

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЗЕНАВИЛ 20 mg филмирани таблетки  
ZENAVIL 20 mg film-coated tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg тадалафил (tadalafil).

Помощно вещество с известно действие: лактоза.

Всяка филмирана таблетка съдържа 245,5 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Таблетките 20 mg са жълти, кръгли, изпъкнали филмирани таблетки с диаметър на ядрото 10.3 mm.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на еректилна дисфункция при възрастни мъже. За да бъде тадалафил ефективен при лечението 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) при възрастни. 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*

Обичайно препоръчаната доза е 10 mg, приети с или без храна преди очаквана сексуална активност. При пациентите, при които тадалафил 10 mg не води до адекватен ефект могат да се приложат 20 mg. Тази доза може да бъде приета поне 30 минути преди сексуална активност.

Максималната честота на прием е веднъж дневно.

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

Целесъобразността на продължителната ежедневна употреба трябва да се преоценява периодично.

##### *Белодробна артериална хипертония*

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

Препоръчителната доза е 40 mg, приети веднъж дневно с или без храна.

##### Специални популации

##### *Мъже в старческа възраст:*

Не се изисква адаптиране на дозата при мъже в старческа възраст.

|  |                   |
|--|-------------------|
| <b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>       |                   |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 |                   |
| Към Рег. №                                       | 20150078          |
| Разрешение №                                     | БВ/СА/СР-55282-83 |
| Доброление №                                     | 13. 07. 2021      |



### *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, 10 mg е най-високата препоръчителна доза при прием при нужда. Не се препоръчва еднократно дневно дозиране при пациенти с тежко бъбречно увреждане (Вижте точки 4.4 и 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:*

За лечение на еректилна дисфункция с тадалафил при нужда препоръчителната доза тадалафил е 10 mg, приети преди очаквана сексуална активност с или без храна. Клиничните данни за безопасността при употреба на тадалафил при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C) са ограничени; ако е предписан се изисква внимателна оценка на съотношението полза/ риск от предписващия лекар. Няма данни за прием на дози по-високи от 10 mg тадалафил при пациенти с чернодробно увреждане.

Еднократното дневно дозиране за лечение на еректилна дисфункция, не е оценявано при пациенти с чернодробно увреждане; поради тази причина, ако е предписан се изисква внимателна оценка на съотношението полза/ риск от предписващия лекар. (Вижте точка 4.4 и 5.2).

#### *Белодробна артериална хипертония:*

Поради ограничен клиничен опит при пациенти с лека до умерена чернодробна цироза (Child-Pugh клас A и B), след прием на еднократни дози от 10 mg може да се обмисли начална доза от 20 mg веднъж дневно. Ако е предписан тадалафил, лекуващият лекар трябва да извърши внимателна индивидуална оценка на съотношението полза/ риск. Пациенти с тежка чернодробна цироза (Child-Pugh клас C) не са изследвани и поради тази причина употребата на тадалафил не се препоръчва. (Вижте 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 съответстваща употреба на тадалафил при педиатрични пациенти по отношение на еректилна дисфункция.

Не е установена безопасността и ефикасността на тадалафил при педиатрична популация. Наличните към момента данни са описани в точка 5.1.

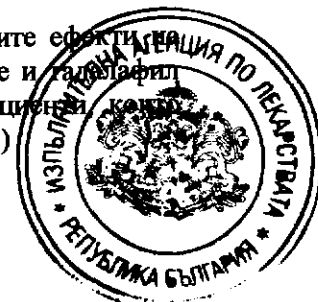
### Начин на приложение

Таблетки за перорално приложение.

## **4.3 Противопоказания**

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

При клиничните проучвания е установено, че тадалафил засилва хипотензивните ефекти на нитратите. Счита се, че това е резултат от комбинираните ефекти на нитратите и тадалафил върху пътя азотен оксид/ цГМФ. Поради това приемът на тадалафил при пациенти, които използват някаква форма на органичен нитрат е противопоказан. (вижте точка 4.5)



Тадалафил не трябва да се прилага при мъже със сърдечно заболяване, при които сексуалната активност не е препоръчителна. Лекарят трябва да прецени 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 клиничните изпитвания и, поради тази причина, употребата на тадалафил при тях е противопоказана:

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

Тадалафил е противопоказан при пациенти, които са имали загуба на зрението на едното око в резултат на неартериална антериорна исхемична очна невропатия (НАИОН), независимо дали този епизод е свързан или не с предходна употреба на PDE5 инхибитор (вижте точка 4.4).

Съвместното приложение на PDE5 инхибитори, включително тадалафил, с гуанилат-циклизни стимулатори, като риоцигуат е противопоказано, тъй като това може да причини симптоматична хипотония (вижте точка 4.5).

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### Преди лечение с тадалафил

Преди обмисляне на лекарствена терапия трябва да се снесе анамнеза и да се извърши физикален преглед, за да се диагностицира еректилна дисфункция и да се определят потенциалните подлежащи причини.

Преди започване на което и да е лечение на еректилна дисфункция, лекарят трябва да оцени кардио-васкуларния статус на пациента, тъй като има известна степен на сърдечен риск, свързан със сексуалната активност. Тадалафил има вазодилатативни свойства и води до леко и преходно понижаване на кръвното налягане (вижте точка 5.1), като по този начин потенцира хипотензивния ефект на нитратите (вижте точка 4.3).

Оценката на еректилна 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 тазова операция или радикална несъхраняваща нерва простатектомия.

##### Сърдечно-съдови фактори

По време на постмаркетинговото наблюдение и/ или клиничните изпитвания са докладвани сериозни сърдечно-съдови събития, включително инфаркт на миокарда, внезапна сърдечна смърт, нестабилна ангина пекторис, вентрикулна аритмия, инсулт, преходни исхемични атаки, болка в гърдите, палпитации и тахикардия. Повечето от пациентите, при които са наблюдавани тези събития са имали предшестващи сърдечно-съдови рискови фактори. Въпреки това, не е възможно да се определи категорично дали тези събития са пряко свързани с тези рискови фактори, с тадалафил, със сексуална активност или с комбинация от тези 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 митралната клапа
- Пациенти с перикардна констрикция
- Пациенти с рестриктивна или конгестивна кардиомиопатия
- Пациенти със значима 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.



Пулмоналните вазодилататори могат съществено да влошат сърдечно-съдовия статус на пациентите с белодробна вено-оклузивна болест (БВОБ). Тъй като няма налични клинични данни за употребата на тадалафил при пациенти с вено-оклузивна болест, приемът на тадалафил при тези пациенти не се препоръчва. Ако при употребата на тадалафил се появят симптоми на белодробен едем, трябва да се обмисли възможността за асоциирана БВОБ.

