

**Кратка характеристика
на
продукта**



1. Име на лекарствения продукт

CIALIS 20 mg film-coated tablets
СИАЛИС 20мг филмирани таблетки

2. Количествен и качествен състав

Всяка таблетка съдържа 20 mg tadalafil

За помощни вещества, виж 6.1.

3. Лекарствена форма

Филмирани таблетки.

Таблетките от 20 mg са светло жълти и с форма на бадеми, маркирани от едната страна с "С 20".

4. Клинични данни**4.1. Показания**

Лечение на еректилна дисфункция.

За да бъде ефективен CIALIS, се изисква сексуална стимулация.

CIALIS не е показан за употреба от жени.

4.2. Дозировка и начин на приложение

За перорално приложение.

Употреба при възрастни мъже:

Препоръчителната доза е 10 mg, взета преди очаквана сексуална активност и не е свързана с храненето. При тези пациенти, при които tadalafil 10 mg не води до подходящ ефект, може да се опита 20 mg. Може да бъде взет от 30 минути преди сексуална активност.

Максималната препоръчителна честота на прием е веднъж дневно.

Всекидневната употреба на лекарствения продукт е строго не препоръчителна, тъй като не е установена безопасността при продължително всекидневно приемане и защото ефекта на тadalafil обикновено продължава повече от един ден. Виж точка 4.4. "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба", последен параграф и т. 5.1. Фармакодинамични свойства

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11174/15.02.05	
677/28.06.05	Меню

Употреба при мъже в старческа възраст:

При мъже в старческа възраст не се изисква промяна в дозирането.

Употреба при мъже с увредена бъбречна функция:

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция (лека до умерена степен). При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност 10 mg е максималната препоръчителна доза.

(Виж точка 4.4. “Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба” и 5.2 “Фармакокинетични свойства”.)

Употреба при мъже с увредена чернодробна функция:

Препоръчителната доза CIALIS е 10 mg, приета преди очаквана сексуална активност и без връзка с храненето. Има ограничени клинични данни за безопасността на Cialis при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (Child – Pugh Class C), при предписване, лекарят трябва да направи внимателна преценка на отношението риск – полза. Няма налични данни за употреба на дози, по-високи от 10 mg tadalafil при пациенти с чернодробна недостатъчност. (Виж точка 4.4. “Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба” и 5.2 “Фармакокинетични свойства”.)

Употреба при мъже с диабет:

При мъже с диабет не се изисква промяна в дозирането.

Употреба при деца и юноши:

CIALIS не трябва да се прилага на пациенти на възраст под 18 години.

4.3. Противопоказания

В клинични проучвания е установено, че tadalafil усилва хипотензивния ефект на нитратите. Смята се, че това е резултат от комбинирания ефект на нитратите и tadalafil върху пътя азотен окис / цГМФ.

Поради това, приложението на CIALIS при пациенти, които използват някакви форми органични нитрати е противопоказано. (виж т. 4.5. Лекарствени и други взаимодействия)

Агенти за лечение на еректилна дисфункция, включително и CIALIS, не трябва да бъдат прилагани на мъже със сърдечни заболявания, при които сексуалната активност не е препоръчителна. Лекарят трябва да вземе предвид потенциалния сърдечен риск от сексуална активност при пациенти със предшестващи сърдечно-съдови заболявания.

Следните групи пациенти със сърдечно-съдови заболявания не са били включени в клинични проучвания и затова употребата на tadalafil при тях е противопоказана:

- Пациенти с миокарден инфаркт в рамките на последните 90 дни.



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

CIALIS не трябва да се употребява от пациенти със свръхчувствителност към tadalafil или към някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Преди да бъде предприето фармакологично лечение, трябва да се снесе анамнеза и направи физикален преглед, за да се диагностицира еректилна дисфункция и да се определи нейната етиология.

Преди да се започне каквото и да е лечение на еректилна дисфункция, лекарят трябва да прецени сърдечно-съдовия статус на пациента, тъй като има известна степен на сърдечен риск, свързан със сексуалната активност. Tadalafil има вазодилатативни свойства, водещи до леки и преходни намаления на кръвното налягане (виж точка 5.1. "Фармакодинамични свойства") и по такъв начин потенцира хипотензивния ефект на нитратите (виж точка 4.3. "Противопоказания").

