

# HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx **FILCHILL<sup>®</sup> 10**

**Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc**

**Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng**

**Để xa tầm tay trẻ em**

**Thành phần công thức cho 1 viên:**

Thành phần hoạt chất:

Mỗi viên Filchill 10 chứa 10 mg Tadalafil

Thành phần tá dược:

Lactose monohydrat, Natri lauryl sulfat, Povidon K30, Crospovidon, Natri stearyl fumarat, Hydroxypropyl methylcellulose 606, Titan dioxit, Talc, Polyethylen glycol 6000, Polysorbat 80, Phẩm màu tartrazin lake, Phẩm màu sunset yellow lake.

**Dạng bào chế:** Viên nén bao phim màu vàng, hình giọt nước, hai mặt trơn, kích thước 6 x 9 mm.

**Chỉ định:**

Điều trị rối loạn cương dương ở nam giới trưởng thành. Để tadalafil có hiệu quả, cần phải kích thích tình dục.

**Cách dùng, liều dùng:**

**Cách dùng:**

Thuốc có thể được uống trong hoặc ngoài bữa ăn.

Nên sử dụng dạng phân liều thích hợp đối với các hướng dẫn liều dùng dưới 10 mg.

**Liều dùng:**

***Rối loạn cương dương ở nam giới trưởng thành***

Thông thường, liều khuyến cáo là 10 mg uống trước khi dự tính sinh hoạt tình dục. Ở những bệnh nhân dùng liều tadalafil 10 mg không đạt hiệu quả đầy đủ, có thể dùng liều 20 mg.

Uống thuốc ít nhất 30 phút trước khi sinh hoạt tình dục.

Số lần dùng thuốc tối đa là 1 lần/ngày.

Tadalafil được dùng trước khi dự tính sinh hoạt tình dục, không khuyến cáo sử dụng liên tục hàng ngày.

Ở những bệnh nhân dự tính sử dụng tadalafil thường xuyên (ít nhất 2 lần/tuần), chế độ ngày 1 lần với liều tadalafil thấp nhất có thể được coi là phù hợp, dựa trên sự lựa chọn của bệnh nhân và đánh giá của bác sĩ.

Ở những bệnh nhân này, liều khuyến cáo là 5 mg, ngày 1 lần uống vào cùng thời điểm trong ngày. Liều có thể giảm xuống 2,5 mg, 1 lần/ngày tùy thuộc vào khả năng dung nạp của từng người.

Sự phù hợp của việc tiếp tục sử dụng chế độ hàng ngày nên được đánh giá lại định kỳ.

***Đối tượng đặc biệt***

***Người cao tuổi***

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi.

***Suy thận***

Nam giới trưởng thành bị rối loạn cương dương: Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy thận nhẹ đến trung bình. Đối với bệnh nhân suy thận nặng 10 mg là liều tối đa được khuyến cáo để điều trị theo yêu cầu. Liều dùng ngày 1 lần 2,5 hoặc 5 mg tadalafil cho điều trị rối loạn cương dương không được khuyến cáo ở bệnh nhân suy thận nặng.

***Suy gan***

Nam giới trưởng thành bị rối loạn cương dương: Điều trị rối loạn cương dương sử dụng tadalafil theo nhu cầu, liều khuyến cáo của tadalafil là 10 mg uống trước khi dự tính sinh hoạt tình dục. Dữ liệu lâm

sàng về tính an toàn của tadalafil thì hạn chế ở bệnh nhân suy gan nặng (nhóm C Child - Pugh); nếu kê đơn, bác sĩ nên đánh giá cẩn thận lợi ích/nguy cơ của từng người. Chưa có dữ liệu có sẵn về việc sử dụng liều cao hơn 10 mg tadalafil cho bệnh nhân suy gan. Chế độ liều tadalafil 1 lần/ngày để điều trị rối loạn cương dương chưa được đánh giá ở bệnh nhân suy gan, do đó, nếu kê đơn, bác sĩ nên đánh giá cẩn thận lợi ích/nguy cơ của từng người.

#### *Dải tháo đường*

Nam giới trưởng thành dải tháo đường bị rối loạn cương dương: Không cần điều chỉnh liều.

#### *Trẻ em*

Việc sử dụng tadalafil không phù hợp cho trẻ em trong điều trị rối loạn cương dương.

Tính an toàn và hiệu quả của tadalafil ở những người dưới 18 tuổi vẫn chưa được thiết lập.

