

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

2016 2232  
3929 31-08-2017

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Виксантус 20 mg филмирани таблетки  
Vixantus 20 mg film-coated tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощно вещество с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 250 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Филмираните таблетки от 20 mg са: светложълти, овални филмирани таблетки, гравирани с "20" от едната страна и гладки от другата страна. Таблетката е с диаметър 12 mm x 7,4 mm и дебелина 4,6 – 5,2 mm.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на еректилна дисфункция при възрастни мъже.

За да бъде ефективен тадалафил, се изисква сексуална стимулация.

Виксантус не е показан за употреба от жени

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

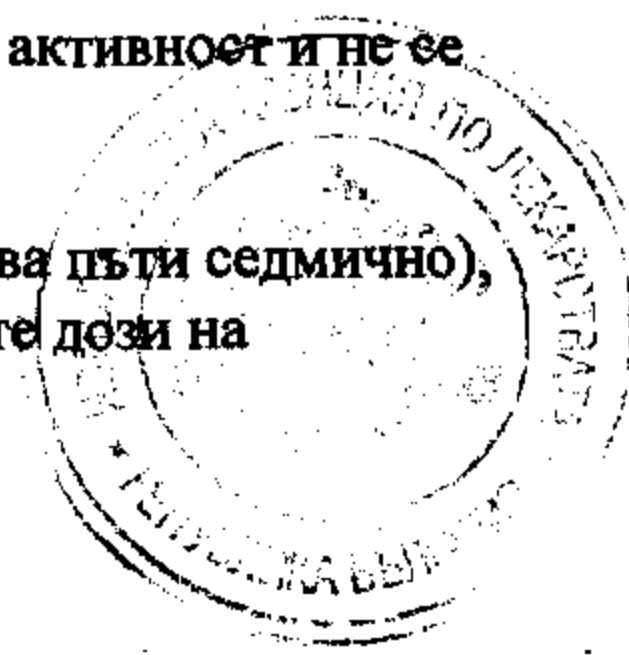
*Еректилна дисфункция при възрастни мъже*

По принцип препоръчителната доза е 10 mg, която се приема преди очакваната сексуална активност, със или без храна. При тези пациенти, при които 10 mg тадалафил не води до задоволителен ефект, може да се опита с доза от 20 mg. Таблетката може да се приема поне 30 минути преди сексуална активност.

Максималната честота на приложение е веднъж дневно.

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

При пациенти, които предвиждат честа употреба на Виксантус (напр. поне два пъти седмично), може да бъде подходяща схема на приложение веднъж дневно на най-ниските дози на Виксантус, въз основа на избора на пациента и преценката на лекаря.



При тези пациенти препоръчителната доза е 5 mg, която се приема веднъж дневно приблизително в едно и също време на деня. Въз основа на индивидуалната поносимост дозата може да бъде понижена до 2,5 mg веднъж дневно.

Целесъобразността на продължителната ежедневна употреба трябва периодично да се преоценява.

### Специални популации

#### *Мъже в старческа възраст*

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

#### *Мъже с бъбречно увреждане*

При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане не се изисква адаптиране на дозата. За пациенти с тежко бъбречно увреждане максималната препоръчителна доза е 10 mg. При пациенти с тежко бъбречно увреждане не се препоръчва ежедневно приложение на тадалафил (вж. точка 4.4 и точка 5.2).

#### *Мъже с чернодробно увреждане*

Препоръчителната доза Виксантус е 10 mg, която се приема преди очаквана сексуална активност, със или без храна. Клиничните данни за безопасността от употребата на тадалафил при пациенти с тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C) са недостатъчни; ако се предписва, трябва да се извърши внимателна индивидуална преценка на съотношението полза/риск от предписващия лекар. Няма налични данни относно приложението на тадалафил в дози, по-високи от 10 mg при пациенти с чернодробно увреждане. При пациенти с чернодробно увреждане не е оценявано ежедневно приложение; ето защо, ако се предписва, трябва да се извърши внимателна индивидуална преценка на съотношението полза/риск от предписващия лекар (вж. точки 4.4 и точка 5.2).

#### *Мъже с диабет*

При пациенти с диабет не се изисква адаптиране на дозата.

#### *Педиатрична популация:*

Употребата на Виксантус в педиатричната популация относно лечението на еректилна дисфункция не е релевантна.

### Начин на приложение

Перорално приложение

## **4.3 Противопоказания**

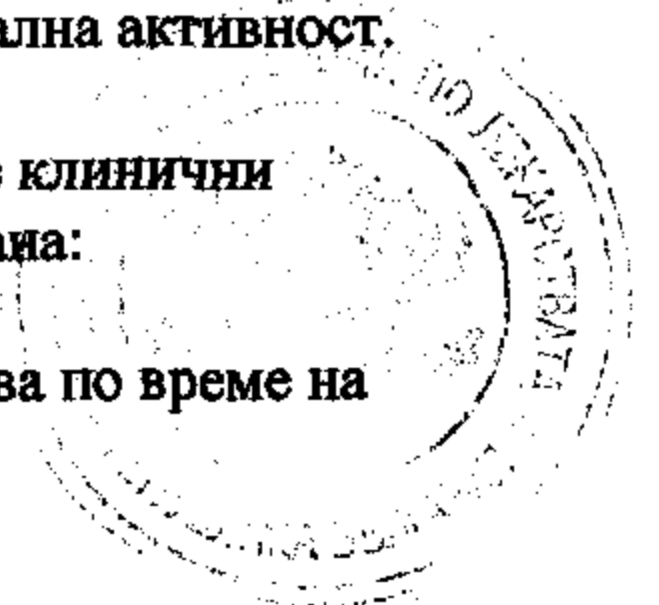
Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

