

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Tadalafil Accord 5 mg plėvele dengtos tabletės

## **2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 5 mg tadalafilio.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Laktozė (monohidrato pavidalu)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 91,572 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## **3. FARMACINĖ FORMA**

Plėvele dengta tabletė.

Šviesiai geltona, kapsulės formos, maždaug 8,6 mm ilgio ir 4,8 mm pločio, abipus išgaubta, nuožulniais kraštais, plėvele dengta tabletė, vienoje pusėje įspausta „T 5“, kita pusė lygi.

## **4. KLINIKINĖ INFORMACIJA**

### **4.1 Terapinės indikacijos**

Suaugusių vyrų erekcijos funkcijos sutrikimo gydymas.

Kad tadalafilis būtų veiksmingas, gydant erekcijos funkcijos sutrikimą, būtina seksualinė stimuliacija.

Suaugusių vyrų gerybinės prostatos hiperplazijos požymių ir simptomų gydymas.

Tadalafil Accord 5 mg nėra skirtas vartoti moterims.

### **4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas**

#### Dozavimas

*Erekcijos funkcijos sutrikimas suaugusiems vyrams*

Paprastai rekomenduojama dozė yra 10 mg. Ją reikia vartoti prieš planuojamus lytinius santykius, valgio metu arba nevalgius.

Pacientams, kuriems 10 mg tadalafilio dozė pakankamo poveikio nesukelia, gali būti išbandyta 20 mg dozė. Ją reikia vartoti iki lytinių santykių likus ne mažiau kaip 30 min.

Vaistinio preparato galima vartoti ne dažniau kaip vieną kartą per parą.

Tadalafilio 10 mg ir 20 mg tabletės skirtos vartoti prieš planuojamus lytinius santykius, jų nerekomenduojama vartoti kasdien.

Atsižvelgiant į paciento pasirinkimą ir gydytojo sprendimą, pacientams, kurie Tadalafil Accord planuoja vartoti dažnai (t. y. mažiausiai 2 kartus per savaitę), gali tikti kasdieninis vienos mažesnės Tadalafil Accord dozės vartojimas.

Tokiems pacientams rekomenduojama dozė yra 5 mg. Ji vartojama vieną kartą per parą, maždaug tokiu pačiu paros laiku. Atsižvelgiant į toleravimą, paros dozę galima sumažinti iki 2,5 mg. Kadangi šio vaistinio preparato 2,5 mg dozė nėra tiekiamą, reikia vartoti kitus rinkoje esančius tadalafilio 2,5 mg vaistinius preparatus.

Reikia reguliariai iš naujo įvertinti tolesnio kasdieninio vartojimo tinkamumą.

#### *Gerybinė prostatos hiperplazija suaugusiems vyrams*

Rekomenduojama dozė yra 5 mg. Ją reikia vartoti kiekvieną parą maždaug tokiu pačiu laiku, valgio metu arba nevalgius. Suaugusiems vyrams, kurie yra gydomi ne tik nuo gerybinės prostatos hiperplazijos, bet ir erekcijos funkcijos sutrikimo, rekomenduojama dozė taip pat yra 5 mg. Ją reikia vartoti kiekvieną parą maždaug tokiu pačiu laiku. Pacientams, kurie 5 mg tadalafilio dozės gerybinės prostatos hiperplazijai gydyti toleruoti negali, turi būti apgalvotas alternatyvus gydymas, kadangi 2,5 mg tadalafilio dozės veiksmingumas gydant gerybinę prostatos hiperplaziją nėra įrodytas.

#### Ypatingos populiacijos

##### *Senyviems vyrams*

Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia.

##### *Vyrams, kurių inkstų funkcija sutrikusi*

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, didžiausia rekomenduojama dozė vartojant pagal poreikį yra 10 mg.

Kasdieninės vienos 2,5-5 mg tadalafilio paros dozės vartojimas tiek erekcijos funkcijos sutrikimui, tiek gerybinei prostatos hiperplazijai gydyti, pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nerekomenduojamas (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

##### *Vyrams, kurių kepenų funkcija sutrikusi*

Pagal poreikį vartojant Tadalafil Accord erekcijos funkcijos sutrikimui gydyti, rekomenduojama tadalafilio dozė yra 10 mg. Ją reikia vartoti prieš planuojamus lytinius santykius, valgio metu arba nevalgius. Apie tadalafilio saugumą pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*), klinikinių duomenų yra nedaug. Prieš skirdamas šio vaistinio preparato, gydytojas turi atidžiai įvertinti individualų naudos ir rizikos santykį tokiam pacientui. Apie pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, gydymą didesne negu 10 mg tadalafilio doze, duomenų nėra.

Kasdieninis vienos tadalafilio paros dozės vartojimas tiek erekcijos funkcijos sutrikimui, tiek gerybinei prostatos hiperplazijai gydyti pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, netirtas. Prieš skirdamas šio vaistinio preparato, gydytojas turi atidžiai įvertinti individualų naudos ir rizikos santykį tokiam pacientui (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

##### *Cukriniu diabetu sergantiems vyrams*

Cukriniu diabetu sergantiems pacientams dozės koreguoti nereikia.

##### *Vaikų populiacija*

Tadalafil Accord nėra skirtas vaikų populiacijai erekcijos funkcijos sutrikimui gydyti.

### Vartojimo metodas

Tabletes reikia vartoti per burną.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad tadalafilis stiprina nitratų sukeltą hipotenzinį poveikį. Manoma, kad tai lemia bendras nitratų ir tadalafilio poveikis azoto oksido ir cGMF reakcijų grandinei. Vadinasi, Tadalafil Accord draudžiama skirti pacientams, vartojantiems bet kokių organinių nitratų preparatų (žr. 4.5 skyrių).

Tadalafil Accord neturi vartoti vyrai, kurie serga širdies liga, dėl kurios seksualinis aktyvumas nerekomenduojamas. Jeigu pacientas serga širdies ir kraujagyslių sistemos liga, gydytojas turi įvertinti seksualinio aktyvumo keliamą riziką širdžiai.

Toliau nurodytų grupių pacientai, sergantys širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis, klinikiniuose tyrimuose nedalyvavo, todėl jiems tadalafilio vartoti draudžiama:

- pacientai, kuriuos per paskutines 90 dienų ištiko miokardo infarktas;
- pacientai, kurie serga nestabilia krūtinės angina arba kuriems krūtinės angina pasireiškia lytinio akto metu;
- pacientai, kurie per paskutinius 6 mėn. sirgo 2 klasės pagal NYHA arba sunkesniu širdies nepakankamumu;
- pacientai, kurie serga nekontroliuojama aritmija, hipotenzija (< 90/50 mmHg) arba nekontroliuojama hipertenzija;
- pacientai, kuriuos per paskutinius 6 mėn. ištiko insultas.

Tadalafil Accord draudžiama vartoti pacientams, kuriems atsirado vienos akies aklumas dėl ne arterito sukeltos priekinės išeminės regos nervo neuropatijos (*non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy*, NAION), nepriklausomai nuo to, ar toks epizodas buvo susijęs su ankstesniu fosfodiesterazės-5 (FDE5) inhibitorių vartojimu (žr. 4.4 skyrių).

Skirti FDE5 inhibitorių, tokių kaip tadalafilio kartu su guanilatciklazės stimulatoriais, tokiais kaip riociguatu draudžiama, nes tai galėtų sukelti simptominę hipotenziją (žr. 4.5 skyrių).

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Prieš gydymą Tadalafil Accord

Prieš pradėdamas gydymą vaistiniais preparatais, reikia susipažinti su paciento ligos istorija ir jį ištirti, kad būtų galima nustatyti erekcijos funkcijos sutrikimą arba gerybinę prostatos hiperplaziją ir nustatyti galimas jų priežastis.

Prieš pradėdamas bet kokią erekcijos sutrikimo gydymą, gydytojas turi įvertinti paciento širdies ir kraujagyslių sistemos būklę, nes galima su seksualiniu aktyvumu susijusi rizika širdžiai. Tadalafilis plečia kraujagysles, todėl laikinai šiek tiek sumažina kraujospūdį (žr. 5.1 skyrių) ir taip sustiprina nitratų sukeltą hipotenzinį poveikį (žr. 4.3 skyrių).

Prieš pradėdamas gerybinės prostatos hiperplazijos gydymą tadalafiliu, pacientą reikia ištirti, kad būtų galima paneigti prostatos karcinomos buvimą, ir atidžiai įvertinti širdies bei kraujagyslių sistemos būklę (žr. 4.3 skyrių).

Erekcijos funkcijos sutrikimo įvertinimas turi apimti galimų priežasčių ir tinkamo gydymo nustatymą po atitinkamo medicininio ištyrimo. Nežinoma, ar tadalafilis yra veiksmingas pacientams, kuriems atlikta dubens organų chirurginė operacija arba radikali nervų netausojanti prostatos pašalinimo operacija.

### Širdies ir kraujagyslių sistema

Po vaistinio preparato patekimo į rinką ir (arba) klinikinių tyrimų metu buvo pranešta apie sunkius širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinius, įskaitant miokardo infarktą, staigią kardialinę mirtį, nestabilią krūtinės anginą, skilvelinę aritmiją, insultą, praeinantį išemijos priepuolį, krūtinės skausmą, palpitacijas ir tachikardiją. Daugumai pacientų, kuriems pasireiškė šie reiškiniai, širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimo rizikos veiksnių buvo prieš pradėdant gydymą. Vis dėlto neįmanoma tiksliai nustatyti, ar šie reiškiniai yra tiesiogiai susiję su minėtais rizikos veiksniais, tadalafilio poveikiu, seksualiniu aktyvumu ar su šių bei kitų veiksnių deriniu.

Antihipertenziniais vaistinėmis preparatais gydomiems pacientams tadalafilis gali sukelti kraujospūdžio sumažėjimą. Pradedant kasdienį tadalafilio vartojimą, būtina tinkamai įvertinti klinikinę paciento būklę ir nuspręsti, ar reikia koreguoti antihipertenzinių vaistinių preparatų dozę.

Jeigu tadalafilio vartojama kartu su alfa 1 adrenoreceptorių blokatoriais, kai kuriems pacientams gali atsirasti hipotenzijos simptomų (žr. 4.5 skyrių). Tadalafilio nerekomenduojama vartoti kartu su doksazosinu.

### Rega

Gauta pranešimų apie su tadalafilio ir kitų FDE5 inhibitorių vartojimu susijusius regos sutrikimo ir ne arterito sukeltos priekinės išeminės regos nervo neuropatijos (angl. *NAION*) atvejus. Ištyrus stebėjimo duomenis nustatytas padidėjęs ūmios NAION pavojus erekcijos sutrikimų turintiems vyrams, vartojusiems tadalafilio ar kitų FDE5 inhibitorių. Kadangi tai gali būti taikoma visiems tadalafilio vartojusiems pacientams, pacientą būtina įspėti, kad staiga sutrikus regai, Tadalafil Accord vartojimą būtina nutraukti ir nedelsiant kreiptis į gydytoją (žr. 4.3 skyrių).

### Suprastėjusi arba staiga pradingusi klausa

Gauta pranešimų apie staigų klausos praradimą pavartojus tadalafilio. Nors kai kuriais atvejais buvo kitų rizikos faktorių (pvz., amžius, diabetas, hipertenzija ir ankstesni klausos praradimo atvejai), pacientams turi būti patarta staiga suprastėjus arba dingus klausai tadalafilio nebevertoti ir nedelsiant kreiptis į gydytoją.

### Inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, Tadalafil Accord vartoti kartą per parą nerekomenduojama, kadangi didėja tadalafilio ekspozicija organizme (AUC), klinikinės gydymo patirties yra nedaug ir nėra galimybės dialize padidinti klirensą.

Klinikinių duomenų apie vienos tadalafilio dozės saugumą pacientams, kuriems yra sunkus kepenų nepakankamumas (*Child-Pugh* klasė C), yra nedaug. Tadalafilio vartojimas erekcijos funkcijos sutrikimo arba gerybinės prostatos hiperplazijos gydymui kartą per parą pacientams, kuriems yra kepenų nepakankamumas, netirtas. Prieš skirdamas vartoti Tadalafil Accord, gydytojas turi atidžiai nustatyti tokio gydymo naudą ir riziką santyki.

## Priapizmas ir anatominė varpos deformacija

Pacientus būtina įspėti, kad tuo atveju, jeigu erekcija trunka 4 valandas arba ilgiau, būtina nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos. Jeigu priapizmas nepradedamas nedelsiant gydyti, gali atsirasti varpos audinio pažeida ir visam laikui išnykti lytinis pajėgumas.

Tadalafil Accord reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra anatominė varpos deformacija (pvz., anguliacija, kaverninė fibrozė arba Peironi [*Peyronie*] liga) bei pacientams, kuriems yra būklė, galinti skatinti priapizmo pasireiškimą (pvz., pjautuvinė anemija, dauginė mieloma arba leukemija).

## Vartojimas kartu su CYP3A4 induktoriais arba inhibitoriais

Atsargiai Tadalafil Accord reikia skirti vartoti pacientams, vartojantiems stiprių CYP3A4 inhibitorių (ritonaviro, sakvinaviro, ketokonazolo, itrakonazolo, eritromicino), nes buvo nustatyta, kad kartu su šiais vaistiniais preparatais vartojamo tadalafilio ekspozicija (AUC) padidėja (žr. 4.5 skyrių).

## Tadalafil Accord ir kitas erekcijos funkcijos sutrikimo gydymas

Ar saugu ir veiksminga tadalafilio vartoti kartu su kitais FDE5 inhibitoriais arba kitokiais vaistiniais preparatais nuo erekcijos funkcijos sutrikimo, netirta. Pacientai turi būti informuoti, kad tadalafilio vartoti kartu su tokiais vaistiniais preparatais negalima.

## Laktozė

Tadalafil Accord sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija,.

## Natris

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimų metu vartota 10 mg ir (arba) 20 mg tadalafilio dozė (kaip nurodyta toliau). Remiantis tų tyrimų, kurių metu vartota tik 10 mg dozė, rezultatais, visiškai paneigti kliniškai reikšmingos sąveikos vartojant didesnę dozę negalima.

## Kitų medžiagų poveikis tadalafilui

### *Citochromo P450 inhibitoriai*

Daugiausiai tadalafilio metabolizuojama veikiant CYP3A4 fermentams. Selektivaus poveikio CYP3A4 inhibitorius ketokonazolas (200 mg paros dozė) tadalafilio (10 mg dozės) ekspoziciją (AUC) padidino 2 kartus, didžiausią koncentraciją kraujo plazmoje ( $C_{max}$ ) – 15%, palyginti su AUC ir  $C_{max}$  rodmenimis, būnančiais vartojant vien tadalafilio. Ketokonazolas (400 mg per parą) padidino tadalafilio (20 mg) dozės ekspoziciją (AUC) 4 kartus ir  $C_{max}$  – 22%. Proteazės inhibitorius ritonaviras (200 mg du kartus per parą), kuris yra CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 ir CYP2D6 inhibitorius, tadalafilio (20 mg) ekspoziciją (AUC) padidino 2 kartus, tačiau nedarė įtakos  $C_{max}$ . Nors specifinių sąveikos tyrimų neatlikta, kitų proteazės inhibitorių (tokių, kaip sakvinaviras), kitų CYP3A4 inhibitorių (tokių, kaip eritromicinas, klaritromicinas, itrakonazolas) ir greipfrutų sulčių kartu turi būti vartojama atsargiai, kadangi tikėtina, jog minėtos medžiagos padidins tadalafilio koncentracijas kraujo plazmoje (žr. 4.4 skyrių).

Taigi, gali padidėti 4.8 skyriuje išvardytų nepageidaujamų reakcijų dažnis.

### *Nešikliai*

Nešiklių (pvz., p-glikoproteino) vaidmuo tadafilio pasiskirstymui nežinomas. Todėl galima vaistinių preparatų sąveika, priklausanti nuo nešiklių slopinimo.

### *Cytochromo P450 induktoriai*

Kartu su CYP 3A4 induktoriais rifampicinu vartojamo tadafilio AUC reikšmės buvo 88% mažesnės, negu AUC reikšmės vartojamo vieno tadafilio (10 mg). Tikėtina, kad dėl tokio ekspozicijos sumažėjimo sumažėja ir tadafilio veiksmingumas. Kiek jis sumažėja, nežinoma.

Kiti CYP3A4 induktoriai, pvz., fenobarbitalis, fenitoinas ir karbamazepinas, taip pat gali mažinti kartu vartojamo tadafilio koncentracijas kraujo plazmoje.

### Tadafilio poveikis kitiems vaistiniams preparatams

#### *Nitratai*

Klinikinių tyrimų metu tadafilis (5 mg, 10 mg ir 20 mg dozė) sustiprino nitratų sukeliama hipotenzinį poveikį. Dėl to pacientams, vartojantiems bet kokios formos organinio nitrato, Tadalafil Accord vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Remiantis klinikinio tyrimo, kurio metu 150 pacientų 7 paras kasdien vartojo 20 mg tadafilio dozę ir įvairiu laiku po liežuvio vartojo 0,4 mg nitroglicerino dozę, duomenimis, minėta sąveika trunka ilgiau negu 24 valandas ir tampa nepastebima praėjus 48 valandoms po paskutinės tadafilio dozės vartojimo. Vadinasi, pacientams, kuriems paskirta bet kokia Tadalafil Accord dozė (2,5-20 mg) ir kuriems gyvybei pavojingos būklės atveju vartoti nitratų yra būtina, jų galima vartoti tik praėjus mažiausiai 48 val. po paskutinės Tadalafil Accord dozės pavartojimo. Tokiu atveju nitratų galima vartoti tik atidžiai gydytojui prižiūrint ir tinkamai sekant hemodinamiką.

#### *Antihipertenziniai vaistiniai preparatai (įskaitant kalcio kanalų blokatorius)*

Doksazosino (4 mg ir 8 mg per parą) vartojant kartu su tadafiliu (5 mg paros doze ir 20 mg vienkartinė doze), šio alfa adrenoreceptorių blokatoriaus kraujospūdį mažinantis poveikis reikšmingai sustiprėjo. Toks poveikis trunka ne trumpiau kaip dvylika valandų ir gali sukelti simptomus, įskaitant apalpinimą. Todėl šio derinio vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Sąveikos tyrimų, kuriuose dalyvavo nedidelis skaičius sveikų savanorių, duomenimis, vartojant vaistinį preparatą kartu su alfuzozinu arba tamsulozinu, toks poveikis nepasireiškė. Vis dėlto tadafilio vartoti pacientams, kurie gydomi bet kuriais alfa adrenoreceptorių blokatoriais, ypač senyvus pacientus, reikia atsargiai. Gydyimą reikia pradėti mažiausia vaistinio preparato doze ir ją palaipsniui didinti.

Klinikinių farmakologinių tyrimų metu buvo tirta, ar tadafilis gali stiprinti antihipertenzinių vaistinių preparatų sukeliama hipotenzinį poveikį. Buvo tirtos pagrindinės antihipertenzinių vaistinių preparatų grupės: kalcio kanalų blokatoriai (amlodipinas), angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriai (enalaprilis), beta adrenoreceptorių blokatoriai (metoprololis), tiazidų grupės diuretikai (bendroflumetiazidas) ir angiotenzino II receptorių blokatoriai (įvairūs jų tipai ir dozės, vartoti vieni ar kartu su tiazidais, kalcio kanalų blokatoriais, beta adrenoreceptorių blokatoriais ir (ar) alfa adrenoreceptorių blokatoriais). Kliniškai reikšmingos tadafilio (10 mg dozė, išskyrus sąveikos su angiotenzino II receptorių blokatoriais ir amlodipinu tyrimus, kurių metu buvo vartota 20 mg dozė) sąveikos su visų tirtų grupių vaistiniais preparatais nepastebėta. Kito klinikinio farmakologinio tyrimo metu nustatinėta 20 mg tadafilio dozės sąveika su 4 grupių antihipertenziniais vaistiniais preparatais. Tiriamiesiems, vartojantiems kelis antihipertenzinius vaistinius preparatus, ambulatorijoje matuojamo kraujospūdžio pokyčiai priklausė nuo jo kontroliavimo laipsnio. Vadinasi, tų tiriamųjų, kurių kraujospūdis buvo gerai kontroliuojamas, jo mažėjimas buvo minimalus ir panašus į pasireiškiantį sveikiems žmonėms. Pacientams, kurių kraujospūdis nebuvo kontroliuojamas, jis mažėjo daugiau, tačiau daugumai tiriamųjų mažėjimas nebuvo susijęs su hipotenzijos simptomais. Pacientams, gydomiems antihipertenziniais vaistiniais preparatais, 20 mg tadafilio dozė gali sukelti kraujospūdžio sumažėjimą, kuris (išskyrus alfa adrenoreceptorių blokatorius, žr. anksčiau) paprastai būna nedidelis ir nepanašus, kad būtų kliniškai reikšmingas.

III fazės klinikinių tyrimų duomenų analizė rodo, kad pacientams, vartojusiems tadalafilio kartu su antihipertenziniais vaistiniais preparatais ar be jų, pasireiškę nepageidaujami reiškiniai nesiskyrė Vis dėlto pacientus, gydomus antihipertenziniais vaistiniais preparatais, reikia tinkamai informuoti apie galimą kraujospūdžio mažėjimą.

#### *Riociguatas*

Ikiklinikinių tyrimų metu buvo nustatytas pridėtinis sisteminio kraujospūdžio sumažinimo poveikis kuomet FDE5 inhibitoriai buvo skirti kartu su riociguatu. Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad riociguatas sustiprino FDE5 inhibitorių hipotenzinį poveikį. Populiacijos tyrimų metu šios kombinacijos palankus klinikinis poveikis įrodytas nebuvo. Riociguato kartu su FDE5 inhibitoriais, įskaitant tadalafilą, vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

#### *5-alfa reduktazės inhibitoriai*

Klinikiniu tyrimu, kurio metu buvo lyginamas tadalafilio 5 mg dozės, vartojamos kartu su finasterido 5 mg doze, ir placebo, vartojamo kartu su finasterido 5 mg doze, poveikis gerybinės prostatos hiperplazijos (GPH) simptomams lengvinti, naujų nepageidaujamų reakcijų nenustatyta. Vis dėlto, kadangi specifinių sąveikos tyrimų, kuriais būtų vertintas tadalafilio ir 5-alfa reduktazės inhibitorių (5-ARI) poveikis, neatlikta, tadalafiliu kartu su 5-ARI reikia gydyti atsargiai.

#### *CYP1A2 substratai (pvz., teofilinas)*

Klinikinio farmakologinio tyrimo, kurio metu 10 mg tadalafilio dozė buvo vartota kartu su teofilinu (neselektyviu fosfodiesterazės inhibitoriumi), duomenimis, farmakokinetinė sąveika nepasireiškė. Vienintelis farmakodinaminis poveikis buvo nedidelis (3,5 plakimų per minutę) širdies susitraukimų padažnėjimas. Nors toks poveikis yra nedidelis ir šio tyrimo metu buvo kliniškai nereikšmingas, vis dėlto į jį reikia atsižvelgti šių vaistinių preparatų vartojant kartu.

#### *Etinilestradiolis ir terbutalinas*

Nustatyta, kad tadalafilis didina biologinį išgerto etinilestradiolio prieinamumą. Galima tikėtis, kad panaši sąveika galima ir su išgertu terbutalinu, tačiau klinikinės jos pasekmės nežinomos.

#### *Alkoholis*

Kartu vartojamas tadalafilis (10 mg arba 20 mg dozė) alkoholio koncentracijų kraujyje (vidutinė didžiausia koncentracija kraujyje – 0,08%) nepaveikė. Be to, tadalafilio koncentracijos, praėjus 3 valandom po alkoholio pavartojimo, nekito. Alkoholis buvo geriamas tokiu būdu, kad absorbcija būtų greičiausia (nevalgius visą naktį ir 2 valandas po alkoholio išgėrimo).

Tadalafilio (20 mg) dozė nestiprino alkoholio (0,7 g/kg kūno svorio arba apytiksliai 180 ml 40 % alkoholio (degtinės) 80 kg sveriančiam vyrui) sukulto vidutinio kraujospūdžio mažėjimo, tačiau kai kuriems tiriamiesiems pasireiškė su kūno padėties pakeitimu susijęs galvos svaigimas ir ortostatinė hipotenzija. Tadalafilio vartojant kartu su mažesne alkoholio doze (0,6 g/kg kūno svorio) hipotenzija nepasireiškė, o galvos svaigimo dažnis buvo panašus į atsirandantį išgėrus vien alkoholio. Alkoholio poveikio pažinimo funkcijai 10 mg tadalafilio dozė nestiprino.

#### *Citochromo P450 metabolizuojami vaistiniai preparatai*

Nesitikima, kad tadalafilis galėtų sukelti kliniškai reikšmingą vaistinių preparatų, metabolizuojamų CYP 450 izofermentų, klirenso slopinimą ar indukciją. Tyrimais patvirtinta, kad tadalafilis neslopiną ir neindukuoja CYP 450 izofermentų, įskaitant CYP 3A4, CYP 1A2, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 2C9 ir CYP 2C19 fermentus.

#### *CYP2C9 substratai (pvz., R-varfarinas)*

Tadalafilio (10 mg arba 20 mg) dozė kliniškai reikšmingo poveikio S-varfarino ar R-varfarino (CYP 2C9 substrato) ekspozicijai (AUC) bei varfarino sukeliama protrombino laiko pokyčiui nedaro.



### *Aspirinas*

Tadalafilio (10 mg arba 20 mg) dozė nestiprina acetilsalicilo rūgšties sukeliama kraujavimo laiką ilginančio poveikio.

### *Antidiabetiniai vaistiniai preparatai*

Specifinių tadalafilio ir antidiabetinių vaistinių preparatų sąveikos tyrimų neatlikta.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

Tadalafil Accord 5 mg nėra skirtas vartoti moterims.

### Nėštumas

Duomenų apie tadalafilio vartojimą nėštumo metu nepakanka. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar postnataliniam vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių). Dėl atsargumo nėštumo metu Tadalafil Accord vartojimo geriau vengti.

### Žindymas

Turimi farmakodinaminio ir toksinio poveikio tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad tadalafilis išsiskiria į motinos pieną. Rizikos žindomam kūdikiui paneigti negalima. Žindymo laikotarpiu Tadalafil Accord vartoti negalima.

### Vaisingumas

Šunims buvo pastebėtas poveikis, kuris gali rodyti vaisingumo sutrikimą. Du vėlesni klinikiniai tyrimai rodo, kad toks poveikis žmogui nėra tikėtinas, nors kai kuriems vyrams buvo nustatytas spermos koncentracijos sumažėjimas (žr. 5.1 ir 5.3 skyrius).

## **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Tadalafilis gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia nereikšmingai. Nors klinikinių tyrimų metu tadalafilio ar placebo vartojusiems vyrams galvos svaigimo dažnis buvo panašus, vis dėlto pacientą reikia įspėti, kad prieš vairavimą ir mechanizmų valdymą jis turi žinoti, kaip reaguoja į Tadalafil Accord.

