

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20210013
Разрешение №	B 6 / M M / M P - 60681
Срок на действие №	18-10-2022

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ТадиЛЕКС 5 mg филмирани таблетки
TadiLEX 5 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg тадалафил (tadalafil).
Помощно вещество с известно действие:
Всяка филмирана таблетка съдържа 123,125 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

ТадиЛЕКС 5 mg филмирани таблетки са бледо оранжеви, двойноизпъкнали филмирани таблетки с форма на капка, с релефно изображение "5" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на еректилна дисфункция при възрастни мъже.

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

Лечение на признаци и симптоми на доброкачествена хиперплазия на простатата при възрастни мъже.

ТадиЛЕКС не е показан за употреба от жени.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Еректилна дисфункция при възрастни мъже

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

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

Целесъобразността на продължителната ежедневна употреба трябва периодично да се преоценява.

В случаите, в които ежедневен прием не е обоснован, препоръчаната еднократна доза е 10 mg, приета 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 20 mg. Тази доза може да бъде приета поне 30 минути преди сексуална активност.



Максималната честота на прием е веднъж дневно.

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

Доброкачествена хиперплазия на простатата при възрастни мъже

Препоръчителната доза е 5 mg, приемана приблизително по едно и също време всеки ден със или без храна. За възрастни мъже, които се лекуват както за доброкачествена хиперплазия на простатата, така и за еректилна дисфункция, препоръчителната доза също е 5 mg, приемана приблизително по едно и също време всеки ден. При пациентите, които не са в състояние да понасят тадалафил 5 mg за лечение на доброкачествена хиперплазия на простатата, трябва да се вземе предвид 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 мъже в старческа възраст не се изисква адаптиране на дозата.

Мъже с бъбречно увреждане

Не се налага намаляване 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 нужда.

При пациенти с тежко бъбречно увреждане дозирането един път дневно на тадалафил 2,5 mg или 5 mg, както за лечение на еректилна дисфункция така и за доброкачествена хиперплазия на простатата не се препоръчва (вж. точка 4.4 и точка 5.2).

Мъже с чернодробно увреждане

За лечение на еректилна дисфункция, с употреба на ТадиЛЕКС при нужда, препоръчителната доза ТадиЛЕКС е 10 mg, приета преди очаквана сексуална активност със или без храна. Има ограничени клинични данни за безопасността на ТадиЛЕКС при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (Child-Pugh клас C); ако се предписва, то предписващият го лекар трябва да направи внимателна индивидуална преценка на съотношението полза/риск. Няма налични данни относно приложението на дози по-високи от 10 mg тадалафил на пациенти с чернодробно увреждане.

Дозирането на ТадиЛЕКС един път дневно както за лечение на еректилна дисфункция, така и на доброкачествена хиперплазия на простатата не е оценявано при пациенти с чернодробна недостатъчност, следователно, ако се предписва, то предписващият го лекар трябва да направи внимателна индивидуална преценка на отношението полза/риск (вж. точка 4.4 и точка 5.2).

Мъже с диабет

При мъже с диабет не се изисква промяна в дозата.

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на ТадиЛЕКС в педиатричната популация относно лечението на еректилна дисфункция.

Начин на приложение

ТадиЛЕКС 5 mg са филмирани таблетки 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 комбинираните ефекти на нитратите и тадалафил върху връзката азотен оксид/цГМФ. Поради това, приложението на ТадиЛЕКС при пациенти, които използват някакви форми на органични нитрати, е противопоказано (вж. точка 4.5).

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

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

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

ТадиЛЕКС е противопоказан при пациенти със загуба на зрението на едното око, в резултат на неартериална антериорна исхемична очна невропатия (non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION), независимо от това, 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 ТадиЛЕКС

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

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 оцени наличието на сърдечно-съдови заболявания (вж. точка 4.3).



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

Сърдечно-съдови фактори

По време на постмаркетингови наблюдения и/или клинични проучвания са докладвани 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 ТадиЛЕКС, със сексуалната активност или с комбинацията на тези или други фактори.