В клинични проучвания е установено, че тадалафил засилва хипотензивните ефекти на нитратите. Счита се, че това е резултат от комбинираните ефекти на нитратите и тадалафил върху пътя азотен оксид/цГМФ. Ето защо, приложението на Виксантус при пациенти, които използват някакви форми на органични нитрати е противопоказано (вж. точка 4.5).

Виксантус не трябва да се употребява при мъже със сърдечни заболявания, при които сексуалната активност не е препоръчителна. При пациенти с наличие на сърдечно-съдово заболяване лекарите трябва да обмислят възможния сърдечен риск от сексуална активност.

Следните групи пациенти със сърдечно-съдово заболяване не са включени в клинични проучвания, поради което употребата на тадалафил при тях е противопоказана:

- пациенти с миокарден инфаркт през последните 90 дни,
- пациенти с нестабилна стенокардия или стенокардия, която се проявява 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 (< 90/50 mm Hg), или неконтролирана хипертония,
- пациенти с инсулт през последните 6 месеца.

Виксантус е противопоказан при пациенти със загуба на зрението на едното око, вследствие на неартериитна предна исхемична оптична невропатия (NAION), независимо от това, дали този епизод е свързан или не с предишна експозиция 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 евентуално да предизвика симптоматична хипотония (вж. точка 4.5).

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

##### Преди лечение с Виксантус

Преди да се предприеме фармакологично лечение, трябва да се снесе медицинска анамнеза и да се проведе физикален преглед, за да се диагностицира еректилна дисфункция и да се определят възможните причини.

Преди да се започне каквото и да е лечение на еректилна дисфункция, лекарите трябва да преценят сърдечно-съдовия статус на пациентите си, тъй като съществува известна степен на сърдечен риск, свързан със сексуалната активност. Тадалафил притежава вазодилативни свойства, което води до леко и преходно понижаване на артериалното налягане (вж. точка 5.1) и по такъв начин потенцира хипотензивния ефект на нитратите (вж. точка 4.3).

Оценката на еректилната дисфункция трябва да включва определянето на възможните подлежащи причини и определянето на подходящо лечение след правилна медицинска оценка. Не е известно, дали Виксантус е ефективен при пациенти, претърпели операции в областта на таза или радикална, несъхраняваща нерва простатектомия.

##### Сърдечно-съдови фактори

По време на постмаркетинговия период и/или в клинични проучвания са докладвани сериозни сърдечно-съдови инциденти, като миокарден инфаркт, внезапна сърдечна смърт, нестабилна ангина пекторис, камерна аритмия, инсулт, преходни исхемични атаки, гръдна болка, палпитации и тахикардия. Повечето от пациентите, при които са докладвани тези събития, са имали предшествващи сърдечно-съдови рискови фактори. Въпреки това, не е възможно категорично да се определи, дали тези инциденти са свързани пряко с тези рискови фактори, с Виксантус, със сексуалната активност или с комбинация от тези или други фактори.

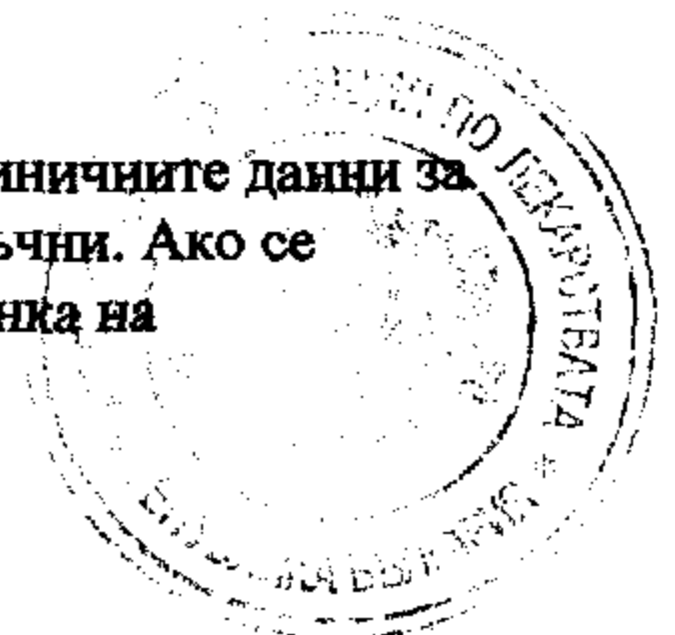
При пациенти, които приемат алфа<sub>1</sub> блокери, съгътстващото приложение на тадалафил може да доведе до симптоматична хипотония при някои от тях (вж. точка 4.5). Комбинирането на тадалафил и доксазозин не се препоръчва.

