

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Arvalti 2,5 mg comprimate filmate

Arvalti 5 mg comprimate filmate

Arvalti 10 mg comprimate filmate

Arvalti 20 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Arvalti 2,5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține tadalafil 2,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat filmat conține lactoză 74,7 mg (sub formă de monohidrat).

Arvalti 5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține tadalafil 5 mg.

Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat filmat conține lactoză 149,4 mg (sub formă de monohidrat).

Arvalti 10 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține tadalafil 10 mg.

Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat filmat conține lactoză 144,4 mg (sub formă de monohidrat).

Arvalti 20 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține tadalafil 20 mg.

Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat filmat conține lactoză 288,8 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Arvalti 2,5 mg comprimate filmate

Comprimate filmate, rotunde, biconvexe, de culoare galben-roz deschis, marcate cu "T 2,5" pe una dintre fețe și netede pe cealaltă față, cu diametru:  $6,10 \pm 0,20$  mm.

Arvalti 5 mg comprimate filmate

Comprimate filmate, rotunde, biconvexe, de culoare galben-roz deschis, marcate cu "T 5" pe una dintre fețe și netede pe cealaltă față, cu diametru:  $8,10 \pm 0,20$  mm.

Arvalti 10 mg comprimate filmate

Comprimate filmate în formă de capsulă, biconvexe, de culoare galbenă, marcate cu "T10" pe una dintre fețe și netede pe cealaltă față, cu lungime:  $10,30 \pm 0,20$  mm și lățime:  $5,30 \pm 0,20$  mm.

Arvalti 20 mg comprimate filmate

Comprimate filmate în formă de capsulă, biconvexe, de culoare galbenă, marcate cu "T20" pe una dintre 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

Tratamentul disfuncției erectile la bărbații adulți.

Pentru ca tadalafil să fie eficace este necesară prezența stimulării sexuale.

<Doar pentru Arvalti 5 mg>

Tratamentul semnelor și simptomelor hiperplaziei benigne de prostată la bărbații adulți.

Arvalti 2,5 mg, 5 mg, 10 mg și 20 mg

Nu este indicată utilizarea tadalafil de către femei.

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

#### Disfuncție erectilă la bărbații adulți

În general, doza recomandată este de 10 mg, administrată înainte de activitatea sexuală anticipată și indiferent de ingestia de alimente.

La pacienții la care doza de tadalafil 10 mg nu produce un efect adecvat, se poate încerca administrarea dozei de 20 mg. Medicamentul se poate administra cu cel puțin 30 minute înainte de activitatea sexuală.

Frecvența maximă recomandată pentru administrare este o dată pe zi.

Dozele de tadalafil 10 mg și 20 mg sunt destinate utilizării înaintea activității sexuale anticipate și nu sunt recomandate pentru administrare zilnică continuă.

La pacienții care anticipează o utilizare frecventă a tadalafil (de exemplu cel puțin de două ori pe săptămână), în funcție de alegerea pacientului și decizia medicului, poate fi considerată adecvată o schema de tratament zilnic cu Arvalti în doze mici.

La acești pacienți doza recomandată este de 5 mg o dată pe zi, administrată la aproximativ același moment al zilei. În funcție de tolerabilitatea individuală, doza poate fi scăzută la 2,5 mg pe zi. Oportunitatea schemei de administrare zilnică continuă trebuie reevaluată periodic.

Arvalti 5 mg

#### Hiperplazie benignă de prostată la bărbații adulți

Doza recomandată este de 5 mg, administrată aproximativ în același moment al zilei, indiferent de ingestia de alimente. Pentru bărbații adulți tratați pentru ambele afecțiuni, hiperplazie benignă de prostată și disfuncție erectilă, doza recomandată este de 5 mg, administrată aproximativ în același

moment al zilei. La pacienții care nu pot tolera doza de tadalafil 5 mg pentru tratamentul hiperplaziei benigne de prostată, se poate lua în considerare o terapie alternativă, deoarece eficacitatea dozei de tadalafil 2,5 mg în tratamentul hiperplaziei benigne de prostată nu a fost demonstrată.

**Arvalti 2,5 mg, 5 mg, 10 mg și 20 mg**

#### Grupe speciale de pacienți

##### Utilizarea la bărbații vârstnici

La pacienții vârstnici nu sunt necesare ajustări ale dozei.

##### Bărbați cu insuficiență renală

Nu sunt necesare modificări ale dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Pentru pacienții cu insuficiență renală severă, doza maximă recomandată pentru administrare la nevoie este de 10 mg.

Administrarea zilnică a dozelor de tadalafil de 2,5 sau 5 mg pentru tratamentul disfuncției erectile sau hiperplaziei benigne de prostată nu este recomandată la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

##### Bărbați cu insuficiență hepatică

Pentru administrarea la nevoie în tratamentul disfuncției erectile, doza recomandată de tadalafil este de 10 mg, administrată cu sau fără alimente, înainte de activitatea sexuală anticipată. Există date clinice limitate referitoare la siguranța tadalafil la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa Child-Pugh C); dacă este prescris, medicul va trebui să facă o evaluare individuală atentă a raportului risc/beneficiu. Nu există informații referitoare la administrarea unor doze mai mari de 10 mg tadalafil la pacienții cu insuficiență hepatică.