Тадалафил притежава системни съдоразширяващи свойства, което може да доведе до преходно понижаване на кръвното налягане. Лекарят трябва внимателно да оцени дали пациентите с определени подлежащи състояния, като тежка левокамерна обструкция, дехидратация, автономна хипотония или пациенти с хипотония в покой, могат да бъдат засегнати от нежелани реакции, дължащи се на тези съдоразширяващи свойства.

При пациенти, които приемат алфа1 блокери, съвместното приложение на тадалафил може да доведе до симптоматична хипотония при някои пациенти (вижте точка 4.5). Следователно, комбинацията от тадалафил и доксазозин не се препоръчва.

При пациенти, които приемат съвместно антихипертензивни лекарствени продукти, тадалафил може да предизвика понижаване на кръвното налягане. При започване на ежедневно лечение с тадалафил трябва да се обмисли възможно адаптиране на дозата на антихипертензивната терапия.

### Зрение

Съобщавани са зрителни нарушения и случаи на НАИОН, свързани с употребата на тадалафил и други PDE5 инхибитори. Анализите на данните от наблюдението показват повишен риск от остра НАИОН при мъже с еректилна дисфункция след експозиция на тадалафил или други PDE5 инхибитори. Тъй като това може да е от значение за всички пациенти, лекувани с тадалафил, пациентите трябва да бъдат посъветвани в случай на внезапно зрително нарушение да преустановят приема на тадалафил и да се свържат с лекар незабавно (вижте точка 4.3). Пациенти с известни наследствени нарушения на ретината, включително пигментиране на ретината, не са включвани в клиничните проучвания и употреба при тези пациенти не се препоръчва.

### Намалена или внезапна загуба на слуха

Случаи на внезапна загуба на слуха са съобщавани 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 или загуба на слуха.

### Бъбречно и чернодробно увреждане

Ежедневното дозиране с тадалафил не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане поради повишената експозиция (AUC) на тадалафил, ограничения клиничен опит и невъзможността да се повлияе клирънсът чрез диализа.

Клиничните данни за безопасността на еднократен прием на тадалафил като лечение на еректилна дисфункция или доброкачествена хиперплазия на простатата при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (Child-Pugh клас C) са ограничени. Пациенти с тежка чернодробна цироза (клас C по Child-Pugh) и белодробна артериална хипертония не са проучвани и затова приложението на тадалафил не се препоръчва. Ежедневното приложение за лечение на еректилна дисфункция или доброкачествена хиперплазия на простатата не е оценявано при пациенти с чернодробна недостатъчност. Ако е предписан тадалафил, трябва да се направи внимателна индивидуална оценка на съотношението полза/ риск от предписващия го лекар.

### Приапизъм и анатомична деформация на penisа

Приапизъм е съобщаван при пациенти, лекувани с PDE инхибитори. Пациентите, които имат ерекция, продължаваща 4 часа или повече, трябва да бъдат посъветвани да търсят незабавно медицинска помощ. Ако приапизмът не се лекува незабавно, тъканта на penisа може да бъде увредена и да се стигне до перманентна загуба на потентността.



Тадалафил трябва да се прилага с внимание при пациенти с анатомична деформация на penis (напр., ангулация, карвенозна 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 индуктори или инхибитори

Необходимо е внимание, когато тадалафил е предписван на пациенти, които приемат мощни CYP3A4 инхибитори (ритонавир, саквинавир, кетоконазол, итраконазол и еритромицин), тъй като при комбинирането с тези продукти е наблюдавано повишение на експозицията на тадалафил (AUC) (вижте точка 4.5).

Употребата на тадалафил не се препоръчва при пациенти, които приемат непрекъснато мощни инхибитори на CYP3A4, като рифампицин.

#### Тадалафил и други лечения за еректилна дисфункция

Безопасността и ефикасността на комбинирането на тадалафил и други PDE5 инхибитори и други лечения за еректилна дисфункция не е проучвана. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не приемат тадалафил в подобни комбинации.

#### Простациклин и неговите аналози

Ефикасността и безопасността на съвместното приложение на тадалафил и простациклин и неговите аналози не е проучвана при контролираните клинични изпитвания. Поради тази причина се препоръчва внимание в случай на съвместно приложение.

#### Босентан

Ефикасността на тадалафил при пациенти, които са подложени на лечение с босентан не е демонстрирана категорично (вижте точки 4.5 и 5.1).

#### **ЗЕНАВИЛ съдържа лактоза.**

Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

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

#### Ефекти на други вещества върху тадалафил

##### Цитохром P450 инхибитори

Тадалафил се метаболизира основно чрез CYP3A4. Селективният инхибитор на CYP3A4 кетоконазол (200 mg дневно) повишава експозицията (AUC) на еднократна доза тадалафил (10 mg) два пъти, а Стах с 15% спрямо стойностите на AUC и Стах при самостоятелно приложение на тадалафил.

Кетоконазол (400 mg дневно) повишава експозицията (AUC) на еднократна доза тадалафил (20 mg) 4 пъти, а Стах с 22%. Ритонавир, протеазен инхибитор (200 mg два пъти дневно), който инхибира CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, и CYP2D6, повишава два пъти експозицията (AUC) на единична доза тадалафил (20 mg) без промяна на Стах.

Ритонавир (500 mg или 600 mg два пъти дневно) повишава експозицията (AUC) на единична доза тадалафил (20 mg) с 32% и понижава Стах с 30%.

Въпреки че не са проучвани специфични взаимодействия, други протеазни инхибитори като саквинавир и други CYP3A4 инхибитори като еритромицин, кларитромицин, итраконазол и сок от грейпфрут трябва да бъдат приемани с внимание, тъй като може да очаква те да повишат плазмените концентрации на тадалафил (вижте точка 4.4).

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



### Транспортери

Не е известна ролята на транспортерите (например, р-гликопротеин) върху диспозицията на тадалафил. Поради тази причина е налице потенциал за лекарствени взаимодействия, медирирани от потискане на транспортерите.

### Цитохром P450 индуктори

#### Антимикробни лекарствени продукти (напр. рифампицин)

CYP3A4 индукторът рифампицин (600 mg дневно) понижава AUC на тадалафил с 88% и C<sub>max</sub> с 46% в сравнение с AUC и C<sub>max</sub> стойностите при самостоятелно приложение на тадалафил (10 mg). Тази понижена експозиция може да се очаква да намали ефикасността на тадалафил; степента на намаление на ефикасността не е известна.

Другите индуктори на CYP3A4 като финобарбитал, фенитоин и карбамазепин могат също да понижат плазмените концентрации на тадалафил.