## **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

### Saugumo duomenų santrauka

Pacientams, tadalafilio vartojantiems erekcijos funkcijos sutrikimui arba gerybinės prostatos hiperplazijos gydyti, dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo galvos skausmas, dispepsija, nugaros skausmas ir mialgija, šių reakcijų dažnis didėjo didinant tadalafilio dozę. Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta, buvo trumpalaikės ir paprastai lengvos arba vidutinio sunkumo. Galvos skausmas, pastebėtas kasdien vartojant po vieną tadalafilio dozę, dažniausiai pasireiškė per pirmas 10-30 parų nuo gydymo pradžios.

### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau esančioje lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos remiantis spontaniniais pranešimais ir pastebėtos placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu (8022 pacientų vartojo tadalafilio, 4422 – placebo), kai erekcijos funkcijos sutrikimui gydyti vaistinio preparato buvo vartojama pagal poreikį arba kartą per parą, gerybinei prostatos hiperplazijai gydyti – kartą per parą.

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1000$ ), labai retas ( $< 1/10\ 000$ ) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Labai dažnas ( $\geq 1/10$ )	Dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$ )	Nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$ )	Retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$ )
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>			
		Padidėjusio jautrumo reakcijos	Angioneurozinė edema <sup>2</sup>
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>			
	Galvos skausmas	Svaigulys	Insultas <sup>1</sup> (įskaitant hemoraginius sutrikimus), apalpimas, praeinantieji smegenų išemijos priepuoliai <sup>1</sup> , migrena <sup>2</sup> , traukuliai <sup>2</sup> , laikina amnezija
<i>Akių sutrikimai</i>			
		Matomo vaizdo neryškumas, pojūtis, apibūdintas kaip akių skausmas	Akipločio defektas, akių vokų patinimas, junginės hiperemija, ne arterito sukelta priekinė išeminė regos nervo neuropatija (NAION) <sup>2</sup> , tinklainės kraujagyslių okliuzija <sup>2</sup>
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i>			
		Ūžesys ( <i>tinitas</i> )	Staigus klausos netekimas
<i>Širdies sutrikimai<sup>1</sup></i>			
		Tachikardija, palpitacijos	Miokardo infarktas, nestabilioji krūtinės angina <sup>2</sup> , skilvelinė aritmija <sup>2</sup>
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>			
	Staigus paraudimas	Hipotenzija <sup>3</sup> , hipertenzija	
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>			
	Nosies užgulimas	Dusulys, kraujavimas iš nosies	
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>			
	Dispepsija	Pilvo skausmas, vėmimas, pykinimas, gastroezofaginis refluksas.	
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>			
		Išbėrimas	Dilgėlinė, Stivenso-Džonsono ( <i>Stevens-Johnson</i> ) sindromas <sup>2</sup> , ekfoliacinis dermatitas <sup>2</sup> ,

			hiperhidrozė (pernelyg stiprus prakaitavimas).
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>			
	Nugaros skausmas, mialgija, galūnių skausmas		
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>			
		Hematurija	
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>			
		Užsitęsusi erekcija.	Priapizmas, kraujavimas iš varpos, hematospermija
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>			
		Krūtinės skausmas <sup>1</sup> , periferinė edema, nuovargis	Veido edema <sup>2</sup> , staigi kardialinė mirtis <sup>1,2</sup>

(1) Dauguma pacientų jau turėjo kardiovaskulinės rizikos veiksnių (žr. 4.4 skyrių).

(2) Stebėjimo po vaistinio preparato patekimo į rinką metu pranešta apie nepageidaujamas reakcijas, kurių nepastebėta placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu.

(3) Pranešimų gauta dažniau, kai tadafilio skirta pacientams, jau vartojantiems antihipertenzinių vaistinių preparatų.

#### Atrinktų nepageidujamų reakcijų apibūdinimas

Pacientams, tadafilio vartojusiems kartą per parą, palyginti su vartojusiais placebo, šiek tiek dažniau atsirado neįprastų EKG pokyčių, pirmiausiai sinusinė bradikardija. Dauguma tokių neįprastų EKG pokyčių nebuvo susiję su nepageidujamomis reakcijomis.

#### Kitos ypatingos populiacijos

Duomenų apie vyresnių negu 65 metų pacientų, klinikinių tyrimų metu tadafilio vartojusių arba erekcijos funkcijos sutrikimui, arba gerybinei prostatos hiperplazijai gydyti, yra nedaug. Klinikinių tyrimų, kurių metu erekcijos disfunkcijai gydyti tadafilis buvo vartojamas pagal poreikį, viduriavimas dažniau pasireiškė vyresniems negu 65 metų pacientams. Klinikinių tyrimų, kurių metu gerybinė prostatos hiperplazija buvo gydoma kartą per parą vartojama 5 mg tadafilio doze, dažniau gauta pranešimų apie galvos svaigimą ir viduriavimą vyresniems negu 75 metų pacientams.

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidujamas reakcijas, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidujamas reakcijas, tiesiogiai užpildę pranešimo formą internetu Tarnybos Vaistinių preparatų informacinėje sistemoje <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/nrvSpecialist> arba užpildę Sveikatos priežiūros ar farmacijos specialisto pranešimo apie įtariamą nepageidujamą reakciją (INR) formą, kuri skelbiama <https://www.vvkt.lt/index.php?1399030386>, ir atsiųsti elektroniniu paštu (adresu [NepageidujamaR@vvkt.lt](mailto:NepageidujamaR@vvkt.lt)).

#### **4.9 Perdozavimas**

Sveiki suaugę vyrai vartojo ne didesnę kaip 500 mg vienkartinę dozę, pacientai vartojo ne didesnes kaip 100 mg kartotines paros dozes. Pastebėti nepageidujami reiškiniai buvo tokie patys, kaip ir vartojant mažesnes dozes.

Perdozavus pagal poreikį reikia gydyti įprastinėmis palaikomosiomis priemonėmis. Hemodializė tadalafilio eliminaciją veikia nereikšmingai.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – urogenitalinę sistemą veikiantys vaistiniai preparatai, vaistiniai preparatai, vartojami esant erekcijos funkcijos sutrikimams, ATC kodas – G04BE08.

#### Veikimo mechanizmas

Tadalafilis selektyviai ir laikinai slopina cikliniam guanozino monofosfatui (cGMF) specifinę 5-ojo tipo fosfodiesterazę (FDE5).

Tuo atveju, kai seksualinės stimuliacijos metu lokaliai išsiskiria azoto oksido, dėl tadalafilio sukkelto FDE5 slopinimo akytkūnyje padidėja cGMF kiekis. Dėl to atsipalaiduoja lygieji raumenys, į varpos audinius priteka kraujo ir pasireiškia erekcija. Jeigu seksualinės stimuliacijos nėra, tadalafilis poveikio nesukelia.

FDE5 slopinimo poveikis cGMF koncentracijai akytkūnyje taip pat pastebėtas prostatos lygiesiems raumenims, šlapimo pūslei ir jų aprūpinimui krauju. Sukeltas kraujagyslių atpalaidavimas pagerina kraujotaką, kuri gali būti mechanizmas, kuriuo yra sumažinami prostatos hiperplazijos simptomai. Šis poveikis kraujagyslėms gali būti papildytas šlapimo pūslės aferentinių nervų aktyvumo slopinimu ir prostatos bei šlapimo pūslės lygiųjų raumenų atpalaidavimu.

#### Farmakodinaminis poveikis

Tyrimais *in vitro* įrodyta, kad tadalafilis selektyviai slopina FDE5. FDE5 yra fermentas, kurio būna lygiuosiuose akytkūnio, kraujagyslių ir vidaus organų raumenyse, griaučių raumenyse, trombocituose, inkstuose, plaučiuose ir smegenėlėse. FDE5 tadalafilis veikia stipriau, negu kitas fosfodiesterazes. FDE5 tadalafilis veikia > 10 000 kartų stipriau negu FDE1, FDE2 ir FDE4, t. y. fermentus, kurių yra širdyje, smegenyse, kraujagyslėse, kepenyse ir kituose organuose. FDE5 tadalafilis veikia > 10 000 kartų stipriau, negu FDE3, t. y. fermentą, kurio yra širdyje ir kraujagyslėse. Kad FDE5 jis veikia stipriau negu FDE3, yra svarbu, nes FDE3 yra susijusi su širdies susitraukimu. Be to, FDE5 tadalafilis veikia maždaug 700 kartų stipriau, negu FDE6, t. y. fermentą, kurio yra tinklainėje ir kuris yra atsakingas už šviesos perdavimą. Taip pat FDE5 tadalafilis veikia > 10 000 kartų stipriau, negu FDE7-FDE10.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Sveikiems vyrams tadalafilis, palyginti su placebo, reikšmingo sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio pokyčio gulint (vidutinis didžiausias sumažėjimas buvo atitinkamai 1,6 mmHg ir 0,8 mmHg) ar stovint (vidutinis didžiausias sumažėjimas buvo atitinkamai 0,2 mmHg ir 4,6 mmHg) nesukėlė ir širdies susitraukimų dažnio reikšmingai nekeitė.

Tiriant tadalafilio poveikį regai, nenustatyta sutrikusio spalvų (mėlynos ir žalios) skyrimo naudojant *Farnsworth-Munsell 100-hue* testą. Šie duomenys atitinka mažą tadalafilio afinitetą FDE6, palyginti su FDE5. Visų klinikinių tyrimų metu spalvinio regėjimo sutrikimo dažnis buvo retas (< 0,1%).

Buvo atlikti trys tyrimai, kurių metu nustatinėtas kasdien vartojamos tadalafilio 10 mg (tyrimas truko 6 mėn.) arba 20 mg (vienas tyrimas truko 6 mėn., kitas – 9 mėn.) dozės poveikis vyrų spermatogenezei. Dviejų iš šių tyrimų metu pasireiškė nuo tadalafilio vartojimo priklausomas spermos kiekio ir koncentracijos sumažėjimas, kurio klinikinė svarba nėra tikėtina. Su kitų parametrų, pvz., judrumo, morfologijos ar FSH kiekio, pokyčiais minėtas poveikis nebuvo susijęs.

#### *Erekcijos funkcijos sutrikimas*

Reakcijos į pagal poreikį vartojamą tadalafilį trukmė buvo nustatinėta trimis klinikiniais tyrimais, kuriuose dalyvavo 1 054 namuose esantys vyrai. Tadalafilis 36 valandoms po dozės pavartojimo statistiškai reikšmingai pagerino erekcijos funkciją ir gebėjimą atlikti sėkmingą lytinį aktą. Praėjus 16 minučių po dozės pavartojimo, tadalafilis, palyginti su placebo, pagerino gebėjimą sukelti ir palaikyti erekciją sėkmingam lytiniam aktui atlikti.

12 savaičių trukmės tyrime, kuriame dalyvavo 186 pacientai (142 vartojo tadalafilio, 44 – placebo), sergančių antrine nugaros smegenų pažeidimo sukelta erekcijos disfunkcija, tadalafilis reikšmingai pagerino erekcijos funkciją: sėkmingai lytinį aktą atliko 48% pacientų, gydytų 10 mg arba 20 mg tadalafilio doze (dozuojant pasirinktinai pagal poreikį), palyginti su 17% vartojant placebo.

Vieną kartą per parą vartojamos 2,5 mg, 5 mg arba 10 mg tadalafilio dozės poveikis iš pradžių buvo vertintas atlikus 3 klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo 853 įvairaus amžiaus (21-82 metų) ir etninių grupių pacientai, kuriems buvo įvairaus sunkumo (lengva, vidutinio sunkumo arba sunkus) ir įvairių priežasčių sukeltas erekcijos funkcijos sutrikimas. Dviejų pirminio veiksmingumo bendrojoje populiacijoje tyrimų metu sėkmingai lytinį aktą atliko vidutiniškai 57% ir 67% vyrų, vartojusių 5 mg tadalafilio dozę, ir 50%, vartojusių 2,5 mg tadalafilio dozę, palyginti su atitinkamai 31% ir 37% placebo vartojusių vyrų. Tyrimo metu analizuojant pacientų, sergančių antriniu diabeto sukeltu erekcijos funkcijos sutrikimu, duomenis, nustatyta, kad vartojant 5 mg tadalafilio dozę sėkmingai lytinį aktą atliko 41%, vartojant 2,5 mg tadalafilio dozę – 46% tiriamųjų, palyginti su 28% vartojusių placebo. Dauguma šiuose trijuose tyrimuose dalyvavusių pacientų reagavo į ankstesnį gydymą FDE5 inhibitoriais, vartotais pagal poreikį. Tolimesnio tyrimo metu 217 anksčiau FDE5 inhibitoriais negydytų pacientų atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į 2 grupes: vienos grupės tiriamieji kartą per parą vartojo 5 mg dozę, kitos – placebo. Tadalafilio vartojusių tiriamųjų grupėje sėkmingų bandymų atlikti lytinį aktą vidurkis asmeniui buvo 68%, vartojusių placebo grupėje – 52%.

#### *Gerybinė prostatos hiperplazija*

Tadalafilio poveikis buvo tirtas 4 klinikiniuose 12 savaičių trukmės tyrimuose, kuriuose dalyvavusiems 1500 pacientų buvo gerybinės prostatos hiperplazijos požymių ir simptomų. Bendras tarptautinės prostatos simptomų vertinimo skalės pagerėjimas vartojant 5 mg tadalafilio 4 tyrimuose buvo atitinkamai -4,8, -5,6, -6,1 ir -6,3, palyginti su -2,2, -3,6, -3,8 ir -4,2 vartojant placebo. Bendras tarptautinės prostatos simptomų vertinimo skalės pagerėjimas pasireiškė ne anksčiau kaip po savaitės. Viename iš tyrimų, į kurį taip pat buvo įtraukta 0,4 mg tamsulozino, kaip aktyvaus palyginamojo preparato, dozė, duomenimis, bendras tarptautinės prostatos simptomų vertinimo skalės pagerėjimas vartojant 5 mg tadalafilio, tamsulozino ir placebo buvo atitinkamai -6,3, -5,7 ir -4,2.

Vieno iš šių tyrimų metu buvo vertintas erekcijos funkcijos sutrikimo ir gerybinės prostatos hiperplazijos požymių ir simptomų pagerėjimas pacientams, kuriems buvo abu šie sutrikimai. Šio tyrimo metu tarptautinis erekcijos funkcijos indeksas ir Tarptautinės prostatos simptomų skalės bendras įvertinimas pacientams, vartojusiems 5 mg tadalafilio dozę, buvo atitinkamai 6,5 ir -6,1, vartojusiems placebo – atitinkamai 1,8 ir -3,8. Pacientams, vartojusiems 5 mg tadalafilio dozę, sėkmingo lytinio akto dažnio asmeniui vidurkis buvo 71,9%, vartojusiems placebo – 48,3%.

Poveikio palaikymas buvo vertintas vieno tyrimo tęstinės fazės, atliekamos atviru būdu, metu. Tyrimas parodė, kad Tarptautinės prostatos simptomų skalės bendro balo pagerėjimas, nustatytas 12 savaitę, buvo palaikomas iki vienerių papildomo gydymo 5 mg tadafilio doze metų.

### Vaikų populiacija

Buvo atliktas vienas tyrimas su pacientais vaikais, sergančiais Djušeno raumenų distrofija (DMD), kurio metu veiksmingumo įrodymų gauta nebuvo. Atsitiktinės imties, dvigubai aklame, placebo kontroliuojamame, lygiagrečiame, 3 atšakų tadafilio tyrime dalyvavo 331 berniukas nuo 7 iki 14 metų amžiaus, sergantys DMD, kuriems tuo pat metu buvo taikomas gydymas kortikosteroidais. Tyrimą sudarė 48 savaičių dvigubai aklas laikotarpis, kurio metu atsitiktinės imties principu atrinkti pacientai kasdien vartojo 0,3 mg/kg tadafilio, 0,6 mg/kg tadafilio arba placebo. Nenustatytas tadafilio veiksmingumas lėtinant funkcinės būklės prastėjimą, išmatuotą pagal pirminį 6 minučių ėjimo atstumą (6MWD) ribiniame taške: mažiausių kvadratų (MK) vidutinis 6MWD pokytis po 48 savaičių buvo – 51,0 metras (m) placebo grupėje, lyginant su –64,7 m tadafilio 0,3 mg/kg grupėje ( $p = 0,307$ ) ir –59,1 m tadafilio 0,6 mg/kg grupėje ( $p = 0,538$ ). Be to, nebuvo gauta jokių šio tyrimo metu atliktų antrinių tyrimų veiksmingumo įrodymų. Paprastai bendri šio tyrimo saugos rezultatai atitiko žinomas tadafilio saugos charakteristikas ir nepageidaujamas reakcijas (NR), kurių tikimasi kortikosteroidus vartojančių vaikų, sergančių DMD, populiacijoje.

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti erekcijos funkcijos sutrikimo gydymo tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Absorbcija

Išgertas tadafilis absorbuojamas lengvai, vidutinė didžiausia koncentracija ( $C_{max}$ ) kraujo plazmoje atsiranda vidutiniškai po 2 val. Vartojamo per burną tadafilio absoliutus biologinis prieinamumas nenustatytas.

Maistas tadafilio absorbcijos greičiui ir apimčiai įtakos nedaro, todėl tadafilis galima vartoti valgio metu arba nevalgus. Vartojimo laikas (ryte ar vakare) kliniškai reikšmingo poveikio absorbcijos greičiui ir apimčiai nedaro.

### Pasiskirstymas

Vidutinis pasiskirstymo tūris yra maždaug 63 l. Tai rodo, kad tadafilis pasiskirsto audiniuose. Esant gydomajai koncentracijai, 94% tadafilio būna junginių su kraujo plazmos baltymais pavidalu. Inkstų funkcijos sutrikimas prisijungimui prie baltymų įtakos nedaro.

Mažiau kaip 0,0005% pavartotos dozės patenka į sveikų vyrų spermą.

### Biotransformacija

Daugiausia tadafilis yra metabolizuojamas citochromo P 450 (CYP) 3A4 izofermentais.

Pagrindinis kraujyje aptinkamas metabolitas yra metilkatecholgliukuronidas. Šis metabolitas FDE5 veikia mažiausiai 13 000 kartų silpniau negu tadafilis. Todėl manoma, kad atsirandanti metabolito koncentracija klinikinio poveikio nesukelia.

## Eliminacija

Sveikiems asmenims vidutinis išgerto tadalafilio klirensas, nusistovėjęs pusiausvyrinei koncentracijai, yra 2,5 l/val. ir vidutinis pusinės eliminacijos laikas – 17,5 val. Daugiausiai tadalafilio šalinama neaktyvių metabolitų pavidalu, daugiausiai su išmatomis (apie 61 % dozės) ir mažesne apimtimi su šlapimu (apie 36 % dozės).

## Tiesinis / netiesinis pobūdis

Sveikų vyrų organizme tadalafilio farmakokinetika yra tiesinė, atsižvelgiant į laiką ir dozės dydį. Vartojant 2,5-20 mg dozes, ekspozicija (AUC) didėja proporcingai dozei. Tadalafilio geriant vieną kartą per parą, pusiausvyrinė koncentracija plazmoje nusistovi per 5 paras.

Pacientų, kuriems yra erekcijos funkcijos sutrikimas, organizme vaistinio preparato farmakokinetika yra tokia pat kaip vyrų, kuriems šio sutrikimo nėra, organizme.

## Ypatingos populiacijos

### *Senyvi pacientai*

Sveikiems senyviems (65 metų ar vyresniems) vyrams išgerto tadalafilio klirensas yra mažesnis, todėl ekspozicija (AUC) yra 25 % didesnė, negu sveikiems 19-45 metų vyrams. Tokia amžiaus įtaka nėra kliniškai reikšminga, todėl dozės koreguoti nereikia.

### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Klinikinės farmakologijos tyrimų metu vyrų, kuriems buvo nesunkus (kreatinino klirensas 51-80 ml/min.) arba vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 31-50 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, ir dializėmis gydomų vyrų, kuriems buvo galutinė inkstų ligos stadija, organizme vienkartinės 5-20 mg tadalafilio dozės ekspozicija (AUC) buvo maždaug du kartus didesnė negu sveikų vyrų organizme. Hemodializėmis gydomų pacientų organizme  $C_{max}$  buvo 41% didesnė negu sveikų vyrų organizme. Hemodializės įtaka tadalafilio eliminacijai yra nereikšminga.

### *Sutrikusi kepenų funkcija*

10 mg tadalafilio dozės ekspozicija (AUC) pacientų, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh klasė A arba B), organizme yra panaši į ekspoziciją sveikų vyrų organizme. Klinikinių duomenų apie tadalafilio saugumą pacientams, kuriems yra sunkus kepenų nepakankamumas (Child-Pugh klasė C), yra nedaug. Duomenų apie kasdieninį vienos tadalafilio dozės vartojimą pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi nėra. Prieš skirdamas Tadalafil Accord kasdieniniam vartojimui, gydytojas turi atidžiai nustatyti tokio gydymo naudos ir rizikos santykį.

### *Cukriniu diabetu sergantys pacientai*

Tadalafilio ekspozicija (AUC) cukriniu diabetu sergantiems pacientams yra 19% mažesnė, negu AUC reikšmė sveikiems asmenims. Dėl tokio ekspozicijos skirtumo dozės koreguoti nereikia.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Žiurkėms ir pelėms, vartojusioms ne didesnes kaip 1 000 mg/kg kūno svorio tadafilio paros dozes, teratogeninis, embriotoksinis ar toksinis poveikis vaisiui nepasireiškė. Žiurkių vystymosi prenataliniu ir postnataliniu laikotarpiu tyrimo metu toksinio poveikio nesukelianti paros dozė buvo 30 mg/kg kūno svorio. Nuo minėtų dozių vaikingoms žiurkėms *AUC*, apskaičiuotas atsižvelgiant į laisvos veikliosios medžiagos koncentraciją, buvo maždaug 18 kartų didesnis, nei 20 mg dozę vartojančiam žmogui. Žiurkių patinų ir patelių vaisingumo tadafilis netrikdė. Šunims, 6-12 mėn. vartojusiems 25 mg/kg kūno svorio (nuo jos gyvūnams ekspozicija buvo mažiausiai 3 kartus (nuo 3,7 iki 18,6) didesnė negu vienkartinę 20 mg dozę išgėrusiems žmonėms) ar didesnę tadafilio paros dozę, atsirado sėklinių kanalėlių spermatogeninio epitelio regresija, dėl kurios kai kuriems šunims sumažėjo spermatogenezė. Taip pat žr. 5.1 skyrių.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės šerdis

Laktozė monohidratas

Kroskarmeliozės natrio druska

Hipromeliozė

Mikrokristalinė celiuliozė

Sorbitano stearatas

Magnio stearatas

#### Tabletės plėvelė

Laktozė monohidratas

Hipromeliozė

Titano dioksidas (E171)

Triacetinas

Talkas

Geltonasis geležies oksidas (E172)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

PVC/PE/PVdC permatomos aliuminio lizdinės plokštelės.

Pakuočių dydžiai: 14, 28, 30, 84 arba 90 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.



## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Nyderlandai

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

LT/1/16/3972/001 – N14  
LT/1/16/3972/002 – N28  
LT/1/16/3972/003 – N30  
LT/1/16/3972/004 – N84  
LT/1/16/3972/005 – N90

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2016 m. rugsėjo 26 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2022 m. balandžio 22 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

2023 m. sausio 20 d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <http://www.vvkt.lt>

## **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Tadalafil Accord 10 mg plėvele dengtos tabletės

## **2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg tadalafilio.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Laktozė (monohidrato pavidalu)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 183,144 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## **3. FARMACINĖ FORMA**

Plėvele dengta tabletė.

Šviesiai geltona, kapsulės formos, maždaug 11 mm ilgio ir 5,5 mm pločio, abipus išgaubta plėvele dengta tabletė nuožulniais kraštais, vienoje pusėje įspausta „T 10“, kita pusė lygi.

## **4. KLINIKINĖ INFORMACIJA**

### **4.1 Terapinės indikacijos**

Suaugusių vyrų erekcijos funkcijos sutrikimo gydymas.

Kad tadalafilis būtų veiksmingas, gydant erekcijos funkcijos sutrikimą, būtina seksualinė stimuliacija.

Tadalafil Accord 10 mg nėra skirtas vartoti moterims.

### **4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas**

#### Dozavimas

##### *Suaugusiems vyrams*

Paprastai rekomenduojama dozė yra 10 mg. Ją reikia vartoti prieš planuojamus lytinius santykius, valgio metu arba nevalgius.

Pacientams, kuriems 10 mg tadalafilio dozė pakankamo poveikio nesukelia, gali būti išbandyta 20 mg dozė. Ją reikia vartoti iki lytinių santykių likus ne mažiau kaip 30 min.

Vaistinio preparato galima vartoti ne dažniau kaip vieną kartą per parą.

Tadalafilio 10 mg ir 20 mg tabletės skirtos vartoti prieš planuojamus lytinius santykius, jų nerekomenduojama vartoti kasdien.

Atsižvelgiant į paciento pasirinkimą ir gydytojo sprendimą, pacientams, kurie Tadalafil Accord planuoja vartoti dažnai (t. y. mažiausiai 2 kartus per savaitę), gali tikti kasdieninis vienos mažesnės Tadalafil Accord dozės vartojimas.

Tokiems pacientams rekomenduojama dozė yra 5 mg. Ji vartojama vieną kartą per parą, maždaug tokiu pačiu paros laiku. Atsižvelgiant į toleravimą, paros dozę galima sumažinti iki 2,5 mg. Kadangi šio vaistinio preparato 2,5 mg dozė nėra tiekiamą, reikia vartoti kitus rinkoje esančius tadalafilio 2,5 mg vaistinius preparatus.

Reikia reguliariai iš naujo įvertinti tolesnio kasdieninio vartojimo tinkamumą.

### Ypatingos populiacijos

#### *Senyviems vyrams*

Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia.

#### *Vyrams, kurių inkstų funkcija sutrikusi*

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, didžiausia rekomenduojama dozė vartojant pagal poreikį yra 10 mg.

Kasdieninės tadalafilio paros dozės, pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nerekomenduojamas (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

#### *Vyrams, kurių kepenų funkcija sutrikusi*

Pagal poreikį vartojant Tadalafil Accord erekcijos funkcijos sutrikimui gydyti, rekomenduojama tadalafilio dozė yra 10 mg. Ją reikia vartoti prieš planuojamus lytinius santykius, valgio metu arba nevalgius. Apie tadalafilio saugumą pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*), klinikinių duomenų yra nedaug. Prieš skirdamas šio vaistinio preparato, gydytojas turi atidžiai įvertinti individualų naudos ir rizikos santykį tokiam pacientui. Apie pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, gydymą didesne negu 10 mg tadalafilio doze, duomenų nėra.

Kasdieninis vienos tadalafilio paros dozės vartojimas pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, netirtas. Prieš skirdamas šio vaistinio preparato, gydytojas turi atidžiai įvertinti individualų naudos ir rizikos santykį tokiam pacientui (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

#### *Cukriniu diabetu sergantiems vyrams*

Cukriniu diabetu sergantiems pacientams dozės koreguoti nereikia.

#### *Vaikų populiacija*

Tadalafil Accord nėra skirtas vaikų populiacijai erekcijos funkcijos sutrikimui gydyti.

### Vartojimo metodas

Tabletes reikia vartoti per burną.