По време на клинични проучвания и/или постмаркетингови наблюдения на CIALIS са докладвани сериозни сърдечно-съдови усложнения, включващи миокарден инфаркт, внезапна сърдечна смърт, нестабилна ангина пекторис, камерни аритмии, инсулти, транзиторни исхемични епизоди, гръдна болка, палпитации, тахикардия. Повечето пациенти, при които са наблюдавани тези реакции, са имали предшестващи сърдечно-съдови рискови фактори. Въпреки това, не е възможно да се определи категорично, дали тези реакции са свързани пряко с тези рискови фактори, със Cialis, сексуална активност или комбинацията от тези фактори и други.

Има ограничени клинични данни за безопасността на CIALIS при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (Child-Pugh Class C) и ако се назначава, трябва да се направи внимателна индивидуална преценка на отношението риск/полза от предписващия лекар:

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

Средствата за лечение на еректилна дисфункция, включително Cialis, трябва да се използват с внимание при пациенти с анатомична деформация на пениса (като например ангулация, кавернозна фиброза или болест на Peyronie), или при пациенти, със заболявания, които могат да създадат предразположение към приапизъм. (като сърповидно-клетъчна анемия, мултиплена миелома или левкемия).

Оценката на еректилната дисфункция трябва да включва определянето на потенциалната ѝ етиология и установяване на подходящо лечение след правилна медицинска оценка. Не е известно дали CIALIS е ефективен при пациенти с увреждания на гръбначния стълб и такива претърпели тазови операции или радикална, нещадяща нерва, простатектомия.

CIALIS не трябва да се прилага на пациенти с наследствени проблеми като галактозна непоносимост, лактазна недостатъчност на Lapp или глюкозно-галактозна малабсорбция.

При пациенти, които приемат алфа 1 блокери, като doxazosin, едновременното приложение на Cialis може да доведе до симптоматична хипотензия при някои пациенти. (виж т. 4.5 Лекарствени и други взаимодействия). Затова, комбинирането на тадалафил с алфа блокери не се препоръчва.

Изисква се повишено внимание, ако се предписва Cialis на пациент, който използва мощен СУРЗА4 инхибитор (ritonavir, saquinavir, ketoconazole, itraconazol и erythromycin), тъй като при комбинирането на тези лекарства се забелязва повишаване на експозицията на tadalafil (AUC) (виж т. 4.5 Лекарствени и други взаимодействия).

Не са проучвани ефективността и безопасността на комбинациите на CIALIS и други лечения на еректилна дисфункция. Поради това, не са препоръчителни такива комбинации.

При кучета, на които е даван tadalafil всеки ден за 6 до 12 месеца в дневни дози от 25 mg/kg/дневно (водещо до поне трикратно по-голяма експозиция [между 3.7-18.6] от наблюдаваната при хора на единична доза от 20 mg) и повече, е имало регресия на епитела на семенните каналчета, което е довело до намалена сперматогенеза при някои кучета. Резултатите от две проучвания, продължили по шест месеца при доброволци, предполагат че няма вероятност да се наблюдава този ефект е при хора (виж 5.1. "Фармакодинамични свойства"). Не са установени ефектите от продължителна всекидневна употреба. Поради това, всекидневната употреба на лекарствения продукт категорично не се препоръчва..

4.5 Лекарствени и други взаимодействия



Много от посочените проучвания за взаимодействия са проведени с 10 mg и 20 mg tadalafil както е посочено по-долу, тъй като при тези проучвания за взаимодействия са прилагани само дози на tadalafil от 10 mg, клинично значими взаимодействия при по-високи дози не могат изцяло да бъдат изключени.