#### **Một số lưu ý đặc biệt về xử lý thuốc trước và sau khi sử dụng thuốc:**

Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng.

#### **Chống chỉ định:**

Quá mẫn cảm với tadalafil hoặc với bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, tadalafil đã biểu hiện làm tăng tác động hạ huyết áp của các nitrat. Điều này được cho là kết quả từ tác động phối hợp của các nitrat và tadalafil trên chu trình nitric oxid/cGMP. Vì vậy, chống chỉ định dùng tadalafil cho bệnh nhân đang sử dụng bất cứ dạng nào của các nitrat hữu cơ. Tadalafil, không được sử dụng ở nam giới mắc bệnh tim đang được khuyến phải tránh sinh hoạt tình dục. Các bác sĩ nên xem xét nguy cơ tim tiềm ẩn do sinh hoạt tình dục ở những bệnh nhân mắc bệnh tim mạch từ trước.

Những nhóm bệnh nhân có bệnh tim mạch sau đây đã không được bao gồm trong các nghiên cứu lâm sàng và do đó chống chỉ định sử dụng tadalafil với:

- Bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim trong vòng 90 ngày qua.
- Bệnh nhân bị đau thắt ngực không ổn định hoặc đau thắt ngực xảy ra trong khi sinh hoạt tình dục.
- Bệnh nhân suy tim nhóm 2 theo phân loại của NYHA hoặc suy tim trở nặng hơn trong 6 tháng qua.
- Bệnh nhân bị loạn nhịp tim không kiểm soát, hạ huyết áp (< 90/50 mmHg) hay tăng huyết áp không kiểm soát được.
- Bệnh nhân bị đột quỵ trong vòng 6 tháng vừa qua.

Tadalafil được chống chỉ định cho bệnh nhân mất thị giác một bên mắt do bị bệnh thần kinh thị giác do thiếu máu cục bộ vùng trước không do nguyên nhân động mạch (NAION), bất kể trước đây có hay không có liên quan đến sự tiếp xúc chất ức chế PDE5.

Chống chỉ định việc dùng đồng thời các thuốc ức chế PDE5, bao gồm tadalafil, với các chất kích thích guanylat cyclase, như riociguat, vì nó có thể có khả năng dẫn đến hạ huyết áp có triệu chứng.

#### **Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:**

##### Trước khi điều trị nam giới trưởng thành bị rối loạn cương dương với tadalafil

Cần phải hỏi bệnh sử và khám sức khỏe để chẩn đoán bị rối loạn cương dương và xác định các nguyên nhân tiềm ẩn kèm theo, trước khi xem xét điều trị được lý.

Trước khi bắt đầu bất kỳ điều trị rối loạn cương dương, các bác sĩ nên xem xét tình trạng tim mạch của bệnh nhân, vì có một mức độ về nguy cơ tim mạch đi kèm với sinh hoạt tình dục. Tadalafil có đặc tính giãn mạch, kết quả là huyết áp giảm nhẹ và thoáng qua nên làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các nitrat. Việc đánh giá rối loạn chức năng cương dương nên bao gồm xác định các nguyên nhân tiềm ẩn và phương pháp điều trị thích hợp sau khi đánh giá về bệnh lý thích hợp. Tadalafil không biết có hiệu quả ở những bệnh nhân đã trải qua phẫu thuật vùng chậu hoặc phẫu thuật tuyến tiền liệt triệt để không giữ dây thần kinh.

##### Tim mạch

Các biến cố tim mạch nghiêm trọng, bao gồm nhồi máu cơ tim, tử vong đột ngột do tim, đau thắt ngực không ổn định, loạn nhịp thất, đột quỵ, cơn thiếu máu não thoáng qua, đau ngực, đánh trống ngực và nhịp tim nhanh, đã được báo ngay sau khi đưa thuốc ra thị trường và/hoặc trong nghiên cứu lâm sàng về việc sử dụng tadalafil để điều trị rối loạn cương dương. Hầu hết bệnh nhân gặp những hiện tượng trên đều đã có các yếu tố nguy cơ tim mạch từ trước. Tuy nhiên, không thể xác định chắc chắn các hiện tượng nêu trên có liên quan trực tiếp tới những yếu tố nguy cơ này không, tới tadalafil, tới sinh hoạt tình

dục hoặc là do phối hợp của những yếu tố này hoặc các yếu tố khác nữa.

