

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tadalafil Accord 20 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține tadalafil 20 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat de 20 mg conține lactoză 367,584 mg (sub formă de monohidrat)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate biconvexe, ovale, cu margini teșite, de culoare galbenă, marcate cu "T20" pe una dintre fețe și netede pe cealaltă față, cu dimensiuni de 14,3 x 7 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul disfuncției erectile la bărbații adulți.

Pentru ca tadalafil să fie eficace în tratamentul disfuncției erectile, este necesară prezența stimulării sexuale.

Este indicat la adulți pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (HAP), clasificată în clasa funcțională OMS II și III, în vederea îmbunătățirii capacității de efort (vezi pct 5.1).

Eficacitatea a fost demonstrată în HAP idiopatică (HAPI) și HAP asociată bolii vasculare de colagen.

Nu este indicată administrarea Tadalafil Accord la 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 tadalafil 10 mg nu produce un efect adecvat, se poate încerca administrarea a 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.

Tadalafil 10 și 20 mg este destinat utilizării înaintea activității sexuale anticipate și nu este recomandat pentru administrare zilnică continuă.

La pacienții care anticipează o utilizare frecventă a Tadalafil Accord (de exemplu cel puțin de două ori pe săptămână), în funcție de alegerea pacientului și decizia medicului, poate fi considerat adecvat un regim de administrare zilnică de tadalafil comprimate în doze mici.

La acești pacienți doza recomandată este de 5 mg, administrată o dată pe zi la aproximativ același moment al zilei. În funcție de tolerabilitatea individuală, doza poate fi scăzută la 2,5 mg pe zi.

Oportunitatea regimului de administrare zilnică continuă trebuie reevaluată periodic

### *Hipertensiune arterială pulmonară*

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.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Bărbații vârstnici*

La pacienții vârstnici nu sunt necesare ajustări ale dozei.

#### *Insuficiență renală*

##### *Bărbați adulți cu disfuncție erectilă:*

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

Administrarea zilnică de tadalafil nu este recomandată la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

##### *Hipertensiune arterială pulmonară:*

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată este recomandată o doză inițială de 20 mg, o dată pe zi. Doza poate fi crescută la 40 mg o dată pe zi, în funcție de eficacitatea și tolerabilitatea individuală. La pacienții cu insuficiență renală severă nu este recomandată utilizarea tadalafil. (Vezi pct 4.4 și 5.2).

#### **Insuficiență hepatică**

##### *Bărbați adulți cu disfuncție erectilă:*

Pentru administrare 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 de tadalafil 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).

#### *Hipertensiune arterială pulmonară:*

Din cauza experienței clinice limitate la pacienții cu ciroză hepatică ușoară până la moderată (Clasele A și B Child-Pugh), după administrarea unei doze unice de 10 mg, poate fi luată în considerare administrarea unei doze inițiale de 20 mg, o dată pe zi. În cazul în care tadalafil este prescris, o evaluare atentă individuală a raportului beneficiu / risc trebuie efectuată de către medicul curant. Pacienții cu ciroză hepatică severă (Clasa Child-Pugh C) nu au fost incluși în studii și, prin urmare, administrarea tadalafil nu este recomandată. (Vezi pct 4.4 și 5.2).

#### *Bărbați cu diabet zaharat*

#### *Bărbați adulți cu disfuncție erectilă:*

La pacienții diabetici nu sunt necesare ajustări ale dozelor.

#### *Copii și adolescenți*

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

Siguranța și eficacitatea utilizării tadalafil la copii și adolescenți nu a fost încă stabilită. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1.

#### Mod de administrare

Comprimate filmate pentru administrare pe cale 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 Accord nu trebuie utilizat la bărbații cu boli cardiace, la care nu se recomandă activitatea sexuală. Medicii trebuie să ia în considerare riscul cardiac potențial al activității sexuale la pacienții cu boli 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 Accord 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 de guanilat ciclază, cum este riociguat, este contraindicată, deoarece aceasta poate duce la hipotensiune arterială simptomatică (vezi pct 4.5).