## **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad tadalafilis stiprina nitratų sukeltą hipotenzinį poveikį. Manoma, kad tai lemia bendras nitratų ir tadalafilio poveikis azoto oksido ir cGMF reakcijų grandinei. Vadinasi, Tadalafil Accord draudžiama skirti pacientams, vartojantiems bet kokių organinių nitratų preparatų (žr. 4.5 skyrių).

Tadalafil Accord neturi vartoti vyrai, kurie serga širdies liga, dėl kurios seksualinis aktyvumas nerekomenduojamas. Jeigu pacientas serga širdies ir kraujagyslių sistemos liga, gydytojas turi įvertinti seksualinio aktyvumo keliamą riziką širdžiai.

Toliau nurodytų grupių pacientai, sergantys širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis, klinikiniuose tyrimuose nedalyvavo, todėl jiems tadalafilio vartoti draudžiama:

- pacientai, kuriuos per paskutines 90 dienų ištiko miokardo infarktas;
- pacientai, kurie serga nestabilia krūtinės angina arba kuriems krūtinės angina pasireiškia lytinio akto metu;
- pacientai, kurie per paskutinius 6 mėn. sirgo 2 klasės pagal NYHA arba sunkesniu širdies nepakankamumu;
- pacientai, kurie serga nekontroliuojama aritmija, hipotenzija (< 90/50 mmHg) arba nekontroliuojama hipertenzija;
- pacientai, kuriuos per paskutinius 6 mėn. ištiko insultas.

Tadalafil Accord draudžiama vartoti pacientams, kuriems atsirado vienos akies aklumas dėl ne arterito sukeltos priekinės išeminės regos nervo neuropatijos (*non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy*, NAION), nepriklausomai nuo to, ar toks epizodas buvo susijęs su ankstesniu fosfodiesterazės-5 (FDE5) inhibitorių vartojimu (žr. 4.4 skyrių).

Skirti FDE5 inhibitorių, tokių kaip tadalafilio kartu su guanilatciklazės stimulatoriais, tokiais kaip riociguatu draudžiama, nes tai galėtų sukelti simptominę hipotenziją (žr. 4.5 skyrių).

#### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

##### Prieš gydymą Tadalafil Accord

Prieš pradėdamas gydymą vaistiniaisiais preparatais, reikia susipažinti su paciento ligos istorija ir jį iširti, kad būtų galima nustatyti erekcijos disfunkciją ir galimą jos priežastį.

Prieš pradėdamas bet kokį erekcijos sutrikimo gydymą, gydytojas turi įvertinti paciento širdies ir kraujagyslių sistemos būklę, nes galima su seksualiniu aktyvumu susijusi rizika širdžiai. Tadalafilis plečia kraujagysles, todėl laikinai šiek tiek sumažina kraujospūdį (žr. 5.1 skyrių) ir taip sustiprina nitratų sukiamą hipotenzinį poveikį (žr. 4.3 skyrių).

Erekcijos funkcijos sutrikimo įvertinimas turi apimti galimų priežasčių ir tinkamo gydymo nustatymą po atitinkamo medicininio ištyrimo. Nežinoma, ar tadalafilis yra veiksmingas pacientams, kuriems atlikta dubens organų chirurginė operacija arba radikali nervų netausojanti prostatos pašalinimo operacija.

##### Širdies ir kraujagyslių sistema

Po vaistinio preparato patekimo į rinką ir (arba) klinikinių tyrimų metu buvo pranešta apie sunkius širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinius, įskaitant miokardo infarktą, staigią kardialinę mirtį, nestabilią krūtinės anginą, skilvelinę aritmiją, insultą, praeinančią išemijos priepuolį, krūtinės skausmą, palpitacijas ir tachikardiją. Daugumai pacientų, kuriems pasireiškė šie reiškiniai, širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimo rizikos veiksnių buvo prieš pradėdamas gydymą. Vis dėlto neįmanoma tiksliai nustatyti, ar šie reiškiniai yra tiesiogiai susiję su minėtais rizikos veiksniais, tadalafilio poveikiu, seksualiniu aktyvumu ar su šių bei kitų veiksnių deriniu.

Jeigu tadalafilio vartojama kartu su alfa 1 adrenoreceptorių blokatoriais, kai kuriems pacientams gali atsirasti hipotenzijos simptomų (žr. 4.5 skyrių). Tadalafilio nerekomenduojama vartoti kartu su doksazosinu.

## Rega

Gauta pranešimų apie su tadalafilio ir kitų FDE5 inhibitorių vartojimu susijusius regos sutrikimo ir ne arterito sukeltos priekinės išeminės regos nervo neuropatijos (angl. *NAION*) atvejus. Ištyrus stebėjimo duomenis nustatytas padidėjęs ūmios NAION pavojus erekcijos sutrikimų turintiems vyrams, vartojusiems tadalafilio ar kitų FDE5 inhibitorių. Kadangi tai gali būti taikoma visiems tadalafilio vartojusiems pacientams, pacientą būtina įspėti, kad staiga sutrikus regai, Tadalafil Accord vartojimą būtina nutraukti ir nedelsiant kreiptis į gydytoją (žr. 4.3 skyrių).

## Suprastėjusi arba staiga pradingusi klausa

Gauta pranešimų apie staigų klausos praradimą pavartojus tadalafilio. Nors kai kuriais atvejais buvo kitų rizikos faktorių (pvz., amžius, diabetas, hipertenzija ir ankstesni klausos praradimo atvejai), pacientams turi būti patarta staiga suprastėjus arba dingus klausai tadalafilio nebevertoti ir nedelsiant kreiptis į gydytoją.

## Kepenų funkcijos sutrikimas

Klinikinių duomenų apie vienos tadalafilio dozės saugumą pacientams, kuriems yra sunkus kepenų nepakankamumas (*Child-Pugh* klasė C), yra nedaug. Prieš skirdamas vartoti Tadalafil Accord, gydytojas turi atidžiai nustatyti tokio gydymo naudos ir rizikos santykį.

## Priapizmas ir anatominė varpos deformacija

Pacientus būtina įspėti, kad tuo atveju, jeigu erekcija trunka 4 valandas arba ilgiau, būtina nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos. Jeigu priapizmas nepradedamas nedelsiant gydyti, gali atsirasti varpos audinio pažeidimas ir visam laikui išnykti lytinis pajėgumas.

Tadalafil Accord reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra anatominė varpos deformacija (pvz., anguliacija, kaverninė fibrozė arba Peironi [*Peyronie*] liga) bei pacientams, kuriems yra būklė, galinti skatinti priapizmo pasireiškimą (pvz., pjautuvinė anemija, dauginė mieloma arba leukemija).

## Vartojimas kartu su CYP3A4 inhibitoriais

Atsargiai Tadalafil Accord reikia skirti vartoti pacientams, vartojantiems stiprių CYP3A4 inhibitorių (ritonaviro, sakvinaviro, ketokonazolo, itrakonazolo, eritromicino), nes buvo nustatyta, kad kartu su šiais vaistiniais preparatais vartojamo tadalafilio ekspozicija (AUC) padidėja (žr. 4.5 skyrių).

## Tadalafil Accord ir kitas erekcijos funkcijos sutrikimo gydymas

Ar saugu ir veiksminga tadalafilio vartoti kartu su kitais FDE5 inhibitoriais arba kitokiais vaistiniais preparatais nuo erekcijos funkcijos sutrikimo, netirta. Pacientai turi būti informuoti, kad tadalafilio vartoti kartu su tokiais vaistiniais preparatais negalima.

## Laktozė

Tadalafil Accord sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

## Natris

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų metu vartota 10 mg ir (arba) 20 mg tadalafilio dozė (kaip nurodyta toliau). Remiantis tų tyrimų, kurių metu vartota tik 10 mg dozė, rezultatais, visiškai paneigti kliniškai reikšmingos sąveikos vartojant didesnę dozę negalima.

### Kitų medžiagų poveikis tadalafiliui

#### *Cytochromo P450 inhibitoriai*

Daugiausiai tadalafilio metabolizuojama veikiant CYP3A4 fermentams. Selektivaus poveikio CYP3A4 inhibitorius ketokonazolas (200 mg paros dozė) tadalafilio (10 mg dozės) ekspoziciją (AUC) padidino 2 kartus, didžiausią koncentraciją kraujo plazmoje ( $C_{max}$ ) – 15%, palyginti su AUC ir  $C_{max}$  rodmenimis, būnančiais vartojant vien tadalafilio. Ketokonazolas (400 mg per parą) padidino tadalafilio (20 mg) dozės ekspoziciją (AUC) 4 kartus ir  $C_{max}$  – 22%. Proteazės inhibitorius ritonaviras (200 mg du kartus per parą), kuris yra CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 ir CYP2D6 inhibitorius, tadalafilio (20 mg) ekspoziciją (AUC) padidino 2 kartus, tačiau nedarė įtakos  $C_{max}$ . Nors specifinių sąveikos tyrimų neatlikta, kitų proteazės inhibitorių (tokių, kaip sakvinaviras), kitų CYP3A4 inhibitorių (tokių, kaip eritromicinas, klaritromicinas, itrakonazolas) ir greipfrutų sulčių kartu turi būti vartojama atsargiai, kadangi tikėtina, jog minėtos medžiagos padidins tadalafilio koncentracijas kraujo plazmoje (žr. 4.4 skyrių). Taigi, gali padidėti 4.8 skyriuje išvardytų nepageidaujamų reakcijų dažnis.

#### *Nešikliai*

Nešiklių (pvz., p-glikoproteino) vaidmuo tadalafilio pasiskirstymui nežinomas. Todėl galima vaistinių preparatų sąveika, priklausanti nuo nešiklių slopinimo.

#### *Cytochromo P450 induktoriai*

Kartu su CYP 3A4 induktoriumi rifampicinu vartojamo tadalafilio AUC reikšmės buvo 88% mažesnės, negu AUC reikšmės vartojamo vieno tadalafilio (10 mg). Tikėtina, kad dėl tokio ekspozicijos sumažėjimo sumažėja ir tadalafilio veiksmingumas. Kiek jis sumažėja, nežinoma.

Kiti CYP3A4 induktoriai, pvz., fenobarbitalis, fenitoinas ir karbamazepinas, taip pat gali mažinti kartu vartojamo tadalafilio koncentracijas kraujo plazmoje.

### Tadalafilio poveikis kitiems vaistiniams preparatams

#### *Nitratai*

Klinikinių tyrimų metu tadalafilis (5 mg, 10 mg ir 20 mg dozė) sustiprino nitratų sukeliama hipotenzinį poveikį. Dėl to pacientams, vartojantiems bet kokios formos organinio nitrato, Tadalafil Accord vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Remiantis klinikinio tyrimo, kurio metu 150 pacientų 7 paras kasdien vartojo 20 mg tadalafilio dozę ir įvairiu laiku po liežuvio vartojo 0,4 mg nitroglicerino dozę, duomenimis, minėta sąveika trunka ilgiau negu 24 valandas ir tampa nepastebima praėjus 48 valandoms po paskutinės tadalafilio dozės vartojimo. Vadinasi, pacientams, kuriems paskirta bet kokia Tadalafil Accord dozė (2,5-20 mg) ir kuriems gyvybei pavojingos būklės atveju vartoti nitratų yra būtina, jų galima vartoti tik praėjus mažiausiai 48 val. po paskutinės Tadalafil Accord dozės pavartojimo. Tokiu atveju nitratų galima vartoti tik atidžiai gydytojui prižiūrint ir tinkamai sekant hemodinamiką.

#### *Antihipertenziniai vaistiniai preparatai (įskaitant kalcio kanalų blokatorius)*

Doksosino (4 mg ir 8 mg per parą) vartojant kartu su tadalafiliumi (5 mg paros doze ir 20 mg vienkartinė doze), šio alfa adrenoreceptorų blokatoriaus kraujospūdį mažinantis poveikis reikšmingai sustiprėjo. Toks poveikis trunka ne trumpiau kaip dvylika valandų ir gali sukelti simptomus, įskaitant apalpimą. Todėl šio derinio vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Sąveikos tyrimų, kuriuose dalyvavo nedidelis skaičius sveikų savanorių, duomenimis, vartojant vaistinį preparatą kartu su alfuzozinu arba tamsulozinu, toks poveikis nepasireiškė. Vis dėlto tadalafilio vartoti

pacientams, kurie gydomi bet kuriais alfa adrenoreceptorių blokatoriais, ypač senyvus pacientus, reikia atsargiai. Gydymą reikia pradėti mažiausia vaistinio preparato doze ir ją palaipsniui didinti.

Klinikinių farmakologinių tyrimų metu buvo tirta, ar tadalafilis gali stiprinti antihipertenzinių vaistinių preparatų sukeliama hipotenzinį poveikį. Buvo tirtos pagrindinės antihipertenzinių vaistinių preparatų grupės: kalcio kanalų blokatoriai (amlodipinas), angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriai (enalaprilis), beta adrenoreceptorių blokatoriai (metoprololis), tiazidų grupės diuretikai (bendroflumetiazidas) ir angiotenzino II receptorių blokatoriai (įvairūs jų tipai ir dozės, vartoti vieni ar kartu su tiazidais, kalcio kanalų blokatoriais, beta adrenoreceptorių blokatoriais ir (ar) alfa adrenoreceptorių blokatoriais). Kliniškai reikšmingos tadalafilio (10 mg dozė, išskyrus sąveikos su angiotenzino II receptorių blokatoriais ir amlodipinu tyrimus, kurių metu buvo vartota 20 mg dozė) sąveikos su visų tirtų grupių vaistiniais preparatais nepastebėta. Kito klinikinio farmakologinio tyrimo metu nustatinėta 20 mg tadalafilio dozės sąveika su 4 grupių antihipertenziniais vaistiniais preparatais. Tiriamiesiems, vartojantiems kelis antihipertenzinius vaistinius preparatus, ambulatorijoje matuojamo kraujospūdžio pokyčiai priklausė nuo jo kontroliavimo laipsnio. Vadinasi, tų tiriamųjų, kurių kraujospūdis buvo gerai kontroliuojamas, jo mažėjimas buvo minimalus ir panašus į pasireiškiantį sveikiems žmonėms. Pacientams, kurių kraujospūdis nebuvo kontroliuojamas, jis mažėjo daugiau, tačiau daugumai tiriamųjų mažėjimas nebuvo susijęs su hipotenzijos simptomais. Pacientams, gydomiems antihipertenziniais vaistiniais preparatais, 20 mg tadalafilio dozė gali sukelti kraujospūdžio sumažėjimą, kuris (išskyrus alfa adrenoreceptorių blokatorius, žr. pirmiau) paprastai būna nedidelis ir nepanašus, kad būtų kliniškai reikšmingas.

III fazės klinikinių tyrimų duomenų analizė rodo, kad pacientams, vartojusiems tadalafilio kartu su antihipertenziniais vaistiniais preparatais ar be jų, pasireiškę nepageidaujami reiškiniai nesiskyrė Vis dėlto pacientus, gydomus antihipertenziniais vaistiniais preparatais, reikia tinkamai informuoti apie galimą kraujospūdžio mažėjimą.

#### *Riociguatas*

Ikiklinikinių tyrimų metu buvo nustatytas pridėtinis sisteminio kraujospūdžio sumažinimo poveikis kuomet FDE5 inhibitoriai buvo skirti kartu su riociguatu. Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad riociguatas sustiprino FDE5 inhibitorių hipotenzinį poveikį. Populiacijos tyrimų metu šios kombinacijos palankus klininis poveikis įrodytas nebuvo. Riociguato kartu su FDE5 inhibitoriais, įskaitant tadalafilą, vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

#### *5-alfa reduktazės inhibitoriai*

Klinikiniu tyrimu, kurio metu buvo lyginamas tadalafilio 5 mg dozės, vartojamos kartu su finasterido 5 mg doze, ir placebo, vartojamo kartu su finasterido 5 mg doze, poveikis gerybinės prostatos hiperplazijos (GPH) simptomams lengvinti, naujų nepageidaujamų reakcijų nenustatyta. Vis dėlto, kadangi specifinių sąveikos tyrimų, kuriais būtų vertintas tadalafilio ir 5-alfa reduktazės inhibitorių (5-ARI) poveikis, neatlikta, tadalafiliu kartu su 5-ARI reikia gydyti atsargiai.

#### *CYP1A2 substratai (pvz., teofilinas)*

Klinikinio farmakologinio tyrimo, kurio metu 10 mg tadalafilio dozė buvo vartota kartu su teofilinu (neselektyviu fosfodiesterazės inhibitoriumi), duomenimis, farmakokinetinė sąveika nepasireiškė. Vienintelis farmakodinaminis poveikis buvo nedidelis (3,5 plakimų per minutę) širdies susitraukimų padažnėjimas. Nors toks poveikis yra nedidelis ir šio tyrimo metu buvo kliniškai nereikšmingas, vis dėlto į jį reikia atsižvelgti šių vaistinių preparatų vartojant kartu.

#### *Etinilestradiolis ir terbutalinas*

Nustatyta, kad tadalafilis didina biologinį išgerto etinilestradiolio prieinamumą. Galima tikėtis, kad panaši sąveika galima ir su išgertu terbutalinu, tačiau klinikinės jos pasekmės nežinomos.

### *Alkoholis*

Kartu vartojamas tadalafilis (10 mg arba 20 mg dozė) alkoholio koncentracijų kraujyje (vidutinė didžiausia koncentracija kraujyje – 0,08%) nepaveikė. Be to, tadalafilio koncentracijos, praėjus 3 valandom po alkoholio pavartojimo, nekito. Alkoholis buvo geriamas tokiu būdu, kad absorbcija būtų greičiausia (nevalgius visą naktį ir 2 valandas po alkoholio išgėrimo).

Tadalafilio (20 mg) dozė nestiprino alkoholio (0,7 g/kg kūno svorio arba apytiksliai 180 ml 40 % alkoholio (degtinės) 80 kg sveriančiam vyrui) sukulto vidutinio kraujospūdžio mažėjimo, tačiau kai kuriems tiriamiesiems pasireiškė su kūno padėties pakeitimu susijęs galvos svaigimas ir ortostatinė hipotenzija. Tadalafilio vartojant kartu su mažesne alkoholio doze (0,6 g/kg kūno svorio) hipotenzija nepasireiškė, o galvos svaigimo dažnis buvo panašus į atsirandantį išgėrus vien alkoholio. Alkoholio poveikio pažinimo funkcijai 10 mg tadalafilio dozė nestiprino.

### *Citochromo P450 metabolizuojami vaistiniai preparatai*

Nesitikima, kad tadalafilis galėtų sukelti kliniškai reikšmingą vaistinių preparatų, metabolizuojamų CYP 450 izofermentų, klirenso slopinimą ar indukciją. Tyrimais patvirtinta, kad tadalafilis neslošina ir neindukuoja CYP 450 izofermentų, įskaitant CYP 3A4, CYP 1A2, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 2C9 ir CYP 2C19 fermentus.

### *CYP2C9 substratai (pvz., R-varfarinas)*

Tadalafilio (10 mg arba 20 mg) dozė kliniškai reikšmingo poveikio S-varfarino ar R-varfarino (CYP 2C9 substrato) ekspozicijai (AUC) bei varfarino sukeliama protrombino laiko pokyčiui nedaro.

### *Aspirinas*

Tadalafilio (10 mg arba 20 mg) dozė nestiprina acetilsalicilo rūgšties sukeliama kraujavimo laiką ilginančio poveikio.

### *Antidiabetiniai vaistiniai preparatai*

Specifinių tadalafilio ir antidiabetinių vaistinių preparatų sąveikos tyrimų neatlikta.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

Tadalafil Accord 10 mg nėra skirtas vartoti moterims.

### Nėštumas

Duomenų apie tadalafilio vartojimą nėštumo metu nepakanka. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar postnataliniam vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių). Dėl atsargumo nėštumo metu Tadalafil Accord vartojimo geriau vengti.

### Žindymas

Turimi farmakodinaminio ir toksinio poveikio tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad tadalafilis išsiskiria į motinos pieną. Rizikos žindomam kūdikiui paneigti negalima. Žindymo laikotarpiu Tadalafil Accord vartoti negalima.

### Vaisingumas

Šunims buvo pastebėtas poveikis, kuris gali rodyti vaisingumo sutrikimą. Du vėlesni klinikiniai tyrimai rodo, kad toks poveikis žmogui nėra tikėtinas, nors kai kuriems vyrams buvo nustatytas spermos koncentracijos sumažėjimas (žr. 5.1 ir 5.3 skyrius).



#### 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Tadalafilis gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia nereikšmingai. Nors klinikinių tyrimų metu tadalafilio ar placebo vartojusiems vyrams galvos svaigimo dažnis buvo panašus, vis dėlto pacientą reikia įspėti, kad prieš vairavimą ir mechanizmų valdymą jis turi žinoti, kaip reaguoja į Tadalafil Accord.

#### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

##### Saugumo duomenų santrauka

Pacientams, tadalafilio vartojantiems erekcijos funkcijos sutrikimui arba gerybinės prostatos hiperplazijos gydyti, dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo galvos skausmas, dispepsija, nugaros skausmas ir mialgija, šių reakcijų dažnis didėjo didinant tadalafilio dozę. Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta, buvo trumpalaikės ir paprastai lengvos arba vidutinio sunkumo. Galvos skausmas, pastebėtas kasdien vartojant po vieną tadalafilio dozę, dažniausiai pasireiškė per pirmas 10-30 parų nuo gydymo pradžios.

##### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau esančioje lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos remiantis spontaniniais pranešimais ir pastebėtos placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu (8022 pacientų vartojo tadalafilio, 4422 – placebo), kai erekcijos funkcijos sutrikimui gydyti vaistinio preparato buvo vartojama pagal poreikį arba kartą per parą, gerybinei prostatos hiperplazijai gydyti – kartą per parą.

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\,000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\,000$  iki  $< 1/1000$ ), labai retas ( $< 1/10\,000$ ) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Labai dažnas ( $\geq 1/10$ )	Dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$ )	Nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$ )	Retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$ )
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>			
		Padidėjusio jautrumo reakcijos	Angioneurozinė edema <sup>2</sup>
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>			
	Galvos skausmas	Svaigulys	Insultas <sup>1</sup> (įskaitant hemoraginius sutrikimus), apalpimas, praeinantieji smegenų išemijos priepuoliai <sup>1</sup> , migrena <sup>2</sup> , traukuliai <sup>2</sup> , laikina amnezija
<i>Akių sutrikimai</i>			
		Matomo vaizdo neryškumas, pojūtis, apibūdintas kaip akių skausmas	Akipločio defektas, akių vokų patinimas, junginės hiperemija, ne arterito sukelta priekinė išeminė regos nervo neuropatija (NAION) <sup>2</sup> , tinklainės kraujagyslių okliuzija <sup>2</sup>
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i>			

		Ūžesys ( <i>tinitas</i> )	Staigus klausos netekimas
<i>Širdies sutrikimai<sup>1</sup></i>			
		Tachikardija, palpitacijos	Miokardo infarktas, nestabilioji krūtinės angina <sup>2</sup> , skilvelinė aritmija <sup>2</sup>
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>			
	Staigus paraudimas	Hipotenzija <sup>3</sup> , hipertenzija	
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>			
	Nosies užgulimas	Dusulys, kraujavimas iš nosies	
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>			
	Dispepsija	Pilvo skausmas, vėmimas, pykinimas, gastroezofaginis refliuksas.	
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>			
		Išbėrimas,	Dilgėlinė, Stivenso-Džonsono ( <i>Stevens-Johnson</i> ) sindromas <sup>2</sup> , eksfoliacinis dermatitas <sup>2</sup> , hiperhidrozė (pernelyg stiprus prakaitavimas)
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>			
	Nugaros skausmas, mialgija, galūnių skausmas		
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>			
		Hematurija	
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>			
		Užsitęsusi erekcija.	Priapizmas, kraujavimas iš varpos, hematospermija
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>			
		Krūtinės skausmas <sup>1</sup> , periferinė edema, nuovargis	Veido edema <sup>2</sup> , staigi kardialinė mirtis <sup>1,2</sup>

(1) Dauguma pacientų jau turėjo kardiovaskulinės rizikos veiksnių (žr. 4.4 skyrių).

(2) Stebėjimo po vaistinio preparato patekimo į rinką metu pranešta apie nepageidaujamas reakcijas, kurių nepastebėta placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu.

(3) Pranešimų gauta dažniau, kai tadafilio skirta pacientams, jau vartojantiems antihipertenzinių vaistinių preparatų.

## Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Pacientams, tadafilio vartojusiems kartą per parą, palyginti su vartojusiais placebo, šiek tiek dažniau atsirado neįprastų EKG pokyčių, pirmiausiai sinusinė bradikardija. Dauguma tokių neįprastų EKG pokyčių nebuvo susiję su nepageidaujamomis reakcijomis.

## Kitos ypatingos populiacijos

Duomenų apie vyresnių negu 65 metų pacientų, klinikinių tyrimų metu tadafilio vartojusių arba erekcijos funkcijos sutrikimui, arba gerybinei prostatos hiperplazijai gydyti, yra nedaug. Klinikinių tyrimų, kurių metu erekcijos disfunkcijai gydyti tadafilis buvo vartojamas pagal poreikį, viduriavimas dažniau pasireiškė vyresniems negu 65 metų pacientams. Klinikinių tyrimų, kurių metu gerybinė prostatos hiperplazija buvo gydoma kartą per parą vartojama 5 mg tadafilio doze, dažniau gauta pranešimų apie galvos svaigimą ir viduriavimą vyresniems negu 75 metų pacientams.

## Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas, tiesiogiai užpildę pranešimo formą internetu Tarybos Vaistinių preparatų informacinėje sistemoje <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/nrvSpecialist> arba užpildę Sveikatos priežiūros ar farmacijos specialisto pranešimo apie įtariamą nepageidaujamą reakciją (INR) formą, kuri skelbiama <https://www.vvkt.lt/index.php?1399030386>, ir atsiųsti elektroniniu paštu (adresu [NepageidaujamaR@vvkt.lt](mailto:NepageidaujamaR@vvkt.lt)).

## **4.9 Perdozavimas**

Sveiki suaugę vyrai vartojo ne didesnę kaip 500 mg vienkartinę dozę, pacientai vartojo ne didesnes kaip 100 mg kartotines paros dozes. Pastebėti nepageidaujami reiškiniai buvo tokie patys, kaip ir vartojant mažesnes dozes.

Perdozavus pagal poreikį reikia gydyti įprastinėmis palaikomosiomis priemonėmis. Hemodializė tadafilio eliminaciją veikia nereikšmingai.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – urogenitalinę sistemą veikiančios vaistiniai preparatai, vaistiniai preparatai, vartojami esant erekcijos funkcijos sutrikimams, ATC kodas – G04BE08.

## Veikimo mechanizmas

Tadafilis selektyviai ir laikinai slopina cikliniam guanozino monofosfatui (cGMF) specifinę 5-ojo tipo fosfodiesterazę (FDE5).

Tuo atveju, kai seksualinės stimuliacijos metu lokaliai išsiskiria azoto oksido, dėl tadafilio sukkelto FDE5 slopinimo aktyvumo padidėja cGMF kiekis. Dėl to atsipalaiduoja lygieji raumenys, į varpos audinius priteka kraujas ir pasireiškia erekcija. Jeigu seksualinės stimuliacijos nėra, tadafilis poveikio nesukelia.