Ефекти на други лекарствени продукти върху tadalafil

Tadalafil се метаболизира главно чрез CYP3A4. Селективния инхибитор на CYP3A4, ketoconazole (200 mg дневно), увеличава 2 пъти експозицията AUC на tadalafil (доза 10 mg) и C max с 15 % спрямо стойностите на AUC и C max при самостоятелно приложен tadalafil Ketoconazole (400 mg дневно), увеличава 4 пъти експозицията AUC на tadalafil (доза 20 mg) и C max с 22 %. Ritonavir, протеазен инхибитор (200 mg 2 пъти дневно), който е инхибитор на CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6, увеличава експозицията (AUC) на tadalafil 2 пъти, без да променя C max. Въпреки, че не са проучвани специфични взаимодействия, едновременната употреба с някои други протеазни инхибитори, като ritonavir и saquinavir, и други CYP3A4 инхибитори, като erythromycin, clarithromycin, itraconazole и сок от грейпфрут изисква внимание, тъй като може да се очаква, те да увеличат плазмените концентрации на tadalafil. Следователно, честотата на нежеланите лекарствени реакции, посочени в точка 4.8. може да бъде увеличена.

Не е известна ролята на транспортните белтъци (например p-glycoprotein) върху диспозицията на tadalafil. Следователно е налице потенциал за лекарствени взаимодействия, медиранни от потискане на транспортерите.

Индукторът на CYP3A4, rifampicin, намалява AUC на tadalafil до 88%, спрямо стойностите на AUC при самостоятелно приложен tadalafil (доза 10mg). Може да се очаква, че съвместната употреба с други индуктори на CYP2A4, като phenobarbital, phenytoin и carbamazepine, също ще намали плазмените концентрации на tadalafil.

Ефекти на tadalafil върху други лекарствени продукти

При клинични проучвания, tadalafil (10 mg и 20 mg) е показал, че потенцира хипотензивния ефект на нитратите. Поради това, приложението на CIALIS при пациенти, приемащи някоя форма на органичен нитрат е противопоказано (виж раздел 4.3. "Противопоказания"). Въз основата на резултати от клинично проучване, в което 150 пациента са получавали дневна доза от 20 mg tadalafil за 7 дни и 0,4 mg nitroglycerin сублингвално в различно време, това взаимодействие е наблюдавано за повече от 24 часа и не е наблюдавано след изтичане на 48 часа от последната доза tadalafil. Така, при пациенти на които е предписан Cialis, и за които се обмисля назначаването на нитрати като животоспасяващо лечение, трябва да има поне 48 часа от приема на последната доза Cialis, преди приложението на нитратите. При такива условия, нитратите трябва да се прилагат под строг медицински контрол и със съответно проследяване на хемодинамиката.

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

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

Tadalafil (10 mg и 20 mg) не потенцира увеличението във времето на кръвене, причинено от acetyl salicylic acid.

При фармакологични проучвания е изследван потенциалът на tadalafil да усилва хипотензивния ефект на антихипертензивните лекарствени продукти. Проучвани са основните класове антихипертензивни лекарствени продукти, включително калциеви антагонисти (amlodipine), инхибиторите на ангиотензин конвертиращия ензим (ACE) (enalapril), блокерите на бета-адренергичните рецептори (metoprolol), тиазидните диуретици (bendrofluazide), и блокерите на ангиотензин II рецепторите (различни видове и дози, самостоятелно или в комбинация с тиазиди, калциевите антагонисти, бета-блокери, и/или алфа-блокери). Tadalafil (10 mg освен в проучванията с антагонистите на ангиотензин II рецепторите и amlodipine, при които е давана доза от 20 mg) няма клинично значими взаимодействия, с които и да е от тези класове. В друго клинично фармакологично проучване tadalafil (20 mg) беше изпитан в комбинация с до 4 класа антихипертензивни продукти. При пациентите, приемали няколко антихипертензивни продукта, амбулаторните промени в артериалното налягане изглеждат свързани със степента на контрол на артериалното налягане. В тази връзка, при пациентите от клиничното изпитване, чието артериалното налягане е било добре контролирано, намаляването е било минимално или подобно на това, наблюдавано при здрави хора. При участници в проучването, при които артериалното налягане на пациентите не е било контролирано, спадането е било по-голямо, въпреки, че то не е било свързано с хипотензивни симптоми при повечето от пациентите. При пациенти, получаващи съпътстващо антихипертензивно лечение, tadalafil 20 mg може да индуцира намаление на артериалното налягане, което (с изключение на алфа блокери – вж по-долу), е като цяло малко, и не е вероятно да е клинично значимо. Анализите на данните от клинични проучвания фаза III не са показали разлики в нежеланите лекарствени реакции при пациентите, приемащи tadalafil, със или без антихипертензивно лечение. Въпреки това, на пациентите трябва да се дава подходящ клиничен съвет за възможно намаление на артериалното налягане, когато се лекуват с антихипертензивни лекарствени продукти.