##### Зрение

Съобщавани са зрителни нарушения и случаи на NAION, свързани с приема на тадалафил и други инхибитори на PDE5. Пациентът трябва да бъде посъветван в случай на внезапно зрително нарушение да спре приема на Виксантус и да се консултира незабавно с лекар (вж. точка 4.3).

##### Чернодробно увреждане

При пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (Child-Pugh клас C) клиничните данни за безопасността от приложението на еднократна доза тадалафил са недостатъчни. Ако се предписва Виксантус, трябва да се извърши внимателна индивидуална оценка на съотношението полза/риск от предписващия лекар.



#### Приапизъм и анатомична деформация на пениса

Пациентите, които са имали ерекция, продължила 4 часа или повече, трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавно лекарска помощ. Ако приапизмът не се лекува незабавно, би могло да се стигне до увреждане на тъканите на пениса и постоянна загуба на потентност.

Виксантус трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анатомична деформация на пениса (като напр. ангулация, кавернозна фиброза или болест на Peyronie) или при пациенти, които имат заболявания, които могат да ги предразположат към приапизъм (като сърповидно-клетъчна анемия, мултиплен миелом или левкемия).

#### Употреба с инхибитори на CYP3A4

Изисква се повишено внимание, когато Виксантус се предписва на пациенти, които използват мощни инхибитори на CYP3A4 (ритонавир, саквинавир, кетоконазол, итраконазол и еритромицин), тъй като е наблюдавана повишена експозиция на тадалафил (AUC), ако тези лекарствени продукти се комбинират (вж. точка 4.5).

#### Виксантус и други лечения за еректилна дисфункция

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

#### Лактоза

Виксантус съдържа лактоза. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Ларр 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. Като се има предвид, че в такива проучвания за взаимодействия е прилаган само тадалафил в дози от 10 mg, клинично значими взаимодействия при по-високи дози не могат да бъдат напълно изключени.

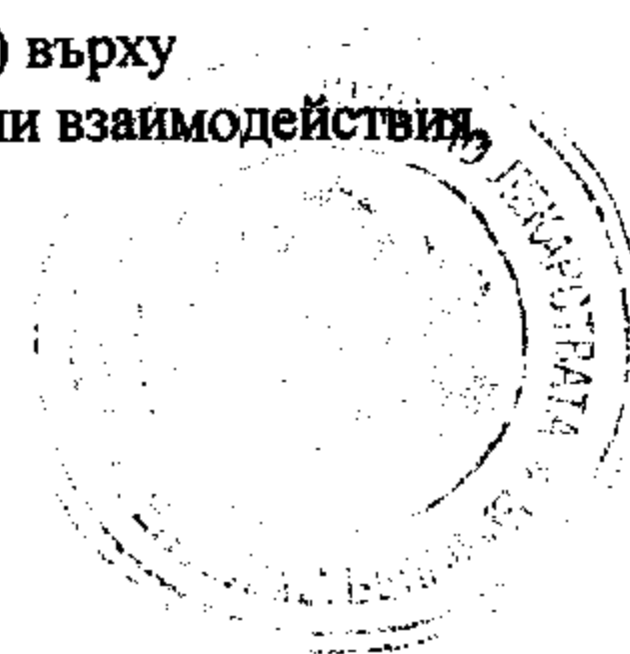
#### Ефекти на други вещества върху тадалафил

##### *Инхибитори на цитохром P450*

Тадалафил се метаболизира главно чрез CYP3A4. Кетоконазол (200 mg дневно), който е селективен инхибитор на CYP3A4, увеличава 2 пъти експозицията (AUC) на тадалафил (10 mg) и C<sub>max</sub> с 15%, спрямо стойностите на AUC и C<sub>max</sub> при самостоятелно приложение на тадалафил. Кетоконазол (400 mg дневно) увеличава 4 пъти експозицията (AUC) на тадалафил (20 mg) и C<sub>max</sub> с 22%. Ритонавир, протеазен инхибитор (200 mg, 2 пъти дневно), който е инхибитор на CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6, увеличава 2 пъти експозицията (AUC) на тадалафил (20 mg), без да променя C<sub>max</sub>. Въпреки, че конкретни взаимодействия не са изследвани, други протеазни инхибитори, като саквинавир и други CYP3A4 инхибитори, като еритромицин, кларитромицин, итраконазол и сок от грейпфрут трябва да се прилагат заедно с повишено внимание, тъй като те биха могли да повишат плазмените концентрации на тадалафил (вж. точка 4.4). Следователно, честотата на нежеланите лекарствени реакции, посочени в точка 4.8 може да бъде увеличена.