Các nhóm bệnh nhân mắc bệnh tim mạch sau đây không được đưa vào nghiên cứu lâm sàng PAH:

- Bệnh nhân mắc bệnh van động mạch chủ và van hai lá có triệu chứng lâm sàng rõ rệt.
- Bệnh nhân mắc bệnh màng ngoài tim co thắt.
- Bệnh nhân mắc bệnh cơ tim hạn chế hoặc sung huyết.
- Bệnh nhân bị rối loạn chức năng thất trái đáng kể.
- Bệnh nhân rối loạn nhịp tim đe dọa tính mạng.
- Bệnh nhân mắc bệnh mạch vành có triệu chứng.
- Bệnh nhân tăng huyết áp không kiểm soát được.

Vì không có dữ liệu lâm sàng về tính an toàn của tadalafil ở những bệnh nhân này, việc sử dụng tadalafil không được khuyến cáo.

Thuốc giãn mạch phổi có thể làm xấu đi đáng kể tình trạng tim mạch của bệnh nhân mắc bệnh tắc tĩnh mạch phổi (PVOD). Vì không có dữ liệu lâm sàng về việc sử dụng tadalafil cho bệnh nhân mắc bệnh tắc tĩnh mạch, không khuyến cáo dùng tadalafil cho những bệnh nhân này. Nếu các dấu hiệu phù phổi xảy ra khi dùng tadalafil, nên xem xét khả năng liên quan đến PVOD.

Tadalafil có đặc tính giãn mạch toàn thân có thể dẫn đến giảm huyết áp thoáng qua. Các bác sĩ nên xem xét cẩn thận liệu bệnh nhân có một số bệnh tiềm ẩn, chẳng hạn như tắc nghẽn dòng chảy thất trái nghiêm trọng, suy giảm dịch, hạ huyết áp tư chủ hoặc bệnh nhân bị hạ huyết áp khi nghỉ ngơi, có thể bị ảnh hưởng nghiêm trọng bởi các tác dụng giãn mạch.

Ở bệnh nhân dùng đồng thời với các thuốc chống tăng huyết áp, tadalafil có thể gây giảm huyết áp. Khi bắt đầu điều trị hàng ngày với tadalafil, cần cân nhắc kỹ về lâm sàng để điều chỉnh liều phù hợp cho liệu pháp chống tăng huyết áp.

Ở bệnh nhân đang dùng thuốc chẹn alpha-1, việc dùng đồng thời với tadalafil có thể dẫn đến hạ huyết áp triệu chứng ở một số bệnh nhân. Do đó, sự kết hợp tadalafil và doxazosin không khuyến cáo.

#### Thị lực

Khiếm khuyết về thị giác và các trường hợp bị bệnh thần kinh thị giác do thiếu máu cục bộ vùng trước không do nguyên nhân động mạch (NAION) đã được báo cáo liên quan đến dùng tadalafil và các chất ức chế PDE5 khác. Phân tích dữ liệu quan sát cho thấy tăng nguy cơ NAION cấp tính ở nam giới bị rối loạn cương dương sau khi tiếp xúc tadalafil hoặc các chất ức chế PDE5 khác. Vì điều này có thể xảy ra với tất cả bệnh nhân dùng tadalafil, nên tư vấn cho bệnh nhân trong trường hợp có khiếm khuyết về thị giác đột ngột, nên ngưng dùng tadalafil và hỏi ý kiến bác sĩ ngay. Bệnh nhân được biết bị rối loạn thoái hóa võng mạc di truyền, kể cả viêm võng mạc sắc tố, không bao gồm trong các nghiên cứu lâm sàng đối với tăng huyết áp động mạch phổi, không được khuyến cáo sử dụng.

#### Giảm hoặc mất thính lực đột ngột

Các trường hợp mất thính lực đột ngột đã được báo cáo sau khi sử dụng tadalafil. Mặc dù các yếu tố nguy cơ khác đã xuất hiện trong một số trường hợp (như tuổi tác, bệnh đái tháo đường, tăng huyết áp, tiền sử mất thính giác trước đó và liên quan đến các bệnh mô liên kết), bệnh nhân nên được khuyến để tìm sự chăm sóc y tế kịp thời trong trường hợp giảm hoặc mất thính lực đột ngột.

#### Suy thận và gan

Do tăng sự tiếp xúc tadalafil (AUC), kinh nghiệm lâm sàng hạn chế và thiếu năng do ảnh hưởng đến độ thanh thải bằng thẩm phân, không nên dùng chế độ liều tadalafil 1 lần/ngày ở bệnh nhân suy thận nặng.