При пациенти със съпътстващо лечение с антихипертензивни лекарствени продукти, тадалафил може да индуцира понижаване на кръвното налягане. Когато се започва ежедневно лечение с тадалафил, трябва да се обмисли клиничната възможност за адаптиране на дозата на антихипертензивното лечение.

При пациенти, които приемат алфа1 блокери, едновременното приложение на ТадиЛЕКС 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 и случаи на NAION (неартериална anteriорна исхемична очна невропатия), свързани с приема на ТадиЛЕКС и други PDE5-инхибитори. Анализи на данни от неинтервенционални проучвания предполагат повишен риск от остра NAION (неартериална anteriорна исхемична очна невропатия) при мъже с еректилна дисфункция след експозиция на тадалафил или други ФДЕ5 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 ТадиЛЕКС и да се консултира незабавно с лекар (вж. точка 4.3).

Намален слух или внезапна загуба на слуха

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

Бъбречно и чернодробно увреждане

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност дозирането на ТадиЛЕКС еднократно дневно не се препоръчва, поради повишената експозиция (AUC), ограничения клиничен опит и липсата на възможност за повлияване на клирънса посредством диализа.

Има ограничени клинични данни за безопасността на ТадиЛЕКС, приложен като единична 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 ТадиЛЕКС се назначава, трябва да се направи внимателна индивидуална преценка на отношението полза/риск от предписващия го лекар.



Приапизъм и анатомична деформация на пениса

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

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

Употреба с СYP3A4 инхибитори

Изисква се повишено внимание, ако се предписва ТадиЛЕКС на пациенти, които използват мощни СYP3A4 инхибитори (ритонавир, саквинавир, кетоконазол, итраконазол и еритромицин), тъй като при комбинирането на тези лекарствени продукти се забелязва повишаване на експозицията на тадалафил (AUC) (вж. точка 4.5).

ТадиЛЕКС и други лечения за еректилна дисфункция

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

Лактоза

ТадиЛЕКС съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозно-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Ефекти на други вещества върху тадалафил

Инхибитори на цитохром P450

Тадалафил се метаболизира главно чрез СYP3A4. Селективният инхибитор на СYP3A4, кетоконазол (200 mg дневно), увеличава 2 пъти експозицията (AUC) на тадалафил (10 mg) и Cmax с 15% спрямо стойностите на AUC и Cmax при самостоятелно приложен тадалафил.

Кетоконазол (400 mg дневно), увеличава 4 пъти експозицията (AUC) на тадалафил (20 mg) и Cmax с 22%. Ритонавир, протеазен инхибитор (200 mg, 2 пъти дневно), който е инхибитор на СYP3A4, СYP2C9, СYP2C19 и СYP2D6, увеличава експозицията (AUC) на тадалафил (20 mg) 2-пъти без да променя Cmax. Въпреки че не са проучвани специфични взаимодействия, едновременната употреба с други протеазни инхибитори, като саквинавир, и други СYP3A4 инхибитори, като еритромицин, кларитромицин, итраконазол и сок от грейпфрут, изисква внимание, тъй като може да се очаква, те да увеличат плазмените концентрации на тадалафил (вж точка 4.4). Следователно, честотата на нежеланите лекарствени реакции, посочени в точка 4.8 може да бъде увеличена.



Транспортни белтъци

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

Индуктори на цитохром P450

Индукторът 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 намаление на ефикасността е неизвестна. 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

В клинични проучвания, тадалафил (5, 10 и 20 mg) е показал, че потенцира хипотензивните ефекти на нитратите. Поради това, приложението на ТадиЛЕКС при пациенти, приемащи някоя форма на органичен нитрат е противопоказано (вж. точка 4.3). Въз основата на резултати от клинично проучване, в което 150 пациенти са получавали дневни дози от 20 mg тадалафил за 7 дни и 0,4 mg нитроглицерин сублингвално в различно време, това взаимодействие е наблюдавано за повече от 24 часа и не е наблюдавано след изтичане на 48 часа от последната доза тадалафил. Така, при пациент, на който е предписана някаква доза тадалафил (2,5 mg-20 mg), и за който приложението на нитрати се смята за необходимо по медицински показания в критични ситуации, трябва да има поне 48 часа от приема на последната доза ТадиЛЕКС, преди приложението на нитратите. При такива условия, нитратите трябва да се прилагат само 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 (дневна доза от 5 mg и 20 mg като еднократна доза) засилва антихипертензивния ефект на този алфа-блоккер 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).