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

##### Înainte de administrarea tratamentului cu Tadalafil Accord

Pentru diagnosticul disfuncției erectile 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.

##### Sistemul cardiovascular

În studiile clinice și/sau studii după punerea pe piață a medicamentului au fost raportate evenimente adverse cardiovasculare grave, inclusiv infarct miocardic, moarte subită de cauză cardiacă, angina 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 tadalafil, de activitatea sexuală sau de o asociere a acestora sau altor factori.

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

- Pacienții cu boli clinice semnificative ale valvelor aortică și mitrală
- Pacienții cu constricție pericardică
- Pacienții cu cardiomiopatie restrictivă sau congestivă
- Pacienții cu disfuncție semnificativă a ventriculului stâng
- Pacienții cu aritmii care pot pune viața în pericol
- Pacienții cu boală arterială coronariană simptomatică
- Pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată.

Deoarece nu există date clinice cu privire la siguranța tadalafil la acești pacienți, nu este recomandată utilizarea tadalafil.

Vasodilatatoarele pulmonare pot agrava în mod semnificativ statusul cardiovascular al pacienților cu boală pulmonară veno-ocluzivă (BVOP). Deoarece nu există date clinice privind administrarea tadalafil la pacienții cu boală venoocluzivă, nu este recomandată administrarea tadalafil la astfel de pacienți. Atunci când apar semne de edem pulmonar la administrarea de tadalafil, trebuie luată în considerare posibilitatea asocierii BVOP.

Tadalafil are proprietăți vasodilatatoare sistemice, care pot duce la scăderi tranzitorii ale tensiunii arteriale. Medicii trebuie să ia în considerare faptul că pacienții cu anumite afecțiuni subiacente, cum sunt obstrucția severă a ventriculului stâng, depleție volemică, hipotensiune arterială vegetativă sau

pacienții cu hipotensiune arterială de repaus, pot fi afectați negativ de astfel de efecte vasodilatatoare.

La unii dintre 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 vizuale

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 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, deci în cazul apariției neașteptate a unei tulburări de vedere, pacientului trebuie să i se recomande să oprească administrarea Tadalafil Accord 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.

#### Insuficiența renală și hepatică

Datorită expunerii crescute la tadalafil (ASC), experienței clinice limitate și a lipsei posibilității de a influența eliminarea prin dializă, tratamentul zilnic cu Tadalafil Accord 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 Tadalafil Accord este indicat, medicul va face o evaluare individuală atentă a raportului risc potențial/beneficiu terapeutic.

#### Priapismul și deformările anatomice ale penisului

Pacienții care au erecții cu durata 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 Accord 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).

#### Utilizarea cu inhibitori de CYP3A4

Tadalafil Accord 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 acestor asocieri medicamentoase (vezi pct. 4.5).

#### Tadalafil Accord 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 Accord în asemenea asocieri.

#### Prostaciclina și analogii săi

Eficacitatea și siguranța tadalafil administrat concomitent cu prostaciclina sau cu analogi și acestea nu

au fost studiate în studiile clinice controlate. Prin urmare, se recomandă precauție în cazul administrării concomitente.

#### Bosentan

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

#### Lactoza

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

#### Sodiu

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

### **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. În studiile clinice privind interacțiunile în care a fost utilizată numai doza de 10 mg tadalafil, nu pot fi complet excluse interacțiunile relevante clinic la doze mai mari.

#### Efectele altor substanțe asupra tadalafilului

##### *Inhibitori ai citocromului P450*

Tadalafilul este metabolizat în principal de către CYP3A4. Ketoconazolul (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. Ketoconazolul (400 mg zilnic) a crescut ASC a tadalafilului (20 mg) de 4 ori și  $C_{max}$  cu 22%. Ritonavirul, 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 de alți inhibitori de protează, cum este saquinavir, precum și alți inhibitori ai CYP3A4, cum sunt eritromicina, claritromicina, itraconazolul și sucul de grepfrut 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.