Administrarea zilnică a tadalafil în ambele tratamente ale disfuncției erectile și hiperplaziei benigne de prostată nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică; prin urmare, dacă este necesar, medicul va face o evaluare individuală atentă a raportului risc potențial/beneficiu terapeutic (vezi pct. 4.4 și 5.2).

##### Bărbați cu diabet zaharat

La pacienții cu diabet zaharat nu sunt necesare ajustări ale dozelor.

##### Copii și adolescenți

Nu există date relevante pentru administrarea tadalafil în tratamentul disfuncției erectile la copii și adolescenți.

##### Mod de administrare

Administrare orală.

### **4.3 Contraindicații**

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

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).

Tadalafil nu trebuie utilizat la bărbații cu afecțiuni cardiace la care nu se recomandă activitatea sexuală. Medicii trebuie să ia în considerare riscul cardiac potențial al activității sexuale la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare preexistente.

Următoarele grupe de pacienți cu boală cardiovasculară nu au fost incluse în studiile clinice și, în consecință, utilizarea tadalafilului este contraindicată:

- pacienți cu infarct miocardic apărut în ultimele 90 zile,
- pacienți cu angină pectorală instabilă sau cu angină pectorală care apare în timpul actului sexual,
- pacienți cu insuficiență cardiacă Clasa 2 New York Heart Association (NYHA) sau mai mare, apărută în ultimele 6 luni,
- pacienți cu aritmii necontrolate, hipotensiune arterială (< 90/50 mmHg) sau cu hipertensiune arterială necontrolată,
- pacienți cu accident vascular cerebral apărut în ultimele 6 luni.

Tadalafil este contraindicat la pacienții care prezintă pierderea 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).

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).

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### Înainte de administrarea tratamentului cu tadalafil comprimate

Pentru diagnosticul disfuncției erectile sau a hiperplaziei prostatice benigne, precum și pentru determinarea cauzelor potențiale subiacente trebuie să se efectueze anamneza și un examen fizic, înainte de a se decide tratamentul farmacologic.

Înainte de inițierea oricărui tratament al disfuncției erectile, medicii trebuie să ia în considerare statusul cardiovascular al pacienților, deoarece activitatea sexuală se asociază cu un anumit grad de risc cardiac. Tadalafil are proprietăți vasodilatatoare, determinând scăderi ușoare și tranzitorii ale tensiunii arteriale (vezi pct. 5.1) și, astfel, potențează efectele hipotensive ale nitraților (vezi pct. 4.3).

Diagnosticul disfuncției erectile trebuie să includă și determinarea potențialelor cauze subiacente, precum și identificarea tratamentului corespunzător, după examenul clinic adecvat. Nu se cunoaște dacă tadalafil este eficient la pacienții care au avut intervenții chirurgicale în zona pelvină sau la cei cu prostatectomie radicală fără prezervarea nervilor erectori.

##### Arvalti 5 mg

Înainte de inițierea tratamentului cu tadalafil pentru hiperplazie benignă de prostată, pacienții trebuie examinați pentru a exclude prezența unui carcinom de prostată și evaluați cu atenție pentru afecțiuni cardiace (vezi pct. 4.3).

##### Arvalti 2,5 mg, 5 mg, 10 mg și 20 mg

##### Aparatul cardiovascular

În studiile clinice și/sau studiile după punerea pe piață a medicamentului au fost raportate evenimente adverse cardiovasculare grave, inclusiv infarct miocardic, moarte subită de cauză cardiacă, angină pectorală instabilă, aritmie ventriculară, accident vascular cerebral, atacuri ischemice tranzitorii, dureri precordiale, palpitații și tahicardie. Majoritatea pacienților la care s-au observat aceste evenimente aveau factori de risc cardiovascular preexistenți. Cu toate acestea, nu este posibil să se determine cu

siguranță dacă aceste evenimente sunt legate direct de acești factori de risc, de administrarea de tadalafil, de activitatea sexuală sau de o asociere a acestora sau a altor factori.

#### Arvalti 2,5 mg și 5 mg

La pacienții care utilizează concomitent medicamente antihipertensive, tadalafil poate determina o scădere a tensiunii arteriale. Atunci când se inițiază tratamentul zilnic cu tadalafil, trebuie luată în considerare posibilitatea ajustării dozei tratamentului antihipertensiv.