#### Ендотелин-1 рецепторни антагонисти (напр. босентан)

Босентан (125 mg два пъти дневно), субстрат на CYP2C9 и CYP3A4 и умерен индуктор на CYP3A4, CYP2C9 и възможно CYP2C19, понижава системната експозиция на тадалафил (40 mg веднъж дневно) с 42% и C<sub>max</sub> с 27% след прием на многократни дози. Ефикасността на тадалафил при пациенти, които са на лечение с босентан не е демонстрирана категорично (вижте точки 4.5 и 5.1). Тадалафил не е повлиял експозицията (AUC и C<sub>max</sub>) на босентан или неговите бетаболити.

Безопасността и ефикасността на комбинации между тадалафил и други ендотелин-1 рецепторни антагонисти не е проучвана.

### 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. Това взаимодействие продължава повече от 24 часа и вече не се открива, когато изтекат 48 часа от последната доза тадалафил. Поради това, приложението на тадалафил при пациенти, които приемат някаква форма на органични нитрати е противопоказано (вижте точка 4.3).

Въз основа на резултатите от клинично проучване, при което 150 пациента са приемали дневна доза тадалафил 20 mg за 7 дни и 0.4 mg нитроглицерин сублингвално в различно време, това взаимодействие е наблюдавано повече от 24 часа, но не е наблюдавано след 48 час след последната доза тадалафил. Така, при пациент, на който е предписана каквато и да е доза тадалафил (5mg – 20mg), и за който приложението на нитрати се счита за необходимо по медицински показания в живото застрашаваща ситуация, трябва да са изминали поне 48 часа от приема на последната доза тадалафил преди да се обмисли прием на нитрати. При подобни обстоятелства нитратите трябва да бъдат приемани само под стриктно лекарско наблюдение и със съответното проследяване на хемодинамиката.

#### Антихипертензивни лекарствени средства (включително блокери на калциевите канали)

Съвместното приложение на доксазозин (4 mg и 8 mg дневно) и тадалафил (5 mg дневна доза и 20 mg като еднократна доза) засилва антихипертензивния ефект на този алфа-блокатор в значителна степен. Този ефект се запазва поне за 12 часа и може да предизвика симптоми, включително и синкоп. Поради това, тази комбинация не се препоръчва (вижте точка 4.4).

При проучвания за взаимодействие, проведени при ограничен брой здрави доброволци, тези ефекти не са докладвани при алфузозин и тамзулозин. Въпреки това е необходимо внимание, когато тадалафил се прилага при пациенти, лекувани с алфа-блокери, и особено при пациенти в старческа възраст. Лечението трябва да бъде започнато с най-ниската доза и прогресивно да бъде адаптирано.

При клинични фармакологични проучвания е изследван потенциалът на тадалафил да засилва хипотензивните ефекти на антихипертензивните лекарствени продукти. Проучени са само няколко класове антихипертензивни лекарствени продукти, или като монотерапия, или като



комбинирана терапия, включително блокери на калциевите канали (амлодипин), инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АКЕ инхибитори) (еналаприл), блокери на бета-адренергичните рецептори (метопролол), тиазидни диуретици (бендрофлуазид) и блокери на ангиотензин-II рецепторите (различни видове и дози, приложени самостоятелно или в комбинация с тиазиди, блокери на калциевите канали, бета-блокери и/или алфа-блокери). Тадалафил (10 mg освен в проучванията с блокери на ангиотензин-II рецепторите и амлодипин, при които е приложена доза от 20 mg) не проявява клинично значимо взаимодействие с никой от тези класове. При друго клинично фармакологично проучване тадалафил (20 mg) е проучван в комбинация с до 4 класа антихипертензивни лекарствени продукти. При субектите, приемали няколко антихипертензивни продукта, амбулаторните промени в кръвното налягане изглеждат свързани със степента на контрол на кръвното налягане. В тази връзка, при пациентите, при които кръвното налягане е било добре контролирано, намаляването е минимално или сходно с това при здрави субекти. При пациентите, чието кръвно налягане не е било контролирано, намаляването е по-голямо, въпреки че то не е било свързано с хипотензивни симптоми при повечето от пациентите. При пациенти, които приемат съвместно антихипертензивни лекарствени продукти, тадалафил 20 mg може да предизвика понижение на кръвното налягане, което (с изключение на алфа-блокери – вижте по-горе) е като цяло малко и по всяка вероятност без клинично значение. Анализът на данните от фаза 3 на клиничното проучване показва, че няма разлика в нежеланите лекарствени реакции при пациенти, които приемат тадалафил с или без антихипертензивни лекарствени продукти. Въпреки това, пациентите трябва да бъдат подходящо посъветвани за възможното понижение на кръвното налягане, когато те се лекуват с антихипертензивни лекарствени продукти.

#### *Риоцигуат*

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

#### *Инхибитори на 5-алфа редуктазата*

В клинично проучване, което сравнява тадалафил 5 mg, приеман съвместно 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 не са провеждани формални проучвания за взаимодействие лекарство-лекарство, оценяващи ефектите на тадалафил и 5-алфа редуктазните инхибитори (5-АРИ) е препоръчително внимание, когато тадалафил е приеман съвместно с 5-АРИ.

#### *CYP1A2 субстрати (напр. теофилин)*

При клинично фармакологично проучване, когато тадалафил 10 mg е приеман с теофилин (неселективен инхибитор на фосфодиестеразата), не е имало фармакокинетични взаимодействия. Единственият фармакодинамичен ефект е бил слабо (3.5 bpm) повишение на сърдечната честота. Въпреки че този ефект е бил второстепенен и без клинично значение в проучването, той трябва да се има предвид, когато тези лекарствени продукти се приемат съвместно.

#### *Перорални контрацептивни таблетки*

В стационарно състояние тадалафил (40 mg веднъж дневно) повишава експозицията (AUC) на етинилестрадиол с 26% и Стах с 70% в сравнение с перорални контрацептиви, приети с плацебо. Няма статистически значим ефект на тадалафил върху левоноргестрел, което предполага, че ефектът при етинилестрадиол се дължи на инхибиране на чревната сулфонизация от тадалафил. Клиничната значимост на тази находка не е изяснена.

#### *Тербуталин*



Сходно с повишението на AUC и Стах при етинилестрадиол, може да се очаква при перорален прием на тербуталин, вероятно поради инхибиране на чревната сулфонизация от тадалафил. Клиничната значимост на тази находка не е изяснена.

