

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tadalafil Cipla 20 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține tadalafil 20 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 288,8 mg (sub formă de lactoză monohidrat)

Fiecare comprimat filmat conține sodiu 2,1133 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate biconvexe în formă de capsulă, de culoare brună, marcate cu "T20" pe una din fețe și netede pe cealaltă față, cu lungime: $14,10 \pm 0,20$ mm și lățime: $6,10 \pm 0,20$ mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tadalafil Cipla este indicat la adulți pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (HAP), clasa funcțională II și III conform clasificării OMS, pentru ameliorarea capacității de efort (vezi pct. 5.1).

Eficacitatea a fost demonstrată pentru HAP idiopatică (HAPI) și HAP asociată colagenozelor vasculare.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat numai de către un medic cu experiență în tratamentul HAP.

Doze

Doza recomandată este de 40 mg (2 x 20 mg), administrată o dată pe zi cu sau fără alimente.

Pacienții vârstnici

Nu sunt necesare modificări ale dozelor la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată se recomandă o doză inițială de 20 mg pe zi. În funcție de tolerabilitatea și eficacitatea individuală, doza poate fi crescută la 40 mg, administrată

o dată pe zi. Nu se recomandă utilizarea tadalafil la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Pe baza experienței clinice limitate la administrarea unor doze zilnice unice de 10 mg, în cazul pacienților cu ciroză hepatică ușoară până la moderată (Clasa Child-Pugh A și B), poate fi avută în vedere o doză inițială de 20 mg, administrată o dată pe zi. Administrarea la pacienții cu ciroză hepatică severă (Clasa Child-Pugh C) nu a fost studiată și, prin urmare, administrarea tadalafil nu este recomandată (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea tadalafilului copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise în secțiunea 5.1.

Mod de administrare

Administrare orală.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Infarct miocardic acut, apărut în ultimele 90 de zile.

Hipotensiune arterială severă (<90/50 mmHg).

- În studiile clinice, s-a demonstrat că tadalafil crește efectul hipotensiv al nitraților. Se consideră că acesta este rezultatul asocierii efectelor nitraților și tadalafilului asupra căii oxid nitric/GMPc. De aceea, administrarea tadalafil este contraindicată la pacienții care utilizează orice formă de nitrat organic (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă de inhibitori ai PDE5, inclusiv tadalafil, cu stimulatori ai guanilat ciclazei, cum este riociguat, este contraindicată deoarece poate determina hipotensiune arterială simptomatică (vezi pct. 4.5).

Pacienții care prezintă pierdere a vederii la un ochi, din cauza neuropatiei optice anterioare ischemice non-arteritice (NOAIN), chiar dacă acest episod are sau nu legătură cu expunerea anterioară la un inhibitor PDE5 (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Aparat cardiovascular

Următoarele grupe de pacienți cu boală cardiovasculară nu au fost incluse în studiile clinice pentru HAP:

- Pacienți cu boală a valvei aortice și mitrale, semnificativă clinic
- Pacienți cu constricție pericardică
- Pacienți cu cardiomiopatie restrictivă sau congestivă
- Pacienți cu disfuncție ventriculară stângă semnificativă
- Pacienți cu aritmii care pun viața în pericol
- Pacienți cu boală arterială coronariană simptomatică
- Pacienți cu hipertensiune arterială necontrolată.

Deoarece nu există date clinice referitoare la siguranța administrării, utilizarea tadalafil la aceste grupe de pacienți nu este recomandată.

Vasodilatatoarele pulmonare pot agrava semnificativ statusul cardiovascular la pacienții cu boală pulmonară veno-ocluzivă (BPVO). Din cauza faptului că nu există date clinice referitoare la administrarea tadalafil la pacienți cu boală pulmonară veno-ocluzivă, utilizarea sa la aceste grupe de pacienți nu este recomandată. Dacă la administrarea tadalafil apar semne de edem pulmonar, trebuie luată în considerare posibilitatea existenței unei BPVO asociate.

Tadalafilul are efecte vasodilatatoare sistemice, care pot determina scăderi tranzitorii ale tensiunii arteriale. Medicii trebuie să evalueze cu atenție dacă pacienții cu anumite afecțiuni concomitente, cum sunt obstrucție a căii de ejecție a ventriculului stâng, depleție volemică, hipotensiune arterială de etiologie vegetativă sau hipotensiune arterială de repaus, pot fi afectați în mod nefavorabil de efectele vasodilatatoare.

La unii dintre pacienții care utilizează blocante alfa₁ adrenergice administrarea concomitentă de tadalafil poate determina hipotensiune arterială simptomatică (vezi pct. 4.5). Prin urmare, administrarea concomitentă de tadalafil cu doxazosină nu este recomandată.

Tulburări de vedere

Au fost raportate tulburări de vedere și cazuri de NOAIN în legătură cu administrarea tadalafil și a altor inhibitori PDE5. Analizarea datelor observaționale sugerează un risc crescut al instalării neuropatiei optice anterioare ischemice non-arteritice (NOAIN) la bărbați cu disfuncție erectilă, după expunerea la tadalafil sau alt inhibitor de PDE5. Acest aspect poate fi important pentru toți pacienții expuși la tadalafil, deci în cazul apariției neașteptate a unei tulburări de vedere, pacientului trebuie să înceteze să ia Tadalafil Cipla comprimate și să contacteze imediat medicul (vezi pct. 4.3). Pacienții cu boli degenerative retiniene cunoscute, inclusiv cei cu retinită pigmentară, nu au fost incluși în studiile clinice și, ca urmare, utilizarea la acești pacienți nu este recomandată.