##### *Транспортни протеини*

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



### *Индуктори на цитохром P450*

Рифампицин, който е индуктор на CYP3A4 намалява AUC на тадалафил до 88%, спрямо стойностите на AUC при самостоятелно приложение на тадалафил (10 mg). Може да се очаква, че тази намалена експозиция ще намали ефикасността на тадалафил; степента на намалената ефикасност 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 е установено, че тадалафил (5, 10 и 20 mg) потенцира хипотензивните ефекти на нитратите. Поради това, приложението на Виксантус при пациенти, приемащи някоя форма на органичен нитрат е противопоказано (вж. точка 4.3). Въз основа на резултати от клинично проучване, в което 150 пациенти са получавали дневни дози от 20 mg тадалафил за 7 дни и 0,4 mg нитроглицерин сублингвално в различно време, това взаимодействие е наблюдавано за повече от 24 часа и не е наблюдавано след изтичане на 48 часа от последната доза тадалафил. Следователно се счита, че при пациент, на който е предписана някаква доза Виксантус (2,5 mg-20 mg), когато приложението на нитрати се смята за необходимо по медицински показания в животоспасяващи ситуации, трябва да са изминали поне 48 часа от приема на последната доза Виксантус, преди да се приложат нитрати. При такива обстоятелства, нитратите трябва да се прилагат само под строг медицински контрол и при подходящо наблюдение на хемодинамиката.

#### *Антихипертензивни лекарствени средства (включително калциеви антагонисти)*

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

При проучвания за взаимодействията, извършени при ограничен брой здрави доброволци, тези ефекти не са съобщени при алфузозин или тамсулозин. Все пак, необходимо е 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 да се адаптира с времето.

При клинични фармакологични проучвания е изследван потенциалът на тадалафил да засилва хипотензивните ефекти на антихипертензивните лекарствени продукти. Проучвани са основните класове антихипертензивни лекарствени продукти, включително калциеви антагонисти (амлодипин), инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (ACE) (еналаприл), бета-адренорецепторни блокери (метопролол), тиазидни диуретици (бендрофлуазид), и ангиотензин II рецепторни антагонисти (различни видове и дози, самостоятелно или в комбинация с тиазиди, калциеви антагонисти, бета-блокери и/или алфа-блокери). Тадалафил (10 mg, с изключение на проучванията с ангиотензин II рецепторните антагонисти и амлодипин, където е прилаган в доза от 20 mg) не осъществява клинично значимо взаимодействие с нито един от тези класове. В друго клинично фармакологично проучване тадалафил (20 mg) е изпитван в комбинация с до 4 класа антихипертензивни продукти. При пациентите, приемали няколко антихипертензивни продукта, амбулаторните промени в артериалното налягане изглежда са свързани със степента на контрол на артериалното налягане. В тази връзка, при пациентите от клиничното изпитване, чието артериалното налягане е било добре контролирано, намаляването е било минимално или подобно на това, наблюдавано при здрави хора. При участници в проучването, при които артериалното налягане на пациентите не е било контролирано, спадането е било по-голямо, въпреки че то не е било свързано с хипотензивни симптоми при повечето от пациентите. При пациенти, получаващи съпътстващо лечение с антихипертензивни лекарствени продукти, 20 mg тадалафил може да индуцира намаляване на артериалното налягане, което (с изключение на алфа блокери, вж. по-горе), като цяло е минимално и вероятно няма да е клинично значимо. Анализите на данните от клинични проучвания фаза 3 не са показали разлика в нежеланите

лекарствени събития при пациентите, които приемат тадалафил със или без антихипертензивни лекарствени продукти. Въпреки това на пациентите трябва да се предоставя подходящ клиничен съвет относно възможно спадане на артериалното налягане, когато се лекуват с антихипертензивни лекарствени продукти.

#### *Риоцигуат*

Предклинични проучвания показват адитивен системен антихипертензивен ефект при комбиниране на PDE5 инхибитори 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, в което се сравнява 5 mg тадалафил, прилаган едновременно с 5 mg финастерид, с плацебо плюс 5 mg финастерид за облекчаване на симптомите на доброкачествена хиперплазия на простатата (ДХП), не са установени нови нежелани реакции. Въпреки това, тъй като не е провеждано официално проучване за ефектите, които възникват при лекарствено взаимодействие между тадалафил и 5-алфа редуктазните инхибитори (5-ARIs), се изисква повишено внимание при едновременното приложение на тадалафил с 5-ARIs.

#### *Субстрати на CYP1A2 (напр. теофилин)*

При приложение на 10 mg тадалафил с теофилин (неселективен фосфодиестеразен инхибитор) в клинично фармакологично проучване, не са наблюдавани фармакокинетични взаимодействия. Единственият фармакодинамичен ефект е бил леко (3,5 удара/минута) ускоряване на сърдечната честота. Въпреки че този ефект е незначителен и в това проучване не е от клинично значение, 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 се очаква при пероралното приложение на тербуталин, въпреки че клиничните последици от това са неопределени.