#### *Алкохол*

Концентрациите на алкохол (средна максимална концентрация в кръвта 0.08%) не са били повлияни от съвместното приложение на тадалафил (10 mg или 20 mg). В допълнение, не са наблюдавани промени в концентрациите на тадалафил в рамките на 3 часа след съвместно приложение с алкохол. Алкохолът е приложен по начин, увеличаващ максимално скоростта на абсорбция на алкохола (през нощта, бързо и без прием на храна до два часа след приема на алкохол). Тадалафил (20 mg) не засилва средното понижение на кръвното налягане, предизвикано от алкохола (0.7 g/ kg или приблизително 180ml 40% алкохол [водка] при мъж с тегло 80 kg), но при някои хора са наблюдавани постурален световъртеж и ортостатична хипотония. Когато тадалафил е приеман с малки количества алкохол (0.6 g/ kg), не е наблюдавана хипотония, а световъртеж е наблюдаван с честота, сходна с тази при самостоятелно приложение на алкохол. Ефектът на алкохола върху когнитивната функция не се засилва от тадалафил (10 mg).

#### *Цитохром P450 метаболизирани лекарствени продукти*

Не се очаква тадалафил да предизвика клинично значимо потискане или индукция на клирънса на лекарствените продукти, метаболизирани от CYP450 изоформи. Проучванията потвърждават, 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 (CYP2C9 субстрат), нито засяга промените в протромбиновото време, предизвикани от варфарин.

#### *Аспирин*

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

#### *Субстрати на P-гликопротеин (напр. дигоксин)*

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

#### *Антидиабетни лекарствени продукти*

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

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Данните за употребата на тадалафил при бременни жени са ограничени. Проучванията при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/ феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вижте точка 5.3). Като предпазна мярка се препоръчва употребата на тадалафил по време на бременност да се избягва.

#### Кърмене

Наличните фармакодинамични/ токсикологични данни при животни показват, че тадалафил се екскретира в кърмата. Не може да се изключи рискът за кърмачето. Тадалафил не трябва да се прилага при кърмене.





### Фертилитет

При кучета са наблюдавани ефекти, които могат да индикират увреждане на фертилитета. Две последователни клинични проучвания показват, че този ефект е малко вероятен при хора; въпреки това при някои мъже е наблюдавано намаление на концентрацията на спермата (вижте точка 5.1 и точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

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

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Резюме на профила на безопасност на тадалафил при еректилна дисфункция

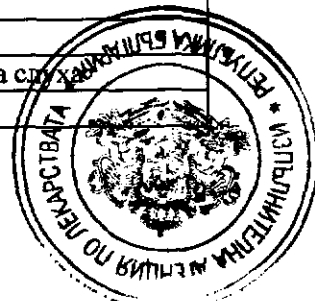
Най-често докладваните нежелани реакции при пациенти, които приемат тадалафил за лечение на еректилна дисфункция, са били главоболие, диспепсия, болка в гърба и миалгия, при които честотата се повишава с повишаване на дозата на тадалафил. Докладваните нежелани лекарствени реакции са преходни и като цяло леки до умерени. По-голямата част на докладваните случаи на главоболие при еднократно дневно дозиране на тадалафил са били в рамките на първите 10 до 30 дни от началото на лечението.

#### Резюме на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

В таблицата по-долу са посочени нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при спонтанни съобщения и плацебо-контролирани клинични проучвания (обхващащи 8022 пациенти, приемащи тадалафил, и 4422 пациенти, приемащи плацебо) за лечение на еректилна дисфункция при нужда и 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  $< 1/1000$ ), Много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и С неизвестна честота (честотата не може да бъде установена от наличните данни).

| Много чести                           | Чести      | Нечести   | Редки   |
|---------------------------------------|------------|---|---|
| <b>Нарушения на имунната система</b>  |            |   |   |
|                                       |            | Реакции на свръхчувствителност                          | Ангиоедем <sup>2</sup>  |
| <b>Нарушения на нервната система</b>  |            |   |   |
|                                       | Главоболие | Замаяност   | Инсулт <sup>1</sup> (включително хеморагични събития), Синкоп, Преходни исхемични атаки <sup>1</sup> , Мигрена <sup>2</sup> , Припадъци, Транзиторна амнезия  |
| <b>Нарушения на окото</b>             |            |   |   |
|                                       |            | Замъглено зрение, Усещания, описвани като болка в очите | Нарушения на зрителното поле, Оток на клепачите, Хиперемия на конюнктивата, Неартериална антериорна исхемична очна невропатия (НАИОН) <sup>2</sup> , Запушване на съдовете на ретината <sup>2</sup> |
| <b>Нарушения на ухото и лабиринта</b> |            |   |   |
|                                       |            | Тинитус   | Внезапна загуба на слух   |
| <b>Сърдечни нарушения<sup>1</sup></b> |            |   |   |



|   |  |  |   |
|---|--|--|---|
|   |  | Тахикардия,<br>Палпитации  | Инфаркт на миокарда, Нестабилна стенокардия <sup>3</sup> , Камерна аритмия <sup>3</sup>                         |
| <i>Съдови нарушения</i>   |  |  |   |
|   | Зачервяване                                      | Хипотония <sup>3</sup> ,<br>Хипертония                             |   |
| <i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>                           |  |  |   |
|   | Назална конгестия                                | Диспнея, Епистаксис  |   |
| <i>Стомаино-чревни нарушения</i>  |  |  |   |
|   | Диспепсия  | Коремна болка,<br>Повръщане, Гадене,<br>Гастро-езофагиален рефлукс |   |
| <i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>                                   |  |  |   |
|   |  | Обрив  | Уртикария, Синдром на Стивънс-Джонсън <sup>2</sup> , Екسفолитивен дерматит <sup>2</sup> , Хиперхидроза (потене) |
| <i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>                                |  |  |   |
|   |  | Хематурия  |   |
| <i>Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите</i> |  |  |   |
|   | Болка в гърба,<br>Миалгия,<br>Болка в крайниците |  |   |
| <i>Нарушения на репродуктивната система и гърдата</i>                           |  |  |   |
|   |  | Продължителна ерекция  | Приапизъм, Кръвоизлив в пениса, Хематоспермия   |
| <i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>                         |  |  |   |
|   |  | Болка в гърдите <sup>1</sup> ,<br>Периферен едем,<br>Умора         | Оток на лицето <sup>2</sup> , Внезапна сърдечна смърт <sup>1,2</sup>  |

1 Повечето пациенти имат прешестващи сърдечно-съдови рискови фактори (вижте точка 4.4).

2 Нежелани лекарствени реакции, докладвани в постмаркетинговия период, които не са наблюдавани при плацебо-контролираните клинични проучвания.