##### *Substraturi ale P-glicoproteinei (de exemplu digoxină)*

Tadalafil (40 mg o dată pe zi) nu a avut un efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii digoxinei.

##### *Inductori ai citocromului P450*

Un inductor al CYP3A4, rifampicina, a scăzut 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 este necunoscută. De asemenea, este de așteptat ca administrarea concomitentă a altor inductori ai CYP3A4 cum sunt fenobarbitalul, fenitoina și carbamazepina, să scadă concentrațiile plasmatice ale tadalafilului.

##### *Antagoniști ai receptorilor endotelinei I (de exemplu, bosentan)*

Bosentan (125 mg de două ori pe zi), un substrat al CYP2C9 și CYP3A4 și un inductor moderat al CYP3A4, CYP2C9 și posibil CYP2C19, a redus expunerea sistemică la tadalafil (40 mg o dată pe zi) cu 42% și  $C_{max}$  cu 27%, în cazul administrării concomitente de doze repetate. Eficacitatea tadalafilului la pacienții aflați deja sub tratament cu bosentan nu a fost demonstrată în mod concludent (vezi pct 4.4 și 5.1). Tadalafilul nu a afectat expunerea (ASC și  $C_{max}$ ) la bosentan sau la metabolii acestuia.

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

### Efectele tadalafilului asupra altor medicamente

#### *Nitrați*

În studiile clinice, tadalafil (5 mg, 10 mg și 20 mg) a intensificat efectele hipotensive ale nitraților. De aceea, administrarea Tadalafil Accord 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 administrată sublingual la momente diferite, au evidențiat că interacțiunea celor două medicamente a persistat 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 Accord (2,5 mg până la 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 Accord 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 de alfuzosin sau de tamsulosin. Cu toate acestea, este necesară prudență atunci când se utilizează tadalafil la pacienții care urmează tratament cu oricare alfa-blocant, și în mod special la vârstnici. Tratamentele trebuie inițiate cu doza minimă și 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 niciuna dintre aceste clase. Într-un alt studiu de farmacologie clinică, tadalafilul (20 mg) a fost evaluat în asociere 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 pacienții 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 cărora li s-au administrat concomitent medicamente antihipertensive, 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 de scădere aditiv sistemic al tensiunii arteriale atunci când inhibitorii PDE5 au fost administrați concomitent cu riociguat. În studiile clinice, a fost demonstrat că riociguat crește efectele hipotensive ale inhibitorilor PDE5. Nu a existat nicio dovadă a unui efect

clinic favorabil al administrării concomitente la populația studiată. Utilizarea 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 tadalafil 5 mg administrat concomitent cu finasteridă 5 mg cu placebo administrat concomitent 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 de 5 alfa-reductază (5-IAR) este necesară prudență la administrarea concomitentă de tadalafil cu 5-IAR.

#### *Substraturi ale CYP1A2 (de exemplu teofilina)*

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 efectfarmacodinamic 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.

#### *Contraceptive orale*

La starea de echilibru, tadalafil (40 mg o dată pe zi) a crescut expunerea la etinilestradiol (ASC) cu 26% și  $C_{max}$  cu 70% față de contraceptivul oral administrat în asociere cu placebo. Nu a existat niciun efect semnificativ statistic al tadalafilului asupra levonorgestrelului, ceea ce sugerează că efectul asupra etinilestradiolului este determinat de inhibarea sulfatării de către tadalafil. Relevanța clinică a acestei constatări este incertă.

#### *Terbutalină*

O creștere similară a ASC și  $C_{max}$  observată cu etinilestradiol poate fi așteptată la administrarea orală de terbutalină, probabil datorită inhibării sulfatației intestinale de către tadalafil. Relevanța clinică a acestei constatări este incertă.

#### *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 administrarea 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).