#### Arvalti 2,5 mg, 5 mg, 10 mg și 20 mg

La pacienții care utilizează blocante alfa<sub>1</sub> adrenergice administrarea concomitentă de tadalafil poate determina hipotensiune arterială simptomatică (vezi pct. 4.5). Administrarea concomitentă de tadalafil cu doxazosin 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 de apariție a neuropatiei optice anterioare ischemice non-arteritice (NOAIN) la bărbați cu disfuncție erectilă, după expunere episodică la tadalafil sau alt inhibitor de PDE5. Acest aspect poate fi important pentru toți pacienții expuși la tadalafil, ca urmare, în cazul apariției neașteptate a unei tulburări de vedere, pacientului trebuie să i se recomande să oprească administrarea tadalafil și să contacteze imediat medicul (vezi pct. 4.3).

#### 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 și istoric medical anterior de pierderi ale auzului) pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă tratamentul cu tadalafil și să solicite imediat ajutorul medical în cazul reducerii sau a pierderii bruște a auzului.

#### Arvalti 2,5 mg și 5 mg

#### Insuficiența renală și hepatică

Din cauza expunerii crescute la tadalafil (ASC), experienței clinice limitate și a lipsei posibilității de a influența eliminarea prin dializă, tratamentul zilnic cu tadalafil nu este recomandat pacienților cu insuficiență renală severă.

Există date clinice limitate privind siguranța administrării tadalafil la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C). Administrarea zilnică nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică. Dacă este indicată administrarea de tadalafil, medicul va face o evaluare individuală atentă a raportului risc potențial/beneficiu terapeutic.

#### Arvalti 10 mg și 20 mg

#### Insuficiență hepatică

Există date clinice limitate privind siguranța administrării tadalafil la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C). Administrarea zilnică nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică. Dacă este indicată administrarea de tadalafil, medicul va face o evaluare individuală atentă a raportului risc potențial/beneficiu terapeutic.

#### Priapism și deformări anatomice ale penisului

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).

#### Utilizare concomitentă cu inhibitori ai CYP3A4

Tadalafil trebuie prescris cu prudență la pacienții care utilizează inhibitori potenți ai CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol și eritromicină), deoarece există riscul creșterii expunerii la tadalafil (ASC) în cazul administrării concomitente cu aceste medicamente (vezi pct. 4.5).

#### Tadalafil comprimate și alte tratamente pentru disfuncție erectilă

Siguranța și eficacitatea asocierii tadalafil cu alți inhibitori ai PDE5 sau alte tratamente ale disfuncției erectile nu au fost studiate. Pacienții trebuie informați să nu utilizeze tadalafil în asemenea asocieri.

#### Lactoză

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

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

S-au efectuat studii clinice privind interacțiunile cu doze de tadalafil de 10 mg și/sau 20 mg, așa cum este prezentat mai jos. Luând în considerare studiile clinice privind interacțiunile în care a fost utilizată numai doza de tadalafil 10 mg, nu pot fi complet excluse interacțiunile relevante clinic în cazul administrării de doze mai mari.

#### Efectele altor substanțe asupra tadalafilului

##### *Inhibitori ai citocromului P450*

Tadalafilul este metabolizat în principal de către CYP3A4. Administrarea concomitentă de ketoconazol (200 mg zilnic), un inhibitor selectiv al CYP3A4, a crescut ASC a tadalafilului (10 mg) de 2 ori și  $C_{max}$  cu 15%, față de valorile ASC și  $C_{max}$  pentru tadalafilul administrat în monoterapie. Administrarea concomitentă de ketoconazol (400 mg zilnic) a crescut ASC a tadalafilului (20 mg) de 4 ori și  $C_{max}$  cu 22%. Administrarea concomitentă de ritonavir, un inhibitor de protează (200 mg de două ori pe zi), care inhibă CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 și CYP2D6, a crescut ASC a tadalafilului (20 mg) de 2 ori, fără modificarea  $C_{max}$ . Deși nu au fost studiate interacțiuni specifice, administrarea concomitentă cu alți inhibitori de protează, cum este saquinavir, precum și cu alți inhibitori ai CYP3A4, cum sunt eritromicina, claritromicina, itraconazolul și sucul de grapefruit trebuie făcută cu prudență, fiind de așteptat să crească valoarea concentrațiilor plasmatice ale tadalafilului (vezi pct. 4.4).

În consecință, este posibil ca incidența reacțiilor adverse prezentate la pct. 4.8 să crească.

##### *Transportori*

Nu se cunoaște rolul transportorilor (de exemplu glicoproteina-P) în distribuția tadalafilului. Astfel, există posibilitatea interacțiunilor medicamentoase mediate prin inhibarea transportorilor.

##### *Inductori ai citocromului P450*

Administrarea concomitentă de rifampicină, un inductor al CYP3A4, a redus ASC a tadalafilului cu 88%, față de valorile ASC ale tadalafilului administrat în monoterapie (10 mg). Se poate anticipa că această expunere scăzută va reduce eficacitatea tadalafilului; magnitudinea scăderii eficacității nu este

cunoscută. De asemenea, este de așteptat ca administrarea concomitentă cu alți inductori ai CYP3A4, cum sunt fenobarbitalul, fenitoina și carbamazepina, să scadă concentrațiile plasmatice ale tadalafilului.