3 Съобщавани по-често, когато тадалафил е приеман от пациенти, които вече приемат антихипертензивни лекарствени продукти.

#### Описание на избрани нежелани реакции

Леко повишена честота на ЕКГ отклонения, основно синусова брадикардия, е докладвана при пациенти, лекувани с тадалафил веднъж дневно в сравнение с плацебо. Повечето от тези ЕКГ отклонения не са свързани с нежелани лекарствени реакции.

#### Други специални популации

Данните при пациенти над 65-годишна възраст, приемали тадалафил по време на клиничните проучвания за лечение на еректилна дисфункция или доброкачествена хиперплазия на простатата, са ограничени. По време на клинични проучвания с тадалафил, приеман при нужда за лечение на еректилна дисфункция, диарията се съобщава по-често при пациенти над 65-годишна възраст. По време на клиничните проучвания при тадалафил 5 mg, приеман веднъж дневно за лечение на доброкачествена хиперплазия на простатата, по-често са докладвани замаяност и диария при пациенти над 75-годишна възраст.

#### Резюме на профила на безопасност на тадалафил при белодробна артериална хипертония

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции, проявяващи се при пациентите, приемащи 40 mg тадалафил, са били главоболие, гадене, болка в гърба



зачервяване, миалгия, назофарингит и болка в крайниците. Докладваните нежелани лекарствени реакции са преходни и като цяло леки до умерени. Данните за нежелани лекарствени реакции са ограничени при пациенти над 75-годишна възраст.

При основно плацебо-контролирано проучване на тадалафил за лечение на БАХ, общо 323 пациенти са били лекувани с тадалафил в дозов диапазон от 2.5 mg до 40 mg веднъж дневно и 82 пациенти са били лекувани с плацебо. Продължителността на лечението е била 16 седмици. Общата честота на преустановяване на лечението поради нежелани лекарствени реакции е била ниска (тадалафил 11%, плацебо 16%). 357 пациенти, които са приключили основното проучване са включени в дългосрочно разширено проучване. Проучваните дози са били 20 mg и 40 mg веднъж дневно.

**Резюме на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид**

В таблицата по-долу са посочени нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при плацебо контролирани клинични проучвания при пациенти с БАХ, лекувани с тадалафил. Включени в таблицата са също и някои нежелани лекарствени реакции, които са докладвани при клиничните проучвания и/ или в постмаркетинговия период за тадалафил при лечение на еректилна дисфункция. Тази събития са категоризирани или „С неизвестна честота“, тъй като честотата на пациенти с БАХ не може да бъде оценена от наличните данни, или са категоризирани с определена честота въз основа на данните от основното плацебо контролирано клинично проучване на тадалафил.

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  $< 1/1000$ ), Много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и С неизвестна честота (честотата не може да бъде установена от наличните данни).

| Много чести                           | Чести                                       | Нечести   | Редки | С неизвестна честота <sup>1</sup>  |
|---------------------------------------|---|---|-------|--|
| <i>Нарушения на имунната система</i>  |   |   |       |  |
|                                       | Реакции на свръхчувствителност <sup>5</sup> |   |       | Ангиоедем  |
| <i>Нарушения на нервната система</i>  |   |   |       |  |
| Главоболие <sup>6</sup>               | Синкоп, Мигрена <sup>5</sup>                | Припадъци <sup>5</sup> ,<br>Преходна амнезия <sup>5</sup> |       | Инсулт <sup>2</sup><br>(включително хеморагични събития)   |
| <i>Нарушения на окото</i>             |   |   |       |  |
|                                       | Замъглено зрение                            |   |       | Неартериална антериорна исхемична очна невропатия (НАИОН), Запушване на съдовете на ретината, Нарушения на зрителното поле |
| <i>Нарушения на ухото и лабиринта</i> |   |   |       |  |
|                                       |   | Тинитус   |       | Внезапна загуба на слуха   |
| <i>Сърдечни нарушения</i>             |   |   |       |  |
|                                       | Палпитации <sup>2, 5</sup>                  | Внезапна сърдечна   |       | Нестабилна стенокардия   |



|  |   |   |  |  |
|--|---|---|--|--|
|  |   | смърт <sup>2,5</sup> ,<br>Тахикардия <sup>2,5</sup>                   |  | Камерна аритмия,<br>Инфаркт на миокарда <sup>2</sup>         |
| <i>Съдови нарушения</i>  |   |   |  |  |
| Зачервяване  | Хипотония                                       | Хипертония  |  |  |
| <i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>  |   |   |  |  |
| Назофарингит<br>(включително<br>назална<br>конгестия,<br>конгестия на<br>синусите и<br>ринит)      | Епистаксис                                      |   |  |  |
| <i>Стомашно-чревни нарушения</i>   |   |   |  |  |
| Гадене,<br>Диспепсия<br>(включително<br>необичайна<br>болка/<br>дискомфорт <sup>3</sup> )          | Повръщане,<br>гастроезофагиален<br>рефлукс      |   |  |  |
| <i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>  |   |   |  |  |
|  | Обрив   | Уртикария <sup>5</sup> ,<br>Хиперхидроза<br>(изпотяване) <sup>5</sup> |  | Синдром на Стивънс-<br>Джонсън,<br>Ексфолиативен<br>дерматит |
| <i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>   |   |   |  |  |
|  |   | Хематурия   |  |  |
| <i>Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите</i>                    |   |   |  |  |
| Миалгия,<br>Болка в гърба,<br>Болка в<br>крайниците<br>(включително<br>дискомфорт в<br>крайниците) |   |   |  |  |
| <i>Нарушения на репродуктивната система и гърдата</i>  |   |   |  |  |
|  | Повишено маточно<br>кървене <sup>4</sup>        | Приапизъм <sup>5</sup> ,<br>Кръвоизлив в<br>пениса,<br>Хематоспермия  |  | Удължена ерекция   |
| <i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>  |   |   |  |  |
|  | Оток на лицето,<br>Болка в гърдите <sup>2</sup> |   |  |  |



1 Събития, които не са докладвани при регистрационните проучвания и не могат да бъдат оценени от наличните данни. Нежеланите лекарствени реакции са включени в таблицата като резултат от данните в постмаркетинга или клиничните проучвания при употреба на тадалафил за лечение на еректилна дисфункция.

2 Повечето пациенти, при които са докладвани тези събития, имат предшестващи сърдечно-съдови рискови фактори.

3 Конкретните включени термини по MedDRA са абдоминален дискомфорт, коремна болка, болка ниско в коремната област, болка високо в коремната област и стомашен дискомфорт.

4 Клиничните не-MedDRA термини включват съобщения за състояния на аномално/прекомерно менструално кървене като менорагия, метрорагия, менометрорагия и вагинален кръвоизлив.