## Farmakodinaminis poveikis

Tyrimais *in vitro* įrodyta, kad tadafilis selektyviai slopina FDE5. FDE5 yra fermentas, kurio būna lygiuosiuose aktyvumo, kraujagyslių ir vidaus organų raumenyse, griaučių raumenyse, trombocituose,

inkstuose, plaučiuose ir smegenėlėse. FDE5 tadafafilis veikia stipriau, negu kitas fosfodiesterazės. FDE5 tadafafilis veikia > 10 000 kartų stipriau negu FDE1, FDE2 ir FDE4, t. y. fermentus, kurių yra širdyje, smegenyse, kraujagyslėse, kepenyse ir kituose organuose. FDE5 tadafafilis veikia > 10 000 kartų stipriau, negu FDE3, t. y. fermentą, kurio yra širdyje ir kraujagyslėse. Kad FDE5 jis veikia stipriau negu FDE3, yra svarbu, nes FDE3 yra susijusi su širdies susitraukimu. Be to, FDE5 tadafafilis veikia maždaug 700 kartų stipriau, negu FDE6, t. y. fermentą, kurio yra tinklainėje ir kuris yra atsakingas už šviesos perdavimą. Taip pat FDE5 tadafafilis veikia > 10 000 kartų stipriau, negu FDE7-FDE10.

### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Reakcijos į tadafafilį trukmė buvo nustatinėta trimis klinikiniais tyrimais, kuriuose dalyvavo 1 054 namuose esantys vyrai. Tadafafilis, palyginti su placebo, 36 valandoms po dozės pavartojimo statistiškai reikšmingai pagerino erekcijos funkciją ir gebėjimą atlikti sėkmingą lytinį aktą, o praėjus 16 minučių po dozės pavartojimo, pagerino gebėjimą sukelti ir palaikyti erekciją sėkmingam lytiniam aktui atlikti.

Sveikiems vyrams tadafafilis, palyginti su placebo, reikšmingo sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio pokyčio gulint (vidutinis didžiausias sumažėjimas buvo atitinkamai 1,6 mmHg ir 0,8 mmHg) ar stovint (vidutinis didžiausias sumažėjimas buvo atitinkamai 0,2 mmHg ir 4,6 mmHg) nesukėlė ir širdies susitraukimų dažnio reikšmingai nekeitė.

Tiriant tadafafilio poveikį regai, nenustatyta sutrikusio spalvų (mėlynos ir žalios) skyrimo naudojant *Farnsworth-Munsell 100-hue* testą. Šie duomenys atitinka mažą tadafafilio afinitetą FDE6, palyginti su FDE5. Visų klinikinių tyrimų metu spalvinio regėjimo sutrikimo dažnis buvo retas (< 0,1%).

Buvo atlikti trys tyrimai, kurių metu nustatinėtas kasdien vartojamos tadafafilio 10 mg (tyrimas truko 6 mėn.) arba 20 mg (vienas tyrimas truko 6 mėn., kitas – 9 mėn.) dozės poveikis vyrų spermatogenezei. Dviejų iš šių tyrimų metu pasireiškė nuo tadafafilio vartojimo priklausomas spermos kiekio ir koncentracijos sumažėjimas, kurio klinikinė svarba nėra tikėtina. Su kitų parametru, pvz., judrumo, morfologijos ar FSH kiekio, pokyčiais minėtas poveikis nebuvo susijęs.

Tadafafilio, vartojamo nuo 2 iki 100 mg dozėmis, veiksmingumas buvo vertintas 16 klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 3250 pacientų, įskaitant įvairaus amžiaus (21-82 metų) ir etninių grupių pacientus, kuriems buvo įvairaus sunkumo (lengvas, vidutinio sunkumo arba sunkus) ir įvairių priežasčių sukeltas erekcijos funkcijos sutrikimas. Dauguma pacientų erekcijos funkcijos sutrikimu skundėsi mažiausiai metus. Pirminio veiksmingumo tyrimų bendroje populiacijoje metu 81% pacientų pranešė, kad tadafafilis pagerino erekciją, palyginti su 35% pacientų, kurie vartojo placebo. Be to, pacientai, kuriems buvo visų sunkumo kategorijų erekcijos funkcijos sutrikimų, pranešė apie erekcijos pagerėjimą tadafafilio vartojimo metu (atitinkamai, 86%, 83% ir 72% lengvo, vidutinio ir sunkaus sutrikimo atveju, palyginti su 45%, 42% ir 19% placebo vartojimo atveju). Pirminio veiksmingumo tyrimų duomenimis, tadafafiliumi gydomiems pacientams 75% mėginimų atlikti lytinį aktą buvo sėkmingi, palyginus su 35% placebo grupeje.

12 savaičių trukmės tyrime, kuriame dalyvavo 186 pacientai (142 vartojo tadafafilio, 44 – placebo), sergančių antrine nugaros smegenų pažeidimo sukelta erekcijos disfunkcija, tadafafilis reikšmingai pagerino erekcijos funkciją: sėkmingai lytinį aktą atliko 48% pacientų, gydytų 10 mg arba 20 mg tadafafilio doze (dozuojant pasirinktinai pagal poreikį), palyginti su 17% vartojant placebo.

### Vaikų populiacija

Buvo atliktas vienas tyrimas su pacientais vaikais, sergančiais Diušeno raumenų distrofija (DMD), kurio metu veiksmingumo įrodymų gauta nebuvo. Atsitiktinės imties, dvigubai aklame, placebo kontroliuojamame, lygiagrečiame, 3 atšakų tadafafilio tyrime dalyvavo 331 berniukas nuo 7 iki 14 metų amžiaus, sergantys DMD, kuriems tuo pat metu buvo taikomas gydymas kortikosteroidais. Tyrimą sudarė 48 savaičių dvigubai aklas laikotarpis, kurio metu atsitiktinės imties principu atrinkti pacientai kasdien

vartoto 0,3 mg/kg tadalafilio, 0,6 mg/kg tadalafilio arba placebo. Nenustatytas tadalafilio veiksmingumas lėtinant funkcinės būklės prastėjimą, išmatuotą pagal pirminį 6 minučių ėjimo atstumą (6MWD) ribiniame taške: mažiausių kvadratų (MK) vidutinis 6MWD pokytis po 48 savaičių buvo – 51,0 metras (m) placebo grupėje, lyginant su -64,7 m tadalafilio 0,3 mg/kg grupe ( $p = 0,307$ ) ir -59,1 m tadalafilio 0,6 mg/kg grupėje ( $p = 0,538$ ). Be to, nebuvo gauta jokių šio tyrimo metu atliktų antrinių tyrimų veiksmingumo įrodymų. Paprastai bendri šio tyrimo saugos rezultatai atitiko žinomas tadalafilio saugos charakteristikas ir nepageidaujamas reakcijas (NR), kurių tikimasi kortikosteroidus vartojančių vaikų, sergančių DMD, populiacijoje.

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti erekcijos funkcijos sutrikimo gydymo tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Absorbcija

Išgertas tadalafilis absorbuojamas lengvai, vidutinė didžiausia koncentracija ( $C_{max}$ ) kraujo plazmoje atsiranda vidutiniškai po 2 val. Vartojamo per burną tadalafilio absoliutus biologinis prieinamumas nenustatytas.

Maistas tadalafilio absorbcijos greičiui ir apimčiai įtakos nedaro, todėl tadalafilio galima vartoti valgio metu arba nevalgius. Vartojimo laikas (ryte ar vakare) kliniškai reikšmingo poveikio absorbcijos greičiui ir apimčiai nedaro.

### Pasiskirstymas

Vidutinis pasiskirstymo tūris yra maždaug 63 l. Tai rodo, kad tadalafilis pasiskirsto audiniuose. Esant gydomajai koncentracijai, 94% tadalafilio būna junginių su kraujo plazmos baltymais pavidalu. Inkstų funkcijos sutrikimas prisijungimui prie baltymų įtakos nedaro. Mažiau kaip 0,0005% pavartotos dozės patenka į sveikų vyrų spermą.

### Biotransformacija

Daugiausia tadalafilis yra metabolizuojamas citochromo P 450 (CYP) 3A4 izofermentais. Pagrindinis kraujyje aptinkamas metabolitas yra metilkatecholgliukuronidas. Šis metabolitas FDE5 veikia mažiausiai 13 000 kartų silpniau negu tadalafilis. Todėl manoma, kad atsirandanti metabolito koncentracija klinikinio poveikio nesukelia.

### Eliminacija

Sveikiems asmenims vidutinis išgerto tadalafilio klirensas, nusistovėjęs pusiausvyrinei apykaitai, yra 2,5 l/val. ir vidutinis pusinės eliminacijos laikas – 17,5 val. Daugiausiai tadalafilio šalinama neaktyvių metabolitų pavidalu, daugiausiai su išmatomis (apie 61% dozės) ir mažesne apimtimi su šlapimu (apie 36% dozės).

### Tiesinis / netiesinis pobūdis

Sveikų vyrų organizme tadalafilio farmakokinetika yra tiesinė, atsižvelgiant į laiką ir dozės dydį. Vartojant 2,5-20 mg dozes, ekspozicija (AUC) didėja proporcingai dozei. Tadalafilio geriant vieną kartą per parą, pusiausvyrinė koncentracija plazmoje nusistovi per 5 paras.

Pacientų, kuriems yra erekcijos funkcijos sutrikimas, organizme vaistinio preparato farmakokinetika yra tokia pat kaip vyrų, kuriems šio sutrikimo nėra, organizme.

## Ypatingos populiacijos

### *Senyvi pacientai*

Sveikiems senyviems (65 metų ar vyresniems) vyrams išgerto tadalafilio klirensas yra mažesnis, todėl ekspozicija (AUC) yra 25 % didesnė, negu sveikiems 19-45 metų vyrams. Tokia amžiaus įtaka nėra kliniškai reikšminga, todėl dozės koreguoti nereikia.

### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Klinikinės farmakologijos tyrimų metu vyrų, kuriems buvo nesunkus (kreatinino klirensas 51-80 ml/min.) arba vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 31-50 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, ir dializėmis gydomų vyrų, kuriems buvo galutinė inkstų ligos stadija, organizme vienkartinės 5-20 mg tadalafilio dozės ekspozicija (AUC) buvo maždaug du kartus didesnė negu sveikų vyrų organizme. Hemodializėmis gydomų pacientų organizme  $C_{max}$  buvo 41% didesnė negu sveikų vyrų organizme. Hemodializės įtaka tadalafilio eliminacijai yra nereikšminga.

### *Sutrikusi kepenų funkcija*

10 mg tadalafilio dozės ekspozicija (AUC) pacientų, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh klasė A arba B), organizme yra panaši į ekspoziciją sveikų vyrų organizme. Klinikinių duomenų apie tadalafilio saugumą pacientams, kuriems yra sunkus kepenų nepakankamumas (Child-Pugh klasė C), yra nedaug. Prieš skirdamas vartoti Tadalafil Accord, gydytojas turi atidžiai nustatyti tokio gydymo naudos ir rizikos santykį. Duomenų apie kasdieninį didesnės nei 10 mg tadalafilio dozės vartojimą pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, nėra.

### *Cukriniu diabetu sergantys pacientai*

Tadalafilio ekspozicija (AUC) cukriniu diabetu sergantiems pacientams yra 19% mažesnė, negu AUC reikšmė sveikiems asmenims. Dėl tokio ekspozicijos skirtumo dozės koreguoti nereikia.

## **5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai iiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Žiurkėms ir pelėms, vartojusioms ne didesnes kaip 1 000 mg/kg kūno svorio tadalafilio paros dozes, teratogeninis, embriotoksinis ar toksinis poveikis vaisiui nepasireiškė. Žiurkių vystymosi prenataliniu ir postnataliniu laikotarpiu tyrimo metu toksinio poveikio nesukelianti paros dozė buvo 30 mg/kg kūno svorio. Nuo minėtų dozių vaikingoms žiurkėms AUC, apskaičiuotas atsižvelgiant į laisvos veikliosios medžiagos koncentraciją, buvo maždaug 18 kartų didesnis, nei 20 mg dozę vartojančiam žmogui. Žiurkių patinų ir patelių vaisingumo tadalafilis netrikdė. Šunims, 6-12 mėn. vartojusiems 25 mg/kg kūno svorio (nuo jos gyvūnams ekspozicija buvo mažiausiai 3 kartus (nuo 3,7 iki 18,6) didesnė negu vienkartinę 20 mg dozę išgėrusiems žmonėms) ar didesnę tadalafilio paros dozę, atsirado sėklinių kanalėlių spermatogeninio epitelio regresija, dėl kurios kai kuriems šunims sumažėjo spermatogenezė. Taip pat žr. 5.1 skyrių.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės šerdis

Laktozė monohidratas

Kroskarmeliozės natrio druska

Hipromeliozė

Mikrokristalinė celiuliozė  
Sorbitano stearatas  
Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Laktozė monohidratas  
Hipromeliozė  
Titano dioksidas (E171)  
Triacetinas  
Talkas  
Geltonasis geležies oksidas (E172)

**6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

**6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

**6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

**6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

PVC/PE/PVdC permatomos aliuminio lizdinės plokštelės.

Pakuotės dydis: 4, 14, 28, 30 tabletės

**6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**7. REGISTRUOTOJAS**

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Nyderlandai

**8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

LT/1/16/3972/006 – N4  
LT/1/16/3972/013 – N14  
LT/1/16/3972/014 – N28  
LT/1/16/3972/015 – N30

**9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2016 m. rugsėjo 26 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2022 m. balandžio 22 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

2023 m. sausio 20 d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <http://www.vvkt.lt>



## **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Tadalafil Accord 20 mg plėvele dengtos tabletės

## **2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg tadalafilio.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

Laktozė (monohidrato pavidalu)

Kiekvienoje 20 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 367,584 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## **3. FARMACINĖ FORMA**

Plėvele dengta tabletė.

Geltona, kapsulės formos, maždaug 14,3 mm ilgio ir 7 mm pločio, abipus išgaubta plėvele dengta tabletė nuožulniais kraštais, vienoje pusėje įspausta „T 20“, kita pusė lygi.

## **4. KLINIKINĖ INFORMACIJA**

### **4.1 Terapinės indikacijos**

Suaugusių vyrų erekcijos funkcijos sutrikimo gydymas.

Kad tadalafilis būtų veiksmingas, gydant erekcijos funkcijos sutrikimą, būtina seksualinė stimuliacija.

Suaugusių žmonių II ir III funkcinės klasės pagal PSO klasifikaciją plautinės arterinės hipertenzijos (PAH) gydymas, norint pagerinti fizinį pajėgumą (žr. 5.1 skyrių).

Vaistinis preparatas veiksmingas gydant idiopatinę PAH (IPAH) ir PAH, susijusią su kolageno (kraujagyslių) liga.

### **4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas**

#### Dozavimas

*Erekcijos funkcijos sutrikimo gydymas suaugusiems vyrams*

Paprastai rekomenduojama dozė yra 10 mg. Ją reikia vartoti prieš planuojamus lytinius santykius, valgio metu arba nevalgius.

Pacientams, kuriems 10 mg tadalafilio dozė pakankamo poveikio nesukelia, gali būti išbandyta 20 mg dozė. Ją reikia vartoti iki lytinių santykių likus ne mažiau kaip 30 min.

Vaistinio preparato galima vartoti ne dažniau kaip vieną kartą per parą.

Tadalafilio 10 mg ir 20 mg tabletės skirtos vartoti prieš planuojamus lytinius santykius, jų nerekomenduojama vartoti kasdien.

Atsižvelgiant į paciento pasirinkimą ir gydytojo sprendimą, pacientams, kurie Tadalafil Accord planuoja vartoti dažnai (t. y. mažiausiai 2 kartus per savaitę), gali tikt kasdieninis vienos mažesnės Tadalafil Accord dozės vartojimas.

Tokiems pacientams rekomenduojama dozė yra 5 mg. Ji vartojama vieną kartą per parą, maždaug tokiu pačiu paros laiku. Atsižvelgiant į toleravimą, paros dozę galima sumažinti iki 2,5 mg. Kadangi šio vaistinio preparato 2,5 mg dozė nėra tiekiamą, reikia vartoti kitus rinkoje esančius tadalafilio 2,5 mg vaistinius preparatus.

Reikia reguliariai iš naujo įvertinti tolesnio kasdieninio vartojimo tinkamumą.

#### *Plautinė arterinė hipertenzija*

Gydymą pradėti ir pacientą stebėti gali tik gydytojas, turintis PAH gydymo patirties.

#### Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 40 mg (2 x 20 mg) kartą per parą su maistu arba be maisto.

#### Ypatingos populiacijos

##### *Senyviems pacientams*

Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia.

##### *Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi*

##### *Suaugę vyrai, kuriems yra erekcijos funkcijos sutrikimas*

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, didžiausia rekomenduojama dozė vartojant pagal poreikį yra 10 mg.

Kasdieninės vienos tadalafilio paros dozės, pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nerekomenduojamas (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

##### *Plautinė arterinė hipertenzija*

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama kartą per parą vartoti 20 mg pradinę dozę. Atsižvelgiant į individualų veiksmingumą ir toleravimą, dozę galima padidinti iki 40 mg kartą per parą. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, tadalafilio vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius)

##### *Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi*

##### *Suaugę vyrai, kuriems yra erekcijos funkcijos sutrikimas*

Pagal poreikį vartojant Tadalafil Accord erekcijos funkcijos sutrikimui gydyti, rekomenduojama tadalafilio dozė yra 10 mg. Ją reikia vartoti prieš planuojamus lytinius santykius, valgio metu arba nevalgius. Apie tadalafilio saugumą pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*), klinikinių duomenų yra nedaug. Prieš skirdamas šio vaistinio preparato, gydytojas turi atidžiai įvertinti individualų naudos ir rizikos santykį tokiam pacientui. Apie pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, gydymą didesne negu 10 mg tadalafilio doze, duomenų nėra.

Kasdieninis vienos tadalafilio paros dozės vartojimas pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, netirtas. Prieš skirdamas šio vaistinio preparato, gydytojas turi atidžiai įvertinti individualų naudos ir rizikos santykį tokiam pacientui (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

### *Plautinė arterinė hipertenzija*

Klinikinės pacientų, kurie serga lengva ar vidutinio sunkumo kepenų ciroze (A arba B klasės pagal Child-Pugh), gydymo patirties yra nedaug, todėl po vienkartinės 10 mg dozės pavartojimo galima svarstyti pradinės 20 mg dozės vartojimą kartą per parą. Jeigu skiriama vartoti tadalafilio, vaistinį preparatą skiriantis gydytojas turi atidžiai įvertinti individualų naudos ir rizikos santykį. Tyrimų su pacientais, kurie serga sunkia kepenų ciroze (C klasės pagal Child-Pugh), neatlikta, todėl tokiems pacientams tadalafilio vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

### *Cukriniu diabetu sergantiems vyrams*

*Suaugę vyrai, kuriems yra erekcijos funkcijos sutrikimas*

Cukriniu diabetu sergantiems pacientams dozės koreguoti nereikia.

### *Vaikų populiacija*

Tadalafilil Accord nėra skirtas vaikų populiacijai erekcijos funkcijos sutrikimui gydyti.

Tadalafilio saugumas ir veiksmingumas vaikų populiacijai dar neištirti. Šiuo metu turimi duomenys aprašyti 5.1 skyriuje.

### Vartojimo metodas

Tabletes reikia vartoti per burną.

## **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad tadalafilis stiprina nitratų sukeltą hipotenzinį poveikį. Manoma, kad tai lemia bendras nitratų ir tadalafilio poveikis azoto oksido ir cGMF reakcijų grandinei. Vadinasi, Tadalafilil Accord draudžiama skirti pacientams, vartojantiems bet kokių organinių nitratų preparatų (žr. 4.5 skyrių).

Tadalafilil Accord neturi vartoti vyrai, kurie serga širdies liga, dėl kurios seksualinis aktyvumas nerekomenduojamas. Jeigu pacientas serga širdies ir kraujagyslių sistemos liga, gydytojas turi įvertinti seksualinio aktyvumo keliamą riziką širdžiai.

Toliau nurodytų grupių pacientai, sergantys širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis, klinikiniuose tyrimuose nedalyvavo, todėl jiems tadalafilio vartoti draudžiama:

- pacientai, kuriuos per paskutines 90 dienų ištiko miokardo infarktas;
- pacientai, kurie serga nestabilia krūtinės angina arba kuriems krūtinės angina pasireiškia lytinio akto metu;
- pacientai, kurie per paskutinius 6 mėn. sirgo 2 klasės pagal NYHA arba sunkesniu širdies nepakankamumu;
- pacientai, kurie serga nekontroliuojama aritmija, hipotenzija (< 90/50 mmHg) arba nekontroliuojama hipertenzija;
- pacientai, kuriuos per paskutinius 6 mėn. ištiko insultas.

Tadalafilil Accord draudžiama vartoti pacientams, kuriems atsirado vienos akies aklumas dėl ne arterito sukeltos priekinės išeminės regos nervo neuropatijos (*non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy*, NAION), nepriklausomai nuo to, ar toks epizodas buvo susijęs su ankstesniu fosfodiesterazės-5 (FDE5) inhibitorių vartojimu (žr. 4.4 skyrių).

Skirti FDE5 inhibitorių, tokių kaip tadalafilio kartu su guanilatciklazės stimulatoriais, tokiais kaip riociguatu draudžiama, nes tai galėtų sukelti simptominę hipotenziją (žr. 4.5 skyrių).

## 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

### Prieš gydymą Tadalafil Accord

Prieš pradėdant gydymą vaistiniais preparatais, reikia susipažinti su paciento ligos istorija ir jį iširti, kad būtų galima nustatyti erekcijos disfunkciją ir galimą jos priežastį.

Prieš pradėdamas bet kokį erekcijos sutrikimo gydymą, gydytojas turi įvertinti paciento širdies ir kraujagyslių sistemos būklę, nes galima su seksualiniu aktyvumu susijusi rizika širdžiai. Tadalafilis plečia kraujagysles, todėl laikinai šiek tiek sumažina kraujospūdį (žr. 5.1 skyrių) ir taip sustiprina nitratų sukeliama hipotenzinį poveikį (žr. 4.3 skyrių).

Erekcijos funkcijos sutrikimo įvertinimas turi apimti galimų priežasčių ir tinkamo gydymo nustatymą po atitinkamo medicininio ištyrimo. Nežinoma, ar tadalafilis yra veiksmingas pacientams, kuriems atlikta dubens organų chirurginė operacija arba radikali nervų netausojanti prostatos pašalinimo operacija.

### Širdies ir kraujagyslių sistema

Po vaistinio preparato patekimo į rinką ir (arba) klinikinių tyrimų metu buvo pranešta apie sunkius širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinius, įskaitant miokardo infarktą, staigią kardialinę mirtį, nestabilią krūtinės anginą, skilvelinę aritmiją, insultą, praeinančią išemijos priepuolį, krūtinės skausmą, palpitacijas ir tachikardiją. Daugumai pacientų, kuriems pasireiškė šie reiškiniai, širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimo rizikos veiksnių buvo prieš pradėdant gydymą. Vis dėlto neįmanoma tiksliai nustatyti, ar šie reiškiniai yra tiesiogiai susiję su minėtais rizikos veiksniais, tadalafilio poveikiu, seksualiniu aktyvumu ar su šių bei kitų veiksnių deriniu.

PAH klinikiniuose tyrimuose nedalyvavo toliau išvardytų grupių pacientai, sergantys kardiovaskuline liga.

- Pacientai, kurie serga kliniškai reikšminga aortos ir dviburio vožtuvo liga.
- Pacientai, kuriems pasireiškė perikardo suspaudimas.
- Pacientai, kurie serga restrikcine arba stazine kardiomiopatija.
- Pacientai, kuriems pasireiškė reikšmingas kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas.
- Pacientai, kuriems pasireiškė gyvybei pavojingos aritmijos.
- Pacientai, kuriems pasireiškė simptominė išeminė širdies liga.
- Pacientai, kurie serga nekontroliuojama hipertenzija.

Klinikinių saugumo duomenų apie tokius pacientus nėra, todėl jiems tadalafilio vartoti nerekomenduojama.

Plaučių kraujagysles plečiantys vaistiniai preparatai gali reikšmingai pasunkinti pacientų, kurie serga plaučių venų okliuzine liga (PVOL), širdies ir kraujagyslių sistemos būklę. Klinikinių tyrimų duomenų apie tadalafilio vartojimą pacientams, kurie serga venų okliuzine liga, nėra, todėl tokiems pacientams tadalafilio vartoti nerekomenduojama. Jeigu vartojant tadalafilio atsiranda plaučių edemos požymių, reikia pagalvoti, kad tai gali būti susiję su PVOL.

Tadalafilis sukelia sisteminį vazodilatacinį poveikį, dėl kurio gali pasireikšti laikinas kraujospūdžio sumažėjimas. Gydytojas turi atsižvelgti į tai, kad dėl tokios vazodilatacijos gali pasireikšti nepageidaujamas poveikis pacientams, kuriems yra tam tikrų gretutinių būklių, pavyzdžiui, sunki kraujo nutekėjimo iš kairiojo skilvelio obstrukcija, skysčių netekimas, autonominė hipotenzija, arba pacientams, kuriems pasireiškia hipotenzija ramybės metu.

Jeigu tadalafilio vartojama kartu su alfa 1 adrenoreceptorių blokatoriais, kai kuriems pacientams gali atsirasti hipotenzijos simptomų (žr. 4.5 skyrių). Tadalafilio nerekomenduojama vartoti kartu su doksazosinu.

## Rega

Gauta pranešimų apie su tadalafilio ir kitų FDE5 inhibitorių vartojimu susijusius regos sutrikimo ir ne arterito sukeltos priekinės išeminės regos nervo neuropatijos (angl. *NAION*) atvejus. Ištyrus stebėjimo duomenis nustatytas padidėjęs ūmios NAION pavojus erekcijos sutrikimų turintiems vyrams, vartojusiems tadalafilio ar kitų FDE5 inhibitorių. Kadangi tai gali būti taikoma visiems tadalafilio vartojusiems pacientams, pacientą būtina įspėti, kad staiga sutrikus regai, Tadalafil Accord vartojimą būtina nutraukti ir nedelsiant kreiptis į gydytoją (žr. 4.3 skyrių).

## Suprastėjusi arba staiga pradingusi klausa

Gauta pranešimų apie staigų klausos praradimą pavartojus tadalafilio. Nors kai kuriais atvejais buvo kitų rizikos faktorių (pvz., amžius, diabetas, hipertenzija ir ankstesni klausos praradimo atvejai), pacientams turi būti patarta staiga suprastėjus arba dingus klausai tadalafilio nebevertoti ir nedelsiant kreiptis į gydytoją.

## Inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, Tadalafil Accord vartoti kartą per parą nerekomenduojama, kadangi didėja tadalafilio ekspozicija organizme (AUC), klinikinės gydymo patirties yra nedaug ir nėra galimybės dialize padidinti klirensą.