### 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. De aceea, administrarea concomitentă de tadalafil la pacienții care utilizează orice formă de nitrat organic este contraindicată (vezi pct. 4.3). Rezultatele unui studiu clinic efectuat la 150 pacienți la care s-au administrat zilnic doze de tadalafil 20 mg timp de 7 zile și doza de nitroglicerină 0,4 mg utilizată sublingual la momente diferite, au evidențiat că interacțiunea celor două medicamente a persistat timp de peste 24 ore, dar nu a mai fost detectabilă la 48 ore după ultima doză de tadalafil. Cu toate acestea, la un pacient la care se prescrie orice doză de tadalafil (2,5 mg-20 mg) și la care administrarea nitraților este absolut necesară din cauza unei afecțiuni cu potențial letal, sunt necesare cel puțin 48 ore de la administrarea ultimei doze de tadalafil, înainte de a lua în considerare administrarea nitraților. În aceste cazuri, nitrații trebuie administrați numai sub strictă supraveghere medicală și cu monitorizare hemodinamică adecvată.

#### Medicamente antihipertensive (inclusiv blocante ale canalelor de calciu)

Administrarea concomitentă de doxazosin (4 și 8 mg zilnic) și tadalafil (5 mg în doză zilnică și 20 mg ca doză unică) crește 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 la administrarea concomitentă cu alfuzosin sau tamsulosin. Cu toate acestea, este necesară prudență atunci când se utilizează tadalafil la pacienții care urmează tratament cu oricare medicament alfa-blocant, și în mod special la vârstnici. Tratamentele trebuie inițiate cu doza minimă și dozele trebuie ajustate progresiv.

În studiile de farmacologie clinică s-a examinat potențialul tadalafilului de a crește efectele hipotensive ale medicamentelor antihipertensive. S-au studiat clasele majore de medicamente antihipertensive, incluzând blocantele canalelor de calciu (amlodipină), inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) (enalapril), blocantele receptorilor beta-adrenergici (metoprolol), diureticele tiazidice (bendrofluazidă) și blocantele receptorilor angiotensinei II (diferite tipuri și doze, în monoterapie sau în asociere cu tiazide, blocante ale canalelor de calciu, blocante beta-adrenergice și/sau alfa-adrenergice). Tadalafilul (în doză de 10 mg, cu excepția studiilor cu blocante ale receptorilor angiotensinei II și cu amlodipină, în care s-a administrat o doză de 20 mg) nu a interacționat semnificativ clinic cu nici una dintre aceste clase.

Într-un alt studiu de farmacologie clinică, tadalafilul (20 mg) a fost evaluat în cazul administrării concomitente cu până la patru clase de antihipertensive. La pacienții care utilizau mai multe antihipertensive, modificările valorilor tensiunii arteriale determinate în ambulator păreau a fi corelate cu gradul de control al tensiunii arteriale. În acest sens, la pacienții cu un control adecvat al tensiunii arteriale, scăderea tensiunii arteriale a fost minimă, fiind similară cu cea observată la voluntarii sănătoși. La pacienții cu control inadecvat al tensiunii arteriale, scăderea tensiunii arteriale a fost mai mare, aceasta nefiind însă asociată cu simptome de hipotensiune arterială, la majoritatea pacienților. La pacienții care utilizează medicamente antihipertensive, administrarea concomitentă a dozei 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. Analiza datelor unui studiu clinic de fază 3 nu a evidențiat nicio diferență a evenimentelor adverse la pacienții care au utilizat tadalafil cu sau fără medicație antihipertensivă. Cu toate acestea, pacienții trebuie să primească recomandările clinice corespunzătoare cu privire la o posibilă scădere a tensiunii arteriale atunci când sunt tratați cu medicamente antihipertensive.

### 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).

### Inhibitori 5 alfa-reductază

Într-un studiu clinic care a comparat administrarea concomitentă de tadalafil 5 mg cu finasteridă 5 mg cu utilizarea de placebo plus finasteridă 5 mg în ameliorarea simptomelor HBP nu au fost identificate reacții adverse noi. Cu toate acestea, deoarece nu a fost efectuat un studiu formal de interacțiune medicament-medicament care să evalueze efectele tadalafilului în cazul utilizării concomitente cu inhibitorii 5 alfa-reductază (5-IAR), este necesară prudență la administrarea concomitentă de tadalafil cu 5-IAR.

### Substraturi ale CYP1A2 (de exemplu, teofilină)

Când tadalafil 10 mg a fost administrat concomitent 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). Cu toate că acest efect este minor și nu a avut o semnificație clinică în acest studiu, el trebuie luat în considerare în cazul administrării concomitente a acestor medicamente.