5 Нежеланите лекарствени реакции са включени в таблицата като резултат от постмаркетинговия опит или данните от клиничните проучвания на тадалафил за лечение на еректилна дисфункция; и в допълнение, категоризирането на честотата се основава само върху 1 или 2 пациенти, които са изпитали нежеланата реакция в основното плацебо контролирано клинично проучване на тадалафил.

6 Най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция е главоболие. Главоболие може да се появи в началото на лечението и намалява с времето, дори ако лечението продължи.

#### 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 2 890 3417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### **4.9 Предозиране**

Единични дози до 500 mg са приемани от здрави субекти, а многократни дози до 100 mg са приемани от пациенти. Нежеланите лекарствени реакции са били сходни с тези, наблюдавани при по-ниски дози.

В случай на предозиране, трябва да се предприемат стандартни поддържащи мерки, ако се налага. Хемодиализата спомага за елиминирането на тадалафил незначително.

### **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 мощен и селективен, инхибитор на фосфодиестераза тип 5 (PDE5), ензим отговорен за разпадането на цикличния гуанозин монофосфат (цГМФ).

#### Еректилна дисфункция

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 пенис, водещо до ерекция. Тадалафил не е ефективен при лечението на еректилна дисфункция, е налична сексуална стимулация.



Ефектът на PDE5 инхибиране върху концентрациите на цГМФ в кавернозните тела е наблюдавано също и в гладката мускулатура на простатата, пикочния мехур и тяхното кръвоснабдяване. Получената съдова релаксация повишава кръвоснабдяването, което може би е механизмът, по който симптомите на доброкачествена хиперплазия на простатата се редуцират. Тези съдови ефекти могат да са придружени от инхибиране на дейността на аферентните нерви на пикочния мехур и отпускане на гладката мускулатура на простатата и пикочния мехур.

#### Белодробна артериална хипертония

Белодробната артериална хипертония се асоциира с увредено 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* показват, че тадалафил е селективен инхибитор на PDE5. PDE5 е ензим, който се открива в гладката мускулатура на кавернозното тяло, васкуларната и висцералната гладка мускулатура, скелетната мускулатура, тромбоцитите, бъбреците, белите дробове и малкия мозък. Ефектът на тадалафил е по-силен върху PDE5 в сравнение с този върху други фосфодиестерази. Тадалафил е >10 000 пъти по-мошен за PDE5 отколкото за 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 за PDE5 отколкото за PDE3, ензим, който се открива 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 за PDE5 отколкото за PDE6, ензим, който се открива в ретината и е отговорен за фототрансдукцията. Тадалафил също е >10 000 пъти по-мошен за PDE5 отколкото за PDE7 до PDE10.

#### Клинична ефикасност и безопасност

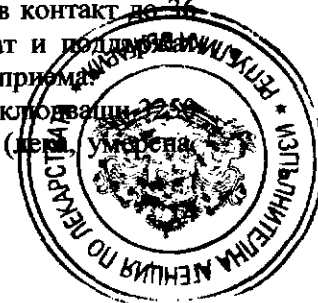
Тадалафил, приложен на здрави лица, не е показал значителна разлика в сравнение с плацебо всистолното и диастолното кръвно налягане в легнало положение (средно максимално понижение 1,6/0,8 mm Hg съответно), в систолното и диастолното кръвно налягане в изправено положение (средно максимално понижение от 0,2/4,6 mm Hg съответно) и няма значителна промяна в сърдечната честота.

В проучване за оценка на ефекта на тадалафил върху зрението не е установено нарушение на разпознаването на цветовете (синьо/ зелено) с помощта на теста Farnsworth-Munsell 100-hue. Този резултат съответства на 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 10 mg тадалафил (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 в количеството и концентрацията на спермата, свързано с лечението с тадалафил с малка вероятност за клинична значимост. Тези ефекти не са свързани с промени в други параметри като подвижност, морфология и FSH.

#### Еректилна дисфункция

Проведени са три клинични проучвания при 1054 пациенти в домашни условия за определяне на продължителността на отговора към тадалафил. Тадалафил демонстрира статистически значимо подобрение на еректилната функция и способността за успешен полов контакт до 36 часа след приема на дозата, както и способността на пациентите да получат и поддържат ерекция за успешен полов акт, в сравнение с плацебо, още на 16-та минута след приема. Тадалафил в дози от 2 mg до 100 mg е оценяван при 16 клинични проучвания, включващи 2259 пациенти, включително пациенти с еректилна дисфункция с различна тежест (лепа, умерена



тежка), етиология, възраст (в диапазона 21 – 86 години) и етническа принадлежност. Повечето пациенти са съобщили за продължителност на еректилната дисфункция от 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 съобщили 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.

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

При оценка на тадалафил еднократно дневно дозиране с 2.5 mg, 5 mg и 10 mg първоначално са проведени 3 клинични проучвания, включващи 853 пациенти в различна възраст (в диапазона 21 – 82 години) и етническа принадлежност, с еректилна дисфункция с различна тежест (лека, умерена и тежка) и етиология. В двете първоначални проучвания за ефикасност в 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. При проучванията при пациенти с еректилна дисфункция, вторично на диабет, средната честота на успешните опити за полов акт за индивид е била 41% и 46% съответно при тадалафил 5 mg и 2.5 mg, в сравнение с 28% при плацебо. Повечето от пациентите в тези три проучвания са отговорили на предходно лечение при нужда с PDE5 инхибитори. В последващо проучване 217 пациенти, нелекувани с PDE5 инхибитори са рандомизирани да получават тадалафил 5 mg веднъж дневно спрямо плацебо. Средният процент на успешните опити за сексуален контакт на пациент е бил 68% за пациентите приемащи тадалафил в сравнение с 52% за пациентите на плацебо.

#### Белодробна артериална хипертония (БАХ)

Проведено е рандомизирано, двойносляпо, плацебо контролирано клинично проучване при 405 пациента с белодробна артериална хипертония. Разрешената съпътстваща терапия е включвала босентан (стабилна поддържаща доза до 125 mg два пъти дневно) и хронична антикоагулация, дигоксин, диуретици и кислород. Повече от половината (53.3%) от пациентите в проучването са получавали съвместно лечение с босентан.