Klinikinių duomenų apie vienos tadalafilio dozės saugumą pacientams, kuriems yra sunkus kepenų nepakankamumas (*Child-Pugh* klasė C), yra nedaug. Prieš skirdamas vartoti Tadalafil Accord, gydytojas turi atidžiai nustatyti tokio gydymo naudos ir rizikos santykį.

## Priapizmas ir anatominė varpos deformacija

Pacientus būtina įspėti, kad tuo atveju, jeigu erekcija trunka 4 valandas arba ilgiau, būtina nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos. Jeigu priapizmas nepradedamas nedelsiant gydyti, gali atsirasti varpos audinio pažaida ir visam laikui išnykti lytinis pajėgumas.

Tadalafil Accord reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra anatominė varpos deformacija (pvz., anguliacija, kaverninė fibrozė arba Peironi [*Peyronie*] liga) bei pacientams, kuriems yra būklė, galinti skatinti priapizmo pasireiškimą (pvz., pjautuvinė anemija, dauginė mieloma arba leukemija).

## Vartojimas kartu su CYP3A4 inhibitoriais

Atsargiai Tadalafil Accord reikia skirti vartoti pacientams, vartojantiems stiprių CYP3A4 inhibitorių (ritonaviro, sakvinauro, ketokonazolo, itrakonazolo, eritromicino), nes buvo nustatyta, kad kartu su šiais vaistiniais preparatais vartojamo tadalafilio ekspozicija (AUC) padidėja (žr. 4.5 skyrių).

## Tadalafil Accord ir kitas erekcijos funkcijos sutrikimo gydymas

Ar saugu ir veiksminga tadalafilio vartoti kartu su kitais FDE5 inhibitoriais arba kitokiais vaistiniais preparatais nuo erekcijos funkcijos sutrikimo, netirta. Pacientai turi būti informuoti, kad tadalafilio vartoti kartu su tokiais vaistiniais preparatais negalima.

## Prostaciklinas ir jo analogai

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu tadalafilio vartojimo kartu su prostaciklinu ar jo analogais veiksmingumas ir saugumas nevertintas. Dėl to šių vaistinių preparatų vartoti kartu reikia atsargiai.

## Bozentanas

Tadalafilio veiksmingumas pacientams, kurie jau gydomi bozentanu, įtikinamai neįrodytas (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

## Laktozė

Tadalafil Accord sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbicija.

## Natris

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimų metu vartota 10 mg ir (arba) 20 mg tadalafilio dozė (kaip nurodyta toliau). Remiantis tų tyrimų, kurių metu vartota tik 10 mg dozė, rezultatais, visiškai paneigti kliniškai reikšmingos sąveikos vartojant didesnę dozę negalima.

#### Kitų medžiagų poveikis tadalafilui

##### *Citochromo P450 inhibitoriai*

Daugiausiai tadalafilio metabolizuojama veikiant CYP3A4 fermentams. Selektivaus poveikio CYP3A4 inhibitorius ketokonazolas (200 mg paros dozė) tadalafilio (10 mg dozės) ekspoziciją (AUC) padidino 2 kartus, didžiausią koncentraciją kraujo plazmoje ( $C_{max}$ ) – 15%, palyginti su AUC ir  $C_{max}$  rodmenimis, būnančiais vartojant vien tadalafilio. Ketokonazolas (400 mg per parą) padidino tadalafilio (20 mg) dozės ekspoziciją (AUC) 4 kartus ir  $C_{max}$  – 22%. Proteazės inhibitorius ritonaviras (200 mg du kartus per parą), kuris yra CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 ir CYP2D6 inhibitorius, tadalafilio (20 mg) ekspoziciją (AUC) padidino 2 kartus, tačiau nedarė įtakos  $C_{max}$ . Ritonaviras (500 mg arba 600 mg du kartus per parą) 32% padidino vienkartinės tadalafilio (20 mg) dozės ekspoziciją (AUC) ir 30% sumažino  $C_{max}$ . Nors specifinių sąveikos tyrimų neatlikta, kitų proteazės inhibitorių (tokių, kaip sakvinaviras), kitų CYP3A4 inhibitorių (tokių, kaip eritromicinas, klaritromicinas, itrakonazolas) ir greipfrutų sulčių kartu turi būti vartojama atsargiai, kadangi tikėtina, jog minėtos medžiagos padidins tadalafilio koncentracijas kraujo plazmoje (žr. 4.4 skyrių).

Taigi, gali padidėti 4.8 skyriuje išvardytų nepageidaujamų reakcijų dažnis.

##### *Nešikliai*

Nešiklių (pvz., p-glikoproteino) vaidmuo tadalafilio pasiskirstymui nežinomas. Todėl galima vaistinių preparatų sąveika, priklausanti nuo nešiklių slopinimo.

##### *P-glikoproteino substratai (pvz., digoksinas)*

Tadalafilis (40 mg kartą per parą) kliniškai reikšmingo poveikio digoksino farmakokinetikai nesukėlė.

##### *Citochromo P450 induktoriai*

Kartu su CYP 3A4 induktoriumi rifampicinu vartojamo tadalafilio AUC reikšmės buvo 88% mažesnės, negu AUC reikšmės vartojamo vieno tadalafilio (10 mg). Tikėtina, kad dėl tokio ekspozicijos sumažėjimo sumažėja ir tadalafilio veiksmingumas. Kiek jis sumažėja, nežinoma.

Kiti CYP3A4 induktoriai, pvz., fenobarbitalis, fenitoinas ir karbamazepinas, taip pat gali mažinti kartu vartojamo tadalafilio koncentracijas kraujo plazmoje.

### *Endotelino 1 receptorių antagonistai (pvz., bozentanas)*

Bozentanas (125 mg du kartus per parą), kuris yra CYP2C9 ir CYP3A4 substratas bei vidutiniškai sužadina CYP3A4, CYP2C9 ir galbūt CYP2C19, sumažino kartu vartojamo tadalafilio (40 mg kartą per parą) sisteminę ekspoziciją 42%, o  $C_{max}$  27%. Tadalafilio veiksmingumas pacientams, kurie jau gydomi bozentanu, įtikinamai neįrodytas (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius). Tadalafilis neveikia bozentano ar jo metabolitų ekspozicijos (AUC ir  $C_{max}$ ).

Tadalafilio vartojimo kartu su endotelino 1 receptorių antagonistais saugumo ir veiksmingumo tyrimų neatlikta.

### Tadalafilio poveikis kitiems vaistiniams preparatams

#### *Nitratai*

Klinikinių tyrimų metu tadalafilis (5 mg, 10 mg ir 20 mg dozė) sustiprino nitratų sukeliama hipotenzinį poveikį. Dėl to pacientams, vartojantiems bet kokios formos organinio nitrato, Tadalafil Accord vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių). Remiantis klinikinio tyrimo, kurio metu 150 pacientų 7 paras kasdien vartojo 20 mg tadalafilio dozę ir įvairiu laiku po liežuvio vartojo 0,4 mg nitroglicerino dozę, duomenimis, minėta sąveika trunka ilgiau negu 24 valandas ir tampa nepastebima praėjus 48 valandoms po paskutinės tadalafilio dozės vartojimo. Vadinasi, pacientams, kuriems paskirta bet kokia Tadalafil Accord dozė (2,5-20 mg) ir kuriems gyvybei pavojingos būklės atveju vartoti nitratų yra būtina, jų galima vartoti tik praėjus mažiausiai 48 val. po paskutinės Tadalafil Accord dozės pavartojimo. Tokiu atveju nitratų galima vartoti tik atidžiai gydytojui prižiūrint ir tinkamai sekant hemodinamiką.

#### *Antihipertenziniai vaistiniai preparatai (įskaitant kalcio kanalų blokatorius)*

Doksazosino (4 mg ir 8 mg per parą) vartojant kartu su tadalafilium (5 mg paros doze ir 20 mg vienkartinė doze), šio alfa adrenoreceptorių blokatoriaus kraujospūdį mažinantis poveikis reikšmingai sustiprėjo. Toks poveikis trunka ne trumpiau kaip dvylika valandų ir gali sukelti simptomus, įskaitant apalpimą. Todėl šio derinio vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Sąveikos tyrimų, kuriuose dalyvavo nedidelis skaičius sveikų savanorių, duomenimis, vartojant vaistinį preparatą kartu su alfuzozinu arba tamsulozinu, toks poveikis nepasireiškė. Vis dėlto tadalafilio vartoti pacientams, kurie gydomi bet kuriais alfa adrenoreceptorių blokatoriais, ypač senyvus pacientus, reikia atsargiai. Gydymą reikia pradėti mažiausia vaistinio preparato doze ir ją palaipsniui didinti.

Klinikinių farmakologinių tyrimų metu buvo tirta, ar tadalafilis gali stiprinti antihipertenzinių vaistinių preparatų sukeliama hipotenzinį poveikį. Buvo tirtos pagrindinės antihipertenzinių vaistinių preparatų grupės: kalcio kanalų blokatoriai (amlodipinas), angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriai (enalaprilis), beta adrenoreceptorių blokatoriai (metoprololis), tiazidų grupės diuretikai (bendroflumetiazidas) ir angiotenzino II receptorių blokatoriai (įvairūs jų tipai ir dozės, vartoti vieni ar kartu su tiazidais, kalcio kanalų blokatoriais, beta adrenoreceptorių blokatoriais ir (ar) alfa adrenoreceptorių blokatoriais). Kliniškai reikšmingos tadalafilio (10 mg dozė, išskyrus sąveikos su angiotenzino II receptorių blokatoriais ir amlodipinu tyrimus, kurių metu buvo vartota 20 mg dozė) sąveikos su visų tirtų grupių vaistiniais preparatais nepastebėta. Kito klinikinio farmakologinio tyrimo metu nustatinėta 20 mg tadalafilio dozės sąveika su 4 grupių antihipertenziniais vaistiniais preparatais. Tiriamiesiems, vartojantiems kelis antihipertenzinius vaistinius preparatus, ambulatorijoje matuojamo kraujospūdžio pokyčiai priklausė nuo jo kontroliavimo laipsnio. Vadinasi, tų tiriamųjų, kurių kraujospūdis buvo gerai kontroliuojamas, jo mažėjimas buvo minimalus ir panašus į pasireiškiantį sveikiems žmonėms. Pacientams, kurių kraujospūdis nebuvo kontroliuojamas, jis mažėjo daugiau, tačiau daugumai tiriamųjų mažėjimas nebuvo susijęs su hipotenzijos simptomais. Pacientams, gydomiems antihipertenziniais vaistiniais preparatais, 20 mg tadalafilio dozė gali sukelti kraujospūdžio sumažėjimą, kuris (išskyrus alfa adrenoreceptorių blokatorius, žr. anksčiau) paprastai būna nedidelis ir nepanašus, kad būtų kliniškai reikšmingas.

III fazės klinikinių tyrimų duomenų analizė rodo, kad pacientams, vartojusiems tadalafilio kartu su antihipertenziniais vaistiniais preparatais ar be jų, pasireiškę nepageidaujami reiškiniai nesiskyrė Vis dėlto

pacientus, gydomus antihipertenziniais vaistiniais preparatais, reikia tinkamai informuoti apie galimą kraujospūdžio mažėjimą.

#### *Riociguatas*

Ikiklinikinių tyrimų metu buvo nustatytas pridėtinis sisteminio kraujospūdžio sumažinimo poveikis kuomet FDE5 inhibitoriai buvo skirti kartu su riociguatu. Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad riociguatas sustiprino FDE5 inhibitorių hipotenzinį poveikį. Populiacijos tyrimų metu šios kombinacijos palankus klinikinis poveikis įrodytas nebuvo. Riociguato kartu su FDE5 inhibitoriais, įskaitant tadalafilą, vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

#### *5-alfa reduktazės inhibitoriai*

Klinikiniu tyrimu, kurio metu buvo lyginamas tadalafilio 5 mg dozės, vartojamos kartu su finasterido 5 mg doze, ir placebo, vartojamo kartu su finasterido 5 mg doze, poveikis gerybinės prostatos hiperplazijos (GPH) simptomams lengvinti, naujų nepageidaujamų reakcijų nenustatyta. Vis dėlto, kadangi specifinių sąveikos tyrimų, kuriais būtų vertintas tadalafilio ir 5-alfa reduktazės inhibitorių (5-ARI) poveikis, neatlikta, tadalafilium kartu su 5-ARI reikia gydyti atsargiai.

#### *CYP1A2 substratai (pvz., teofilinas)*

Klinikinio farmakologinio tyrimo, kurio metu 10 mg tadalafilio dozė buvo vartota kartu su teofilinu (neselektyviu fosfodiesterazės inhibitoriumi), duomenimis, farmakokinetinė sąveika nepasireiškė. Vienintelis farmakodinaminis poveikis buvo nedidelis (3,5 plakimų per minutę) širdies susitraukimų padažnėjimas. Nors toks poveikis yra nedidelis ir šio tyrimo metu buvo kliniškai nereikšmingas, vis dėlto jį reikia atsižvelgti šių vaistinių preparatų vartojant kartu.

#### *Geriamieji kontraceptikai*

Nusistovėjus pusiausvyrinei koncentracijai, tadalafilis (40 mg kartą per parą) padidino etinilestradiolio ekspoziciją (AUC) 26%, o  $C_{max}$  70%, palyginti su rodmenimis, kai su geriamaisiais kontraceptikais vartojama placebo. Statistiškai reikšmingo tadalafilio poveikio levonorgestrelui nebuvo, tai rodo, kad poveikis etinilestradioliui pasireiškia dėl to, kad tadalafilis slopina sulfatų prijungimą žarnyne. Tokio poveikio klinikinė reikšmė neaiški.

#### *Terbutalinas*

Panašaus AUC ir  $C_{max}$  padidėjimo, kaip ir vartojant etinilestradiolį, galima tikėtis per burną vartojant terbutaliną, greičiausiai dėl to, kad tadalafilis slopina sulfatų prijungimą žarnyne. Tokio poveikio klinikinė reikšmė neaiški.

#### *Alkoholis*

Kartu vartojamas tadalafilis (10 mg arba 20 mg dozė) alkoholio koncentracijų kraujyje (vidutinė didžiausia koncentracija kraujyje – 0,08%) nepaveikė. Be to, tadalafilio koncentracijos, praėjus 3 valandom po alkoholio pavartojimo, nekito. Alkoholis buvo geriamas tokiu būdu, kad absorbcija būtų greičiausia (nevalgius visą naktį ir 2 valandas po alkoholio išgėrimo).

Tadalafilio (20 mg) dozė nestiprino alkoholio (0,7 g/kg kūno svorio arba apytiksliai 180 ml 40 % alkoholio (degtinės) 80 kg sveriančiam vyrui) sukulto vidutinio kraujospūdžio mažėjimo, tačiau kai kuriems tiriamiesiems pasireiškė su kūno padėties pakeitimu susijęs galvos svaigimas ir ortostatinė hipotenzija. Tadalafilio vartojant kartu su mažesne alkoholio doze (0,6 g/kg kūno svorio) hipotenzija nepasireiškė, o galvos svaigimo dažnis buvo panašus į atsirandantį išgėrus vien alkoholio. Alkoholio poveikio pažinimo funkcijai 10 mg tadalafilio dozė nestiprino.

#### *Citochromo P450 metabolizuojami vaistiniai preparatai*

Nesitikima, kad tadalafilis galėtų sukelti kliniškai reikšmingą vaistinių preparatų, metabolizuojamų CYP 450 izofermentų, klirenso slopinimą ar indukciją. Tyrimais patvirtinta, kad tadalafilis neslopina ir



neindukuoja CYP 450 izofermentų, įskaitant CYP 3A4, CYP 1A2, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 2C9 ir CYP 2C19 fermentus.

*CYP2C9 substratai (pvz., R-varfarinas)*

Tadalafilio (10 mg arba 20 mg) dozė kliniškai reikšmingo poveikio S-varfarino ar R-varfarino (CYP 2C9 substrato) ekspozicijai (AUC) bei varfarino sukeliama protrombino laiko pokyčiui nedaro.

*Aspirinas*

Tadalafilio (10 mg arba 20 mg) dozė nestiprina acetilsalicilo rūgšties sukiamo kraujavimo laiką ilginančio poveikio.

*Antidiabetiniai vaistiniai preparatai*

Specifinių tadalafilio ir antidiabetinių vaistinių preparatų sąveikos tyrimų neatlikta.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Nėštumas

Duomenų apie tadalafilio vartojimą nėštumo metu nepakanka. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar postnataliniam vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių). Dėl atsargumo nėštumo metu Tadalafil Accord vartojimo geriau vengti.

### Žindymas

Turimi farmakodinaminio ir toksinio poveikio tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad tadalafilis išsiskiria į motinos pieną. Rizikos žindomam kūdikiui paneigti negalima. Žindymo laikotarpiu Tadalafil Accord vartoti negalima.

### Vaisingumas

Šunims buvo pastebėtas poveikis, kuris gali rodyti vaisingumo sutrikimą. Du vėlesni klinikiniai tyrimai rodo, kad toks poveikis žmogui nėra tikėtinas, nors kai kuriems vyrams buvo nustatytas spermos koncentracijos sumažėjimas (žr. 5.1 ir 5.3 skyrius).

## **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Tadalafilis gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia nereikšmingai. Nors klinikinių tyrimų metu tadalafilio ar placebo vartojusiems vyrams galvos svaigimo dažnis buvo panašus, vis dėlto pacientą reikia įspėti, kad prieš vairavimą ir mechanizmų valdymą jis turi žinoti, kaip reaguoja į Tadalafil Accord.

## **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

### Saugumo duomenų santrauka (kai tadalafilio vartojama nuo erekcijos funkcijos sutrikimo)

Pacientams, tadalafilio vartojantiems erekcijos funkcijos sutrikimui arba gerybinės prostatos hiperplazijos gydyti, dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo galvos skausmas, dispepsija, nugaros skausmas ir mialgija, šių reakcijų dažnis didėjo didinant tadalafilio dozę. Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta, buvo trumpalaikės ir paprastai lengvos arba vidutinio sunkumo. Galvos skausmas, pastebėtas kasdien vartojant po vieną tadalafilio dozę, dažniausiai pasireiškė per pirmas 10-30 parų nuo gydymo pradžios.

## Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau esančioje lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos remiantis spontaniniais pranešimais ir pastebėtos placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu (8022 pacientų vartojo tadalafilio, 4422 – placebo), kai erekcijos funkcijos sutrikimui gydyti vaistinio preparato buvo vartojama pagal poreikį arba kartą per parą, gerybinei prostatos hiperplazijai gydyti – kartą per parą.

Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\,000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\,000$  iki  $< 1/1000$ ), labai retas ( $< 1/10\,000$ ) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

<b>Labai dažnas (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Dažnas (nuo <math>\geq 1/100</math> iki <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Nedažnas (nuo <math>\geq 1/1000</math> iki <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Retas (nuo <math>\geq 1/10000</math> iki <math>&lt; 1/1000</math>)</b>
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>			
		Padidėjusio jautrumo reakcijos	Angioneurozinė edema <sup>2</sup>
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>			
	Galvos skausmas	Svaigulys	Insultas <sup>1</sup> (įskaitant hemoraginius sutrikimus), apalpimas, praeinantieji smegenų išemijos priepuoliai <sup>1</sup> , migrena <sup>2</sup> , traukuliai <sup>2</sup> , laikina amnezija
<i>Akių sutrikimai</i>			
		Matomo vaizdo neryškumas, pojūtis, apibūdintas kaip akių skausmas	Akipločio defektas, akių vokų patinimas, junginės hiperemija, ne arterito sukelta priekinė išeminė regos nervo neuropatija (NAION) <sup>2</sup> , tinklainės kraujagyslių okliuzija <sup>2</sup>
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i>			
		Ūžesys ( <i>tinitas</i> )	Staigus klausos netekimas
<i>Širdies sutrikimai<sup>1</sup></i>			
		Tachikardija, palpitacijos	Miokardo infarktas, nestabilioji krūtinės angina <sup>2</sup> , skilvelinė aritmija <sup>2</sup>
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>			
	Staigus paraudimas	Hipotenzija <sup>3</sup> , hipertenzija	
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>			
	Nosies užgulimas	Dusulys, kraujavimas iš nosies	
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>			
	Dispepsija	Pilvo skausmas, vėmimas, pykinimas, gastroezofaginis refluksas.	

<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>			
		Išbėrimas	Dilgėlinė, Stivenso-Džonsono ( <i>Stevens-Johnson</i> ) sindromas <sup>2</sup> , eksfoliacinis dermatitas <sup>2</sup> , hiperhidrozė (pernelyg stiprus prakaitavimas).
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>			
	Nugaros skausmas, mialgija, galūnių skausmas		
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>			
		Hematurija	
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>			
		Užsitęsusi erekcija.	Priapizmas, kraujavimas iš varpos, hematospermija
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>			
		Krūtinės skausmas <sup>1</sup> , periferinė edema, nuovargis	Veido edema <sup>2</sup> , staigi kardialinė mirtis <sup>1,2</sup>

(1) Dauguma pacientų jau turėjo kardiovaskulinės rizikos veiksnių (žr. 4.4 skyrių).

(2) Stebėjimo po vaistinio preparato patekimo į rinką metu pranešta apie nepageidaujamas reakcijas, kurių nepastebėta placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu.

(3) Pranešimų gauta dažniau, kai tadafilio skirta pacientams, jau vartojantiems antihipertenzinių vaistinių preparatų.

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Pacientams, tadafilio vartojusiems kartą per parą, palyginti su vartojusiais placebo, šiek tiek dažniau atsirado neįprastų EKG pokyčių, pirmiausiai sinusinė bradikardija. Dauguma tokių neįprastų EKG pokyčių nebuvo susiję su nepageidaujamomis reakcijomis.

#### Kitos ypatingos populiacijos

Duomenų apie vyresnių negu 65 metų pacientų, klinikinių tyrimų metu tadafilio vartojusių arba erekcijos funkcijos sutrikimui, arba gerybinei prostatos hiperplazijai gydyti, yra nedaug. Klinikinių tyrimų, kurių metu erekcijos disfunkcijai gydyti tadafilis buvo vartojamas pagal poreikį, viduriavimas dažniau pasireiškė vyresniems negu 65 metų pacientams. Klinikinių tyrimų, kurių metu gerybinė prostatos hiperplazija buvo gydoma kartą per parą vartojama 5 mg tadafilio doze, dažniau gauta pranešimų apie galvos svaigimą ir viduriavimą vyresniems negu 75 metų pacientams.

#### Saugumo duomenų santrauka (kai tadafilio vartojama nuo plautinės arterinės hipertenzijos)

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta dažniausiai, pasireiškusios  $\geq 10\%$  pacientų 40 mg tadafilio doze gydytoje grupėje, buvo galvos skausmas, pykinimas, nugaros skausmas, dispepsija, laikinas veido ir kaklo paraudimas, mialgija, nazofaringitas ir galūnių skausmas. Stebėtos nepageidaujamos reakcijos buvo laikinos ir paprastai lengvos arba vidutinio sunkumo. Duomenys apie nepageidaujamas reakcijas vyresniems kaip 75 metų pacientams yra riboti.

Pagrindžiamojo placebo kontroliuojamojo PAH gydymo tadafiliu tyrimo duomenimis, tadafiliu iš viso buvo gydyti 323 pacientai, kurie kartą per parą vartojo nuo 2,5-40 mg dozės, 82 pacientai vartojo placebo. Gydymas truko 16 savaičių. Bendras pasitraukimo iš tyrimo dėl nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo mažas (tadafilio grupėje – 11%, placebo – 16%). Trys šimtai penkiasdešimt septyni (357) tiriamieji, kurie baigė pagrindžiamąjį tyrimą, toliau dalyvavo ilgalaikiame tęstiniame tyrime. Buvo tirtos kartą per parą vartojamos 20 mg ir 40 mg dozės.

#### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau esančioje lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, kurios placebo kontroliuojamo tyrimo metu pasireiškė pacientams, kurie sirgo PAH ir buvo gydyti tadafiliu. Be to, į lentelę įtrauktos kai kurios nepageidaujamos reakcijos, kurios pasireiškė vyrų erekcijos funkcijos sutrikimo gydymo tadafiliu klinikinių tyrimų metu ir (arba) po vaistinio preparato patekimo į rinką. Šie reiškiniai buvo priskirti arba prie dažnio „nežinomas“, kadangi PAH sergantiems pacientams dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis, arba prie dažnio, paremto pagrindžiamojo placebo kontroliuojamo tadafilio tyrimo klinikinio tyrimo duomenimis.

Dažnio apibūdinimai: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai reti ( $< 1/10\ 000$ ) ir dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

<b>Labai dažni</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Dažni</b> (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$ )	<b>Nedažni</b> (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$ )	<b>Reti</b> (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$ )	<b>Dažnis nežinomas<sup>1</sup></b>
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>				
	Padidėjusio jautrumo reakcijos <sup>5</sup>			Angioneurozinė edema
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>				
Galvos skausmas <sup>6</sup>	Apalpimas, migrena <sup>5</sup>	Traukuliai <sup>5</sup> , laikina amnezija <sup>5</sup>		Insultas <sup>2</sup> (įskaitant kraujavimo reiškinius)
<i>Akių sutrikimai</i>				
	Matomo vaizdo neaiškumas			Ne arteritito sukelta priekinė išeminė regos nervo neuropatija (NAION), tinklainės kraujagyslių okliuzija, akipločio defektas
<i>Ausų ir labirintų sutrikimai</i>				
		Ūžesys ( <i>tinitas</i> )		Staigus apkurtimas
<i>Širdies sutrikimai</i>				
	Palpitacijos <sup>2,5</sup>	Staigi širdinė mirtis <sup>2,5</sup> , tachikardija <sup>2,5</sup>		Nestabilioji krūtinės angina, skilvelinė

				aritmija, miokardo infarktas <sup>2</sup>
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>				
Paraudimas	Hipotenzija	Hipertenzija		
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>				
Nazofaringitas (įskaitant nosies užsikimšimą, nosies ančių paburkimą ir rinitą)	Kraujavimas iš nosies			
<i>Virškinimo sutrikimai</i>				
Pykinimas, dispepsija (įskaitant pilvo skausmą/ diskomfortą <sup>3</sup> )	Vėmimas, gastroezofaginis refliuksas			
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>				
	Išbėrimas	Dilgėlinė <sup>5</sup> , hiperhidrozė (prakaitavimas) <sup>5</sup>		Stevens-Johnson sindromas, eksfoliacinis dermatitas
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>				
Mialgija, nugaros skausmas, galūnių skausmas (įskaitant galūnių diskomfortą)				
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>				
		Hematurija		
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>				
	Kraujavimo iš gimdos sustiprėjimas <sup>4</sup>	Priapizmas <sup>5</sup> , kraujavimas iš varpos, hematospermija		Ilgalaikė erekcija
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>				
	Veido edema, krūtinės skausmas <sup>2</sup>			

(1) Reiškiniai, apie kuriuos nepranešta registracijos tyrimų metu ir jų dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis. Nepageidaujamos reakcijos į lentelę buvo įtrauktos remiantis vaistinio preparato stebėsenos rinkoje arba klinikinių tyrimų, kurių metu tadafafilis vartotas erekcijos funkcijos sutrikimui gydyti, duomenimis.

(2) Daugumai pacientų, kuriems atsirado tokių reiškinių, prieš pradedant tyrimą buvo kardiovaskulinės rizikos veiksniai.