Reducere sau pierdere subită a auzului

Au fost raportate cazuri de pierdere subită a auzului după administrarea de tadalafil. Deși au existat și alți factori de risc în unele cazuri (precum vârsta, diabet zaharat, hipertensiune arterială, istoric medical anterior de pierderi ale auzului și tulburări ale țesutului conjunctiv asociate) pacienții trebuie sfătuiți să solicite imediat consult medical, în cazul reducerii sau a pierderii bruște a auzului.

Insuficiența renală și hepatică

Din cauza expunerii crescute la tadalafil (ASC), a experienței clinice limitate, precum și a incapacității de a influența clearance-ul prin dializă, nu se recomandă administrarea tadalafil la pacienții cu insuficiență renală severă.

Utilizarea la pacienții cu ciroză hepatică severă (clasa Child-Pugh C) nu a fost studiată și, ca urmare, utilizarea tadalafil nu este recomandată.

Priapismul și deformările anatomice ale penisului

Priapismul a fost raportat la pacienții tratați cu inhibitori ai PDE5. Pacienții care au erecții cu durată de 4 ore sau mai mult trebuie instruiți să solicite imediat asistență medicală. Dacă priapismul nu este tratat imediat, se pot produce leziuni ale țesutului penian și pierderea definitivă a potenței.

Tadalafil trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu deformări anatomice ale penisului (cum sunt angulația, fibroza cavernoasă sau boala Peyronie) sau la pacienții cu afecțiuni care predispun la priapism (cum sunt siclemia, mielomul multiplu sau leucemia).

Administrare concomitentă cu inductori sau inhibitori ai CYP3A4

Utilizarea tadalafil nu este recomandată la pacienții care utilizează cronic inductori potenți ai CYP3A4, de exemplu rifampicină (vezi pct. 4.5).

Utilizarea tadalafil nu este recomandată la pacienții care utilizează inhibitori potenți ai CYP3A4, de exemplu ketoconazol sau ritonavir (vezi pct. 4.5)

Tratamente pentru disfuncția erectilă

Siguranța și eficacitatea asocierii tadalafil cu alți inhibitori PDE5 sau cu alte tratamente pentru disfuncția erectilă nu au fost studiate. Pacienții trebuie informați să nu utilizeze tadalafil împreună cu aceste medicamente.

Prostaciclina și analogii săi

Siguranța și eficacitatea administrării concomitente a tadalafilului cu prostaciclina sau analogii săi nu au fost evaluate în studii clinice controlate. De aceea, se recomandă prudență în cazul administrării concomitente.

Bosentan

Eficacitatea tadalafilului la pacienții aflați deja sub tratament cu bosentan nu a fost demonstrată în mod categoric (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Lactoză

Tadalafil Cipla conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

Tadalafil Cipla conține sodiu. Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor substanțe asupra tadalafilului

Inhibitorii citocromului P450

Antifungice azolice (de exemplu ketoconazol)

Administrarea concomitentă de ketoconazol (200 mg zilnic), a crescut de 2 ori expunerea la tadalafil (ASC) administrat în doză unică (10 mg) și C_{max} cu 15% față de valorile ASC și C_{max} observate în cazul monoterapiei cu tadalafil. Administrarea concomitentă de ketoconazol (400 mg zilnic) a crescut de 4 ori expunerea la tadalafil (ASC) administrat în doză unică (20 mg) și C_{max} cu 22%.

Inhibitori ai proteazei (de exemplu ritonavir)

Administrarea concomitentă de ritonavir (200 mg de două ori pe zi), un inhibitor al CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 și CYP2D6, a crescut de 2 ori expunerea la tadalafil (ASC) administrat în doză unică (20 mg), fără modificarea C_{max} .

Administrarea concomitentă de ritonavir (500 mg sau 600 mg de două ori pe zi) a crescut cu 32% expunerea la tadalafil (ASC) administrat în doză unică (20 mg) și a scăzut C_{max} cu 30%.

Inductorii citocromului P450

Antagoniștii receptorilor de endotelină-1 (de exemplu bosentan)

Administrarea concomitentă de bosentan (125 mg de două ori pe zi), un substrat al CYP2C9 și CYP3A4 și un inductor moderat al CYP3A4, CYP2C9 și posibil al CYP2C19, a scăzut expunerea sistemică la tadalafil (40 mg o dată pe zi) cu 42% și C_{max} cu 27%, după utilizarea de doze repetate. Eficacitatea tadalafilului la pacienții aflați deja sub tratament cu bosentan nu a fost demonstrată în mod categoric (vezi pct. 4.4 și 5.1). Tadalafil nu a modificat expunerea (ASC și C_{max}) la bosentan sau metabolii săi.