При пациенти, които получават едновременно tadalafil (20 mg) и doxazosin (8 mg дневно), алфа 1 блокери, се наблюдава увеличаване на антихипертензивния ефект на doxazosin. Този ефект се запазва на 12ия час след прием на дозата и окончателно изчезва до 24ия час. Броят пациенти с потенциално клинично значимо намаляване



на артериалното налягане при изправяне е по-голямо при комбинацията. При някои пациенти се е развил световъртеж, но няма съобщени случаи на синкоп. По-ниски дози doxazosin не са били изпитвани. Затова, комбинирането на tadalafil и алфа блокери не се препоръчва. В единично проучване на 18 здрави доброволци, tadalafil (10 и 20 mg) не е показал значителен клиничен ефект върху промените на артериалното налягане в резултат на прием на tamsulosin, селективен алфа (1A) блокер. Не е известно как това екстраполира към другите алфа (1A) блокери.

Концентрацията на алкохол (средна максимална концентрация в кръвта 0.08%) не се повлиява от съвместната употреба с tadalafil (10 mg или 20 mg). В допълнение, 3 часа след едновременното приложение с алкохол не са наблюдавани промени в концентрацията на tadalafil. Алкохолът е приложен по начин, увеличаващ максимално скоростта на абсорбция на алкохол (сутрин на гладно, без да се приема храна до 2 часа след приема на алкохол) Tadalafil (20 mg) не увеличава средното намаляване на артериалното налягане, предизвикано от алкохола (0,7 g/ kg или около 180 ml 40 % алкохол (водка) при 80 килограмов мъж, но при някои хора може да се наблюдава световъртеж или ортостатична хипотония. Когато тадалафил се прилага с по-малки дози алкохол (0,6 g/kg), хипотензия не се наблюдава , а световъртежът се наблюдава с честота, подобна на тази при самостоятелното приложение на алкохол. Ефектите на алкохола върху когнитивната функция не се засилват от tadalafil (10 mg).

Tadalafil е показал, че предизвиква увеличение на бионаличност след перорален прием на ethinylestradiol; подобно увеличение може да бъде очаквано с пероралното приложение на terbutaline, въпреки че клиничните последиствия от това са несигурни.

Когато tadalafil 10 mg се прилага с theophylline (неселективен фосфодиестеразен инхибитор), във фармакологични проучвания не е имало фармакокинетични взаимодействия. Единственият фармакодинамичен ефект е бил леко (3.5 удара/минута) увеличение на сърдечната честота. Въпреки, че този ефект е минимален и не е бил от клинично значение при това проучване, той трябва да се взема под внимание при съвместна употреба на тези лекарствени продукти.

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

4.6. Бременост и кърмене

CIALIS не показан за употреба от жени. Няма проучвания на tadalafil при бременни жени.

Няма доказателства за тератогенност, ембриотоксичност или фетотоксичност при плъхове или мишки, които са получавали до 1000 mg/kg/дневно.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

CIALIS се очаква да няма или да има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Не се провеждани специфични проучвания за оценка на потенциалния ефект. Въпреки, че при клинични проучвания честотата на съобщенията за световъртеж при плацебо и групата с tadalafil е била сходна, пациентите трябва да са осведомени за това как ще реагират на CIALIS, преди шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са главоболие и диспепсия, виж таблиците по-долу.