### Etinilestradiol și terbutalină

S-a demonstrat că administrarea concomitentă de tadalafil determină o creștere a biodisponibilității orale a etinilestradiolului; o creștere similară poate fi așteptată și la administrarea orală a terbutalinei, cu toate că urmările clinice ale acestui fapt sunt incerte.

### Alcool etilic

Concentrațiile plasmatice ale alcoolului etilic (media alcoolemiilor maxime 0,08%) nu au fost modificate în cazul administrării concomitente de tadalafil (10 mg sau 20 mg). În plus, nu s-au constatat modificări ale concentrației plasmatice a tadalafilului la 3 ore după utilizarea concomitentă de alcool etilic. Alcoolul etilic a fost administrat într-un mod care să crească la maximum viteza absorbției digestive (repaus alimentar nocturn și încă 2 ore după administrarea alcoolului etilic). Administrarea concomitentă de tadalafil (20 mg) nu a crescut valoarea medie a scăderilor tensiunii arteriale determinate de alcoolul etilic (0,7 g/kg sau aproximativ 180 ml alcool 40% [vodcă] pentru un bărbat cu greutatea de 80 kg) dar, la unii subiecți, s-au observat amețeală în ortostatism și hipotensiune arterială ortostatică. Când tadalafil a fost administrat concomitent cu doze mai mici de alcool (0,6 g/kg) nu s-a observat hipotensiune arterială, iar amețeala a apărut cu o frecvență similară cazurilor în care s-a administrat doar alcool etilic. Efectul alcoolului etilic asupra funcției cognitive nu a fost crescut de tadalafil (10 mg).

### Medicamente metabolizate de izoenzimele citocromului P450

Nu este de așteptat ca administrarea concomitentă de tadalafil să determine inhibarea sau inducția semnificativă clinic a clearance-ului medicamentelor metabolizate de izoenzimele CYP450. Studiile au confirmat că tadalafil nu inhibă sau induce izoenzimele CYP450, incluzând CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 și CYP2C19.

### 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 afectat modificările timpului de protrombină induse de către warfarină.



### Acid acetilsalicilic

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

### Medicamente antidiabetice

Nu s-au efectuat studii specifice de interacțiune cu medicamente antidiabetice.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Tadalafil nu este indicat să fie utilizat de către femei.

### Sarcina

Există informații limitate referitoare la utilizarea tadalafil la gravide. Studiile la animale nu indică efecte nocive directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrio-fetale, parturii sau dezvoltării post-natale (vezi pct. 5.3). Ca o măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea tadalafilului în cursul sarcinii.

### Alăptarea

Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la animale au demonstrat excreția tadalafilului în lapte. Riscul asupra sugarului nu poate fi exclus. Tadalafil 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 un efect neglijabil asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate că frecvența raportărilor din studiile clinice privind amețeala manifestată în grupurile tratate cu tadalafil și în grupurile la care s-a administrat placebo 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

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate la pacienții care utilizează tadalafil pentru tratamentul disfuncției erectile sau hiperplaziei benigne de prostată au fost cefaleea, dispepsia, dursalgiea și mialgia, iar incidența a crescut o dată cu creșterea dozei de tadalafil. Reacțiile adverse raportate au fost tranzitorii și, în general, au fost ușoare sau moderate ca severitate. Majoritatea cazurilor de cefalee raportate la administrarea de tadalafil o dată pe zi au fost experimentate în primele 10 până la 30 zile de la începutul tratamentului.

### Rezumat tabelar al reacțiilor adverse

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse observate din raportări spontane și în studii clinice placebo controlate (cuprinzând un total de 8022 pacienți tratați cu tadalafil și 4422 pacienți la care s-a administrat placebo) pentru tratamentul administrat la nevoie sau zilnic al disfuncției erectile și tratamentul zilnic al hiperplaziei benigne de prostată.

Convenția folosită pentru estimarea frecvenței: 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 (frecvența nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>		
	Reacții de hipersensibilizare	Angioedem <sup>2</sup>
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>		
Cefalee	Amețeli	Accident vascular cerebral <sup>1</sup> (incluzând evenimente hemoragice), Sincopă, Accidente vasculare cerebrale ischemice tranzitorii <sup>1</sup> , Migrenă <sup>2</sup> Crize convulsive <sup>2</sup> , Amnezie tranzitorie
<i>Tulburări oculare</i>		
	Vedere încețoșată, Senzații descrise ca dureri oculare	Defect de câmp vizual, Edem palpebral, Hiperemie conjunctivală, Neuropatie optică anterioară ischemică non-arteritică (NOAIN) <sup>2</sup> , Ocluzie vasculară retiniană <sup>2</sup>
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>		
	Tinitus	Surditate bruscă
<i>Tulburări cardiace<sup>1</sup></i>		
	Tahicardie Palpitații	Infarct miocardic Angină pectorală instabilă <sup>2</sup> , Aritmie ventriculară <sup>2</sup>
<i>Tulburări vasculare</i>		
Hiperemie facială	Hipotensiune arterială <sup>3</sup> Hipertensiune arterială	
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>		
Congestie nazală	Dispnee, Epistaxis	
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>		
Dispepsie,	Durere abdominală Vărsături Greață Reflux gastroesofagian	
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>		
	Erupții cutanate tranzitorii	Urticarie, Sindrom Stevens-Johnson <sup>2</sup> , Dermatită exfoliativă <sup>2</sup> Hiperhidroză (transpirații)
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>		
Dorsalgii, Mialgii, Dureri la nivelul extremităților		
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>		
	Hematurie	
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>		
	Erecții prelungite	Priapism <sup>2</sup> Hemoragie la nivelul penisului,