Siguranța și eficacitatea administrării concomitente de tadalafil cu alți antagoniști ai receptorilor de endotelină-1 nu au fost studiate.

Medicamente antimicrobiene (de exemplu rifampicină)

Administrarea concomitentă de rifampicină (600 mg pe zi), un inductor al CYP3A4, a redus ASC a tadalafilului cu 88 % și C_{max} cu 46%, față de valorile ASC și ale C_{max} observate în cazul monoterapiei cu tadalafil (10 mg).

Efectele tadalafilului asupra altor medicamente

Nitrați

În studiile clinice, administrarea concomitentă de tadalafil (5 mg, 10 mg și 20 mg) a intensificat efectele hipotensive ale nitraților.

Această interacțiune a persistat pentru mai mult de 24 ore și nu a mai putut fi detectată la 48 ore de la ultima doză de tadalafil. De aceea, administrarea tadalafil la pacienții care utilizează orice formă de nitrat organic este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Antihipertensive (inclusiv blocante ale canalelor de calciu)

Administrarea concomitentă de doxazosină (4 și 8 mg zilnic) și tadalafil (5 mg în doză zilnică și 20 mg ca doză unică) crește în mod semnificativ efectul hipotensor al acestui alfa-blocant. Acest efect durează cel puțin douăsprezece ore și poate fi simptomatic, incluzând sincopă. Prin urmare, această administrare concomitentă nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

În studiile de interacțiune efectuate la un număr limitat de voluntari sănătoși, aceste efecte nu au fost raportate în cazul utilizării concomitente cu alfuzosin sau cu tamsulosin.

În studiile de farmacologie clinică s-a examinat potențialul tadalafilului (10 mg și 20 mg) de a crește efectele hipotensive ale medicamentelor antihipertensive. S-au studiat clasele majore de medicamente antihipertensive, fie ca monoterapie, fie ca parte a unei terapii asociate. La pacienții care utilizau mai multe medicamente antihipertensive și aveau un control inadecvat al tensiunii arteriale, scăderea tensiunii arteriale a fost mai mare, comparativ cu pacienții a căror tensiune arterială era bine controlată și la care scăderea tensiunii arteriale a fost minimă, fiind similară cu cea observată la voluntarii sănătoși. La pacienții care utilizează concomitent medicamente antihipertensive, administrarea de tadalafil 20 mg poate să inducă o scădere a tensiunii arteriale, care în general (cu excepția blocantelor alfa-adrenergice - vezi mai sus), este minoră și puțin probabil relevantă clinic.

Riociguat

Studiile preclinice au arătat un efect suplimentar de reducere a tensiunii arteriale în cazul administrării concomitente de inhibitori ai PDE5 cu riociguat. În cadrul studiilor clinice, riociguat a determinat o creștere a efectelor hipotensive ale inhibitorilor de PDE5. În cadrul populației studiate nu s-a evidențiat niciun efect favorabil clinic al acestei administrări concomitente. Administrarea concomitentă de riociguat cu inhibitori ai PDE5, inclusiv tadalafil, este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Alcool etilic

Concentrațiile plasmatice ale alcoolului etilic nu au fost afectate în cazul administrării concomitente de tadalafil (10 mg sau 20 mg). În plus, nu s-au constatat modificări ale concentrației plasmatice a tadalafilului după administrarea concomitentă de alcool etilic. Administrarea de tadalafil (20 mg) nu a crescut valoarea medie a scăderilor tensiunii arteriale induse de alcoolul etilic (0,7 g/kg sau aproximativ 180 ml alcool 40% [vodcă] pentru un bărbat de 80 kg) dar, la unii subiecți, s-au observat amețeală în ortostatism și hipotensiune arterială ortostatică. Efectul alcoolului etilic asupra funcției cognitive nu a fost crescut de tadalafil (10 mg).

Substraturi ale CYP1A2 (de exemplu teofilină)

Când tadalafil 10 mg a fost administrat concomitant cu teofilină (inhibitor neselectiv al fosfodiesterazei) într-un studiu de farmacologie clinică, nu s-a evidențiat nicio interacțiune farmacocinetică. Singurul efect farmacodinamic a fost o mică creștere a frecvenței cardiace (3,5 bpm).

Substraturi ale CYP2C9 (de exemplu R-warfarină)

Administrarea concomitentă de tadalafil (10 mg și 20 mg) nu a avut efect semnificativ clinic asupra expunerii (ASC) la S-warfarină sau R-warfarină (substrat CYP2C9) și nici nu a influențat modificările timpului de protrombină induse de warfarină.

Acid acetilsalicilic

Administrarea concomitentă de tadalafil (10 mg și 20 mg) nu a potențat creșterea timpului de sângerare determinată de acidul acetilsalicilic.

Substraturi ale glicoproteinei P (de exemplu digoxină)

Administrarea concomitentă de tadalafil (40 mg o dată pe zi) nu a avut un efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii digoxinei.

Contraceptive orale

La starea de echilibru, în cazul administrării concomitente, tadalafilul (40 mg o dată pe zi) a crescut expunerea (ASC) la etinilestradiol cu 26% și C_{max} cu 70%, față de administrarea contraceptivului oral în asocieră cu placebo. Nu a existat un efect semnificativ statistic al tadalafilului asupra levonorgestrelului, ceea ce sugerează că efectul asupra etinilestradiolului este determinat de inhibarea acțiunii de sulfatare de către tadalafil. Relevanța clinică a acestui fapt este incertă.