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

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



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

Риоцигуат

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

Инхибитори на 5-алфа редуктазата

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

CYP1A2 - субстрати (напр., теофилин)

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

Етинилестрадиол и тербуталин

Тадалафил е показал, че предизвиква увеличение на бионаличността на етинилестрадиол след перорално приложение; подобно увеличение може да бъде очаквано при пероралното приложение на тербуталин, въпреки че клиничните последици от това са неопределени.

Алкохол

Концентрациите на алкохол (средна максимална концентрация в кръвта 0,08%) не се повлияват от съвместната употреба с тадалафил (10 mg или 20 mg). В допълнение, 3 часа след едновременното приложение с алкохол не са наблюдавани промени в концентрациите на тадалафил. Алкохолът е приложен по начин, увеличаващ максимално скоростта на абсорбция на алкохол (сутрин на гладно, без да се приема храна до 2 часа след приема на алкохол) Тадалафил (20 mg) не увеличава средното намаляване на кръвното налягане, предизвикано от алкохола (0,7 g/kg или около 180 ml 40% алкохол [водка] при 80-килограмов мъж), но при някои хора може да се наблюдава постурален световъртеж или ортостатична хипотония. Когато тадалафил се прилага с по-малки дози алкохол (0,6 g/kg), хипотензия не се наблюдава, а световъртежът се наблюдава с честота, подобна на тази при



самостоятелното приложение на алкохол. Ефектът на алкохола върху когнитивната функция не се засилват от тадалафил (10 mg).

Цитохром P450 метаболизира лекарствени продукти

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

CYP2C9 - субстрати (напр., R-варфарин)

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

Аспирин

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

Противодиабетни лекарствени продукти

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

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

ТадиЛЕКС не е показан за употреба от жени.

Бременност

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

Кърмене

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

Фертилитет

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

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8. Нежелани лекарствени реакции



Резюме на профила на безопасност

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

Резюме на нежеланите реакции в табличен вид

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

Нежелани лекарствени реакции

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

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



		Тинитус	Внезапна загуба на слуха	
<i>Сърдечни нарушения¹</i>				
		Тахикардия, Палпитации	Миокарден инфаркт, Нестабилна стенокардия ² , Камерна аритмия ²	
<i>Съдови нарушения</i>				
	Зачервяване	Хипотония ³ , Хипертония		
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>				
	Назална конгестия	Диспнея Епистаксис		
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>				
	Диспепсия	Коремна болка, Повръщане, Гадене, Гастро- езофагеал ен рефлукс		
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>				
		Обрив	Уртикария, Синдром на Stevens-Johnson ² , Екسفолитивен 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 получават антихипертензивни лекарствени продукти.

Описание на избрани нежелани реакции

Незначително по-голяма честота на отклонения в ЕКГ, преди всичко синусова брадикардия са докладвани при пациенти, лекувани с тадалафил един път дневно в сравнение с плацебо.



Повечето от тези отклонения в ЕКГ не са свързани с нежеланите лекарствени реакции.

Други специални популации

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

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 директно на Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ):

ул. „Дамян Груев“ № 8
1303София,
тел.: +359 2 8903 417
ел. поща: bda@bda.bg
уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Симптоми

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: урологични средства, лекарствени продукти, прилагани при еректилна дисфункция.
АТС код: G04BE08

Механизъм на действие

Тадалафил е селективен, обратим инхибитор на цикличния гуанозин монофосфат (цГМФ) - специфична фосфодиестераза тип 5 (PDE5). Когато сексуалното стимулиране предизвика локално освобождаване на азотен оксид, инхибирането на PDE5 от тадалафил предизвиква повишени нива на цГМФ в кавернозните тела. Това води до релаксация на гладката мускулатура и приток на кръв в тъканите на пениса, водещо да ерекция. Тадалафил е неефективен в лечението на еректилна дисфункция при липса на сексуална стимулация.