		Hematospermie
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>		
	Dureri precordiale <sup>1</sup> Edem periferic, Oboseală	Edem facial <sup>2</sup> , Moarte subită de origine cardiacă <sup>1, 2</sup>

(1) Majoritatea pacienților au avut factori de risc cardiovascular pre-existenți (vezi pct. 4.4).

(2) Reacții adverse din perioada de supraveghere de după punerea pe piață care nu au fost observate în studiile clinice placebo controlate

(3) Mai frecvent raportate în cazul administrării tadalafil la pacienți care utilizau deja medicamente antihipertensive.

#### Descrierea unor reacții adverse selectate

La pacienții tratați zilnic cu tadalafil, față de cei la care s-a administrat placebo, s-a observat o incidență ușor crescută a modificărilor ECG, în principal bradicardie sinusală. Cele mai multe dintre aceste modificări ECG nu au fost asociate cu reacții adverse.

#### Alte grupe speciale de pacienți

Datele din studii clinice cu privire la administrarea tadalafil la pacienți cu vârsta de peste 65 ani, fie pentru tratamentul disfuncției erectile fie pentru tratamentul hiperplaziei benigne de prostată sunt limitate. În studiile clinice cu tadalafil administrat la nevoie în tratamentul disfuncției erectile, diareea a fost raportată mai frecvent la pacienții cu vârsta de peste 65 de ani. În studiile clinice cu tadalafil 5 mg administrat o dată pe zi pentru tratamentul hiperplaziei benigne de prostată, au fost raportate mai frecvent amețeală și diaree la pacienții cu vârsta de peste 75 ani.

#### 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](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

### **4.9 Supradozaj**

La subiecți sănătoși au fost administrate doze unice de până la 500 mg, iar la pacienți s-au administrat doze zilnice 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 selectiv, reversibil, al fosfodiesterazei tip 5 (PDE5) cu specificitate pentru

guanozin monofosfatul ciclic (GMPc). Atunci când stimularea sexuală determină eliberarea locală de oxid nitric, inhibarea PDE5 de către tadalafil produce creșterea valorilor GMPc în corpul cavernos. Ca urmare, apare relaxarea mușchilor netezi și aflusul de sânge în țesuturile peniene, producând astfel erecția. Tadalafilul nu are efect în absența stimulării sexuale.

#### Arvalti 5 mg

De asemenea, efectul de inhibare a PDE5 asupra GMPc în corpul cavernos este observat în mușchii netezi ai prostatei, vezicii urinare și la nivelul vaselor de sânge aferente acestor organe. Relaxarea vasculară rezultată crește aflusul de sânge care poate fi mecanismul prin care simptomele hiperplaziei benigne de prostată sunt reduse. Aceste efecte vasculare pot fi completate prin inhibarea activității nervoase aferente vezicii urinare și relaxarea mușchilor netezi ai prostatei și vezicii urinare.

#### 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 corpilor cavernosi, în mușchii netezi vasculari și viscerali, în mușchii scheletici, trombocite, rinichi, plămân și creier. 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, vasele 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 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 ori mai selectiv pentru PDE5, decât pentru PDE7 până la PDE10.

#### Eficacitate clinică și siguranță

Tadalafil administrat la subiecți sănătoși nu a produs diferențe semnificative comparativ cu placebo ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice (media scăderii maxime de 1,6 mmHg, respectiv de 0,8 mmHg), ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice în ortostatism (media scăderii maxime de 0,2 mmHg, respectiv de 4,6 mmHg) 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 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 tadalafil 10 mg (un studiu de 6 luni) și tadalafil 20 mg (un studiu de 6 luni și un studiu de 9 luni) asupra spermatogenezei, în cazul administrării zilnice. În două dintre aceste studii s-au observat scăderi ale numărului de spermatozoizi și concentrației spermei induse de tadalafil care nu au probabil relevanță clinică. Aceste efecte nu au fost asociate cu modificări ale altor parametri, ca de exemplu motilitate, morfologie și FSH.

#### Disfuncție erectilă

Pentru tadalafil administrat la nevoie, pentru a defini perioada de răspuns, s-au efectuat trei studii clinice la 1054 pacienți, în ambulator. Pentru tadalafil s-a demonstrat ameliorarea semnificativă statistic a funcției erectile și a capacității de a avea un act sexual reușit, timp de până la 36 ore după administrare, precum și a capacității pacienților de a obține și de a menține erecții pentru un act sexual reușit, comparativ cu administrarea de placebo, începând cel mai devreme la 16 minute după administrare.