(3) Apima tokius MedDRA terminus: pilvo diskomfortas, pilvo skausmas, apatinės pilvo dalies skausmas, viršutinės pilvo dalies skausmas ir skrandžio diskomfortas.

(4) Apima klinikinius ne MedDRA terminus: nenormalus/pernelyg gausus menstruacinis kraujavimas, pavyzdžiui, menoragija, metroragija, menometroragija ar kraujavimas iš makšties.

(5) Nepageidaujamos reakcijos į lentelę buvo įtrauktos, remiantis vaistinio preparato stebėsenos rinkoje arba klinikinių tyrimų, kurių metu tadafafilis vartotas erekcijos funkcijos sutrikimui gydyti, duomenimis; be to, dažnio įvertinimas yra paremtas tik 1 ar 2 pacientais, kuriems nepageidaujama reakcija pasireiškė pagrindžiamojo placebo kontroliuojamo tadafafilio tyrimo metu.

(6) Nepageidaujama reakcija, apie kurią buvo pranešta dažniausiai, buvo galvos skausmas. Galvos skausmas gali pasireikšti gydymo pradžioje ir su laiku silpnėti net gydymą tęsiant.

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas, tiesiogiai užpildę pranešimo formą internetu Tarnybos Vaistinių preparatų informacinėje sistemoje <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/nrvSpecialist> arba užpildę Sveikatos priežiūros ar farmacijos specialisto pranešimo apie įtariamą nepageidaujamą reakciją (INR) formą, kuri skelbiama <https://www.vvkt.lt/index.php?1399030386>, ir atsiųsti elektroniniu paštu (adresu [NepageidaujamaR@vvkt.lt](mailto:NepageidaujamaR@vvkt.lt)).

## **4.9 Perdozavimas**

Sveiki suaugę vyrai vartojo ne didesnę kaip 500 mg vienkartinę dozę, pacientai vartojo ne didesnes kaip 100 mg kartotines paros dozes. Pastebėti nepageidaujami reiškiniai buvo tokie patys, kaip ir vartojant mažesnes dozes.

Perdozavus pagal poreikį reikia gydyti įprastinėmis palaikomosiomis priemonėmis. Hemodializė tadafafilio eliminaciją veikia nereikšmingai.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – urogenitalinę sistemą veikiantys vaistiniai preparatai, vaistiniai preparatai, vartojami esant erekcijos funkcijos sutrikimams, ATC kodas – G04BE08.

#### Veikimo mechanizmas

Tadafafilis selektyviai ir laikinai slopina cikliniam guanozino monofosfatui (cGMF) specifinę 5-ojo tipo fosfodiesterazę (FDE5).

#### *Erekcijos funkcijos sutrikimas*

Tuo atveju, kai seksualinės stimuliacijos metu lokaliai išsiskiria azoto oksido, dėl tadafafilio sukkelto FDE5 slopinimo akytkūnyje padidėja cGMF kiekis. Dėl to atsipalaiduoja lygieji raumenys, į varpos audinius priteka kraujas ir pasireiškia erekcija. Jeigu seksualinės stimuliacijos nėra, tadafafilis poveikio nesukelia.

#### *Plautinė arterinė hipertenzija*

Plautinės arterinės hipertenzijos atveju būna sutrikęs azoto oksido išsiskyrimas iš kraujagyslių endotelio, dėl to plaučių kraujagyslių lygiuosiuose raumenyse būna sumažėjusi cGMF koncentracija. FDE5 yra pagrindinė plaučių kraujagyslių fosfodiesterazė. Dėl tadafafilio sukkelto FDE5 slopinimo, padidėja cGMF koncentracija, dėl to atsipalaiduoja plaučių kraujagyslių lygieji raumenys ir plaučių kraujagyslės išsiplečia.

## Farmakodinaminis poveikis

Tyrimais *in vitro* įrodyta, kad tadalafilis selektyviai slopina FDE5. FDE5 yra fermentas, kurio būna lygiuosiuose akytkūnio, kraujagyslių ir vidaus organų raumenyse, griaučių raumenyse, trombocituose, inkstuose, plaučiuose ir smegenėlėse. FDE5 tadalafilis veikia stipriau, negu kitas fosfodiesterazes. FDE5 tadalafilis veikia > 10 000 kartų stipriau negu FDE1, FDE2 ir FDE4, t. y. fermentus, kurių yra širdyje, smegenyse, kraujagyslėse, kepenyse ir kituose organuose. FDE5 tadalafilis veikia > 10 000 kartų stipriau, negu FDE3, t. y. fermentą, kurio yra širdyje ir kraujagyslėse. Kad FDE5 jis veikia stipriau negu FDE3, yra svarbu, nes FDE3 yra susijusi su širdies susitraukimu. Be to, FDE5 tadalafilis veikia maždaug 700 kartų stipriau, negu FDE6, t. y. fermentą, kurio yra tinklainėje ir kuris yra atsakingas už šviesos perdavimą. Taip pat FDE5 tadalafilis veikia > 10 000 kartų stipriau, negu FDE7-FDE10.

## Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

### *Erekcijos funkcijos sutrikimas*

Reakcijos į tadalafilį trukmė buvo nustatinėta trimis klinikiniais tyrimais, kuriuose dalyvavo 1 054 namuose esantys vyrai. Tadalafilis, palyginti su placebo, 36 valandoms po dozės pavartojimo statistiškai reikšmingai pagerino erekcijos funkciją ir gebėjimą atlikti sėkmingą lytinį aktą, o praėjus 16 minučių po dozės pavartojimo pagerino gebėjimą sukelti ir palaikyti erekciją sėkmingam lytiniam aktui atlikti.

Sveikiems vyrams tadalafilis, palyginti su placebo, reikšmingo sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio pokyčio gulint (vidutinis didžiausias sumažėjimas buvo atitinkamai 1,6 mmHg ir 0,8 mmHg) ar stovint (vidutinis didžiausias sumažėjimas buvo atitinkamai 0,2 mmHg ir 4,6 mmHg) nesukėlė ir širdies susitraukimų dažnio reikšmingai nekeitė.

Tiriant tadalafilio poveikį regai, nenustatyta sutrikusio spalvų (mėlynos ir žalios) skyrimo naudojant *Farnsworth-Munsell 100-hue* testą. Šie duomenys atitinka mažą tadalafilio afinitetą FDE6, palyginti su FDE5. Visų klinikinių tyrimų metu spalvinio regėjimo sutrikimo dažnis buvo retas (< 0,1%).

Buvo atlikti trys tyrimai, kurių metu nustatinėtas kasdien vartojamos tadalafilio 10 mg (tyrimas truko 6 mėn.) arba 20 mg (vienas tyrimas truko 6 mėn., kitas – 9 mėn.) dozės poveikis vyrų spermatogenezei. Dviejų iš šių tyrimų metu pasireiškė nuo tadalafilio vartojimo priklausomas spermos kiekio ir koncentracijos sumažėjimas, kurio klinikinė svarba nėra tikėtina. Su kitų parametrų, pvz., judrumo, morfologijos ar FSH kiekio, pokyčiais minėtas poveikis nebuvo susijęs.

Tadalafilio, vartojamo nuo 2 iki 100 mg dozėmis, veiksmingumas buvo vertintas 16 klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 3250 pacientų, įskaitant įvairaus amžiaus (21-82 metų) ir etninių grupių pacientus, kuriems buvo įvairaus sunkumo (lengvas, vidutinio sunkumo arba sunkus) ir įvairių priežasčių sukeltas erekcijos funkcijos sutrikimas. Dauguma pacientų erekcijos funkcijos sutrikimu skundėsi mažiausiai metus. Pirminio veiksmingumo tyrimų bendroje populiacijoje metu 81% pacientų pranešė, kad tadalafilis pagerino erekcija, palyginti su 35% pacientų, kurie vartojo placebo. Be to, pacientai, kuriems buvo visų sunkumo kategorijų erekcijos funkcijos sutrikimų, pranešė apie erekcijos pagerėjimą tadalafilio vartojimo metu (atitinkamai, 86%, 83% ir 72% lengvo, vidutinio ir sunkaus sutrikimo atveju, palyginti su 45%, 42% ir 19% placebo vartojimo atveju). Pirminio veiksmingumo tyrimų duomenimis, tadalafiliumi gydomiems pacientams 75% mėginimų atlikti lytinį aktą buvo sėkmingi, palyginus su 35% placebo grupėje.

12 savaičių trukmės tyrime, kuriame dalyvavo 186 pacientai (142 vartojo tadalafilio, 44 – placebo), sergančių antrine nugaros smegenų pažeidimo sukelta erekcijos disfunkcija, tadalafilis reikšmingai pagerino erekcijos funkciją: sėkmingai lytinį aktą atliko 48% pacientų, gydytų 10 mg arba 20 mg tadalafilio doze (dozuojant pasirinktinai pagal poreikį), palyginti su 17% vartojant placebo.

### *Veiksmingumas pacientams, kurie serga plautine arterine hipertenzija (PAH)*

Buvo atliktas dvigubai koduotas atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamasis tyrimas, kuriame dalyvavo 405 pacientai, kuriems diagnozuota plautinė arterinė hipertenzija. Buvo galima taikyti bazinį gydymą, įskaitant gydymą bozentanu (pastovią palaikomąją dozę iki 125 mg du kartus per parą) ir taikyti ilgalaikį gydymą antikoagulantais, digoksinu, diuretikais ir deguonimi. Daugiau nei pusė (53,3%) pacientų kartu buvo gydyti bozentanu.

Pacientai atsitiktiniu būdu buvo priskirti vienai iš penkių gydymo grupių (2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg tadalafilio arba placebo). Pacientai buvo ne jaunesni kaip 12 metų ir jiems buvo diagnozuota PAH, kuri buvo idiopatinė arba susijusi su kolagenoze, apetitą mažinančių vaistinių preparatų vartojimu, žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcija, prieširdžių pertvaros defektu ar ne anksčiau kaip po vienerių metų po chirurginės įgimto sisteminės plautinės kraujotakos šunto koregavimo operacijos (pavyzdžiui, skilvelių pertvaros defekto, atviro arterinio latako). Vidutinis visų pacientų amžius buvo 54 metai (nuo 14 iki 90 metų), daugumą iš jų sudarė europidai (80,5%) ir moterys (78,3%). Pagal etiologiją, plautinė arterinė hipertenzija (PAH) dažniausiai buvo idiopatinė PAH (61,0%) arba susijusi su kolageno (kraujagyslių) liga (23,5%). Daugumai pacientų pagal Pasaulinės sveikatos organizacijos (PSO) klasifikaciją diagnozuota III (65,2%) arba II (32,1%) funkcinės klasės sutrikimas. Prieš pradėdant tyrimą, vidutinis 6 minučių ėjimo mėginio (6MĖM) atstumas buvo 343,6 metrai.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo 6 minučių ėjimo mėginio (6MĖM) atstumo pokytis 16-tą savaitę, palyginti su pradiniu atstumu. Tik vartojant 40 mg tadalafilio dozę, buvo pasiektas pagal protokolą numatyto reikšmingumo vidutinis 6MĖM pailgėjimas (koreguotas atsižvelgiant į placebo poveikį) 26 metrais ( $p = 0,0004$ ; 95% PI: 9,5, 44,0; prieš tyrimą numatytu Hodges-Lehman metodu) lygis (vidutiniškai 33 metrai, 95% PI: 15,2, 50,3). Ėjimo atstumas pradėjo ilgėti nuo 8 gydymo savaitės. Reikšmingas 6MĖM pailgėjimas ( $p < 0,01$ ) nustatytas 12-tą savaitę, kai pacientų buvo paprašyta išgerti tiriamąjį vaistinį preparatą vėliau, kad būtų atspindima veikliosios medžiagos koncentracija. Pogrupiuose pagal amžių, lytį, PAH etiologiją ir pradinę funkcinę klasę pagal PSO klasifikaciją bei 6MĖM tyrimo duomenys dažniausiai atitiko. Placebu koreguotas vidutinis 6 MĖM pailgėjimas buvo 17 metrų ( $p = 0,09$ ; 95% PI: -7,1, 43,0; prieš tyrimą numatytu Hodges-Lehman metodu) (vidutiniškai 23 metrai, 95% PI: -2,4, 47,8) pacientams, kurie vartojo 40 mg tadalafilio papildomai kartu su bozentanu ( $n = 39$ ) ir 39 metrai ( $p < 0,01$ , 95% PI: 13,0, 66,0; prieš tyrimą numatytu Hodges-Lehman metodu) (vidutiniškai 44 metrai, 95% PI: 19,7, 69,0) pacientams, kurie vartojo vieno tadalafilio 40 mg dozę ( $n = 37$ ).

Funkcinė klasė pagal PSO klasifikaciją 16-tą savaitę pagerėjo panašiai daliai 40 mg tadalafilio dozę ir placebo grupės pacientų (23%, palyginti su 21%). Klinikinės būklės pasunkėjimo 16-tą savaitę dažnis pacientų, vartojusių 40 mg tadalafilio, buvo mažesnis (5%; 4 iš 79 pacientų) nei placebo grupėje (16%; 13 iš 82 pacientų). Pokytis pagal Borg dusulio skalę buvo mažas ir nereikšmingas ir placebo, ir 40 mg tadalafilio grupėje.



### Vaikų populiacija

Buvo atliktas vienas tyrimas su pacientais vaikais, sergančiais Diušeno raumenų distrofija (DMD), kurio metu veiksmingumo įrodymų gauta nebuvo. Atsitiktinės imties, dvigubai aklame, placebo kontroliuojamame, lygiagrečiame, 3 atšakų tadalafilio tyrime dalyvavo 331 berniukas nuo 7 iki 14 metų amžiaus, sergantys DMD, kuriems tuo pat metu buvo taikomas gydymas kortikosteroidais. Tyrimą sudarė 48 savaičių dvigubai aklas laikotarpis, kurio metu atsitiktinės imties principu atrinkti pacientai kasdien vartojo 0,3 mg/kg tadalafilio, 0,6 mg/kg tadalafilio arba placebo. Nenustatytas tadalafilio veiksmingumas lėtinant funkcinės būklės prastėjimą, išmatuotą pagal pirminį 6 minučių ėjimo atstumą (6MWD) ribiniame taške: mažiausių kvadratų (MK) vidutinis 6MWD pokytis po 48 savaičių buvo – 51,0 metras (m) placebo grupėje, lyginant su –64,7 m tadalafilio 0,3 mg/kg grupe ( $p = 0,307$ ) ir –59,1 m tadalafilio 0,6 mg/kg grupėje ( $p = 0,538$ ). Be to, nebuvo gauta jokių šio tyrimo metu atliktų antrinių tyrimų veiksmingumo įrodymų. Paprastai bendri šio tyrimo saugos rezultatai atitiko žinomas tadalafilio saugos charakteristikas ir nepageidaujamas reakcijas (NR), kurių tikimasi kortikosteroidus vartojančių vaikų, sergančių DMD, populiacijoje.

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti erekcijos funkcijos sutrikimo gydymo tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis ir plautinės arterinės hipertenzijos gydymo tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Absorbcija

Išgertas tadalafilis absorbuojamas lengvai, vidutinė didžiausia koncentracija ( $C_{max}$ ) kraujo plazmoje atsiranda vidutiniškai po 2 val. Vartojamo per burną tadalafilio absoliutus biologinis prieinamumas nenustatytas.

Maistas tadalafilio absorbcijos greičiui ir apimčiai įtakos nedaro, todėl tadalafilio galima vartoti valgio metu arba nevalgius. Vartojimo laikas (ryte ar vakare) kliniškai reikšmingo poveikio absorbcijos greičiui ir apimčiai nedaro.

### Pasiskirstymas

Vidutinis pasiskirstymo tūris yra maždaug 63 l. Tai rodo, kad tadalafilis pasiskirsto audiniuose. Esant gydomajai koncentracijai, 94% tadalafilio būna junginių su kraujo plazmos baltymais pavidalu. Inkstų funkcijos sutrikimas prisijungimui prie baltymų įtakos nedaro.

Mažiau kaip 0,0005% pavartotos dozės patenka į sveikų vyrų spermą.

### Biotransformacija

Daugiausia tadalafilis yra metabolizuojamas citochromo P 450 (CYP) 3A4 izofermentais.

Pagrindinis kraujyje aptinkamas metabolitas yra metilkatecholgliukuronidas. Šis metabolitas FDE5 veikia mažiausiai 13 000 kartų silpniau negu tadalafilis. Todėl manoma, kad atsirandanti metabolito koncentracija klinikinio poveikio nesukelia.

### Eliminacija

Sveikiems asmenims vidutinis išgerto tadalafilio klirensas, nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai, yra 2,5 l/val. ir vidutinis pusinės eliminacijos laikas – 17,5 val. Daugiausiai tadalafilio šalinama neaktyvių metabolitų pavidalu, daugiausiai su išmatomis (apie 61% dozės) ir mažesne apimtimi su šlapimu (apie 36% dozės).

## Tiesinis / netiesinis pobūdis

Vartojant 2,5-20 mg dozes, tadafilio ekspozicija (AUC) sveikų tiriamųjų organizme didėja proporcingai dozei. Didinant dozę nuo 20 mg iki 40 mg, ekspozicija didėja mažiau negu proporcingai dozei. Vartojant 20 mg ir 40 mg tadafilio dozes kartą per parą, pusiausvyrinė koncentracija plazmoje pasiekama per 5 paras ir ekspozicija būna maždaug 1,5 karto didesnė nei po vienkartinės dozės.

## Populiacinė farmakokinetika

Pacientų, kuriems yra erekcijos funkcijos sutrikimas, organizme vaistinio preparato farmakokinetika yra tokia pat kaip vyrų, kuriems šio sutrikimo nėra, organizme.

Pacientų, kurie serga plautine hipertenzija ir nevartoja kartu bozentano, organizme vidutinė tadafilio ekspozicija susidarius pusiausvyrinei koncentracijai po 40 mg dozės pavartojimo buvo 26% didesnė, palyginti su sveikų savanorių rodmenimis. Kliniškai reikšmingų  $C_{max}$  skirtumų, palyginti su sveikais savanoriais, nebuvo. Šie duomenys rodo, kad tadafilio klirensas iš plautine hipertenzija sergančių pacientų organizmo yra lėtesnis, palyginti su sveikų savanorių rodmeniu.

## Ypatingos populiacijos

### *Senyvi pacientai*

Sveikiems senyviems (65 metų ar vyresniems) vyrams išgerto tadafilio klirensas yra mažesnis, todėl ekspozicija (AUC) yra 25 % didesnė, negu sveikiems 19-45 metų vyrams. Tokia amžiaus įtaka nėra kliniškai reikšminga, todėl dozės koreguoti nereikia.

### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Klinikinės farmakologijos tyrimų metu vyrų, kuriems buvo nesunkus (kreatinino klirensas 51-80 ml/min.) arba vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 31-50 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, ir dializėmis gydomų vyrų, kuriems buvo galutinė inkstų ligos stadija, organizme vienkartinės 5-20 mg tadafilio dozės ekspozicija (AUC) buvo maždaug du kartus didesnė negu sveikų vyrų organizme. Hemodializėmis gydomų pacientų organizme  $C_{max}$  buvo 41% didesnė negu sveikų vyrų organizme. Hemodializės įtaka tadafilio eliminacijai yra nereikšminga.

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, tadafilio vartoti nerekomenduojama, kadangi didėja tadafilio ekspozicija organizme (AUC), gydymo patirties yra nedaug ir nėra galimybės dialize padidinti klirensą.

### *Sutrikusi kepenų funkcija*

10 mg tadafilio dozės ekspozicija (AUC) pacientų, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh klasė A arba B), organizme yra panaši į ekspoziciją sveikų vyrų organizme. Klinikinių duomenų apie tadafilio saugumą pacientams, kuriems yra sunkus kepenų nepakankamumas (Child-Pugh klasė C), yra nedaug. Prieš skirdamas vartoti Tadalafil Accord, gydytojas turi atidžiai nustatyti tokio gydymo naudos ir rizikos santykį. Duomenų apie kasdieninį didesnės nei 10 mg tadafilio dozės vartojimą pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, nėra.

### *Cukriniu diabetu sergantys pacientai*

Tadafilio (pavartojus 10 mg dozę) ekspozicija (AUC) cukriniu diabetu sergantiems pacientams yra 19% mažesnė, negu AUC reikšmė sveikiems asmenims. Dėl tokio ekspozicijos skirtumo dozės koreguoti nereikia.

### *Rasė*

Farmakokinetikos tyrimuose dalyvavo įvairių etninių grupių tiriamieji ir pacientai, įprastos tadafilio ekspozicijos skirtumų nenustatyta. Dozės keisti nereikia.

### *Lytis*

Sveikoms moterims ir vyrams pavartojus vienkartinę arba vartojant kartotines tadalafilio dozes, kliniškai reikšmingų ekspozicijos skirtumų nepastebėta. Dozės keisti nereikia.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Žiurkėms ir pelėms, vartojusioms ne didesnes kaip 1 000 mg/kg kūno svorio tadalafilio paros dozes, teratogeninis, embriotoksinis ar toksinis poveikis vaisiui nepasireiškė. Žiurkių vystymosi prenataliniu ir postnataliniu laikotarpiu tyrimo metu toksinio poveikio nesukelianti paros dozė buvo 30 mg/kg kūno svorio. Nuo minėtų dozių vaikingoms žiurkėms *AUC*, apskaičiuotas atsižvelgiant į laisvos veikliosios medžiagos koncentraciją, buvo maždaug 18 kartų didesnis, nei 20 mg dozę vartojančiam žmogui. Žiurkių patinų ir patelių vaisingumo tadalafilis netrikdė. Šunims, 6-12 mėn. vartojusiems 25 mg/kg kūno svorio (nuo jos gyvūnams ekspozicija buvo mažiausiai 3 kartus (nuo 3,7 iki 18,6) didesnė negu vienkartinę 20 mg dozę išgėrusiems žmonėms) ar didesnę tadalafilio paros dozę, atsirado sėklinių kanalėlių spermatogeninio epitelio regresija, dėl kurios kai kuriems šunims sumažėjo spermatogenezė. Taip pat žr. 5.1 skyrių.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Tabletės šerdis

Laktozė monohidratas  
Kroskarmeliozės natrio druska  
Hipromeliozė  
Mikrokristalinė celiuliozė  
Sorbitano stearatas  
Magnio stearatas

#### Tabletės plėvelė

Laktozė monohidratas  
Hipromeliozė  
Titano dioksidas (E171)  
Triacetinas  
Talkas  
Geltonasis geležies oksidas (E172)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

## **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

PVC/PE/PVdC permatomos aliuminio lizdinės plokštelės.

Pakuočių dydžiai: 2, 4, 8, 12, 14, 28, 30, 56 arba 60 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Nyderlandai

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

LT/1/16/3972/007 – N2  
LT/1/16/3972/008 – N4  
LT/1/16/3972/009 – N8  
LT/1/16/3972/010 – N12  
LT/1/16/3972/011 – N56  
LT/1/16/3972/012 – N60  
LT/1/16/3972/016 – N14  
LT/1/16/3972/017 – N25  
LT/1/16/3972/018 – N30

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2016 m. rugsėjo 26 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2022 m. balandžio 22 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

2023 m. sausio 20 d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <http://www.vvkt.lt>

## **II PRIEDAS**

### **REGISTRACIJOS SĄLYGOS**

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

**A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Nyderlandai

Pharmadox Healthcare Ltd.  
KW20A Kordin Industrial Park,  
Paola, PLA 3000  
Malta

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomińska 50, 95-200 Pabianice, Lenkija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

**B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Receptinis vaistinis preparatas.

**III PRIEDAS**

**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**



## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Tadalafil Accord 5 mg plėvele dengtos tabletės  
Tadalafilis

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 5 mg tadalafilio.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės.  
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė  
14 plėvele dengtų tablečių  
28 plėvele dengtos tabletės  
30 plėvele dengtų tablečių  
84 plėvele dengtos tabletės  
90 plėvele dengtų tablečių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP: {mm/MMMM}

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Nyderlandai

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

LT/1/16/3972/001 – N14  
LT/1/16/3972/002 – N28  
LT/1/16/3972/003 – N30  
LT/1/16/3972/004 – N84  
LT/1/16/3972/005 – N90

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot:

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Tadalafil Accord 5 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:

SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Tadalafil Accord 5 mg plėvele dengtos tabletės

Tadalafilis

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Accord

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP: {mm/MMMM}

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot:

**5. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Tadalafil Accord 10 mg plėvele dengtos tabletės  
Tadalafilis

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg tadalafilio.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės.  
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė  
4 plėvele dengtos tabletės  
14 plėvele dengtos tabletės  
28 plėvele dengtos tabletės  
30 plėvele dengtos tabletės

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP: {mm/MMMM}

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Nyderlandai

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

LT/1/16/3972/006 – N4  
LT/1/16/3972/013 – N14  
LT/1/16/3972/014 – N28  
LT/1/16/3972/015 – N30

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot:

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Tadalafil Accord 10 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Tadalafil Accord 10 mg plėvele dengtos tabletės

Tadalafilis

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Accord

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP: {mm/MMMM}

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot:

**5. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **KARTONO DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Tadalafil Accord 20 mg plėvele dengtos tabletės  
Tadalafilis

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg tadalafilio.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sudėtyje yra laktozės.  
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Plėvele dengta tabletė  
2 plėvele dengtos tabletės  
4 plėvele dengtos tabletės  
8 plėvele dengtos tabletės  
12 plėvele dengtų tablečių  
14 plėvele dengtos tabletės  
28 plėvele dengtos tabletės  
30 plėvele dengtos tabletės  
56 plėvele dengtos tabletės  
60 plėvele dengtų tablečių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**



**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP: {mm/MMMM}

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS****10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Nyderlandai

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

LT/1/16/3972/007 – N2  
LT/1/16/3972/008 – N4  
LT/1/16/3972/009 – N8  
LT/1/16/3972/010 – N12  
LT/1/16/3972/016 – N14  
LT/1/16/3972/017 – N28  
LT/1/16/3972/018 – N30  
LT/1/16/3972/011 – N56  
LT/1/16/3972/012 – N60

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot:

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistas

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Tadalafil Accord 20 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:

SN:

NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Tadalafil Accord 20 mg plėvele dengtos tabletės

Tadalafilis

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Accord

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP: {mm/MMMM}

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot:

**5. KITA**

## **B. PAKUOTĒS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### Tadalafil Accord 5 mg plėvele dengtos tabletės tadalafilis

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Tadalafil Accord ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Tadalafil Accord
3. Kaip vartoti Tadalafil Accord
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Tadalafil Accord
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Tadalafil Accord ir kam jis vartojamas**

Tadalafil Accord sudėtyje yra veikliosios medžiagos tadalafilio, kuris priklauso vaistų, vadinamų 5-ojo tipo fosfodiesterazės inhibitoriais, grupei.