Пациентите са рандомизирани в една от пет групи на лечение (тадалафил 2.5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg или плацебо). Пациентите са били на възраст поне 12 години и диагностицирани с идиопатична БАХ, свързана с колагенно заболяване, свързана с прием на лекарства, понижаващи апетита, свързана с човешки имунодефицитен вирус (ХИВ) инфекция, асоциирана с предсърдно-преграден дефект или асоциирана с хирургична корекция на продължил поне една година конгестивен белодробен шънт (например, камерен преграден дефект, патент дуктус артериозус). Средната възраст на всички пациенти е била 54 години (в диапазона от 14 до 90 години), като преобладаващо са били бели пациенти (80.5%) и жени (78.3 %). Етиологията на белодробната артериална хипертония (БАХ) е била предимно идиопатична БАХ (61.0 %) и свързана с колагенно съдово заболяване (23.5 %). Повечето от пациентите са били определени като функционален клас III (65.2%) или II (31.2%) на Световната здравна организация (СЗО). Средната базова 6-минутна-дистанция-за-ходене (6MWD) е била 343.6 метра.

Първичната крайна точка на ефикасност е промяната от базовите стойности на 6-минутна-дистанция-за-ходене през седмица 16. Само при тадалафил 40 mg се постига заложеното в протокола ниво на значимост с плацебо-адаптирано повишение на медианата в 6-минутна-дистанция-за-ходене от 26 метра ( $p=0.0004$ ; 95 % CI: 9.5, 44.0; предварително определен метод на Hodges-Lehman) (средно 33 метра, 95 % CI: 15.2, 50.3). Подобрението в дистанцията за ходене е било видимо от 8-та седмица на лечението. Съществено подобрене в ( $p<0.01$ ) е демонстрирано през седмица 12, когато пациентите са помолени да забавят приема



изпитвания лекарствен продукт с цел оценката да се направи посредством концентрациите на активно вещество. Най-общо резултатите в подгрупите си съответстват по отношение на възраст, пол, етиология на БАХ и базови стойности в СЗО функционалните класове и 6MWD. Плацебо-адаптираното повишение на медианата в 6MWD е било 17 метра ( $p=0.09$ ; 95 % CI: -7.1, 43.0; предварително определен метод на Hodges-Lehman) (средно 23 метра, 95 % CI: -2.4, 47.8) при пациентите, които са получавали тадалафил 40 mg в допълнение към съвместно приемания босентан ( $n=39$ ), и 39 метра ( $p<0.01$ , 95 % CI: 13.0, 66.0; предварително определен метод на Hodges-Lehman) (средно 44 метра, 95 % CI: 19.7, 69.0) при пациентите, приемали тадалафил 40 mg самостоятелно ( $n=37$ ).

Пропорцията на пациентите с подобрене на СЗО функционалния клас през седмица 16 е била сходна в групата на тадалафил 40 mg и плацебо (23% срещу 21%). Честотата на клинично влошаване през седмица 16 при пациенти, лекувани с тадалафил 40 mg (5%; 4 от 79 пациента) е била по-малка отколкото при плацебо (16%; 13 от 82 пациента). Промените в скалата на диспнеята по Борг са били малки и незначими както при плацебо, така и при тадалафил 40 mg.

Допълнително е наблюдавано подобрене в групата на тадалафил 40 mg в сравнение с плацебо при субскали на SF-36 – телесно функциониране, role-physical (рутинни дейности/ физическо състояние), телесната болка, общото здравословно състояние, жизнеността и социалното функциониране. Не е наблюдавано подобрене в субскалите на емоционалното и психично здраве на SF-36. Наблюдавано е подобрене при тадалафил 40 mg в сравнение с плацебо в показателите по EuroQol (EQ-5D) индексите за САЩ и Великобритания, включващи мобилност, самообслужване, обичайни дейности, болка/ дискомфорт, компоненти на тревожност/ депресия и визуална аналогова скала (VAS).

Кардиопулмонална хемодинамика е извършена при 93 пациенти. Тадалафил 40 mg увеличава минутния сърдечен обем (0,6 L/ min) и намалява налягането на белодробната артерия (-4.3 mmHg) и белодробната съдова разистентност (-209 dyn.s / cm<sup>5</sup>) в сравнение с изходното ниво ( $p < 0,05$ ). Въпреки това, post hoc анализите показват, че промените в параметрите на кардиопулмоналната хемодинамика в сравнение с изходното ниво за групата на лечение с тадалафил 40 mg не са значително различни в сравнение с плацебо.

#### Дългосрочно лечение

357 пациенти от плацебо-контролирано проучване преминават в дългосрочно разширено проучване. От тях 311 пациенти са лекувани с тадалафил в продължение на поне 6 месеца и 293 за 1 година (средна експозиция 365 дни; диапазон от 2 дни до 415 дни). За пациентите, за които има данни, процентът на преживяемост на 1-та година е 96.4%. Допълнително, статусът на изминатото разстояние при 6-минутна разходка пеша и на функционалния клас според СЗО са стабилни при лекуваните с тадалафил в продължение на 1 година.

Тадалафил 20 mg, приложен на здрави лица, не предизвиква значима разлика в сравнение с плацебо в систолното и диастолното кръвно налягане в легнало положение (средно максимално понижение 1,6 / 0,8 mm Hg съответно), в систолно и диастолното кръвно налягане в изправено положение (средно максимално понижение 0,2 / 4,6 mm Hg, съответно) и няма значителна промяна в сърдечната честота.

В проучване за оценка на ефекта на тадалафил върху зрението не е установено нарушение на разпознаването на цветовете (синьо/ зелено) с помощта на теста Farnsworth-Munsell 100-hue. Този резултат съответства на 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 10 mg тадалафил (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 в количеството и концентрацията на спермата, свързано с лечението с тадалафил с малка вероятност за клинична значимост. Тези ефекти не са свързани с промени в други параметри като подвижност, морфология и FSH.

#### Педиатрична популация





Проведено е единично проучване при педиатрични пациенти с мускулна дистрофия тип Дюшен (МДД), при които не са наблюдавани доказателства за ефикасност. Рандомизираното, двойно сляпо, плацебо-контролирано, паралелно, 3-рамово проучване на тадалафил е проведено при 331 момчета на възраст 7-14 години с МДД, на съвместна кортикостероидна терапия. Изследването включва 48-седмичен двойно-сляп 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 (6MWD): средна промяна на най-малките квадрати (LS) в теста 6MWD на 48-та седмица е -51,0 метра (m) в групата на плацебо, в сравнение с -64,7 m в групата на тадалафил 0,3 mg / kg ( $p = 0,307$ ) и -59,1 m в групата на тадалафил 0,6 mg / kg ( $p = 0,538$ ). В допълнение, няма данни за ефикасност от всички вторични анализи, направени 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 (АЕ), очаквани при педиатрична МДД популация, получаващи 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 и белодробна артериална хипертония. Вижте точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Тадалафил се абсорбира лесно след перорално приложение, а наблюдаваните средни максимални плазмени концентрации (C<sub>max</sub>) се постигат за средно време от 4 часа след приложение. Абсолютната бионаличност на тадалафил след перорално приложение не е установена.