Terbutalină

O creștere a ASC și a C_{max} , similară celei observate pentru etinilestradiol, poate fi așteptată și la administrarea orală concomitentă a terbutalinei, determinată probabil de inhibarea acțiunii de sulfatare de către tadalafil. Relevanța clinică a acestui fapt este incertă.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Există date limitate privind utilizarea tadalafil la femeile gravide. Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrio-fetale, parturii sau al dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3). Ca o măsură de precauție, este de preferat ca utilizarea tadalafil în timpul sarcinii să fie evitată.

Alăptarea

Datele farmacodinamice/toxicologice din studiile la animale au evidențiat excreția tadalafilului în lapte. Riscul asupra copilului alăptat nu poate fi exclus. Tadalafil comprimate nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

La câini au fost observate efecte care puteau să indice afectarea fertilității. Două studii clinice realizate ulterior sugerează că acest efect este puțin probabil la om, deși la unii bărbați a fost observată reducerea concentrației spermei (vezi pct. 5.1 și 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tadalafil are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate că frecvența raportărilor privind amețeala manifestată în grupurile cu administrare de tadalafil și placebo din studiile clinice a fost similară, înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje pacienții trebuie să știe cum reacționează la tadalafil.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate, care au apărut la $\geq 10\%$ din pacienții tratați cu tadalafil 40 mg, au fost cefaleea, greața, dorsișgia, dispepsia, eritemul facial tranzitoriu, mialgia, rinofaringita și dureri la nivelul extremităților. Reacțiile adverse raportate au fost tranzitorii și în general ușoare sau moderate. Datele cu privire la reacțiile adverse la pacienții cu vârsta de peste 75 ani sunt limitate.

În studiul pivot, controlat placebo, cu privire la utilizarea tadalafil pentru tratamentul HAP, un număr de 323 de pacienți au fost tratați cu tadalafil în doze variind de la 2,5 mg până la 40 mg o dată pe zi, iar 82 pacienți au utilizat placebo. Durata tratamentului a fost de 16 săptămâni. Frecvența totală a întreruperii tratamentului din cauza evenimentelor adverse a fost scăzută (tadalafil 11%, placebo 16%). Trei sute cincizeci și șapte (357) de pacienți care au terminat studiul pivot au intrat într-o extensie a studiului, de urmărire pe termen lung. Dozele studiate au fost 20 mg și 40 mg, cu administrare o dată pe zi.

Rezumat tabelar al reacțiilor adverse

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse raportate pe parcursul studiului clinic, controlat placebo, efectuat la pacienți cu HAP tratați cu tadalafil. De asemenea, în tabel sunt incluse unele reacții/evenimente adverse care au fost raportate în studiile clinice și/sau după punerea pe piață, la pacienții tratați cu tadalafil pentru disfuncție erectilă. Acestor evenimente le-a fost atribuită o frecvență fie „necunoscută”, deoarece frecvența în rândul pacienților cu HAP nu poate fi estimată din datele disponibile, fie o frecvență care a rezultat din informațiile studiului clinic pivot, placebo controlat, cu tadalafil.

Convenție cu privire la clasificarea frecvențelor: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată pe baza datelor existente).

Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvență necunoscută ¹
Tulburări ale sistemului imunitar			
	Reacții de hipersensibilizare ⁵		Angioedem
Tulburări ale sistemului nervos			
Cefalee ⁶	Sincopă, Migrenă ⁵	Crize convulsive ⁵ , Amnezie tranzitorie ⁵	Accident vascular

			cerebral ² (incluzând evenimente hemoragice)
Tulburări oculare			
	Vedere încețoșată		Neuropatie optică anterioară ischemică nonarteritică (NOAIN), Ocluzie vasculară retiniană, Defect de câmp vizual
Tulburări acustice și vestibulare			
		Tinitus	Surditate bruscă
Tulburări cardiace			
	Palpitații ^{2,5}	Moarte subită de etiologie cardiacă ^{2,5} , Tahicardie ^{2,5}	Angină pectorală instabilă, Aritmie ventriculară Infarct miocardic ²
Tulburări vasculare			
Hiperemie facială	Hipotensiune arterială	Hipertensiune arterială	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			
Rinofaringită (incluzând congestie nazală, congestie sinusală și rinită)	Epistaxis		
Tulburări gastro-intestinale			
Greață Dispepsie (inclusiv durere abdominală/disconfort ³)	Vărsături Reflux gastro-esofagian		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			
	Erupții cutanate tranzitorii	Urticarie ⁵ , Hiperhidroză (transpirații) ⁵	Sindrom Stevens Johnson, Dermatită exfoliativă
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			
Mialgii, Dorsalgii Dureri la nivelul extremităților (inclusiv disconfort la nivelul membrelor)			
Tulburări renale și ale căilor urinare			
		Hematurie	
Tulburări ale aparatului genital și sânului			
	Sângerări uterine crescute ⁴	Priapism ⁵ , hemoragie la nivelul penisului, Hematospermie	Erecții prelungite
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			
	Edem facial, Dureri precordiale ²		

¹ Evenimente ce nu au fost raportate în studiile pre-autorizare și nu pot fi estimate din datele

disponibile. Reacțiile adverse au fost incluse în tabel ca urmare a informațiilor rezultate după punerea pe piață sau din studiile clinice privind utilizarea tadalafil pentru tratamentul disfuncției erectile.