Tadalafil Accord vartojamas gydyti suaugusius vyrus, kuriems yra:

**Erekcijos funkcijos sutrikimas.** Tai būklė kai vyro varpa nestandėja arba neišsilaiko kieta ir standi, tinkama lytiniam aktui atlikti. Buvo įrodyta, kad Tadalafil Accord reikšmingai pagerina gebėjimą sukelti kietą standžią varpą, tinkamą lytiniam aktui atlikti. Po lytinės stimuliacijos Tadalafil Accord padeda varpos kraujagyslėms atsipalaiduoti, todėl į varpą įteka daugiau kraujo. Dėl to pagerėja erekcijos funkcija. Jeigu Jūsų erekcijos funkcija nesutrikusi, Tadalafil Accord nepadės. Svarbu pažymėti, kad Tadalafil Accord neveiks, jeigu nebus lytinės stimuliacijos. Prieš lytinį aktą Jūs su savo partnere turėsite užsiimti glamonėmis lygiai taip pat, kaip užsiimtumėte jeigu būtumėte nevartoję šio vaisto erekcijos funkcijos sutrikimui gydyti.

Šlapimo organų simptomai, susiję su dažnai pasitaikančia liga, vadinama gerybine prostatos hiperplazija. Toks sutrikimas pasireiškia, kai senstant didėja prostata. Simptomai yra šlapinimosi pradžios pasunkėjimas, pojūtis, kad nevisiškai ištuštinta šlapimo pūslė, ir dažnesnis poreikis šlapintis, net naktį. Tadalafilis pagerina kraujo įtekėjimą į prostatą ir šlapimo pūslę ir atpalaiduoja jų raumenis, todėl gali palengvėti gerybinės prostatos hiperplazijos simptomai. Įrodyta, kad šiuos su šlapimo takais susijusius simptomus tadalafilis palengvina praėjus 1–2 savaitėms nuo gydymo pradžios.

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant Tadalafil Accord**

##### **Tadalafil Accord vartoti draudžiama:**

- jeigu yra alergija tadalafilui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);

- jeigu vartojate bet kokių organinių nitratų arba azoto oksido donorų, pvz., amilnitrato. Šios grupės vaistais (nitratais) gydoma krūtinės angina (krūtinės skausmas). Nustatyta, kad Tadalafil Accord stiprina šių vaistų sukeltą poveikį. Jeigu vartojate kokių nors nitratų arba tiksliai nežinote, ar jų vartojate, apie tai pasakykite gydytojui;
- jeigu sergate sunkia širdies liga arba neseniai (paskutiniųjų 90 dienų laikotarpiu) Jus buvo ištikęs širdies priepuolis;
- jeigu neseniai (paskutiniųjų 6 mėnesių laikotarpiu) Jus buvo ištikęs insultas;
- jeigu yra mažas kraujospūdis arba didelis nekontroliuojamas kraujospūdis;
- jeigu buvote kada nors apakę dėl ne arterito sukeltos priekinės išeminės regos nervo neuropatijos (angl. NAION), t. y. sutrikimo, kuris dar vadinamas akies insultu;
- jeigu vartojate riociguato. Šis vaistas vartojamas gydyti plautinę arterinę hipertenziją (t. y. didelį kraujospūdį plaučiuose) ir lėtinę tromboembolinę plautinę hipertenziją (t. y. didelį kraujospūdį plaučiuose, atsiradusį dėl kraujo krešulių susidarymo). Buvo nustatyta, kad FDE5 inhibitoriai, tokie kaip tadalafilis, sustiprina šio vaisto kraujospūdį mažinantį poveikį. Jeigu vartojate riociguato arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku prieš pradėdami vartoti Tadalafil Accord.

Turėkite omenyje, kad lytinis aktyvumas gali didinti riziką širdies liga sergantiems pacientams, kadangi papildomai apkraunama širdis. Jeigu sergate širdies liga, pasakykite gydytojui.

Prieš pradėdami vartoti tabletes pasakykite savo gydytojui, jeigu Jums yra:

- pjautuvinė mažakraujystė (raudonųjų kraujo ląstelių sutrikimas);
- dauginė mieloma (kaulų čiulpų vėžys);
- leukemija (kraujo ląstelių vėžys);
- bet kokia varpos deformacija;
- sunkus kepenų funkcijos sutrikimas;
- sunkus inkstų funkcijos sutrikimas.

Gerybinė prostatos hiperplazija ir prostatos vėžys gali sukelti tokių pačių simptomų, todėl, prieš pradėdamas Jus gydyti nuo gerybinės prostatos hiperplazijos, gydytojas patikrins, ar nesergate prostatos vėžiu. Prostatos vėžio Tadalafil Accord negydo.

Nežinoma, ar tadalafilis yra veiksmingas pacientams, kuriems buvo atlikta:

- dubens srities operacija;
- visos prostatos arba jos dalies pašalinimo operacija, kurios metu buvo nupjauti nervai (radikali nervų neišsauganti prostatektomija).

Jeigu staiga susilpnėtų regėjimas arba apaktumėte, nutraukite Tadalafil Accord vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Kai kuriems tadalafilio vartojusiems pacientams buvo pastebėta susilpnėjusi arba staiga dingusi klausa. Nors nėra žinoma, ar šis reiškinys tiesiogiai susijęs su tadalafiliumi, pastebėję, kad nusilpo arba staiga dingo klausa, Tadalafil Accord nebevertokite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

**Tadalafil Accord neturi būti vartojamas moterų erekcijos funkcijos sutrikimui arba gerybinei prostatos hiperplazijai gydyti, kadangi tai yra vyrų sveikatos specifinė problema.**

### **Vaikams ir paaugliams**

Tadalafil Accord neskirtas vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams.

## **Kiti vaistai ir Tadalafil Accord**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Tadalafil Accord vartoti draudžiama, jeigu jau vartojate nitratus.

Tadalafil Accord gali keisti kai kurių vaistų poveikį arba jie – Tadalafil Accord poveikį. Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu jau vartojate:

- alfa adrenoreptorių blokatorių (vartojamų dideliame kraujospūdžiui mažinti arba šlapimo organų simptomams, susijusiems su gerybine prostatos hiperplazija, gydyti);
- kitų vaistų padidėjusiam kraujospūdžiui mažinti;
- riociguato;
- 5-alfa reduktazės inhibitorių (vartojamų gerybinei prostatos hiperplazijai gydyti);
- tokių vaistų, kaip ketokonazolo tabletės (vartojamos grybelių sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti) ir proteazės inhibitoriai AIDS arba ŽIV infekcijai gydyti;
- fenobarbitalio, fenitoino, karbamazepino (vaistų nuo traukulių);
- rifampicino, eritromicino, klaritromicino arba itrakonazolo;
- kitokių vaistų nuo erekcijos funkcijos sutrikimo.

## **Tadalafil Accord vartojimas su gėrimais ir alkoholiu**

Informacija apie alkoholio įtaką pateikta 3 skyriuje. Greipfrutų sultys gali sutrikdyti Tadalafil Accord poveikį, todėl turi būti vartojamos atsargiai. Norėdami sužinoti daugiau, kreipkitės į savo gydytoją.

## **Nėštumas, žindymas ir vaisingumas**

### **Nėštumas**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su savo gydytoju. Tadalafilio nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai tai neabejotinai būtina ir tai aptarėte su gydytoju.

### **Žindymas**

Vartojant šias tabletes, žindyti negalima, nes nežinoma, ar šio vaisto prasiskverbia į motinos pieną. Prieš vartojant bet kokį vaistą nėštumo metu ar žindymo laikotarpiu, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

### **Vaisingumas**

Vaisto vartojant šunims, sumažėjo spermatozoidų vystymasis jų sėklidėse. Kai kuriems vyrams buvo pastebėtas spermos kiekio sumažėjimas. Nesitikima, kad dėl tokio poveikio sumažėtų vaisingumas.

## **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Klinikinių tyrimų metu tadalafilis kai kuriems vyrams sukėlė svaigulį. Prieš vairavimą ar mechanizmų valdymą atidžiai pasitikrinkite savo reakciją į šias tabletes.

## **Tadalafil Accord sudėtyje yra laktozės**

Jeigu gydytojas yra Jums sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

## **Tadalafil Accord sudėtyje yra natrio**

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

### 3. Kaip vartoti Tadalafil Accord

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Tabletę nurykite nepažeistą užgerdami vandeniu. Tabletes galima gerti valgio metu arba nevalgius.

#### **Erekcijos funkcijos sutrikimo gydymas**

**Rekomenduojama dozė** yra viena 5 mg tabletė. Ji geriama vieną kartą per parą, maždaug tokiu pačiu paros laiku. Atsižvelgdamas į Jūsų reakciją į Tadalafil Accord, gydytojas dozę gali sumažinti iki 2,5 mg. Tai bus 2,5 mg tabletės.

Daugiau negu vieną kartą per parą Tadalafil Accord nevertokite.

Vieną kartą per parą geriamas Tadalafil Accord seksualinės stimuliacijos metu padės sukelti erekciją bet kuriuo 24 val. laikotarpiu. Tadalafil Accord dozavimas vieną kartą per parą gali būti naudingas vyrams, kurie seksualinių santykių numato turėti du arba daugiau kartų per savaitę.

Svarbu suprasti, kad be seksualinės stimuliacijos Tadalafil Accord neveikia, todėl Jums su partnere reikės užsiimti išankstiniu žaidimu taip pat, kaip užsiimtumėte ir negerdami vaistinio preparato nuo erekcijos sutrikimo.

Alkoholis gali veikti gebėjimą sukelti erekciją ir laikinai sumažinti kraujospūdį. Jeigu pavartojote arba planuojate pavartoti Tadalafil Accord, daug alkoholio (kai alkoholio koncentracija kraujyje būna 0,08% arba didesnė) negerkite, nes tai gali padidinti svaigulio riziką stojantis.

#### **Gerybinės prostatos hiperplazijos gydymas**

Kartą per parą maždaug tuo pačiu metu reikia vartoti vieną 5 mg tabletę.

Jeigu Jums yra gerybinė prostatos hiperplazija ir erekcijos funkcijos sutrikimas, dozė taip pat yra viena 5 mg tabletė kartą per parą.

#### **Ką daryti pavartojus per didelę Tadalafil Accord dozę**

Jeigu Jūs arba kas nors kitas išgėrė daugiau tablečių nei paskirta, pasakykite gydytojui arba nedelsdami vykite į ligoninę, kartu pasiimkite vaistą arba pakuotę. Gali pasireikšti bet kuris šalutinis poveikis, aprašytas 4 skyriuje.

#### **Pamiršus pavartoti Tadalafil Accord**

Išgerkite dozę, kai tik prisiminsite, tačiau negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę. Tadalafil Accord negalima vartoti dažniau kaip kartą per parą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Paprastai toks poveikis būna lengvas arba vidutinio sunkumo.

#### **Jeigu pasireiškia kuris nors toliau išvardytas šalutinis poveikis, nutraukite vaisto vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

- alerginės reakcijos, įskaitant išbėrimą (pasireiškia nedažnai);
- krūtinės skausmas: draudžiama vartoti nitratus, reikia nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos (pasireiškia nedažnai);
- priapizmas, ilgalaikė erekcija, kuri gali būti skausminga, po Tadalafil Accord pavartojimo (pasireiškia retai). Jeigu pasireiškia tokia erekcija, kuri nepaliaujamai išsilaiko ilgiau kaip 4 valandas, turite nedelsdami kreiptis į gydytoją;
- staigus apakimas (pasireiškia retai).



Buvo pranešta apie kitus šalutinio poveikio atvejus.

**Dažni šalutinio poveikio reiškiniai** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- galvos skausmas, nugaros skausmas, raumenų skausmas, rankų ir kojų skausmas, veido paraudimas, nosies užgulimas ir nevirškinimas.

**Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- svaigulys, pilvo skausmas, šleikštulys, pykinimas (vėmimas), refliuksas, daiktų matymas lyg per miglą, akių skausmas, kvėpavimo pasunkėjimas, kraujas šlapime, ilgalaikė erekcija, dažno širdies plakimo jautimas, dažnas širdies plakimas, kraujospūdžio padidėjimas, kraujospūdžio sumažėjimas, kraujavimas iš nosies, skambėjimas ausyse, rankų, pėdų ar kulkšnių patinimas, nuovargis. .

**Reti šalutinio poveikio reiškiniai** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- alpimas, priepuoliai ir artimosios atminties netekimas, akių vokų patinimas, akių paraudimas, staigus klausos susilpnėjimas ar netekimas, dilgėlinė (niežtintys raudoni rumbai ant odos paviršiaus) kraujavimas iš varpos, kraujas spermoje ir prakaitavimo sustiprėjimas. .

Gauta pranešimų, kad tadafilio vartojančius vyrus retais atvejais ištiko širdies priepuolis ar insultas. Daugumai šių vyrų jau buvo širdies veiklos sutrikimų prieš pradėdant vartoti šį vaistą.

Pranešta apie retais atvejais atsiradusį dalinį, laikiną ar nuolatinį regėjimo viena ar abiem akimis susilpnėjimą ar praradimą.

Tadalafilio vartojantiems vyrams buvo pastebėtas **kitoks papildomas retas šalutinis poveikis**, kuris klinikinių tyrimų metu nepasireiškė. Toks poveikis yra:

- migrena, veido patinimas, sunki alerginė reakcija, sukianti veido arba gerklės patinimą, sunkus odos išbėrimas, kai kurie sutrikimai, darantys poveikį akių aprūpinimui krauju, nereguliarus širdies plakimas, angina ir staigi mirtis dėl širdies sutrikimo.

Tadalafilio vartojantiems vyresniems negu 75 metų vyrams šalutinis poveikis – svaigulys pasireiškė dažniau. Tadalafilio vartojantiems vyresniems negu 65 metų vyrams viduriavimas pasireiškė dažniau.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Pranešimą apie šalutinį poveikį galite pateikti šiais būdais: tiesiogiai užpildant formą internetu Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos Vaistinių preparatų informacinėje sistemoje <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/nrv> arba užpildant Paciento pranešimo apie įtariamą nepageidaujama reakciją (INR) formą, kuri skelbiama <https://www.vvkt.lt/index.php?4004286486>, ir atsiunčiant elektroniniu paštu (adresu [NepageidaujamaR@vvkt.lt](mailto:NepageidaujamaR@vvkt.lt)) arba nemokamu telefonu 8 800 73 568. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Tadalafil Accord**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės arba lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Tadalafil Accord sudėtis**

- **Veiklioji medžiaga** yra tadalafilis.  
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 5 mg tadalafilio.
- **Pagalbinės medžiagos**  
Tabletės šerdis: laktozė monohidratas, kroskarmeliozės natrio druska, hipromeliozė, mikrokristalinė celiuliozė, sorbitano stearatas ir magnio stearatas.  
Tabletės plėvelė: laktozė monohidratas, hipromeliozė, titano dioksidas (E171), triacetinas, talkas ir geltonasis geležies oksidas (E172).

### **Tadalafil Accord išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Šviesiai geltona, kapsulės formos, maždaug 8,6 mm ilgio ir 4,8 mm pločio, abipus išgaubta plėvele dengta tabletė nuožulniais kraštais, vienoje pusėje įspausta „T 5“, kita pusė lygi.

Tadalafil Accord tiekiamas PVC/PE/PVdC permatomose aliuminio lizdinėse plokštelėse.

Pakuotės dydžiai: 14, 28, 30, 84 arba 90 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **Registruotojas ir gamintojas**

#### *Registruotojas*

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Nyderlandai

#### *Gamintojas*

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Nyderlandai

Pharmadox Healthcare Ltd.  
KW20A Kordin Industrial Park,  
Paola, PLA 3000  
Malta

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomińska 50, 95-200 Pabianice, Lenkija

**Šis vaistas Europos ekonominės erdvės valstybėse narėse ir Jungtinėje Karalystėje (Šiaurės Airijoje) registruotas tokiais pavadinimais:**

<b>Valstybės narės pavadinimas</b>	<b>Vaisto pavadinimas</b>
Jungtinė Karalystė (Šiaurės Airija)	Tadalafil 2.5/5/10/20 mg Film-coated Tablets
Austrija	Tadalafil Accord 5/10/20 mg Filmtabletten
Bulgarija	Tadalafil Акорд 2.5/5/10/20 мг филмирани таблетки
Kipras	Tadalafil Accord 5/20 mg Film-coated Tablets
Čekija	Tadalafil Accord 5/20 mg potahované tablety
Vokietija	Tadalafil Accord 5/20 mg Filmtabletten
Danija	Tadalafil Accord
Estija	Tadalafil Accord
Suomija	Tadalafil Accord 2.5/5/10/20 mg tabletti kalvopäällysteinen/filmdragerad tablet
Italija	Tadalafil Accord
Airija	Tadalafil 5/10/20 mg Film-coated Tablets
Lietuva	Tadalafil Accord 5/10/20 mg plėvele dengtos tabletės
Latvija	Tadalafil Accord 20 mg apvalkotās tabletes
Nyderlandai	Tadalafil Accord 5/10/20 mg, filmomhulde tabletten
Norvegija	Tadalafil Accord
Lenkija	Tadalafil Accord
Švedija	Tadalafil Accord 2.5/5/10/20 mg filmdragerad tablet
Slovakija	Tadalafil Accord 2,5 mg/ 5 mg/ 10 mg/ 20 mg filmom obalené tablety
Prancūzija	TADALAFIL ACCORD 2,5 mg, comprimé pelliculé TADALAFIL ACCORD 5 mg, comprimé pelliculé TADALAFIL ACCORD 10 mg, comprimé pelliculé TADALAFIL ACCORD 20 mg, comprimé pelliculé
Rumunija	Tadalafil Accord 2.5/5/10/20 mg comprimate filmate
Slovėnija	Tadalafil Accord 2.5/5/10/20 mg filmsko obložene tablete
Vengrija	Tadalafil Accord 20 mg filmtabletta
Ispanija	Tadalafil Accord 2.5/5/10/20 mg comprimidos recubiertos con película EFG

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas 2023-02-22.**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <http://www.vvkt.lt/>.

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### Tadalafil Accord 10 mg plėvele dengtos tabletės tadalafilis

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Tadalafil Accord ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Tadalafil Accord
3. Kaip vartoti Tadalafil Accord
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Tadalafil Accord
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Tadalafil Accord ir kam jis vartojamas

Tadalafil Accord sudėtyje yra veikliosios medžiagos tadalafilio, kuris priklauso vaistų, vadinamų 5-ojo tipo fosfodiesterazės inhibitoriais, grupei.

Tadalafil Accord vartojamas gydyti suaugusius vyrus, kuriems yra:

**Erekcijos funkcijos sutrikimas.** Tai būklė kai vyro varpa nestandėja arba neišsilaiko kieta ir standi, tinkama lytiniam aktui atlikti. Buvo įrodyta, kad Tadalafil Accord reikšmingai pagerina gebėjimą sukelti kietą standžią varpą, tinkamą lytiniam aktui atlikti. Po lytinės stimuliacijos Tadalafil Accord padeda varpos kraujagyslėms atsipalaiduoti, todėl į varpą įteka daugiau kraujo. Dėl to pagerėja erekcijos funkcija. Jeigu Jūsų erekcijos funkcija nesutrikusi, Tadalafil Accord nepadės. Svarbu pažymėti, kad Tadalafil Accord neveiks, jeigu nebus lytinės stimuliacijos. Prieš lytinę aktą Jūs su savo partnere turėsite užsiimti glamonėmis lygiai taip pat, kaip užsiimtumėte jeigu būtumėte nevartojęs šio vaisto erekcijos funkcijos sutrikimui gydyti.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Tadalafil Accord

##### Tadalafil Accord vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija tadalafilui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu vartojate bet kokių organinių nitratų arba azoto oksido donorų, pvz., amilnitrito. Šios grupės vaistais (nitratais) gydoma krūtinės angina (krūtinės skausmas). Nustatyta, kad Tadalafil Accord stiprina šių vaistų sukeltą poveikį. Jeigu vartojate kokių nors nitratų arba tiksliai nežinote, ar jų vartojate, apie tai pasakykite gydytojui;
- jeigu sergate sunkia širdies liga arba neseniai (paskutiniųjų 90 dienų laikotarpiu) Jus buvo ištikęs širdies priepuolis;
- jeigu neseniai (paskutiniųjų 6 mėnesių laikotarpiu) Jus buvo ištikęs insultas;

- jeigu yra mažas kraujospūdis arba didelis nekontroliuojamas kraujospūdis;
- jeigu buvote kada nors apakę dėl ne arterito sukeltos priekinės išeminės regos nervo neuropatijos (angl. NAION), t. y. sutrikimo, kuris dar vadinamas akies insultu;
- jeigu vartojate riociguato. Šis vaistas vartojamas gydyti plautinę arterinę hipertenziją (t. y. didelį kraujospūdį plaučiuose) ir lėtinę tromboembolinę plautinę hipertenziją (t. y. didelį kraujospūdį plaučiuose, atsiradusį dėl kraujo krešulių susidarymo). Buvo nustatyta, kad FDE5 inhibitoriai, tokie kaip tadafafilis, sustiprina šio vaisto kraujospūdį mažinantį poveikį. Jeigu vartojate riociguato arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku prieš pradėdami vartoti Tadalafil Accord.

Turėkite omenyje, kad lytinis aktyvumas gali didinti riziką širdies liga sergantiems pacientams, kadangi papildomai apkraunama širdis. Jeigu sergate širdies liga, pasakykite gydytojui.

Prieš pradėdami vartoti tabletes pasakykite savo gydytojui, jeigu Jums yra:

- pjautuvinė mažakraujystė (raudonųjų kraujo ląstelių sutrikimas);
- dauginė mieloma (kaulų čiulpų vėžys);
- leukemija (kraujo ląstelių vėžys);
- bet kokia varpos deformacija arba nepageidaujamai atsiradusios ar nuolatinės erekcijos, trunkančios ilgiau negu 4 valandas;
- sunkus kepenų funkcijos sutrikimas;
- sunkus inkstų funkcijos sutrikimas.

Nežinoma, ar tadafafilis yra veiksmingas pacientams, kuriems buvo atlikta:

- dubens srities operacija;
- visos prostatos arba jos dalies pašalinimo operacija, kurios metu buvo nupjauti nervai (radikali nervų neišsauganti prostatektomija).

Jeigu staiga susilpnėtų regėjimas arba apaktumėte, nutraukite Tadalafil Accord vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Kai kuriems tadafafilio vartojusiems pacientams buvo pastebėta susilpnėjusi arba staiga dingusi klausa. Nors nėra žinoma, ar šis reiškinys tiesiogiai susijęs su tadafafilium, pastebėję, kad nusilpo arba staiga dingę klausia, Tadalafil Accord nebevertokite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

**Tadalafil Accord neturi būti vartojamas moterų erekcijos funkcijos sutrikimui gydyti, kadangi tai yra vyrų sveikatos specifinė problema.**

### **Vaikams ir paaugliams**

Tadalafil Accord neskirtas vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams.

### **Kiti vaistai ir Tadalafil Accord**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Tadalafil Accord vartoti draudžiama, jeigu jau vartojate nitratus.

Tadalafil Accord gali keisti kai kurių vaistų poveikį arba jie – Tadalafil Accord poveikį. Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu jau vartojate:

- alfa adrenoreceptorių blokatorių (vartojamų dideliame kraujospūdžiui mažinti arba šlapimo organų simptomams, susijusiems su gerybine prostatos hiperplazija, gydyti);
- kitų vaistų padidėjusiam kraujospūdžiui mažinti;

- riociguato;
- 5-alfa reduktazės inhibitorių (vartojamų gerybinei prostatos hiperplazijai gydyti);
- tokių vaistų, kaip ketokonazolo tabletės (vartojamos grybelių sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti) ir proteazės inhibitoriai AIDS arba ŽIV infekcijai gydyti;
- fenobarbitalio, fenitoino, karbamazepino (vaistų nuo traukulių);
- rifampicino, eritromicino, klaritromicino arba itrakonazolo;
- kitokių vaistų nuo erekcijos funkcijos sutrikimo.

### **Tadalafil Accord vartojimas su gėrimais ir alkoholiu**

Informacija apie alkoholio įtaką pateikta 3 skyriuje. Greipfrutų sultys gali sutrikdyti Tadalafil Accord poveikį, todėl turi būti vartojamos atsargiai. Norėdami sužinoti daugiau, kreipkitės į savo gydytoją.

### **Nėštumas, žindymas ir vaisingumas**

#### **Nėštumas**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su savo gydytoju. Tadalafilio nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai tai neabejotinai būtina ir tai aptarėte su gydytoju.

#### **Žindymas**

Vartojant šias tabletes, žindyti negalima, nes nežinoma, ar šio vaisto prasiskverbia į motinos pieną. Prieš vartojant bet kokį vaistą nėštumo metu ar žindymo laikotarpiu, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

#### **Vaisingumas**

Vaisto vartojant šunims, sumažėjo spermatozoidų vystymasis jų sėklidėse. Kai kuriems vyrams buvo pastebėtas spermos kiekio sumažėjimas. Nesitikima, kad dėl tokio poveikio sumažėtų vaisingumas.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Klinikinių tyrimų metu tadalafilis kai kuriems vyrams sukėlė svaigulį. Prieš vairavimą ar mechanizmų valdymą atidžiai pasitikrinkite savo reakciją į šias tabletes.

### **Tadalafil Accord sudėtyje yra laktozės**

Jeigu gydytojas yra Jums sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

### **Tadalafil Accord sudėtyje yra natrio**

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## **3. Kaip vartoti Tadalafil Accord**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Tabletę nurykite nepažeistą užgerdami vandeniu. Tabletes galima gerti valgio metu arba nevalgius.

### **Erekcijos funkcijos sutrikimo gydymas**

**Rekomenduojama pradinė dozė** yra viena 10 mg tabletė, geriama prieš seksualinius santykius. Jei ši dozė veikia per silpnai, gydytojas gali ją padidinti iki 20 mg. Tadalafil Accord tabletės skirtos vartoti per burną.

Tadalafil Accord galite gerti, likus 30 min. iki seksualinių santykių.

Išgerto vaisto poveikis gali trukti iki 36 valandų.

Daugiau negu vieną kartą per parą Tadalafil Accord nevirtokite. Tadalafil Accord 10 mg ir 20 mg tabletės skirtos vartoti prieš numatomus lytinius santykius, nuolat kiekvieną parą jų vartoti nerekomenduojama.

Svarbu įsidėmėti, kad Tadalafil Accord neveikia be seksualinės stimuliacijos. Jūs su savo partnere turite pradėti lytinį žaidimą lygiai taip pat kaip ir nevirtodamas vaistų nuo erekcijos disfunkcijos.

Alkoholis gali veikti gebėjimą sukelti erekciją ir laikinai sumažinti kraujospūdį. Jeigu pavartojote arba planuojate pavartoti Tadalafil Accord, daug alkoholio (kai alkoholio koncentracija kraujyje būna 0,08% arba didesnė) negerkite, nes tai gali padidinti svaigulio riziką stojantis.

#### **Ką daryti pavartojus per didelę Tadalafil Accord dozę**

Jeigu Jūs arba kas nors kitas išgėrė daugiau tablečių nei paskirta, pasakykite gydytojui arba nedelsdami vykite į ligoninę, kartu pasiimkite vaistą arba pakuotę. Gali pasireikšti bet kuris šalutinis poveikis, aprašytas 4 skyriuje.

#### **Pamiršus pavartoti Tadalafil Accord**

Išgerkite dozę, kai tik prisiminsite, tačiau negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę. Tadalafil Accord negalima vartoti dažniau kaip kartą per parą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Paprastai toks poveikis būna lengvas arba vidutinio sunkumo.