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 de 80 kg) dar, la unii pacienți, s-au observat amețeală în ortostatism și hipotensiune arterială ortostatică. Când tadalafil a fost administrat cu doze mai mici de alcool etilic (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 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-warfarina)*



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*

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 antidiabeticele.

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

### Sarcina

Există informații limitate referitoare la utilizarea tadalafil la femeile gravide. Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare 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 tadalafil în cursul sarcinii.

### Alăptarea

Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la animale au demonstrat excreția tadalafilului în lapte. Riscul asupra sugarului nu poate fi exclus. Tadalafil Accord 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 scăderea concentrației spermei (vezi pct. 5.1 și 5.3).

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

Efectul Tadalafil asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje este considerat neglijabil. Cu toate că frecvența raportărilor privind amețeala manifestată în grupurile la care s-au administrat 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 Accord.

## **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, dursalgi și mialgia, la care incidența crește o dată cu creșterea dozei de tadalafil. Reacțiile adverse raportate au fost tranzitorii și au fost în general 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 rapoartări spontane și în studii clinice placebo controlate (cuprinzând un total de 8022 pacienți tratați cu tadalafil și 4422 pacienți pe 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>Foarte frecvente</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Frecvente</b> ( $\geq 1/100$ și $< 1/10$ )	<b>Mai puțin frecvente</b> ( $\geq 1/1000$ și $< 1/100$ )	<b>Rare</b> ( $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$ )
<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, Accident vascular cerebral ischemic tranzitoriu <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 <sup>1</sup> 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,	Urticarie, Sindrom Stevens-Johnson <sup>2</sup> , Dermatită exfoliativă <sup>2</sup> , Hiperhidroză (transpirații)
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>			
	Dureri de spate, Mialgie, Dureri la		

	nivelul extremităților		
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>			
		Hematurie	
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânelui</i>			
		Erecții prelungite	Priapism <sup>2</sup> , Hemoragie la nivelul penisului, hematospermie <sup>2</sup>
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>			
		Dureri precordiale <sup>1</sup> , Edeme periferice, Fatigabilitate	Edem facial <sup>2</sup> , Moarte subită 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 în vârstă 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 în vârstă de peste 75 ani.

#### Rezumatul profilului de siguranță al tadalafil în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare

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

În studiul pivot, placebo controlat, cu privire la utilizarea tadalafilului 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 administrate o dată pe zi.

#### Rezumatul tabelar al reacțiilor adverse

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse raportate pe parcursul studiului clinic, placebo controlat, 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.

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 (nu poate fi estimată pe baza datelor existente).

<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>	<b>Frecvență necunoscută<sup>1</sup></b>
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>				
	Reacții de hipersensibilizare <sup>5</sup>			Angioedem
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>				
Cefalee <sup>6</sup>	Sincopă, Migrenă <sup>5</sup>	Crize convulsive <sup>5</sup> , Amnezie tranzitorie <sup>5</sup>		Accident vascular cerebral <sup>2</sup> (incluzând evenimente hemoragice),
<i>Tulburări oculare</i>				
	Vedere încețoșată			Neuropatie optică anterioară ischemică nonarteritică (NOAIN), Ocluzie vasculară retiniană, Defect de câmp vizual
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>				
		Tinitus		Surditate bruscă
<i>Tulburări cardiace</i>				
	Palpitații <sup>2,5</sup>	Moarte subită de etiologie cardiacă <sup>2,5</sup> Tahicardie <sup>2,5</sup>		Angină pectorală instabilă, Aritmie ventriculară Infarct miocardic <sup>2</sup>
<i>Tulburări vasculare</i>				
Hiperemie facială	Hipotensiune arterială	Hipertensiune arterială		
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>				
Nazofaringită (incluzând congestie nazală, congestie sinusală și rinită)	Epistaxis			
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>				
Greață Dispepsie (inclusiv durere abdominală/disconfort <sup>3</sup> )	Vărsături, Reflux gastro-esofagian			
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>				
	Erupții cutanate	Urticarie <sup>5</sup> ,		Sindrom

	tranzitorii	Hiperhidroză (transpirații) <sup>5</sup>		Stevens-Johnson, Dermatită exfoliativă
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>				
Mialgii, Dorsalgii Dureri ale extremităților (inclusiv disconfort la nivelul membrelor)				
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>				
		Hematurie		
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>				
	Sângerări uterine crescute <sup>4</sup>	Priapism <sup>5</sup> , hemoragie la nivelul penisului, Hematospermie		Erecții prelungite
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>				
	Edem facial, Dureri precordiale <sup>2</sup>			