Скоростта и степента на абсорбция на тадалафил не се повлияват от храната, така че тадалафил може да бъде приеман с или без храна. Времето на прием (сутрин спрямо вечер след прием на еднократна доза от 10 mg) няма клинично значими ефекти върху скоростта и степента на абсорбция.

### Разпределение

Средният обем на разпределение на тадалафил е приблизително 63-77l в стабилно състояние, което показва, че тадалафил се разпределя в тъканите. При терапевтични концентрации 94% от тадалафил в плазмата се свързва с протеините. Свързването с протеините не е повлияно от увредена бъбречна функция.

По-малко от 0.0005% от приетата доза се появява в спермата при здрави субекти.

### Биотрансформация

Тадалафил се метаболизира предимно посредством цитохром P450 (CYP) 3A4 изоформата. Основният циркулиращ метаболит е метилкетахол 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 2.5-3.4 l/h в стабилно състояние, а средният полуживот е 16-17.5 часа при здрави субекти.

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 субекти е линейна по отношение на времето и дозата.



При дози от 2.5 mg до 20 mg експозицията на тадалафил (AUC) се повишава пропорционално на дозата при здрави субекти.

При дози 20 mg до 40 mg е наблюдавано по-слабо пропорционално повишение в експозицията. При прием на тадалафил 20 mg и 40 mg с дозиране веднъж дневно, стационарното състояние на плазмените концентрации се постига за 5 дни и експозицията е приблизително 1.5 пъти на това след прием на еднократна доза.

#### Популационна фармакокинетика

Фармакокинетиката, определена от популационния подход, при пациенти с еректилна дисфункция е сходна с фармакокинетиката при здрави субекти без еректилна дисфункция.

При пациенти с белодробна хипертония, които не приемат съвместно босентан, средната експозиция на тадалафил в стабилно състояние след прием на 40 mg е била 26% по-висока в сравнение с тази при здравите доброволци. Не са наблюдавани клинично значими различия в Стах в сравнение със здравите доброволци. Резултатите предполагат по-нисък клирънс на тадалафил при пациенти с белодробна хипертония в сравнение със здрави доброволци.

#### Специални популации

##### *Пациенти в старческа възраст*

Здравите индивиди в старческа възраст (на и над 65-годишна възраст) имат по-нисък перорален клирънс на тадалафил, който води до 25% по-висока експозиция (AUC) в сравнение със здрави субекти на възраст между 19 и 45 години. Този ефект, свързан с възрастта, не е клинично значим и не дава основание за адаптиране на дозата.

##### *Бъбречна недостатъчност*

При клиничните фармакологични проучвания с еднократна доза тадалафил (5 mg – 20 mg) експозицията на тадалафил (AUC) е приблизително удвоена при пациенти с леко (креатининов клирънс 51 до 80ml/min) или умерено (креатининов клирънс 31 до 50ml/min) бъбречно увреждане или пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване на диализа. При пациентите на хемодиализа Стах е 41% по-високо от наблюдаваното при здрави субекти.

Хемодиализата спомага за елиминирането на тадалафил в незначителна степен.

Поради повишената експозиция на тадалафил (AUC), ограничения клиничен опит и невъзможността за повлияване на клирънса чрез диализа, тадалафил не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно заболяване.

##### *Чернодробна недостатъчност*

Експозицията на тадалафил (AUC) при субекти с леко до умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh клас А и В) е сравнима с експозицията при здрави субекти при прием на доза от 10 mg.

Клиничните данни за безопасността на тадалафил при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас С) са ограничени.

Ако тадалафил е предписан, предписващият го лекар трябва да направи внимателна индивидуална оценка на съотношението полза/риск.

Няма налични данни за прием на дози над 10 mg тадалафил при пациенти с чернодробно увреждане.

Няма налични данни за еднократен дневен прием на тадалафил при пациенти с чернодробно увреждане. Ако тадалафил е предписан за прием веднъж дневно, предписващият лекар трябва да направи внимателна индивидуална оценка на съотношението полза/риск.

Пациенти с тежка чернодробна цироза (Child-Pugh клас С) не са проучвани и поради тази причина лечението с тадалафил при тези пациенти не се препоръчва.

##### *Пациенти с диабет*

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



### *Раса*

Фармакокинетичните проучвания включват субекти и пациенти от различни етнически групи и не са установени различия в типичната експозиция на тадалафил. Не се предполага адаптиране на дозата.

### *Пол*

При здрави жени и мъже след еднократно и многократно дозиране с тадалафил не са наблюдавани клинично значими различия в експозицията. Не се предполага адаптиране на дозата.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не разкриват особен риск за хората въз основа на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократен прием, генотоксичност, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност.

Няма доказателства за тератогенност, ембриотоксичност или фетотоксичност при плъхове и мишки, приемали до 1000 mg/ kg/ дневно тадалафил. При проучване на пренаталното и постнаталното развитие, проведено при плъхове дозата, при която не е наблюдаван ефект е била 30 mg/ kg/ дневно. При бременни плъхове AUC за изчисленото свободно лекарство при тази доза е приблизително 18 пъти AUC при хора при доза от 20 mg.

Няма увреждания на фертилитета при мъжки и женски плъхове. При кучета, на които е прилаган тадалафил ежедневно в продължение на 6 до 12 месеца в дози от 25 mg/ kg/ дневно (водещи до поне трикратно по-висока експозиция [в диапазона 3.7-18.6] от наблюдаваната при хора, приели единична доза от 20 mg) и по-високи, е наблюдавана регресия на епитела на семенните каналчета, което е довело до понижаване на сперматогенезата при някои кучета. Вижте също точка 5.1.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### **Сърцевина на таблетката:**

- Лактоза монохидрат,
- Хидроксипропилцелулоза,
- Кроскармелоза натрий,
- Натриев лаурилсулфат,
- Микрокристална целулоза,
- Магнезиев стеарат,

#### **Филмово покритие:**

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

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

30 месеца

### **6.4 Специални условия на съхранение**



Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Таблетките от 20 mg са опаковани в PVC/PE/PVDC-Al или oPa-Al-PVC/ Al блистери, поставени в картонени кутии по 2, 4, 8, 10, 12, 28 и 56 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Medochemie Ltd, 1-10 Constantinoupoleos street, 3011 Limassol, Кипър

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Рег. №: 20150078

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

Дата на първо разрешаване: 12 март 2015 г.

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

02/2021