#### **Jeigu pasireiškia kuris nors toliau išvardytas šalutinis poveikis, nutraukite vaisto vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

- alerginės reakcijos, įskaitant išbėrimą (pasireiškia nedažnai);
- krūtinės skausmas: draudžiama vartoti nitratus, reikia nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos (pasireiškia nedažnai);
- priapizmas, ilgalaikė erekcija, kuri gali būti skausminga, po Tadalafil Accord pavartojimo (pasireiškia retai). Jeigu pasireiškia tokia erekcija, kuri nepaliaujamai išsilaiko ilgiau kaip 4 valandas, turite nedelsdami kreiptis į gydytoją;
- staigus apakimas (pasireiškia retai).

Buvo pranešta apie kitus šalutinio poveikio atvejus.

#### **Dažni šalutinio poveikio reiškiniai** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- galvos skausmas, nugaros skausmas, raumenų skausmas, rankų ir kojų skausmas, veido paraudimas, nosies užgulimas ir nevirškinimas.

#### **Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- svaigulys, pilvo skausmas, šleikštulys, pykinimas (vėmimas), refliuksas, daiktų matymas lyg per miglą, akių skausmas, kvėpavimo pasunkėjimas, kraujas šlapime, ilgalaikė erekcija, dažno širdies plakimo jautimas, dažnas širdies plakimas, kraujospūdžio padidėjimas, kraujospūdžio sumažėjimas, kraujavimas iš nosies, skambėjimas ausyse, rankų, pėdų ar kulkšnių patinimas, nuovargis.

#### **Reti šalutinio poveikio reiškiniai** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- alpimas, priepuoliai ir artimosios atminties netekimas, akių vokų patinimas, akių paraudimas, staigus klausos susilpnėjimas ar netekimas, dilgėlinė (niežtintys raudoni rumbai ant odos paviršiaus) kraujavimas iš varpos, kraujas spermoje ir prakaitavimo sustiprėjimas.

Gauta pranešimų, kad tadafilio vartojančius vyrus retais atvejais ištiko širdies priepuolis ar insultas. Daugumai šių vyrų jau buvo širdies veiklos sutrikimų prieš pradėdant vartoti šį vaistą.

Pranešta apie retais atvejais atsiradusį dalinį, laikiną ar nuolatinį regėjimo viena ar abiem akimis susilpnėjimą ar praradimą.

Tadalafilio vartojantiems vyrams buvo pastebėtas **kitoks papildomas retas šalutinis poveikis**, kuris klinikinių tyrimų metu nepasireiškė. Toks poveikis yra:

- migrena, veido patinimas, sunki alerginė reakcija, sukianti veido arba gerklės patinimą, sunkus odos išbėrimas, kai kurie sutrikimai, darantys poveikį akių aprūpinimui krauju, nereguliarus širdies plakimas, angina ir staigi mirtis dėl širdies sutrikimo.

Tadalafilio vartojantiems vyresniems negu 75 metų vyrams šalutinis poveikis – svaigulys pasireiškė dažniau. Tadalafilio vartojantiems vyresniems negu 65 metų vyrams viduriavimas pasireiškė dažniau.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Pranešimą apie šalutinį poveikį galite pateikti šiais būdais: tiesiogiai užpildant formą internetu Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos Vaistinių preparatų informacinėje sistemoje <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/nrv> arba užpildant Paciento pranešimo apie įtariamą nepageidaujamą reakciją (INR) formą, kuri skelbiama <https://www.vvkt.lt/index.php?4004286486>, ir atsiunčiant elektroniniu paštu (adresu [NepageidaujamaR@vvkt.lt](mailto:NepageidaujamaR@vvkt.lt)) arba nemokamu telefonu 8 800 73 568. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Tadalafil Accord**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės arba lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Tadalafil Accord sudėtis**

- **Veiklioji medžiaga** yra tadafilis.  
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg tadafilio.
- **Pagalbinės medžiagos**  
Tabletės šerdis: laktozė monohidratas, kroskarmeliozės natrio druska, hipromeliozė, mikrokristalinė celiuliozė, sorbitano stearatas ir magnio stearatas.  
Tabletės plėvelė: laktozė monohidratas, hipromeliozė, titano dioksidas (E171), triacetinas, talkas ir geltonasis geležies oksidas (E172).



**Tadalafil Accord išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Šviesiai geltona, kapsulės formos, maždaug 11 mm ilgio ir 5,5 mm pločio, abipus išgaubta plėvele dengta tabletė nuožulniais kraštais, vienoje pusėje įspausta „T 10“, kita pusė lygi.

Tadalafil Accord tiekiamas PVC/PE/PVdC permatomose aliuminio lizdinėse plokštelėse.

Pakuotės dydis: 4, 14, 28, 30 tablečių.

**Registruotojas ir gamintojas***Registruotojas*

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Nyderlandai

*Gamintojas*

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Nyderlandai

Pharmadox Healthcare Ltd.  
KW20A Kordin Industrial Park,  
Paola, PLA 3000  
Malta

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomińska 50, 95-200 Pabianice, Lenkija

**Šis vaistas Europos ekonominės erdvės valstybėse narėse ir Jungtinėje Karalystėje (Šiaurės Airijoje) registruotas tokiais pavadinimais:**

**Valstybės narės pavadinimas    Vaisto pavadinimas**

Jungtinė Karalystė	Tadalafil 2.5/5/10/20 mg Film-coated Tablets
(Šiaurės Airija)	Tadalafil Accord 5/10/20 mg Filmtabletten
Austrija	Tadalafil Accord 5/10/20 mg Filmtabletten
Bulgarija	Tadalafil Акорд 2.5/5/10/20 мг филмирани таблетки
Кipras	Tadalafil Accord 5/20 mg Film-coated Tablets
Čekija	Tadalafil Accord 5/20 mg potahované tablety
Vokietija	Tadalafil Accord 5/20 mg Filmtabletten
Danija	Tadalafil Accord
Estija	Tadalafil Accord
Suomija	Tadalafil Accord 2.5/5/10/20 mg tabletti kalvopäällysteinen/filmdragerad tablet
Italija	Tadalafil Accord
Airija	Tadalafil 5/10/20 mg Film-coated Tablets
Lietuva	Tadalafil Accord 5/10/20 mg plėvele dengtos tabletės
Latvija	Tadalafil Accord 20 mg apvalkotās tabletes
Nyderlandai	Tadalafil Accord 5/10/20 mg, filmomhulde tabletten
Norvegija	Tadalafil Accord
Lenkija	Tadalafil Accord
Švedija	Tadalafil Accord 2.5/5/10/20 mg filmdragerad tablet

Slovakija	Tadalafil Accord 2,5 mg/ 5 mg/ 10 mg/ 20 mg filmom obalené tablety
Prancūzija	TADALAFIL ACCORD 2,5 mg, comprimé pelliculé TADALAFIL ACCORD 5 mg, comprimé pelliculé TADALAFIL ACCORD 10 mg, comprimé pelliculé TADALAFIL ACCORD 20 mg, comprimé pelliculé
Rumunija	Tadalafil Accord 2.5/5/10/20 mg comprimate filmate
Slovėnija	Tadalafil Accord 2.5/5/10/20 mg filmsko obložene tablete
Vengrija	Tadalafil Accord 20 mg filmtabletta
Ispanija	Tadalafil Accord 2.5/5/10/20 mg comprimidos recubiertos con película EFG

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas 2023-02-22.**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <http://www.vvkt.lt/>.

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### Tadalafil Accord 20 mg plėvele dengtos tabletės tadalafilis

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Tadalafil Accord ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Tadalafil Accord
3. Kaip vartoti Tadalafil Accord
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Tadalafil Accord
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Tadalafil Accord ir kam jis vartojamas

Tadalafil Accord sudėtyje yra veikliosios medžiagos tadalafilio, kuris priklauso vaistų, vadinamų 5-ojo tipo fosfodiesterazės inhibitoriais, grupei.

Tadalafil Accord vartojamas toliau nurodytiems sutrikimams gydyti.

- **Erekcijos funkcijos sutrikimas suaugusiems vyrams.**

Tai būklė kai vyro varpa nestandėja arba neišsilaiko kieta ir standi, tinkama lytiniam aktui atlikti. Buvo įrodyta, kad Tadalafil Accord reikšmingai pagerina gebėjimą sukelti kietą standžią varpą, tinkamą lytiniam aktui atlikti. Po lytinės stimuliacijos Tadalafil Accord padeda varpos kraujagyslėms atsipalaiduoti, todėl į varpą įteka daugiau kraujo. Dėl to pagerėja erekcijos funkcija. Jeigu Jūsų erekcijos funkcija nesutrikusi, Tadalafil Accord nepadės. Svarbu pažymėti, kad Tadalafil Accord neveiks, jeigu nebus lytinės stimuliacijos. Prieš lytinį aktą Jūs su savo partnere turėsite užsiimti glamonėmis lygiai taip pat, kaip užsiimtumėte jeigu būtumėte nevartojęs šio vaisto erekcijos funkcijos sutrikimui gydyti.

- **Plautinė arterinė hipertenzija suaugusiems.**

Vaistas padeda atsipalaiduoti aplink plaučius esančioms kraujagyslėms ir pagerina plaučių kraujotaką. Tai padidina fizinio krūvio toleravimą.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant Tadalafil Accord

##### **Tadalafil Accord vartoti draudžiama:**

- jeigu yra alergija tadalafilui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu vartojate bet kokių organinių nitratų arba azoto oksido donorų, pvz., amilnitrato. Šios grupės vaistais (nitratais) gydoma krūtinės angina (krūtinės skausmas). Nustatyta, kad Tadalafil Accord

stiprina šių vaistų sukeltą poveikį. Jeigu vartojate kokių nors nitrato arba tiksliai nežinote, ar jų vartojate, apie tai pasakykite gydytojui;

- jeigu sergate sunkia širdies liga arba neseniai (paskutiniųjų 90 dienų laikotarpiu) Jus buvo ištikęs širdies priepuolis;
- jeigu neseniai (paskutiniųjų 6 mėnesių laikotarpiu) Jus buvo ištikęs insultas;
- jeigu yra mažas kraujospūdis arba didelis nekontroliuojamas kraujospūdis;
- jeigu buvote kada nors apakę dėl ne arterito sukeltos priekinės išeminės regos nervo neuropatijos (angl. NAION), t. y. sutrikimo, kuris dar vadinamas akies insultu;
- jeigu vartojate riociguato. Šis vaistas vartojamas gydyti plautinę arterinę hipertenziją (t. y. didelį kraujospūdį plaučiuose) ir lėtinę tromboembolinę plautinę hipertenziją (t. y. didelį kraujospūdį plaučiuose, atsiradusį dėl kraujo krešulių susidarymo). Buvo nustatyta, kad FDE5 inhibitoriai, tokie kaip tadafafilis, sustiprina šio vaisto kraujospūdį mažinantį poveikį. Jeigu vartojate riociguato arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku prieš pradėdami vartoti Tadalafil Accord.

Turėkite omenyje, kad lytinis aktyvumas gali didinti riziką širdies liga sergantiems pacientams, kadangi papildomai apkraunama širdis. Jeigu sergate širdies liga, pasakykite gydytojui.

Prieš pradėdami vartoti tabletes pasakykite savo gydytojui, jeigu Jums yra:

- kokių nors širdies sutrikimų, kitokių nei plautinė hipertenzija;
- problemų su kraujospūdžiu;
- bet kokia paveldima akies liga;
- pjautuvinė mažakraujystė (raudonųjų kraujo ląstelių sutrikimas);
- dauginė mieloma (kaulų čiulpų vėžys);
- leukemija (kraujo ląstelių vėžys);
- bet kokia varpos deformacija;
- sunkus kepenų funkcijos sutrikimas;
- sunkus inkstų funkcijos sutrikimas.

Nežinoma, ar tadafafilis yra veiksmingas pacientams, kuriems buvo atlikta:

- dubens srities operacija;
- visos prostatos arba jos dalies pašalinimo operacija, kurios metu buvo nupjauti nervai (radikali nervų neišsauganti prostatektomija).

Jeigu staiga susilpnėtų regėjimas arba apaktumėte, nutraukite Tadalafil Accord vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Kai kuriems tadafafilio vartojusiems pacientams buvo pastebėta susilpnėjusi arba staiga dingusi klausa. Nors nėra žinoma, ar šis reiškinys tiesiogiai susijęs su tadafafilium, pastebėję, kad nusilpo arba staiga dingo klausa, Tadalafil Accord nebevertokite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

**Tadalafil Accord neturi būti vartojamas moterų erekcijos funkcijos sutrikimui gydyti, kadangi tai yra vyrų sveikatos specifinė problema.**

### **Vaikams ir paaugliams**

Tadalafil Accord neskirtas vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams.

### **Kiti vaistai ir Tadalafil Accord**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Tadalafil Accord vartoti draudžiama, jeigu jau vartojate nitratus.

Tadalafil Accord gali keisti kai kurių vaistų poveikį arba jie – Tadalafil Accord poveikį. Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu jau vartojate:

- bozentano (kito vaisto plautinei arterinės hipertenzijai gydyti);
- nitratus (krūtinės skausmui malšinti);
- alfa adrenoreceptorių blokatorių (vartojamų dideliame kraujospūdžiui mažinti arba šlapimo organų simptomams, susijusiems su gerybine prostatos hiperplazija, gydyti);
- kitų vaistų padidėjusiam kraujospūdžiui mažinti;
- riociguato;
- 5-alfa reduktazės inhibitorių (vartojamų gerybinei prostatos hiperplazijai gydyti);
- tokių vaistų, kaip ketokonazolo tabletės (vartojamos grybelių sukeltoms infekcinėms ligoms gydyti) ir proteazės inhibitoriai AIDS arba ŽIV infekcijai gydyti;
- fenobarbitalio, fenitoino, karbamazepino (vaistų nuo traukulių);
- rifampicino, eritromicino, klaritromicino arba itrakonazolo;
- kitokių vaistų nuo erekcijos funkcijos sutrikimo.

### **Tadalafil Accord vartojimas su gėrimais ir alkoholiu**

Informacija apie alkoholio įtaką pateikta 3 skyriuje. Greipfrutų sultys gali sutrikdyti Tadalafil Accord poveikį, todėl turi būti vartojamos atsargiai. Norėdami sužinoti daugiau, kreipkitės į savo gydytoją.

### **Nėštumas, žindymas ir vaisingumas**

#### **Nėštumas**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su savo gydytoju. Tadalafilio nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai tai neabejotinai būtina ir tai aptarėte su gydytoju.

#### **Žindymas**

Vartojant šias tabletes, žindyti negalima, nes nežinoma, ar šio vaisto prasiskverbia į motinos pieną. Prieš vartojant bet kokį vaistą nėštumo metu ar žindymo laikotarpiu, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

#### **Vaisingumas**

Vaisto vartojant šunims, sumažėjo spermatozoidų vystymasis jų sėklidėse. Kai kuriems vyrams buvo pastebėtas spermos kiekio sumažėjimas. Nesitikima, kad dėl tokio poveikio sumažėtų vaisingumas.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Klinikinių tyrimų metu tadalafilis kai kuriems vyrams sukėlė svaigulį. Prieš vairavimą ar mechanizmų valdymą atidžiai pasitikrinkite savo reakciją į šias tabletes.

### **Tadalafil Accord sudėtyje yra laktozės**

Jeigu gydytojas yra Jums sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

### **Tadalafil Accord sudėtyje yra natrio**

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## **3. Kaip vartoti Tadalafil Accord**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Tabletę nurykite nepažeistą užgerdami vandeniu. Tabletes galima gerti valgio metu arba nevalgius.

### **Erekcijos funkcijos sutrikimo gydymas**

**Rekomenduojama pradinė dozė** yra viena 10 mg tabletė, geriama prieš seksualinius santykius. Vis dėlto Jūsų gydytojas Jums skyrė vartoti po vieną 20 mg tabletę, kadangi jis nusprendė, kad rekomenduojama 10 mg dozė veiks per silpnai.

Tadalafil Accord galite gerti, likus 30 min. iki seksualinių santykių. Išgerto vaisto poveikis gali trukti iki 36 valandų.

Daugiau negu vieną kartą per parą Tadalafil Accord nevertokite. Tadalafil Accord 10 mg ir 20 mg tabletės skirtos vartoti prieš numatomus lytinius santykius, nuolat kiekvieną parą jų vartoti nerekomenduojama. Svarbu įsidėmėti, kad Tadalafil Accord neveikia be seksualinės stimuliacijos. Jūs su savo partnere turite pradėti lytinį žaidimą lygiai taip pat kaip ir nevertodamas vaistų nuo erekcijos disfunkcijos. Alkoholis gali veikti gebėjimą sukelti erekciją ir laikinai sumažinti kraujospūdį. Jeigu pavartojote arba planuojate pavartoti Tadalafil Accord, daug alkoholio (kai alkoholio koncentracija kraujyje būna 0,08% arba didesnė) negerkite, nes tai gali padidinti svaigulio riziką stojantis.

### **Plautinės arterinės hipertenzijos gydymas**

Tadalafilis tiekiamas 20 mg tabletėmis. Įprastinė dozė yra kartą per parą vartojamos dvi 20 mg tabletės. Abi tabletes reikia išgerti iš karto vieną po kitos. Jeigu Jums yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų ar inkstų funkcijos sutrikimas, gydytojas gali rekomenduoti gerti tik vieną 20 mg tabletę per parą.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Tadalafil Accord dozę**

Jeigu Jūs arba kas nors kitas išgėrė daugiau tablečių nei paskirta, pasakykite gydytojui arba nedelsdami vykite į ligoninę, kartu pasiimkite vaistą arba pakuotę. Gali pasireikšti bet kuris šalutinis poveikis, aprašytas 4 skyriuje.

### **Pamiršus pavartoti Tadalafil Accord**

Išgerkite dozę, kai tik prisiminsite, tačiau negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę. Tadalafil Accord negalima vartoti dažniau kaip kartą per parą.

### **Nustojus vartoti Tadalafil Accord**

**Gydant plautinę arterinę hipertenziją** nenutraukite tablečių vartojimo, nebent Jūsų gydytojas patarė priešingai.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Paprastai toks poveikis būna lengvas arba vidutinio sunkumo.

### **Jeigu pasireiškia kuris nors toliau išvardytas šalutinis poveikis, nutraukite vaisto vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

- alerginės reakcijos, įskaitant išbėrimą (pasireiškia nedažnai);
- krūtinės skausmas: draudžiama vartoti nitratus, reikia nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos (pasireiškia nedažnai);
- priapizmas, ilgalaikė erekcija, kuri gali būti skausminga, po Tadalafil Accord pavartojimo (pasireiškia retai). Jeigu pasireiškia tokia erekcija, kuri nepaliaujamai išsilaiko ilgiau kaip 4 valandas, turite nedelsdami kreiptis į gydytoją;
- staigus apakimas (pasireiškia retai).

Buvo pranešta apie kitus šalutinio poveikio atvejus, kurie yra išvardyti žemiau atskirai pagal indikacijas.

### **Šalutinis poveikis, pasireiškiantis gydant erekcijos funkcijos sutrikimą**

**Dažni šalutinio poveikio reiškiniai** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- galvos skausmas, nugaros skausmas, raumenų skausmas, rankų ir kojų skausmas, veido paraudimas, nosies užgulimas ir nevirškinimas.

**Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- svaigulys, pilvo skausmas, šleikštulys, pykinimas (vėmimas), refluksas, daiktų matymas lyg per miglą, akių skausmas, kvėpavimo pasunkėjimas, kraujas šlapime, ilgalaikė erekcija, dažno širdies plakimo jutimas, dažnas širdies plakimas, kraujospūdžio padidėjimas, kraujospūdžio sumažėjimas, kraujavimas iš nosies, skambėjimas ausyse, rankų, pėdų ar kulkšnių patinimas, nuovargis.

**Reti šalutinio poveikio reiškiniai** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- alpimas, priepuoliai ir artimosios atminties netekimas, akių vokų patinimas, akių paraudimas, staigus klausos susilpnėjimas ar netekimas, dilgėlinė (niežtintys raudoni rumbai ant odos paviršiaus) kraujavimas iš varpos, kraujas spermoje ir prakaitavimo sustiprėjimas.

Gauta pranešimų, kad tadalafilio vartojančius vyrus retais atvejais ištiko širdies priepuolis ar insultas. Daugumai šių vyrų jau buvo širdies veiklos sutrikimų prieš pradėdant vartoti šį vaistą.

Pranešta apie retais atvejais atsiradusį dalinį, laikiną ar nuolatinį regėjimo viena ar abiem akimis susilpnėjimą ar praradimą.

Tadalafilio vartojantiems vyrams buvo pastebėtas **kitoks papildomas retas šalutinis poveikis**, kuris klinikinių tyrimų metu nepasireiškė. Toks poveikis yra:

- migrena, veido patinimas, sunki alerginė reakcija, sukelti veido arba gerklės patinimą, sunkus odos išbėrimas, kai kurie sutrikimai, darantys poveikį akių aprūpinimui krauju, nereguliarus širdies plakimas, angina ir staigi mirtis dėl širdies sutrikimo.

Tadalafilio vartojantiems vyresniems negu 75 metų vyrams šalutinis poveikis – svaigulys pasireiškė dažniau. Tadalafilio vartojantiems vyresniems negu 65 metų vyrams viduriavimas pasireiškė dažniau.

### **Šalutinis poveikis, pasireiškiantis gydant plautinę arterinę hipertenziją**

**Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- galvos skausmas, veido ir kaklo paraudimas, nosies ir sinusų užgulimas (nosies užsikimšimas), pykinimas, nevirškinimas (įskaitant pilvo skausmą ar diskomfortą), raumenų skausmas, nugaros skausmas ir galūnių skausmas (įskaitant galūnių diskomfortą).

**Dažni šalutinio poveikio reiškiniai** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- matomo vaizdo neryškumas, mažas kraujospūdis, kraujavimas iš nosies, vėmimas, kraujavimo iš gimdos sustiprėjimas arba nenormalus kraujavimas iš gimdos, veido patinimas, rūgšties refluksas, migrena, krūtinės skausmas, nereguliarus širdies plakimas ir apalpinimas.

**Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- traukuliai, laikinas atminties netekimas, dilgėlinė, gausus prakaitavimas, kraujavimas iš varpos, kraujas spermoje ir (arba) šlapime, didelis kraujospūdis, dažnas širdies plakimas, staigi širdinė mirtis ir spengimas ausyse.

Buvo pranešta, kad dauguma (bet ne visi) iš šių vyrų, kuriems pasireiškė dažnas širdies ritmas, nereguliarus širdies ritmas, širdies priepuolis, smegenų insultas ar staigi širdinė mirtis, turėjo širdies

sutrikimų prieš pradėdami vartoti tadafafilio. Ar šie reiškiniai yra tiesiogiai susiję su tadafafilium, nustatyti neįmanoma.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Pranešimą apie šalutinį poveikį galite pateikti šiais būdais: tiesiogiai užpildant formą internetu Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos Vaistinių preparatų informacinėje sistemoje <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/nrv> arba užpildant Paciento pranešimo apie įtariamą nepageidaujamą reakciją (INR) formą, kuri skelbiama <https://www.vvkt.lt/index.php?4004286486>, ir atsiunčiant elektroniniu paštu (adresu [NepageidaujamaR@vvkt.lt](mailto:NepageidaujamaR@vvkt.lt)) arba nemokamu telefonu 8 800 73 568. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Tadafafil Accord**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės arba lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Tadafafil Accord sudėtis**

- **Veiklioji medžiaga** yra tadafafilis.  
Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg tadafafilio.
- **Pagalbinės medžiagos**  
Tabletės šerdis: laktozė monohidratas, kroskarmeliozės natrio druska, hipromeliozė, mikrokristalinė celiuliozė, sorbitano stearatas ir magnio stearatas.  
Tabletės plėvelė: laktozė monohidratas, hipromeliozė, titano dioksidas (E171), triacetinas, talkas ir geltonasis geležies oksidas (E172).

### **Tadafafil Accord išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Geltona, kapsulės formos, maždaug 14,3 mm ilgio ir 7 mm pločio, abipus išgaubta plėvele dengta tabletė nuožulniais kraštais, vienoje pusėje įspausta „T 20“, kita pusė lygi.

Tadafafil Accord tiekiamas PVC/PE/PVdC permatomose aliuminio lizdinėse plokštelėse.

Pakuotės dydžiai: 2, 4, 8, 12, 14, 28, 30, 56 arba 60 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **Registruotojas ir gamintojas**

*Registruotojas*  
Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200



3526 KV Utrecht  
Nyderlandai

*Gamintojas*  
Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Nyderlandai

Pharmadox Healthcare Ltd.  
KW20A Kordin Industrial Park,  
Paola, PLA 3000  
Malta

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomska 50, 95-200 Pabianice, Lenkija

**Šis vaistas Europos ekonominės erdvės valstybėse narėse ir Jungtinėje Karalystėje (Šiaurės Airijoje) registruotas tokiais pavadinimais:**

**Valstybės narės pavadinimas    Vaisto pavadinimas**

Jungtinė Karalystė (Šiaurės Airija)	Tadalafil 2.5/5/10/20 mg Film-coated Tablets
Austrija	Tadalafil Accord 5/10/20 mg Filmtabletten
Bulgarija	Tadalafil Акорд 2.5/5/10/20 мг филмирани таблетки
Kipras	Tadalafil Accord 5/20 mg Film-coated Tablets
Čekija	Tadalafil Accord 5/20 mg potahované tablety
Vokietija	Tadalafil Accord 5/20 mg Filmtabletten
Danija	Tadalafil Accord
Estija	Tadalafil Accord
Suomija	Tadalafil Accord 2.5/5/10/20 mg tabletti kalvopäällysteinen/filmdragerad tablet
Italija	Tadalafil Accord
Airija	Tadalafil 5/10/20 mg Film-coated Tablets
Lietuva	Tadalafil Accord 5/10/20 mg plėvele dengtos tabletės
Latvija	Tadalafil Accord 20 mg apvalkotās tabletes
Nyderlandai	Tadalafil Accord 5/10/20 mg, filmomhulde tabletten
Norvegija	Tadalafil Accord
Lenkija	Tadalafil Accord
Švedija	Tadalafil Accord 2.5/5/10/20 mg filmdragerad tablet
Slovakija	Tadalafil Accord 2,5 mg/ 5 mg/ 10 mg/ 20 mg filmom obalené tablety
Prancūzija	TADALAFIL ACCORD 2,5 mg, comprimé pelliculé TADALAFIL ACCORD 5 mg, comprimé pelliculé TADALAFIL ACCORD 10 mg, comprimé pelliculé TADALAFIL ACCORD 20 mg, comprimé pelliculé
Rumunija	Tadalafil Accord 2.5/5/10/20 mg comprimata filmate
Slovėnija	Tadalafil Accord 2.5/5/10/20 mg filmsko obložene tablete
Vengrija	Tadalafil Accord 20 mg filmtabletta
Ispanija	Tadalafil Accord 2.5/5/10/20 mg comprimidos recubiertos con película EFG

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas 2023-02-22.**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <http://www.vvkt.lt/>.