#### *Алкохол*

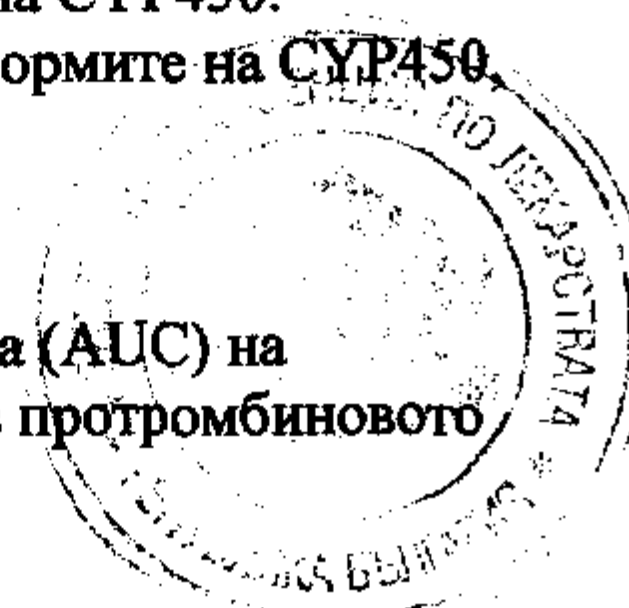
Концентрациите на алкохол (средна максимална концентрация в кръвта 0,08%) не се повлияват от съвместната употреба с тадалафил (10 mg или 20 mg). В допълнение, 3 часа след едновременното приложение с алкохол не са наблюдавани промени в концентрациите на тадалафил. Алкохолът е приложен по начин, който увеличава максимално скоростта му на абсорбция (сутрин на гладно, без да се приема храна 2 часа след приема на алкохол). Тадалафил (20 mg) не засилва 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 са наблюдавани постурален световъртеж или ортостатична хипотония. При приложение на тадалафил с по-ниски дози алкохол (0,6 g/kg) не се наблюдава хипотония, а световъртеж се наблюдава с честота, подобна на тази при самостоятелното приложение на алкохол. Ефектът на алкохола върху когнитивната функция не се засилва от тадалафил (10 mg).

#### *Лекарствени продукти, които се метаболизират от цитохром P450*

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

#### *Субстрати на CYP2C9 (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.



#### Ацетилсалицилова киселина

Тадалафил (10 mg и 20 mg) не потенцира удължаването на 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**

Виксантус не е показан за употреба от жени.

#### 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 (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане употребата на Виксантус 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. Виксантус не трябва да се използва по време на кърмене.

#### Фертилитет

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

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

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

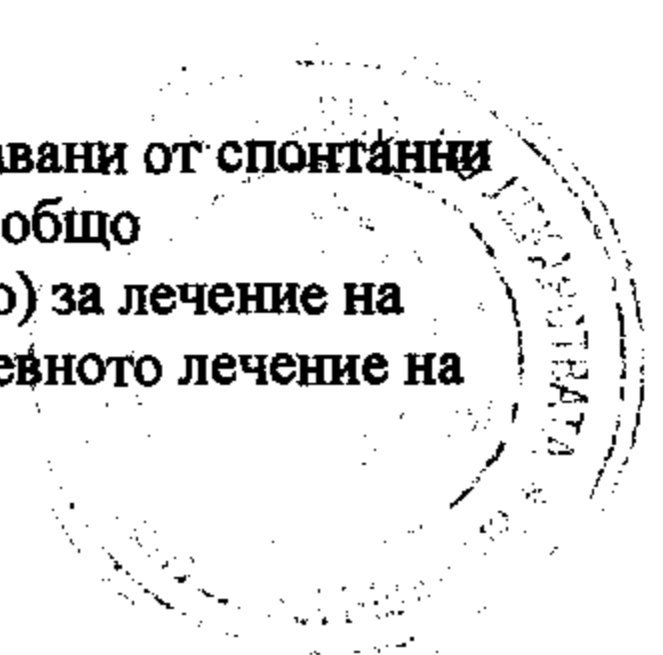
### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции при пациенти, приемащи тадалафил за лечението на еректилна дисфункция или доброкачествена хиперплазия на простатата, са: главоболие, диспепсия, болка в гърба и миалгия, при които честотата се увеличава с повишаване на дозата на тадалафил. Докладваните нежелани лекарствени реакции са преходни и в повечето случаи слабо или умерено изразени. По-голямата част от случаите на главоболие, съобщавани при ежедневна употреба на тадалафил, са наблюдавани през първите 10 до 30 дни от началото 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 при ежедневно приложение, и от ежедневното лечение на доброкачествена хиперплазия.



Класификация по честота: 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
<i>Нарушения на имунната система</i>			
		Реакции на свръхчувствителност	Ангиоедем <sup>2</sup>
<i>Нарушения на нервната система</i>			
	Главоболие	Замаяност	Инсулт <sup>1</sup> (включително хеморагични събития), синкоп, преходни исхемични атаки <sup>1</sup> , мигрена <sup>2</sup> , гърчове, преходна амнезия
<i>Нарушения на очите</i>			
		Замъглено зрение; усещания, описвани като болка в очите	Нарушение на зрителното поле, оток на клепачите, хиперемия на конюнктивата, неартериитна предна исхемична оптична невропатия (NAION) <sup>2</sup> , запушване на съдовете на ретината <sup>2</sup>
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>			
		Тинитус	Внезапна глухота
<i>Сърдечни нарушения<sup>1</sup></i>			
		Тахикардия, палпитации	Миокарден инфаркт, нестабилна стенокардия <sup>2</sup> , камерна аритмия <sup>2</sup>
<i>Съдови нарушения</i>			
	Зачервяване	Хипотония <sup>3</sup> , хипертония	
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>			
	Назална конгестия	Диспнея, епистаксис	
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>			
	Диспепсия	Коремна болка, повръщане, гадене, гастроезофагеален рефлукс	
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>			
		Обрив	Уртикария, синдром на Stevens-Johnson <sup>2</sup> , ексфолиативен дерматит <sup>2</sup> , хиперхидроза (потене) <sup>2</sup>
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите</i>			
	Болка в гърба, миалгия, болки в крайниците		
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>			
		Хематурия	
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>			
		Удължена ерекция	Приапизъм, кръвоизлив в пениса, хематоспермия