<sup>1</sup> 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 tadalafilului pentru tratamentul disfuncției erectile.

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

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

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

<sup>5</sup> Reacțiile adverse au fost incluse în tabel ca urmare a informațiilor rezultate după punerea pe piață sau din studiile clinice privind utilizarea tadalafilului 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.

<sup>6</sup> Cefaleea a fost reacția adversă raportată cel mai frecvent. Cefaleea se poate instala la inițierea tratamentului și scade în intensitate chiar dacă tratamentul continuă.

#### 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 supradoză, trebuie adoptate, în funcție de necesități, măsurile de susținere standard. Hemodializa are efect neglijabil asupra eliminării tadalafilului.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente 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).

#### *Disfuncție erectilă*

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 afluxul de sânge în țesuturile peniene, producând astfel erecția. Tadalafilul nu are efect în tratamentul disfuncției erectile în absența stimulării sexuale.

#### *Hipertensiunea arterială pulmonară*

Hipertensiunea arterială pulmonară este asociată cu eliberarea deficitară a oxidului nitric de către endoteliul vascular și reducerea consecutivă a concentrației GMPc la nivelul musculaturii netede vasculare pulmonare. PDE5 este fosfodiesteraza predominantă în vascularizația pulmonară. Inhibarea PDE5 de către tadalafil crește concentrațiile GMPc, ceea ce determină relaxarea celulelor musculare netede vasculare pulmonare și vasodilatația 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 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

#### *Disfuncție erectilă*

Trei studii clinice au fost efectuate pe 1054 de pacienți la domiciliu pentru a defini perioada de răspuns. 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 administrare placebo, începând cel mai devreme de la 16 minute după administrare.

Tadalafil în doze de 2 până la 100 mg a fost evaluat 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 diferită și vârste diferite (cuprinse între 21 și 82 de ani). 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 care au utilizat 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 care au utilizat placebo). În studiile de eficacitate primară, au fost reușite 75% dintre încercările de act sexual la pacienții în tratament cu tadalafil, comparativ cu 32% în grupul cu administrare de placebo.

Într-un studiu clinic 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 pe subiect de încercări reușite de act sexual de 48% pentru pacienții care au utilizat tadalafil 10 sau 20 mg (doză flexibilă, administrare la nevoie) comparativ cu 17% la cei cu placebo.

#### Eficacitatea la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară (HAP)

Un studiu clinic randomizat, dublu orb, placebo controlat, 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 incluși în studiu au urmat tratament asociat cu bosentan.

Pacienții au fost randomizați într-unul din 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 determinată 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 ( $p = 0,0004$ ; Î 95%: 9,5, 44,0; metoda Hodges-Lehman prespecificată) (valoare medie de 33 metri, Î 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 ca aceasta să determine scăderea concentrației substanței active. Rezultatele au fost în general consistente în subgrupele corespunzătoare vârstei, sexului, etiologiei HAP și clasei funcționale OMS la momentul inițial și al 6MWD. Creșterea corectată față de placebo a 6MWD a fost de 17 metri ( $p = 0,09$ ; Î 95%: -7,1, 43,0; metoda Hodges-Lehman prespecificată) (valoare medie de 23 metri, Î 95%: -2,4, 47,8) în cazul pacienților care au primit tadalafil 40 mg administrat concomitent cu bosentan ( $n = 39$ ), și de 39 metri ( $p < 0,01$ ; Î 95%: 13,0, 66,0; metoda Hodges-Lehman prespecificată) (valoare medie de 44 metri, Î 95%: 19,7, 69,0) în cazul pacienților care au utilizat doar tadalafil 40 mg ( $n = 37$ ).