Ефектът на инхибирането на PDE5 върху концентрацията на цГМФ в корпус кавернозум се наблюдава също и в гладките мускули на простатата, пикочния мехур и кръвоснабдяващите ги съдове. В резултат на релаксация на съдовете се повишава перфузията с кръв, което може да бъде механизмът, чрез който се намаляват симптомите на доброкачествена хиперплазия на простатата. Тези съдови ефекти може да се допълват от инхибирането на активността на аферентния нерв на пикочния мехур и релаксацията на гладките мускули на простатата и на пикочния мехур.

Фармакодинамични ефекти

Проучванията *in vitro* са показали, че тадалафил е селективен инхибитор на PDE5. PDE5 е ензим, който се открива в гладката мускулатура на кавернозното тяло, съдовата и висцерална гладка мускулатура, скелетните мускули, тромбоцитите, бъбреците, белия дроб, и малкия мозък. Действието на тадалафил е по-силно върху PDE5, отколкото върху други фосфодиестерази. Тадалафил е над 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 над 10 000 пъти по-мошен по отношение на PDE5, отколкото по отношение на PDE3 - ензим, намиращ се в сърцето и кръвоносните съдове. Тази селективност към PDE5, сравнена със селективността към PDE3 е важна, защото PDE3 е ензим, участващ в механизма на сърдечните съкращения. В допълнение, тадалафил е приблизително 700-пъти по-мошен по отношение на PDE5, отколкото спрямо PDE6 - ензим който се намира в ретината и е отговорен за фототрансдукцията. Тадалафил е също над 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 незначима разлика в сравнение с плацебо в систолното и диастолното кръвно налягане в легнало положение (средно максимално намаление от 1,6/0,8 mm Hg, съответно), в систолното и диастолното кръвно налягане в изправено положение (средно максимално намаление от 0,2/4,6 mm Hg, съответно) и няма значима промяна в сърдечната честота.

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

Проведени са три проучвания при мъже за оценка на потенциалния ефект върху сперматогенезата на тадалафил 10 mg (едно 6-месечно проучване) и 20 mg (едно 6-месечно и едно 9-месечно проучване), прилаган ежедневно. В две от тези проучвания е наблюдавано понижаване 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.

Еректилна дисфункция

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



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

За оценка на приема на тадалафил веднъж дневно в дози 2,5, 5 и 10 mg, първоначално са проведени 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 сексуален контакт 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 била 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 се повлияли от предишно лечение с инхибитори на PDE5 в режим при нужда. В последвало проучване, 217 пациенти, нелекувани с инхибитори на PDE5, са рандомизирани да получават тадалафил 5 mg един път дневно спрямо плацебо. Средният процент на успешните опити за полово сношение 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 1 500 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 международната скала за оценка на простатните симптоми (international prostate symptom score) се наблюдава още на 1-та седмица. В едно от проучванията, което включва също тамсулозин 0,4 mg, като активен компаратор, подобрението в общият скор по международната скала за оценка на простатните симптоми (international prostate symptom score) с тадалафил 5 mg, тамсулозин и плацебо, съответно е -6,3, -5,7 и -4,2.

Едно от тези проучвания оценява подобрението на еректилната дисфункция и признаците и симптомите на доброкачествена хиперплазия на простатата при пациенти и с двете заболявания. Подобрението на еректилната функция по международния индекс за оценка на еректилната функция (erectile function domain of the international index) и на общия скор по международната скала за оценка на простатните симптоми в това проучване е 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 полови сношения за индивид е 71,9% с тадалафил 5 mg в сравнение с 48,3% с плацебо.

