%, 42% и 19% с плацебо). При първичните проучвания за ефикасност 75% от опитите за полов акт са били успешни при пациенти, приемащи тадалафил, в сравнение с 32% при плацебо.

Еректилна дисфункция

Три клинични проучвания са проведени с 1054 пациенти в домашни условия за определяне на продължителност на отговора към тадалафил с прием при нужда. Тадалафил е показал статистически значимо подобрение на еректилната функция и способността да се извърши полов акт.



успешен полов акт до 36 часа след приема на дозата, както и в способността на пациентите да получат и поддържат ерекция за успешен полов акт, в сравнение с плацебо, още 16 минути след приема на дозата.

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

Тадалафил в дози от 2,5 mg, 5 mg и 10 mg, вземан веднъж дневно, първоначално е изследван в 3 клинични проучвания, включващи 853 пациенти на различна възраст (между 21-82 години) и етническа принадлежност, с еректилна дисфункция от различна тежест (лека, умерена, тежка) и етиология. При двете първоначални проучвания за ефективност при общата популация, средната честота на успешните опити за полов акт за индивид е била 57 и 67% при тадалафил 5 mg, 50% при тадалафил 2,5 mg в сравнение с 31 и 37% при плацебо. В проучването при пациенти с еректилна дисфункция, в резултат на диабет, средната честота на успешните опити за индивид е 41 и 46% при тадалафил 5 mg и 2,5 mg съответно, в сравнение с 28% при плацебо. Повечето пациенти в тези три проучвания са били на предишно лечение с инхибитори на PDE5, при необходимост. В последващо проучване 217 пациенти, които не са били лекувани с инхибитори на PDE5, са рандомизирани да получават тадалафил 5 mg веднъж дневно спрямо плацебо. Средният процент на успешните опити за полов акт за индивид е 68% при пациентите, получаващи тадалафил, в сравнение с 52% при пациентите, получаващи плацебо.

Доброкачествена хиперплазия на простатата

Тадалафил е изследван в 4 клинични проучвания с продължителност 12 седмици, които включват повече от 1500 пациенти с признаци и симптоми на доброкачествена хиперплазия на простатата. Подобрението на общия скор по международната скала за оценка на простатните симптоми (international prostate symptom score) с тадалафил 5 mg в четирите проучвания е -4,8, -5,6, -6,1 и -6,3 в сравнение с -2,2, -3,6, -3,8 и -4,2 с плацебо. Подобрението на общия скор по международна скала за оценка простатните симптоми се наблюдава още на първата седмица. В едно от проучванията, което също включва тамсулозин 0,4 mg, като активен сравнителен продукт, подобрението в общия скор по международната скала за оценка на простатните симптоми с тадалафил 5 mg, тамсулозин и плацебо е съответно -6,3, -5,7 и -4,2.

Едно от тези проучвания оценява подобрението на еректилната дисфункция и симптомите на доброкачествена хиперплазия на простатата при пациенти с двете заболявания. Подобрението на еректилната функция по международния индекс за оценка на еректилна функция (erectile function domain of the international index) и общия скор по международната скала за оценка на простатните симптоми в това проучване са 6,5 и -6,1 с тадалафил 5 mg в сравнение, съответно с 1,8 и -3,8 с плацебо. Средната честота на успешните опити за полов акт за индивид е 71,9% с тадалафил 5 mg в сравнение с 48,3% с плацебо.

Поддържането на ефекта е оценено в отворено продължение на едно от проучванията, което показва, че подобрението в общия скор по международната скала за оценка на простатните симптоми, който се наблюдава на 12-та седмица, се задържа за период до 1 допълнителна година на лечение с тадалафил 5 mg.

Педиатрична популация

Проведено е едно единствено проучване при педиатрични пациенти с мускулна дистрофия на Дюшен (МДД), в което не са наблюдавани данни за ефикасност. При 331 момчета на възраст 12-17 години с МДД, на които се прилага едновременно лечение с кортикостероиди, е проведено рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано, паралелно проучване с 3 месеци тадалафил.



Проучването включва 48-седмичен двойносляп период, в който пациентите са рандомизирани да получават тадалафил 0,3 mg/kg, тадалафил 0,6 mg/kg или плацебо дневно. Тадалафил не показва ефикасност по отношение забавяне на влошаването на способността за самостоятелно ходене, измерено с помощта на първичната крайна точка за 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 информацията относно употребата 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, поради което тадалафил може да се приема с или без храна. 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 повлиява от нарушена бъбречна функция.