<u>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</u>			
		Болка в областта на гърдите <sup>1</sup> , периферен оток, умора	Оток на лицето <sup>2</sup> , внезапна сърдечна смърт <sup>1,2</sup>

- (1) Повечето от пациентите са имали предшестващи сърдечно-съдови рискови фактори (вж. точка 4.4).
- (2) Съобщавани нежелани реакции при постмаркетинговото наблюдение, които не са наблюдавани при плацебо контролирани клинични проучвания
- (3) По-често се съобщава, когато тадалафил се прилага при пациенти, които вече приемат антихипертензивни лекарствени продукти.

#### Описание на избрани нежелани реакции

Малко по-висока честота на отклонения в ЕКГ, преди всичко синусова брадикардия са докладвани при пациенти, лекувани с тадалафил веднъж дневно в сравнение с плацебо. Повечето от тези отклонения в ЕКГ не са свързани с поява на нежелани 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 5 mg тадалафил, 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 чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

### **4.9 Предозиране**

При здрави доброволци са прилагани 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. При предозиране трябва да се предприемат стандартните поддържащи мерки, според изискванията. Хемодиализата незначително спомага за елиминирането на тадалафил.

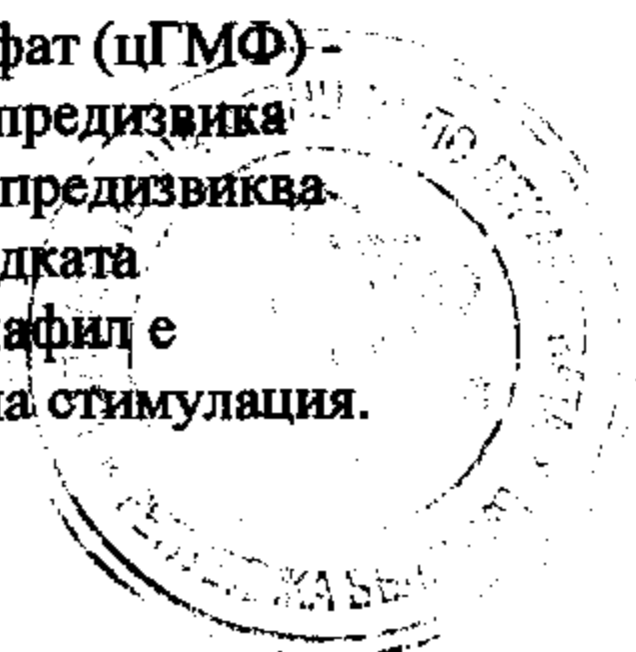
## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Урологични средства, Лекарствени продукти, които се използват 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 кавернозното тяло. Това води до релаксация на гладката мускулатура и приток на кръв в тъканите на пениса, водещо до ерекция. Тадалафил е неефективен за лечението на еректилна дисфункция в отсъствието на сексуална стимулация.



### 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, съдовата и висцерална гладка мускулатура, скелетните мускули, тромбоцитите, бъбреците, белия дроб и малкия мозък. Действието на тадалафил е по-силно върху PDE5, отколкото върху други фосфодиестерази. Тадалафил е > 10 000 пъти по-могъщ за PDE5, отколкото по отношение на PDE1, PDE2 и PDE4 - ензими, които се откриват в сърцето, мозъка, кръвоносните съдове, черния дроб и други органи. Тадалафил е > 10 000 пъти по-могъщ 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-могъщ по отношение на PDE5, отколкото спрямо PDE6 – ензим, който се намира в ретината и е отговорен за фототрансдукцията. Тадалафил е също > 10 000 пъти по-могъщ по отношение на PDE5, отколкото по отношение на PDE7 до PDE10.

### Клинична ефикасност и безопасност

Проведени са три клинични проучвания при 1 054 пациенти в домашни условия, за да се определи продължителността на действие на тадалафил. Тадалафил показва статистически значимо подобрение в еректилната функция и способността да се извърши успешен полов акт до 36 часа след прием, както и в способността на пациентите да получат и поддържат ерекция за успешен полов акт още на 16-та минута след приема на дозата, в сравнение с плацебо.