Таблица 1			
<i>Много чести нежелани лекарствени реакции (>1/10)</i>			
Система Орган Клас	Нежелана лекарствена реакция	CIALIS 10-20 mg (%) N=724	Плацебо (%) N=379
Нервна система	Главоболие	14.5	5.5
Стомашночревни	Диспепсия	12.3	1.8

Таблица 2			
<i>Чести нежелани лекарствени реакции (>1/100, <1/10)</i>			
Система Орган Клас	Нежелана лекарствена реакция	CIALIS 10-20 mg (%) N=724	Плацебо (%) N=379
Нервна система	Световъртеж	2.3	1.8
Кръвоносна	Зачервяване	4.1	1.6
Респираторни, гръдни и медиастинални	Назална конгестия	4.3	3.2
Мускулоскелетни и съединителна тъкан	Болка в гърба	6.5	4.2
	Миалгия	5.7	1.8

Отоци на клепачите, усещания описани като болка в очите и хиперемия на конюнктивата, са редки нежелани реакции.

Нежеланите реакции, описани с tadalafil, са транзиторни, и като цяло леки до умерени.



Данните за нежелани лекарствени реакции за пациенти над 75 годишна възраст са ограничени.

В постмаркетингови наблюдения, нежеланите лекарствени събития които са докладвани много рядко при пациенти ,които приемат тадалафил включват:

Тялото като цяло: свръхчувствителност, включително обрив, уртикария, оток на лицето, синдром на Stevens-Johnson и ексфолиативен дерматит.

Сърдечно-съдови и мозъчно съдови: сериозни сърдечно-съдови реакции, включително инфаркт на миокарда, внезапна сърдечна смърт, нестабилна ангина пекторис, вентрикуларна аритмия, инсулт, преходни исхемични атаки, болка в гърдите, палпитация, тахикардия, са докладвани като при постмаркетинговите, така и при клиничните изпитвания. Повечето пациенти, при които са се наблюдавали тези реакции са съобщавали за предразполагащи фактори за сърдечно-съдов риск. Виж 4.4.

Хпотония (по-често наблюдавана при пациенти, които получават атнихипертензивно лечение), хипертензия и синкоп.

Кожа и подкожни тъкани: хиперхидроза (потене)

Стомашно-чревни: болка в корема, гастро-езофагиален рефлукс

Урогенитални: приапизъм, удължена ерекция

4.9. Предозиране

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

Хемодиализата незначително спомага за елиминирането на тадалафил.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: лекарствени продукти, прилагани при еректилна дисфункция (АТС код: G04BE).

Tadalafil е селективен, обратим инхибитор на специфичната фосфодиестераза тип 5 (PDE5) на цикличния гуанозин монофосфат (сGMP). Когато сексуалното стимулиране предизвика локално освобождаване на азотен окис, инхибирането на

PDE5 от tadalafil предизвиква повишени нива на cGMP в кавернозните тела. Това води до отпускане на гладката мускулатура и приток на кръв в тъканите на пениса, водещо да ерекция. Tadalafil е неефективен при липса на сексуална стимулация.

Проучванията in vitro са показали, че tadalafil е селективен инхибитор на PDE5. PDE5 е ензим, който се открива в гладката мускулатура на кавернозното тяло, съдовата и висцерална гладка мускулатура, скелетните мускули, тромбоцитите, бъбреците, белия дроб, и малкия мозък. Действието на tadalafil е по-силно върху PDE5, отколкото върху други фосфодиестерази. Tadalafil е > 10 000 пъти по-мошен за PDE5, отколкото по отношение на PDE1, PDE2, и PDE4 – ензими, които се откриват в сърцето, мозъка, кръвоносните съдове, черния дроб и други органи. Tadalafil е > 10 000 пъти по-мошен по отношение на PDE5, отколкото по отношение на PDE3 – ензим, намиращ се в сърцето и кръвоносните съдове. Тази селективност към PDE5, сравнена със селективността към PDE3 е важна, защото PDE3 е ензим, участващ в механизма на сърдечните съкращения. В допълнение, tadalafil е приблизително 700-пъти по-мошен по отношение на PDE5, отколкото спрямо PDE6 - ензим който се намира в ретината и е отговорен за фототрансдукцията. Tadalafil е също > 10 000 пъти по-мошен по отношение на PDE5, отколкото по отношение на PDE7, до PDE10.

Три клинични проучвания са проведени с 1054-пациенти в домашни условия за определяне на продължителност на отговора към CIALIS. CIALIS е показал статистически значимо подобрене в еректилната функция и способността да се извърши успешен полов акт до 36 часа след приема на дозата, както и в способността на пациентите да получат и поддържат ерекция за успешен акт, в сравнение с плацебо, най-рано от 16 минута след прием на дозата.