² Majoritatea pacienților la care s-a raportat apariția acestor evenimente au avut factori de risc cardiovascular pre-existenți.

³ Termenii MedRA incluși sunt disconfort abdominal, dureri abdominale, dureri în abdomenul inferior, dureri în abdomenul superior și disconfort gastric.

⁴ Termen clinic non-MedRA incluzând rapoarte de sângerări menstruale anormale/excesive ca de exemplu menoragie, metroragie, menometroragie sau hemoragie vaginală.

⁵ Reacțiile adverse au fost incluse în tabel ca urmare a informațiilor rezultate după punerea pe piață sau din studiile clinice privind utilizarea tadalafil pentru tratamentul disfuncției erectile și, suplimentar, estimarea frecvenței se bazează pe numai 1 sau 2 pacienți care au avut această reacție adversă în studiul clinic pivot, placebo controlat, cu tadalafil comprimate.

⁶ Cefaleea a fost reacția adversă raportată cel mai frecvent. Cefaleea se poate instala la inițierea tratamentului și scade în intensitate pe parcursul continuării tratamentului.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

La subiecții sănătoși au fost administrate doze unice de până la 500 mg, iar la pacienți cu disfuncție erectilă s-au administrat zilnic doze repetate de până la 100 mg. Reacțiile adverse au fost similare cu cele observate la doze mai mici.

În caz de supradozaj, trebuie instituite, în funcție de necesități, măsurile de susținere standard. Hemodializa are efect neglijabil asupra eliminării tadalafilului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: urologice, medicamente pentru tratamentul disfuncției erectile, codul ATC: G04BE08.

Mecanism de acțiune

Tadalafil este un inhibitor potent și selectiv al fosfodiesterazei tip 5 (PDE5), enzima responsabilă de degradarea guanozin monofosfatului ciclic (GMPc). Hipertensiunea arterială pulmonară este asociată cu eliberarea deficitară a oxidului nitric din endoteliul vascular și reducerea consecutivă a concentrației GMPc la nivelul musculaturii netede vasculare pulmonare. PDE5 este fosfodiesteraza predominantă de la nivelul sistemului vascular pulmonar. Inhibarea PDE5 de către tadalafil crește concentrațiile GMPc, ceea ce determină relaxarea celulelor musculare netede vasculare de la nivel pulmonar și dilatarea patului vascular pulmonar.

Efecte farmacodinamice

Studiile *in vitro* au arătat că tadalafil este un inhibitor selectiv al PDE5. PDE5 este o enzimă care se găsește în mușchii netezi ai corpurilor cavernoși, în mușchii netezi vasculari și viscerali, în mușchii scheletici, trombocite, rinichi, plămân și cerebel. Efectul tadalafilului asupra PDE5 este mai puternic

decât efectul asupra altor fosfodiesteraze. Tadalafil este de > 10000 ori mai selectiv pentru PDE5, decât pentru PDE1, PDE2 și PDE4, enzime care se găsesc în cord, creier, vase de sânge, ficat și alte organe. Tadalafil este de > 10000 ori mai selectiv pentru PDE5, decât pentru PDE3, enzimă care se găsește în cord și în vasele de sânge. Selectivitatea pentru PDE5, în comparație cu PDE3 este importantă, pentru că PDE3 este o enzimă implicată în contractilitatea cardiacă. În plus, tadalafil este de aproximativ 700 de ori mai selectiv pentru PDE5, decât pentru PDE6, enzimă care se găsește în retină și este responsabilă de fototransducție. Tadalafil este, de asemenea, de > 10000 de ori mai selectiv pentru PDE5, decât pentru PDE7 până la PDE10.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitate la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară (HAP)

Un studiu clinic randomizat, dublu orb, controlat placebo, a fost efectuat la 405 pacienți cu hipertensiune arterială pulmonară. Terapia de fond permisă a inclus bosentan (doză stabilă de întreținere de până la 125 mg de două ori pe zi) și tratament anticoagulant cronic, digoxină, diuretice și oxigen. Mai mult de jumătate (53,5%) dintre pacienții din studiu au utilizat tratament asociat cu bosentan.

Pacienții au fost randomizați într-unul dintre cele cinci grupuri de tratament (tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, sau administrare de placebo). Pacienții aveau vârsta de cel puțin 12 ani și erau diagnosticați cu HAP idiopatică, HAP asociată unei colagenoze, HAP indusă de utilizarea de anorexigene, HAP asociată infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV), HAP asociată unui defect septal atrial, sau asociată unei intervenții chirurgicale reparatorii a unui șunt congenital sistemico-pulmonar, cu durata de cel puțin 1 an (de exemplu, defect septal ventricular, duct arterial existent). Vârsta medie a tuturor pacienților a fost de 54 ani (interval 14 până la 90 ani), majoritatea pacienților fiind de origine caucaziană (80,5%) și de sex feminin (78,3%). Etiologiile hipertensiunii arteriale pulmonare (HAP) au fost predominant idiopatice (61,0%), sau asociate colagenozelor vasculare (23,5%). Majoritatea pacienților a avut, conform Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), clasa funcțională OMS III (65,2%) sau OMS II (32,1%). Distanța medie parcursă prin mers în interval de 6 minute (6-minute walk-distance, 6MWD) la momentul inițial a fost de 343,6 metri.

Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost modificarea distanței parcurse prin mers în interval de 6 minute (6MWD) de la valorile inițiale până la cele observate în a 16-a săptămână de tratament. Doar tadalafil 40 mg a atins nivelul de semnificație definit în protocol ca o creștere corectată față de placebo a 6MWD cu 26 metri ($p=0,0004$; ÎI 95%: 9,5, 44,0; metoda Hodges-Lehman prespecificată) (valoare medie de 33 metri, ÎI 95%: 15,2, 50,3). Îmbunătățirea distanței parcurse prin mers s-a înregistrat după 8 săptămâni de tratament. Îmbunătățiri semnificative ($p<0,01$) ale 6MWD au fost demonstrate în săptămâna 12, când li s-a cerut pacienților să administreze cu întârziere medicamentul de studiu, pentru a determina scăderea concentrației plasmatice a substanței active. Rezultatele au fost în general consistente în subgrupele corespunzătoare vârstei, sexului, etiologiei HAP și a clasei funcționale OMS la momentul inițial și al 6MWD. Creșterea corectată față de placebo a 6MWD a fost de 17 metri ($p=0,09$; ÎI 95%: -7,1, 43,0; metoda Hodges-Lehman prespecificată) (valoare medie de 23 metri, ÎI 95%: -2,4, 47,8) în cazul pacienților care au utilizat tadalafil 40 mg concomitent cu bosentan ($n=39$), și de 39 metri ($p<0,01$; ÎI 95%: 13,0, 66,0; metoda Hodges-Lehman prespecificată) (valoare medie de 44 metri, ÎI 95%: 19,7, 69,0) în cazul pacienților care au utilizat doar tadalafil 40 mg ($n=37$).

Procentul pacienților la care s-au înregistrat îmbunătățiri ale clasei funcționale OMS în săptămâna 16 a fost similară între grupurile de tratament cu tadalafil 40 mg și administrare de placebo (23% față de 21%). Incidența înrăutățirii clinice în săptămâna 16 în rândul pacienților tratați cu tadalafil 40 mg (5%, 4 din 79 pacienți) a fost mai mică, decât în rândul pacienților la care s-a administrat placebo (16%, 13 din 82 pacienți). Modificările scorului de dispnee Borg au fost mici și lipsite de semnificație, atât în grupul cu administrare de placebo cât și în grupul de tratament cu tadalafil 40 mg.

Suplimentar, îmbunătățiri față de placebo au fost observate în cazul administrării de tadalafil 40 mg pentru domeniile scalei SF-36 reprezentate de funcție fizică, rol fizic, durere somatică, sănătate

generală, vitalitate și funcție socială. Nu au fost observate îmbunătățiri pentru domeniile scalei SF-36 reprezentate de rol emoțional și sănătate mentală. În cazul administrării de tadalafil 40 mg s-au observat îmbunătățiri față de placebo ale scorurilor de calitate a vieții EuroQoL (EQ-5D), US index și UK index, constând în mobilitate, autoîngrijire, activități uzuale, componentele durere/disconfort, anxietate/depresie, precum și ale scalei vizuale analoge (visual analogue scale, VAS).

Hemodinamica cardiopulmonară a fost evaluată la 93 pacienți. Administrarea de tadalafil 40 mg a crescut debitul cardiac (0,6 l/min) și a scăzut tensiunea arterială pulmonară (-4,3 mmHg) și rezistența vasculară pulmonară (-209 dyn.s/cm⁵) față de momentul inițial (p<0,05). Totuși, analizele *post hoc* au demonstrat că modificările parametrilor hemodinamici cardiopulmonari față de momentul inițial pentru grupul de tratament cu tadalafil 40 mg nu au fost semnificativ diferite față de placebo.

Tratamentul pe termen lung

357 de pacienți din studiul controlat placebo au intrat în faza studiului de urmărire pe termen lung. Dintre aceștia, 311 pacienți au urmat tratament cu tadalafil cel puțin 6 luni, iar 293 timp de 1 an (expunere mediană 365 zile; interval 2 până la 415 zile). În cazul pacienților pentru care există informații, rata de supraviețuire la 1 an este 96,4%. Suplimentar, distanța medie parcursă prin mers în interval de 6 minute și starea clasei funcționale OMS au rămas stabile în rândul pacienților tratați cu tadalafil timp de 1 an.

Administrarea de tadalafil 20 mg la subiecți sănătoși, comparativ cu placebo, nu a produs diferențe semnificative ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice (media scăderii maxime de 1,6 mm Hg, respectiv de 0,8 mm Hg), ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice în ortostatism (media scăderii maxime de 0,2 mm Hg, respectiv de 4,6 mm Hg) și nicio modificare semnificativă a frecvenței cardiace.