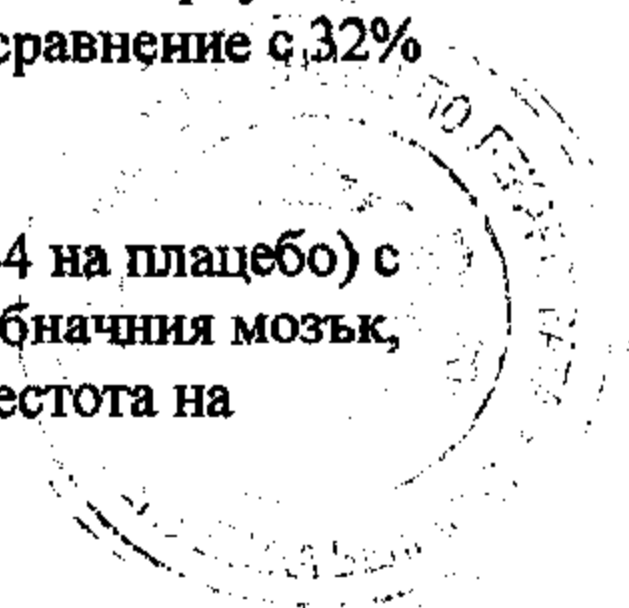
Приложен на здрави лица тадалафил не предизвиква значима разлика в сравнение с плацебо в систолното и диастолното кръвно налягане в легнало положение (средно максимално намаление от 1,6/0,8 mmHg, съответно), в систолното и диастолното кръвно налягане в изправено положение (средно максимално намаление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

При проучване за оценка на ефектите на тадалафил върху зрението не са отчетени нарушения в разпознаването на цветовете (синьо/зелено) при използването на теста Farnsworth-Munsell 100-hue. Тези данни са в съответствие с ниския афинитет на тадалафил към PDE6, в сравнение с афинитета към PDE5. Съобщенията от всички клинични проучвания за промени в цветното зрение са редки (< 0,1%).

Проведени са три проучвания при мъже, за да се оцени потенциалният ефект върху сперматогенезата при ежедневно приложение на 10 mg (едно 6-месечно проучване) и 20 mg (едно 6-месечно и едно 9-месечно проучване) тадалафил. В две от тези проучвания е наблюдавано намаление на броя и концентрацията на сперматозоидите, свързани с лечението с тадалафил, вероятно без клинично значение. Тези ефекти не са свързани с промени в други параметри, като подвижност, морфология и FSH.

Тадалафил в дози от 2 mg до 100 mg е оценен в 16 клинични проучвания, които включват 3 250 пациенти, включително пациенти с еректилна дисфункция от различна тежест (лека, умерена, тежка), етиология, възраст (между 21-86 години) и етническа принадлежност. Повечето пациенти са съобщили за давност на еректилната дисфункция от около поне една година. При първоначалните проучвания за ефикасност върху общата популация 81% от пациентите съобщават, че тадалафил е подобрил ерекциите им, в сравнение с 35% при плацебо. Освен това, пациентите с еректилна дисфункция от всички степени на тежест съобщават за подобрени ерекции, докато са приемали тадалафил (86%, 83%, и 72% съответно за лека, умерена и тежка, сравнено с 45%, 42%, и 19% при плацебо). При първоначалните проучвания за ефикасност 75% от опитите за полов акт с тадалафил са били успешни, в сравнение с 32% при плацебо.

В 12-седмично проучване, проведено при 186 пациенти (142 на тадалафил, 44 на плацебо) с еректилна дисфункция, настъпила вторично вследствие на увреждане на гръбначния мозък, тадалафил значимо подобрява еректилната функция, което води до средна честота на



успешните опити за индивид от 48% при пациентите, лекувани с 10 или 20 mg тадалафил (гъвкава доза при нужда), в сравнение със 17% при плацебо.

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с тадалафил във всички подгрупи на педиатричната популация за лечение на еректилна дисфункция (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

След перорално приложение тадалафил се абсорбира веднага 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 определена.

Скоростта и степента на абсорбция на тадалафил не се повлияват от храна, следователно тадалафил може да се приема със или без храна. Времето на приемане (сутрин спрямо вечер) няма клинично значими ефекти върху скоростта и степента на абсорбция.

### Разпределение

Средният обем на разпределение на тадалафил е приблизително 63 l, което показва че тадалафил се разпределя в тъканите. При терапевтични концентрации, 94% от тадалафил се свързва с плазмените протеини. 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 глюкуронид. Този метаболит е поне 13 000 пъти по-слабо активен от тадалафил по отношение на PDE5. Следователно, не се очаква да бъде 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 под формата на неактивни метаболити, основно чрез фецеса (приблизително 61% от дозата) и в по-малка степен чрез урината (приблизително 36% от дозата).