Procentele de pacienți care au prezentat îmbunătățiri ale clasei funcționale OMS în săptămâna 16 au fost similară în grupurile cu administrare de tadalafil 40 mg și 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 cu placebo cât și cu tadalafil 40 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 cu tadalafil randomizat, dublu-orb, controlat placebo, cu 3 brațe paralele de tratament care a inclus 331 de băieți cu vârste cuprinse între 7-14 ani cu sindrom DMD primind concomitent terapie cu corticosteroizi. Studiul a inclus o perioadă dublu-orb de 48 de săptămâni în care pacienții au fost randomizați pentru a primi 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 pătratelor minime ale 6MWD după 48 de săptămâni de tratament a fost -51,0 m în grupul placebo, comparativ cu -64.7 m în grupul care a primit tadalafil 0,3 mg/kgc ( $p = 0,307$ ) și -59,1 m în grupul care a primit 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 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 Tadalafil Accord 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 terapeutice, 94% din tadalafilul din plasmă este legat de proteine. Legarea de proteine nu este afectată de disfuncția renală.

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

### Metabolizare

Tadalafil este metabolizat predominant de către citocromul P450 (CYP) izoenzima 3A4. Metabolitul circulant major este metilcatecol glucuronconjugat. 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 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

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 de 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 populației

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

La pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară care nu utilizează concomitent bosentan, expunerea medie la starea de echilibru după o doză de tadalafil 40 mg a fost cu 26% mai mare față de cazul voluntarilor 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 de pacienți

#### *Vârstnici*

Subiecții vârstnici sănătoși (în vârstă 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 în vârstă 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 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) și la subiecții cu insuficiență renală în stadiul final, dializați. La pacienții hemodializați,  $C_{max}$  a fost cu 41% mai mare decât cea observată la subiecții sănătoși. Hemodializa are efect neglijabil asupra eliminării tadalafilului.

Din cauza expunerii crescute la tadalafil (ASC), experienței clinice limitată, precum și lipsei capacității de a influența clearance-ul prin dializă, nu este recomandată administrarea de tadalafil la pacienții cu insuficiență renală severă.

#### *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). Nu sunt disponibile date cu privire la administrarea zilnică de tadalafil la pacienții cu insuficiență hepatică. Dacă este prescris, medicul va trebui să facă o evaluare individuală atentă a raportului risc/beneficiu.

#### *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.

### 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, femeii 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 niciun 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 a fost de 30 mg/kg și zi. La femelele gravide de șobolan, ASC pentru medicamentul liber, calculată la doza respectivă, a fost de aproximativ 18 ori mai mare decât ASC la om pentru doza 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 într-o expunere de cel puțin 3 ori mai mare [interval 3,7 - 18,6] decât la oamenii cărora li s-a administrat o doză unică de 20 mg) și mai mari, a existat o regresie a epitelului tubilor seminiferi care a determinat scăderea spermatogenezei la unii câini. Vezi de asemenea pct. 5.1.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu:

Lactoză monohidrat  
Croscarmeloză sodică  
Hipromeloză 3 cps  
Celuloză microcristalină PH 101  
Stearat de sorbitan  
Stearat de magneziu

#### Film:

Lactoză monohidrat  
Hipromeloză  
Dioxid de titan (E 171)  
Triacetină  
Talc  
Oxid galben de fer (E172)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 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 2, 4, 8, 12, 14, 28, 30, 56 sau 60 comprimate filmate

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

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

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

#### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Taśmowa 7, 02-677 Warszawa  
Polonia

#### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

14514/2022/01-09

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

Autorizare – Mai 2017  
Reînnoirea autorizației: Iunie 2022

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iunie 2022