Într-un studiu de evaluare a efectelor tadalafilului asupra vederii, folosirea testului cu 100 nuanțe Farnsworth-Munsell nu a evidențiat nicio diminuare a percepției culorilor (albastru/verde). Această constatare este concordantă cu afinitatea scăzută a tadalafilului pentru PDE6, în comparație cu afinitatea pentru PDE5.

În cadrul tuturor studiilor clinice, raportările de modificări ale vederii colorate au fost rare (< 0,1 %).

S-au efectuat trei studii la bărbați pentru a evalua efectul potențial al dozei de tadalafil 10 mg (un studiu de 6 luni) și al dozei de tadalafil 20 mg (un studiu de 6 luni și un studiu de 9 luni) asupra spermatogenezei, în cazul administrării zilnice. În două din aceste studii s-au observat scăderi ale numărului de spermatozoizi și ale concentrației spermei, induse de tadalafil, care nu au probabil relevanță clinică. Aceste efecte nu au fost asociate cu modificări ale altor parametri, de exemplu motilitate, morfologie și FSH.

Copii și adolescenți

A fost desfășurat un singur studiu clinic care a inclus copii și adolescenți cu sindrom de distrofie musculară Duchene (DMD) în care nu a fost demonstrată eficacitatea. Studiul cu tadalafil randomizat, dublu-orb, controlat placebo, cu 3 brațe paralele de tratament, a inclus 331 de băieți cu vârsta cuprinsă între 7-14 ani cu sindrom DMD, care au utilizat concomitent terapie cu corticosteroizi. Studiul a inclus o perioadă dublu-orb de 48 de săptămâni în care pacienții au fost randomizați pentru a li se administra terapie cu tadalafil 0,3mg/kg, tadalafil 0,6mg/kg și placebo, zilnic. Tadalafil nu a demonstrat eficacitate pentru ameliorarea afectării abilității locomotorii măsurate prin distanța parcursă în mers timp de 6 minute (6MWD): diferența medie a valorilor scalei celor mai mici pătrate 6MWD după 48 de săptămâni de tratament a fost de -51,0 m în grupul cu administrare de placebo, comparativ cu -64.7 m în grupul de tratament cu tadalafil 0,3 mg/kgc (p = 0,307) și de -59,1 m în grupul de tratament cu tadalafil 0,6 mg/kgc (p = 0,538). În plus, nu au existat dovezi ale eficacității nici în urma vreunei analize secundare realizate în acest studiu. Rezultatele globale privind siguranța obținute în urma acestui studiu sunt în general în acord cu profilul de siguranță cunoscut al tadalafil și cu evenimentele adverse (EA) preconizate pentru o populație pediatrică cu sindrom DMD și în tratament cu corticosteroizi.

Agenția Europeană a Medicamentului a amânat obligația de depunere a datelor din studiile cu tadalafil efectuate la unul sau mai multe subgrupuri de copii și adolescenți, pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (vezi pct. 4.2. pentru informații despre utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Tadalafil se absoarbe ușor după administrare orală, iar media concentrațiilor plasmatice maxime observate (C_{max}) se realizează la un timp mediu de 4 ore după administrare. Biodisponibilitatea absolută a tadalafil după administrarea orală nu a fost determinată.

Viteza și gradul de absorbție ale tadalafilului nu sunt influențate de alimente, astfel că tadalafil comprimate poate fi administrat cu sau fără alimente. Momentul administrării (dimineața sau seara, în cazul administrării unei doze unice de 10 mg) nu are efecte relevante clinic asupra proporției și gradului absorbției.

Distribuție

Volumul mediu de distribuție este de aproximativ 77 l la starea de echilibru, indicând faptul că tadalafilul se distribuie în țesuturi. La concentrațiile plasmatice terapeutice, 94 % din tadalafilul din plasmă este legat de proteine. Legarea de proteine nu este influențată de disfuncția renală.

În sperma subiecților sănătoși se regăsește mai puțin de 0,0005 % din doza administrată.

Metabolizare

Tadalafil este metabolizat predominant de către izoenzima 3A4 a citocromului P450 (CYP). Metabolitul circulant major este metil-catecol-glucuroconjugat. Acest metabolit este de cel puțin 13000 de ori mai puțin selectiv pentru PDE5, comparativ cu tadalafilul. În consecință, nu este de așteptat să fie activ din punct de vedere clinic, la concentrații plasmatice de metabolit constatate.

Eliminare

Clearance-ul oral mediu al tadalafilului este 3,4 l/oră la starea de echilibru și timpul mediu final de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 16 ore la subiecții sănătoși. Tadalafilul se excretă predominant sub formă de metaboliți inactivi, în principal în materiile fecale (aproximativ 61 % din doză) și într-o proporție mai mică în urină (aproximativ 36 % din doză).