### Линейност/нелинейност

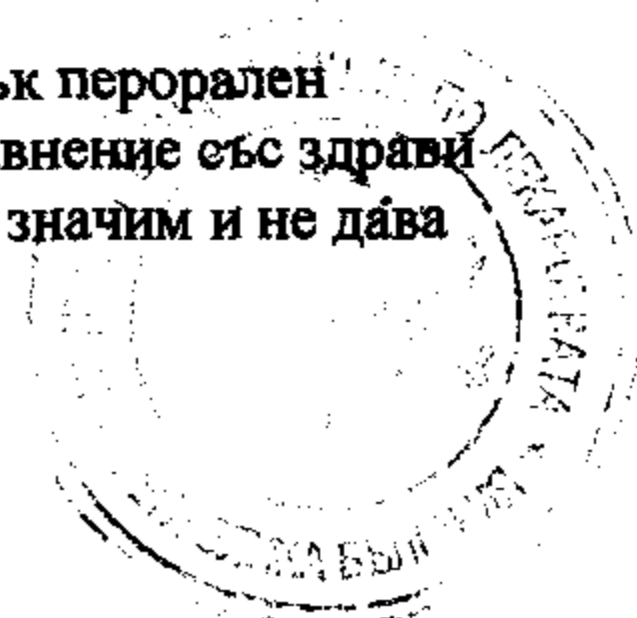
Фармакокинетиката на тадалафил при здрави индивиди е линейна по отношение на времето и дозата. При дози в диапазона от 2,5 до 20 mg експозицията (AUC) се увеличава пропорционално с дозата. Стационарни плазмените концентрации се постигат за 5 дни при прием веднъж дневно.

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 (на 65 или повече години), имат по-нисък перорален клирънс на тадалафил, което води до 25% по-висока експозиция (AUC), в сравнение със здрави индивиди на възраст от 19 до 45 години. Този възрастов ефект не е клинично значим и не дава основание за адаптиране на дозата.



### *Бъбречна недостатъчност*

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

### *Чернодробна недостатъчност*

Експозицията на тадалафил (AUC) при индивиди с леко до умерено чернодробно увреждане (клас А и В по Child-Pugh) е сравнима с експозицията при здрави индивиди, след приложение на доза от 10 mg. Има ограничени клинични данни за безопасността на тадалафил при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (клас С по Child-Pugh). При пациенти с чернодробна недостатъчност няма данни за приложение на тадалафил веднъж дневно. Ако се предписва тадалафил, то предписващият лекар трябва да направи внимателна индивидуална оценка на отношението полза/риск. При пациенти с чернодробно увреждане няма налични данни за приложение на тадалафил в дози, по-високи от 10 mg.

### *Пациенти с диабет*

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

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

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

Няма доказателства за тератогенност, ембриотоксичност или фетотоксичност при плъхове или мишки, които са приели тадалафил в дози до 1 000 mg/kg/дневно. В проучване за пренатално и постнаталното развитие при плъхове, дозата, при която не се наблюдава ефект, е 30 mg/kg/дневно. При бременните плъхове AUC за изчисленото свободно лекарство при тази доза е приблизително 18 пъти AUC при хора след приложение на доза от 20 mg.

Няма увреждане на фертилитета при мъжки и женски плъхове. При кучета, на които е прилаган ежедневно тадалафил за 6 до 12 месеца в дози от 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 при някои кучета е довело до понижаване на сперматогенезата. Вижте също точка 5.1.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

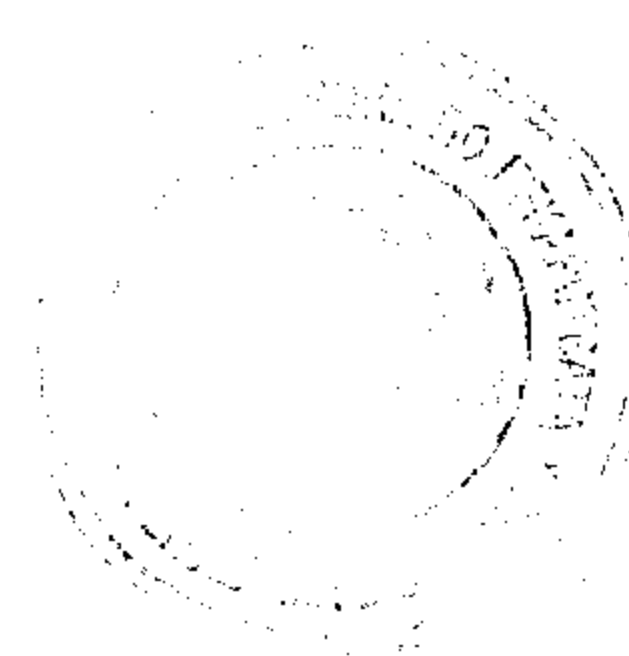
### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката:

лактоза монохидрат,  
прежелатинизирано нишесте,  
колоиден безводен силициев диоксид,  
кроскармелоза натрий,  
натриев лаурил сулфат,  
магнезиев стеарат.

#### Филмово покритие:

хипромелоза (E464),  
лактоза монохидрат,



титанов диоксид (E171),  
триацетин,  
талк (E553b),  
жълт железен оксид (E172),  
червен железен оксид (E172).

#### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

#### **6.3 Срок на годност**

3 години

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

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

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

Таблетките са опаковани в PVC/PCTFE/алуминиеви блистери.  
По 2, 4, 8, 12 и 56 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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

Няма специални изисквания за изхвърляне.

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

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegi 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Исландия

### **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Reg. № 20160232

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

Дата на първо разрешаване: 05.07.2016 г.

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