По-малко от 0,0005% от приетата доза се открива в спермата на здрави индивиди.

Биотрансформация

Тадалафил се метаболизира предимно посредством цитохром P450 (CYP) 3A4 изоформата. Основният циркулиращ метаболит е метилкатехол глюкуронид. 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

Фармакокинетиката на тадалафил при здрави индивиди е линейна по отношение на времето и дозата. При дози от 2,5 до 20 mg, експозицията (AUC) се увеличава пропорционално на дозата. Стационарното състояние на плазмените концентрации се постигат за 5 дни при дозиране веднъж дневно.



Фармакокинетиката, определена с популационен подход при пациенти с еректилна дисфункция е подобна на фармакокинетиката при индивиди без еректилна дисфункция.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Здрави пациенти в старческа възраст (65 години или по-възрастни), имат по-нисък перорален клирънс на тадалафил, което води 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 mg до 20 mg), експозицията на тадалафил (AUC) е приблизително удвоена при пациенти с лека (креатининов клирънс 51 до 80 ml/min) или умерена (креатининов клирънс 31 до 50 ml/min) бъбречна недостатъчност и при пациенти 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.

Чернодробна недостатъчност

Експозицията на тадалафил (AUC) при пациенти 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). Няма налични данни за приложението на тадалафил веднъж дневно при пациенти с чернодробно увреждане. Ако тадалафил се предписва като еднократно дневно дозиране, предписващият лекар трябва да направи внимателна индивидуална преценка на отношението полза/риск.

Пациенти с диабет

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск при хора въз основа на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност, канцерогенен потенциал и репродуктивна токсичност.

Няма данни за тератогенност, ембриотоксичност или фетотоксичност при плъхове или мишки, които са получавали до 1000 mg/kg/ден тадалафил. При проучване за пренатално и постнатално развитие на плъхове, дозата, при която не са се наблюдавали ефекти, е била 30 mg/kg/ден. При бременни плъхове 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 ежедневно тадалафил в продължение на 6 до 12 месеца в дози 25 mg/kg/ден (водещо до поне трикратно по-висока експозиция (между 3,7 – 18,6) от наблюдаваната при хора, на които е давана еднократна доза от 20 mg) и повече, е имало регресия на епитела на семенните каналчета, което е довело до намаление на сперматогенезата при някои кучета. Вижте също раздел 5.1.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ



6.1 Списък на помощните вещества

Тадалафил-Чайкафарма 5 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетка:

Лактоза
Кроскармелоза натрий
Натриев лаурилсулфат
Хидроксипропилцелулоза
Полисорбат 80
Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Хипромелоза 2910
Лактоза монохидрат
Титанов диоксид (E171)
Триацетин
Талк
Жълт железен оксид (E172)

Тадалафил-Чайкафарма 10 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетка:

Лактоза
Кроскармелоза натрий
Натриев лаурилсулфат
Хидроксипропилцелулоза
Полисорбат 80
Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Хипромелоза 2910
Лактоза монохидрат
Титанов диоксид
Триацетин
Талк
Жълт железен оксид (E172)
Черен железен оксид (E172)

Тадалафил-Чайкафарма 20 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетка:

Лактоза
Кроскармелоза натрий
Натриев лаурилсулфат
Хидроксипропилцелулоза
Полисорбат 80
Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Хипромелоза 2910



Лактоза монохидрат
Титанов диоксид
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 на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PVDC/Al блистер.

Тадалафил-Чайкафарма 5 mg: опаковки по 2, 4, 10 или 30 таблетки.
Тадалафил-Чайкафарма 10 mg: опаковки по 2, 4 или 10 таблетки.
Тадалафил-Чайкафарма 20 mg: опаковки по 2, 4 или 10 таблетки.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

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

“Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД,
бул. “Г. М. Димитров” № 1,
гр. София 1172, България
тел.: 02/ 962 54 54
факс: 02/ 960 37 03
e-mail: info@tchaikapharma.com

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

Тадалафил-Чайкафарма 5 mg филмирани таблетки Рег. №:
Тадалафил-Чайкафарма 10 mg филмирани таблетки Рег. №:
Тадалафил-Чайкафарма 20 mg филмирани таблетки Рег. №:

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



Дата на първо разрешение:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