Într-un studiu cu durata de 12 săptămâni, care a înrolat 186 de pacienți (142 au utilizat tadalafil, 44 au utilizat placebo) cu disfuncție erectilă secundară unui traumatism spinal, tadalafil a determinat

îmbunătățirea semnificativă a funcției erectile, cu un procent mediu per subiect de încercări reușite de act sexual de 48% pentru pacienții care au utilizat tadalafil 10 mg sau 20 mg (doză flexibilă, administrare la nevoie), comparativ cu 17% la cei care au utilizat placebo.

#### Arvalti 10 mg și 20 mg

Administrarea de tadalafil în doze de 2 mg până la 100 mg a fost evaluată în 16 studii clinice care au înrolat 3250 de pacienți, inclusiv pacienți cu disfuncție erectilă de diferite grade de severitate (ușoară, moderată, severă), cu etiologie, vârste (cuprinse între 21 și 86 de ani) și etnii diferite. Cei mai mulți pacienți prezentau disfuncție erectilă de cel puțin 1 an. În studiile de eficacitate primară în populația generală, 81% dintre pacienți au raportat că administrarea tadalafil a fost urmată de îmbunătățirea calității erecțiilor, comparativ cu 35% dintre cei la care s-a administrat placebo. De asemenea, pacienții cu disfuncție erectilă, indiferent de gradul de severitate a acesteia, au raportat îmbunătățirea calității erecțiilor în timpul tratamentului cu tadalafil (86%, 83% și 72% pentru cazurile cu disfuncție erectilă ușoară, moderată și, respectiv, severă, comparativ cu 45%, 42% și 19% pentru grupurile respective la care s-a administrat placebo). În studiile de eficacitate primară, au fost reușite 75% dintre încercările de act sexual la pacienții tratați cu tadalafil, comparativ cu 32% în grupul la care s-a administrat placebo.

#### Arvalti 2,5 mg și 5 mg

Pentru administrarea o dată pe zi a tadalafilului în doze de 2,5 mg, 5 mg și 10 mg, au fost inițial desfășurate 3 studii clinice, care au inclus 853 pacienți cu disfuncție erectilă de diferite grade de severitate (ușoară, moderată, severă), cu etnie, vârste (interval 21-82 ani) și etiologii diferite. În cele două studii de eficacitate primară în populația generală, procentele medii per subiect de acte sexuale reușite au fost de 57% și 67% pentru tadalafil 5 mg, și respectiv de 50% pentru tadalafil 2,5 mg, comparativ cu 31% și 37% pentru placebo. Într-un studiu efectuat la pacienți cu disfuncție erectile secundară diabetului zaharat, procentele medii per subiect de încercări reușite de act sexual au fost de 41% pentru tadalafil 5 mg, respectiv de 46% pentru tadalafil 2,5 mg, comparativ cu 28% pentru placebo. Majoritatea pacienților din cele trei studii au răspuns la terapia cu inhibitori PDE5, administrată în funcție de necesitate. Într-un studiu ulterior, 217 pacienți fără tratament anterior cu inhibitori PDE5 au fost randomizați în grupul cu tratament cu tadalafil 5 mg administrat o dată pe zi sau în grupul cu administrare de placebo. Procentele medii per subiect de încercări reușite de act sexual au fost de 68% pentru tadalafil, în comparație cu 52% pentru placebo.

#### Arvalti 5 mg

##### Hiperplazie benignă de prostată

Tadalafil a fost studiat în 4 studii clinice, cu durată de 12 săptămâni, care au înrolat peste 1500 pacienți cu semne și simptome de hiperplazie benignă de prostată. Îmbunătățirea în totalul scorului internațional de simptome ale prostatei în cazul administrării de tadalafil 5 mg în cele 4 studii a fost de -4,8, -5,6, 6,1 și -6,3, comparativ cu -2,2, -3,6, -3,8 și -4,2 în cazul administrării de placebo. Îmbunătățirile în totalul scorului internațional de simptome ale prostatei au apărut în mai puțin de o săptămână. În unul dintre studii, care a implicat și utilizarea de tamsulosin 0,4 mg ca și comparator activ, îmbunătățirea în totalul scorului internațional de simptome ale prostatei au fost de -6,3 pentru tadalafil 5 mg, de -5,7 pentru tamsulosin și de -4,2 pentru placebo.

Unul dintre aceste studii a evaluat îmbunătățirile în ceea ce privește disfuncția erectilă și semnele și simptomele hiperplaziei benigne de prostată la pacienții cu ambele afecțiuni. În acest studiu, îmbunătățirile în domeniul funcției erectile conform indexului internațional al funcției erectile și totalului scorului internațional de simptome ale prostatei au fost de 6,5 și -6,1, comparativ cu 1,8 și respectiv -3,8 în cazul administrării de placebo. Procentele medii per subiect ale încercărilor reușite de act sexual a fost de 71,9% pentru tadalafil 5 mg, comparativ cu 48,3% pentru placebo.