CIALIS, приложен на здрави лица, не предизвиква значима разлика в сравнение с плацебо в систолното и диастолното артериално налягане при легнало положение (средно максимално намаление от 1.6/0.8 mm Hg, съответно), в систолното и диастолното артериално налягане в изправено положение (средно максимално намаление от 0.2/4.6 mm Hg, съответно), и няма значима промяна в сърдечната честота.-

При проучване за оценка на влиянието на tadalafil върху зрението, не са отчетени никакви нарушения на цветното разграничаване (синьо/ зелено), чрез използване на теста Farnsworth-Munsell 100-hue. Този резултат кореспондира с ниския афинитет на tadalafil към PDE6, в сравнение с PDE5. Във всички клинични проучвания, съобщенията за промени в цветното виждане са редки (<0.1%).

Две клинични проучвания са проведени с мъже за определяне на потенциалния ефект на CIALIS 10 mg и 20 mg, прилаган всекидневно в продължение на 6 месеца , върху сперматогенезата. Резултатите от тези проучвания за групата мъже, показали 50% или повече намаление в концентрацията на спермата, не са показали разлики спрямо плацебо. В допълнение, при сравнение с плацебо, и при двете дозировки не



са били наблюдавани нежелани лекарствени реакции, касаещи средните промени в броя на сперматозоидите, морфологията на сперматозоидите, или подвижността на сперматозоидите. Въпреки това, при проучване с 10 mg CIALIS, приеман всекидневно за 6 месеца, резултатите са показали намаление в средната концентрация на сперматозоиди спрямо плацебо. Този ефект не е наблюдаван в проучване, с по-високата доза, 20 mg CIALIS, и ежедневен прием в продължение на 6 месеца. В допълнение, не е имало влияние върху средната концентрация на тестостерон, лутеинизиращ хормон или фоликулостимулиращ хормон, нито с 10 mg , нито с 20 mg CIALIS, в сравнение с плацебо. Ефектите от по-продължително всекидневно дозиране не са били установени. Виж също раздели 4.4. “Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба” и 5.3. “Предклинични данни за безопасност”.

Tadalafil в дози от 2mg до 100 mg е бил изследван в 16 клинични проучвания, включващи 3250 пациенти, включително пациенти с еректилна дисфункция от различна тежест (лека, умерена, тежка), етиология, възраст (между 21-86 години) и етнос. Повечето пациенти са съобщили за продължителност на еректилната дисфункция от около поне една година. При първоначалните проучвания за ефективност върху общата популация 81% от пациентите са съобщили, че CIALIS е подобрил тяхната ерекция, в сравнение с 35% при плацебо. Също така, пациентите с еректилна дисфункция от всички степени на тежест са съобщили за подобрена ерекция, докато са вземали CIALIS (86%, 83%, и 72% за лека, умерена, и тежка, съответно сравнено с 45%, 42%, и 19% с плацебо). При първоначалните проучвания за ефективност, 75% от опитите за полов акт с CIALIS са били успешни в сравнение с 32% при плацебо.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Tadalafil се абсорбира бързо след перорално приложение и наблюдаваните средни максимални плазмени концентрации (C_{max}) се постигат за средно време от 2 часа след дозирането. Абсолютната бионаличност на tadalafil след орално дозиране не е била определена.

Скоростта и степента на абсорбция на tadalafil не се повлияват от храна, така че CIALIS може да се приема независимо от храненето. Времето на прием на дозата (сутрин в сравнение с вечер) няма клинично значими ефекти върху скоростта и степента на абсорбция.

Разпределение

Средният обем на разпределение на tadalafil е приблизително 63 l, което показва че tadalafil се разпределя в тъканите. При терапевтични концентрации, 94% от tadalafil в плазмата се свързва с протеините. Свързването с протеините не се засяга при нарушена бъбречна функция.

По-малко от 0.0005% от приетата доза се появява в спермата на здрави индивиди.