Поддържането на ефекта е оценен в отворено продължение на едно от проучванията, което показва, че подобрението на 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

При педиатрични пациенти с мускулна дистрофия тип Дюшен (МДЦ), е проведено едно проучване, в което не са наблюдавани данни за ефикасност. При 331 момчета на възраст 7-14 години с МДЦ, на които се прилага едновременно лечение с кортикостероиди, е двойно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, паралелно проучване с 3 рамена на тадалафил. Прочувването включва 48-седмичен двойносляп период, в който пациентите са рандомизирани да



получават тадалафил 0,3 mg/kg, тадалафил 0,6 mg/kg или плацебо всеки ден. Тадалафил не показва ефикасност по отношение забавяне на влошаването на способността за самостоятелно ходене, измерено с помощта на първичната крайна точка - 6-минутен тест за ходене (6 minute walk distance, 6MWD): средна промяна на най-малките квадрати (least squares, LS) в теста 6MWD на 48-та седмица е -51,0 метра (m) в групата, получаваща плацебо, в сравнение с -64,7 m в групата, получаваща тадалафил 0,3 mg/kg ($p = 0,307$), и -59,1 m в групата, получаваща тадалафил 0,6 mg/kg ($p = 0,538$). Освен това, липсват данни за ефикасност от всички вторични анализи, извършени в това проучване. Общите резултати за безопасност от това проучване като цяло са в съответствие с известния профил на безопасност на тадалафил и с нежеланите събития (НС), очаквани в педиатричната популация с МДД, получаваща кортикостероиди.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията 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, така че ТадиЛЕКС може да се приема независимо от храненето. Времето на прием на дозата (сутрин спрямо вечер) няма клинично значими ефекти върху скоростта и степента на абсорбция.

Разпределение

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

Биотрансформация

Тадалафил се метаболизира предимно посредством цитохром P450 (CYP) 3A4 изоформата. Основният циркулиращ метаболит е метилкатехол глюкоронид. Този метаболит е поне 13 000 пъти по-слабо активен от тадалафил по отношение на PDE5. Следователно, не се очаква да е клинично активен при наблюдаваните концентрации на метаболита.

Елиминиране

Средният перорален клирънс на тадалафил е 2,5 l/час, а средният полуживот е 17,5 часа при здрави индивиди.

Тадалафил се екскретира предимно като неактивни метаболити, основно с фекалиите (приблизително 61% от дозата) и в по-малка степен с урината (приблизително 36% от дозата).

Линейност/нелинейност

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

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



Специални популации

Старческа възраст

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

Бъбречна недостатъчност

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

Чернодробна недостатъчност

Експозицията на тадалафил (AUC) при индивиди с лека до умерена чернодробна недостатъчност (Child-Pugh клас А и В) 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 С). Не са налични данни за приложение на дози тадалафил един път дневно при пациенти с чернодробна недостатъчност. Ако ТадиЛЕКС се предписва един път дневно, то трябва да направи внимателна индивидуална преценка на отношението полза/риск от предписващия го лекар.

Пациенти с диабет

Експозицията на тадалафил (AUC) при пациенти с диабет е била приблизително 19% по-ниска, отколкото стойностите на AUC за 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 за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност.

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества



Съдържание на таблетката:

Лактоза монохидрат,
L-хидроксипропилцелулоза - LH 11,
L-хидроксипропилцелулоза – EF,
Кроскармелоза натрий,
Натриев лаурилсулфат,
Микрокристалинна целулоза PH 102,
Магнезиев стеарат.

Филмово покритие Опадрай II TAN 85G27001 съдържащо:

Лецитин,
Жълт железен оксид,
Титанов диоксид,
Червен железен оксид,
Поливинилов алкохол, частично хидролизиран
Талк,
Черен железен оксид,
Полиетилен гликол.

6.2. Несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C в оригиналната опаковка.
Да се съхранява на място недостъпно за деца.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Прозрачни PVC/PE/PVDC блистери покрити с алуминиево фолио.

Един блистер съдържа 14 броя филмирани таблетки.

Размер на опаковката:

14 броя филмирани таблетки (1 опаковка/ 1 блистер).
28 броя филмирани таблетки (1 опаковка/ 2 блистера).

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

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



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

НОБЕЛ ФАРМА ЕООД
ул. „Околовръстен път“ № 36
София 1415, България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен № 20210013

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

Дата на първо разрешаване: 19.01.2021

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09/2022