Liniaritate/Non-liniaritate

În intervalul de doze de la 2,5 mg până la 20 mg, expunerea (ASC) la tadalafil crește proporțional cu doza la subiecții sănătoși. În intervalul de doze 20 mg până la 40 mg, se observă o creștere a expunerii mai puțin proporțională. Pe parcursul administrării de tadalafil 20 mg și 40 mg o dată pe zi, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru se ating în decurs de 5 zile, iar expunerea este de aproximativ 1,5 ori mai mare decât cea după o doză unică.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

La pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară care nu utilizează concomitent bosentan, expunerea medie la starea de echilibru după administrarea unei doze de tadalafil 40 mg a fost cu 26% mai mare, comparativ cu voluntarii sănătoși. Nu au existat diferențe semnificative clinic ale C_{max} față de voluntarii sănătoși.

Rezultatele sugerează existența unui clearance mai scăzut al tadalafilului la pacienții cu hipertensiune

arterială pulmonară, față de voluntarii sănătoși.

Grupe speciale

Vârstnici

Subiecții vârstnici sănătoși (cu vârsta de 65 ani și peste) au un clearance mai redus al tadalafilului administrat oral, rezultând o expunere (ASC) după o doză de 10 mg cu 25 % mai mare, comparativ cu subiecții sănătoși cu vârsta de 19 până la 45 ani. Acest efect al vârstei nu este semnificativ clinic și nu justifică modificarea dozei.

Insuficiență renală

În studiile de farmacologie clinică cu administrarea unei doze unice de tadalafil (5 până la 20 mg), expunerea la tadalafil (ASC) aproximativ s-a dublat la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei cuprins între 51 și 80 ml/min) sau moderată (clearance-ul creatininei cuprins între 31 și 50 ml/min) și la subiecții cu insuficiență renală în stadiul final, care efectuează ședințe de dializă. La pacienții care efectuează ședințe de hemodializă, C_{max} a fost cu 41% mai mare decât cea observată la subiecții sănătoși. Hemodializa are efect neglijabil asupra eliminării tadalafilului.

Pe baza expunerii (ASC) crescute la tadalafil, experienței clinice limitate și incapacității de influențare al clearance-ului prin dializă, nu se recomandă administrarea tadalafil la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

Expunerea la tadalafil (ASC) la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată (Clasa Child-Pugh A și B) este comparabilă cu expunerea (ASC) la subiecții sănătoși, atunci când se administrează o doză de 10 mg. Dacă se prescrie tadalafil, medicul va face o evaluare individuală atentă a raportului beneficiu terapeutic/risc potențial. Nu există informații disponibile referitoare la administrarea unor doze mai mari de 10 mg tadalafil la pacienții cu insuficiență hepatică.

Nu s-au efectuat studii la pacienții cu ciroză hepatică severă (clasa Child-Pugh C) și, ca urmare, nu se recomandă administrarea tadalafil la această grupă de pacienți.

Pacienți cu diabet zaharat

Expunerea la tadalafil (ASC) după administrarea unei doze de 10 mg la pacienții cu diabet zaharat a fost cu aproximativ 19 % mai mică decât valoarea ASC la pacienții sănătoși. Această diferență a expunerii (ASC) nu justifică o ajustare a dozei.

Rasă

Studiile de farmacocinetică au inclus subiecți și pacienți din grupuri etnice diferite și nu s-au identificat diferențe față de expunerea tipică la tadalafil. Nu se justifică ajustări ale dozelor.

Sex

La voluntarii sănătoși, femei și bărbați, nu s-au observat diferențe semnificative clinic ale expunerii la tadalafil după administrarea de doze unice sau repetate. Nu se justifică ajustări ale dozelor.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om, pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere.

Nu au existat dovezi de teratogenitate, embriotoxicitate sau fetototoxicitate la șobolanii sau șoarecii la care s-a administrat tadalafil în doze de până la 1000 mg/kg și zi. Într-un studiu cu privire la dezvoltarea prenatală și postnatală, efectuat la șobolani, doza la care nu au fost observate efecte a fost de 30 mg/kg și zi. La femelele de șobolan gestante, ASC pentru substanța activă liberă, calculată pentru doza respectivă, a fost de aproximativ 18 ori mai mare decât ASC observată la om în cazul administrării dozei de 20 mg.

Nu au existat afectări ale fertilității la șobolanii masculi sau femele. La câinii cărora li s-a administrat tadalafil timp de 6 până la 12 luni, în doze de 25 mg/kg și zi și mai mari (rezultând o expunere de cel puțin 3 ori mai mare [interval 3,7 - 18,6] decât cea observată la om în cazul administrării unei doze unice de 20 mg) s-a observat o regresie la nivelul epiteliului tubilor seminiferi, care a determinat scăderea spermatogenezei la unii câini. A se vedea, de asemenea, pct. 5.1.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Lactoză monohidrat
Croscarmeloză sodică
Hidroxipropilceluloză
Laurilsulfat de sodiu
Celuloză microcristalină PH 102
Stearat de magneziu

Film:

Opadry II Brown 32K565010 care conține:

Lactoză monohidrat
Hipromeloză
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)
Triacetină,
Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii cu blistere din PVC-PE-PVDC/Aluminiu cu 28 și 56 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor <și alte instrucțiuni de manipulare>

Fără cerințe speciale la eliminare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Cipla Europe NV
De Keyserlei 58-60, Box-19, 2018 Antwerp, Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10639/2018/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Februarie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2022