Menținerea efectului a fost evaluată într-o extensie deschisă a unuia dintre studii, care a arătat că îmbunătățirea în totalul scorului internațional de simptome ale prostatei observată la 12 săptămâni a fost menținută pentru o perioadă de până la 1 an de tratament cu tadalafil 5 mg.

**Arvalti 2,5 mg, 5 mg, 10 mg și 20 mg**

### 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 randomizat cu tadalafil, 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 mediilor 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 în niciuna dintre analizele 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 la care au participat sub-grupuri de copii și adolescenți, pentru tratamentul disfuncției erectile. Pentru informații despre utilizarea la copii și adolescenți, vezi pct. 4.2.

## **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 2 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 tadalafilul poate fi administrat cu sau fără alimente. Momentul administrării (dimineața sau seara) nu are efecte relevante clinic asupra proporției și gradului absorbției.

### Distribuție

Volumul mediu de distribuție este de aproximativ 63 l, 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 apare 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 decât tadalafilul pentru PDE5. În consecință, nu este de așteptat să fie activ din punct de vedere clinic, la concentrațiile plasmatice de metabolit constatate.

### Eliminare

Clearance-ul oral mediu al tadalafilului este 2,5 l/oră și timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 17,5 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

Farmacocinetica tadalafilului la subiecții sănătoși este liniară sub aspectul timpului și dozei. În intervalul de doze de la 2,5 mg până la 20 mg, expunerea (ASC) crește proporțional cu doza. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru se ating în decurs de 5 zile de administrare în doză unică zilnică.

Farmacocinetica determinată la o populație adecvată de pacienți cu disfuncție erectilă este similară cu farmacocinetica observată la subiecții fără disfuncție erectilă.

#### 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) 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 mg până la 20 mg), expunerea la tadalafil (ASC) s-a dublat aproximativ la subiecții 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) precum și la subiecții cu insuficiență renală în stadiul final, care efectuează ședințe de dializă. La pacienții hemodializați,  $C_{max}$  a fost cu 41% mai mare decât cea observată la subiecții sănătoși. Hemodializa are efect neglijabil asupra eliminării tadalafilului.

##### Insuficiență hepatică

Expunerea la tadalafil (ASC) la subiecții 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. Există date clinice limitate privind siguranța administrării tadalafil la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C); dacă este prescris, medicul va face o evaluare individuală atentă a raportului risc potențial/beneficiu terapeutic. Nu sunt disponibile date cu privire la administrarea unor doze mai mari de 10 mg tadalafil la pacienții cu insuficiență hepatică.

##### Pacienții cu diabet zaharat

Expunerea la tadalafil (ASC) 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.

### **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 până la 1000 mg/kg și zi. Într-un studiu la șobolani, de evaluare a dezvoltării prenatale și postnatale, doza la care nu au fost observate efecte adverse a fost de 30 mg/kg

și zi. La femelele de șobolan gestante, ASC pentru medicamentul liber, calculată la doza respectivă, a fost de aproximativ 18 ori mai mare decât ASC obținută la om în cazul utilizării 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 (rezultând o expunere de cel puțin 3 ori mai mare [interval 3,7 - 18,6] decât cea obținută la om în cazul utilizării unei doze unice de 20 mg) și mai mari, a existat 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**

#### Nucleu:

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

#### Film (2,5 mg și 5 mg):

Opadry Yellow 03K520010 care conține:  
Hipromeloză 2910  
Dioxid de titan (E 171)  
Triacetin  
Talc  
Oxid galben de fer (E 172).

#### Film (10 mg și 20 mg):

Opadry II Yellow 32K12884 care conține:  
Lactoză monohidrat  
Hipromeloză 2910  
Dioxid de titan (E171)  
Triacetin  
Oxid galben 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**

Arvalti 2,5 mg comprimate filmate



Cutii cu blistere din PVC-PE- PVdC/Al care conțin 28 comprimate filmate.

Arvalti 5 mg comprimate filmate

Cutii cu blistere din PVC-PE- PVdC/Al care conțin câte 14, 28 sau 84 comprimate filmate.

Arvalti 10 mg comprimate filmate

Cutii cu blistere din PVC-PE- PVdC/Al care conțin 4 comprimate filmate.

Arvalti 20 mg comprimate filmate

Cutii cu blistere din PVC-PE- PVdC/Al care conțin 2, 4, 8, 10, sau 12 comprimate filmate.

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

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

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**

14487/2022/01

14488/2022/01-03

14489/2022/01

14490/2022/01-05

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări – Februarie 2018  
Data ultimei reînnoiri a autorizației : Mai 2022

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Mai 2022