Метаболизиране

Tadalafil се метаболизира предимно чрез цитохром P450 (CYP) 3A4 изоформата. Основният циркулиращ метаболит е methylcatechol glucoronide. Този метаболит е поне 13 000 пъти по-слабо активен от tadalafil по отношение на PDE5. Следователно, не се очаква да е клинично активен при наблюдаваните метаболитни концентрации.

Елиминиране

Средният орален клирънс на tadalafil е 2.5 l/h и средното време на полуживот е 17.5 часа при здрави индивиди. Tadalafil се екскретира предимно като неактивни метаболити, основно с фекалиите (приблизително 61% от дозата) и в по-малка степен с урината (приблизително 36% от дозата).

Линеарност/не-линеарност

Фармакокинетиката на tadalafil при здрави индивиди е линеарна по отношение на време и доза. Над дозова граница от 2.5 до 20 mg, експозицията (AUC) се увеличава пропорционално с дозата. Steady-state плазмените концентрации се постигат за 5 дни при дозиране веднъж дневно.

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

Специални популации**Пациенти в старческа възраст**

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

Бъбречна недостатъчност

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

Чернодробна недостатъчност

Експозицията на tadalafil (AUC) при индивиди с лека до умерена чернодробна недостатъчност (Child-Pugh клас A и B) е сравнима с експозицията при здрави индивиди, когато се прилага доза от 10 mg. Има ограничени клинични данни



безопасността на Cialis при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (Child – Pugh Class C); при предписване на продукта лекарят трябва да направи внимателна индивидуална преценка на отношението риск-полза. Не са налични данни за приложение на дози по-високи от 10 mg tadalafil при пациенти с чернодробна недостатъчност.

Пациенти с диабет

Експозицията на tadalafil (AUC) при пациенти с диабет е била приблизително 19% по-ниска от стойностите на AUC за здрави индивиди. Тази разлика в експозицията не дава основание за промяна на дозата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Получените при конвенционални проучвания за безопасност, фармакология, генотоксичност, карциногенен потенциал, и токсичност по отношение на репродукцията преклинични данни не са показали специални рискове за хора.

Няма доказателства за тератогенност, ембриотоксичност или фетотоксичност при плъхове или мишки, които са получили до 1000mg/kg/дневно. При проучване за пре- и постнаталното развитие у плъхове, дозата, при която не са се наблюдавали ефекти, е била 30mg/kg/дневно. При бременен плъх, AUC за изчисленото свободно лекарство при тази доза, е било приблизително 18 пъти човешката AUC при доза 20 mg.

Няма увреждане на фертилността при мъжки и женски плъхове. При кучета на които е прилаган tadalafil всекидневно за 6 до 12 месеца при дози 25mg/kg/дневно (водещо до поне трикратно по-висока експозиция [между 3.7-18.6] от наблюдаваната при хора, на които е давана единична доза от 20 mg) и повече, е имало регресия на епитела на семенните каналчета, което е довело до намаление на сперматогенезата на някои кучета. Виж също раздели 4.4. “Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба” и 5.1. “Фармакодинамични свойства”

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Lactose monohydrate
Croscarmellose sodium
Hydroxypropylcellulose
Microcrystalline cellulose
Sodium laurilsulfate
Magnesium stearate

Филмово покритие:

Lactose monohydrate

Hypromellose
Triacetin
Titanium dioxide (E 171)
Iron oxide yellow (E 172)
Talc

6.2. Физико-химични несъвместимости

Няма

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка

6.5. Данни за опаковката

Aluminium/PVC/PE/Aclar блистери в картонени кутии с 2, 4, 8 и 12 таблетки от 20 mg

6.6. Препоръки при употреба

Няма специални изисквания

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Eli Lilly Export S.A., Chemin des coquelicots, CH-1214 Vernier, Geneva, Switzerland

7а. Име и адрес на производителите

Eli Lilly and Company, Lilly Technology Center, Indianapolis, Indiana 46221, USA

Eli Lilly and Company Ltd., Kingsclere Road, Basingstoke, Hampshire, RG21 6XA, UK

8. Регистрационен № 20030181 / 10-03-2003

**9. Дата на първо разрешение за употреба
10-03-2003**

**10. Дата на частична ревизия на текста
09.06.2005**