Dữ liệu lâm sàng về tính an toàn của việc dùng tadalafil đơn liều trong những nhóm bệnh nhân bị suy gan nặng (Nhóm C Child-Pugh) còn hạn chế, nếu tadalafil được kê đơn cho bệnh nhân này, bác sĩ cần phải cân nhắc kỹ giữa lợi ích và nguy cơ của từng người. Dùng tadalafil 1 lần/ngày chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân xơ gan nặng (Nhóm C Child-Pugh), do đó dùng tadalafil hàng ngày không được khuyến cáo.

#### Sự cương dương và biến dạng giải phẫu dương vật

Cương dương đã được báo cáo ở nam giới điều trị bằng chất ức chế PDE5. Bệnh nhân bị cương dương kéo dài 4 giờ hay lâu hơn nên được hướng dẫn để tìm kiếm sự trợ giúp y tế ngay. Nếu cương dương không được điều trị ngay, có thể tổn hại mô dương vật và mất vĩnh viễn khả năng cương.

Tadalafil nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân bị biến dạng giải phẫu của dương vật (chẳng hạn dương vật gấp góc, bệnh xơ thể hang hay bệnh Peyronie) hay ở những bệnh nhân có những bệnh lý

dễ gây ra cương dương vật (như bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm, đa u tủy, bệnh bạch cầu).

#### Sử dụng với chất gây cảm ứng hoặc chất ức chế CYP3A4

Đối với những bệnh nhân đang dùng chất gây cảm ứng mạnh CYP3A4 như rifampicin, việc sử dụng tadalafil không được khuyến cáo.

Đối với những bệnh nhân đang dùng đồng thời chất ức chế mạnh CYP3A4, chẳng hạn như ketoconazol hoặc ritonavir, việc sử dụng tadalafil không được khuyến cáo.

#### Điều trị rối loạn chức năng cương dương

Tính an toàn và hiệu quả khi kết hợp tadalafil với các chất ức chế PDE5 khác hoặc các điều trị rối loạn cương dương khác chưa được nghiên cứu. Bệnh nhân nên được thông báo không dùng tadalafil với các loại thuốc này.

#### Prostacyclin và các chất tương tự

Hiệu quả và tính an toàn của tadalafil phối hợp với prostacyclin hoặc các chất tương tự của nó chưa được nghiên cứu trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng. Do đó, nên thận trọng trong trường hợp dùng phối hợp.

#### Bosentan

Hiệu quả của tadalafil ở những bệnh nhân đã sử dụng liệu pháp bosentan chưa được chứng minh cụ thể.

#### Tá dược

Thuốc này chứa lactose. Bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu enzym Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Thuốc có chứa tartrazin lake và sunset yellow lake, có thể gây phản ứng dị ứng.

### **Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:**

#### Thời kỳ có thai

Dữ liệu về việc sử dụng tadalafil ở phụ nữ mang thai còn hạn chế. Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra tác động có hại trực tiếp hoặc gián tiếp đến sự mang thai, sự phát triển của phôi thai/thai nhi, quá trình sinh nở hoặc sau sinh. Như một biện pháp phòng ngừa, tốt nhất là tránh sử dụng tadalafil trong khi mang thai.

#### Thời kỳ cho con bú

Dữ liệu về dược lực học và độc tính có sẵn ở động vật cho thấy tadalafil bài tiết vào sữa. Nguy cơ đối với trẻ đang bú mẹ là không thể loại trừ. Không nên sử dụng tadalafil trong thời gian cho con bú.

#### Khả năng sinh sản

Ảnh hưởng đã biết là sự suy giảm khả năng sinh sản ở chó. Hai nghiên cứu lâm sàng tiếp theo cho thấy rằng tác dụng này khó xảy ra ở người, mặc dù sự giảm nồng độ tinh trùng đã được nhìn thấy ở một số nam giới.

### **Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:**

Tadalafil ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Mặc dù tần suất báo cáo về chóng mặt ở nhóm dùng giả dược và tadalafil trong các thử nghiệm lâm sàng là tương tự nhau, bệnh nhân nên có nhận thức về phản ứng của tadalafil đối với họ, trước khi lái xe hoặc sử dụng máy móc.

### **Tương tác, tương kỵ của thuốc:**

#### **Tương tác của thuốc với các thuốc khác và các loại tương tác khác:**

Các nghiên cứu tương tác được thực hiện với 10 mg và/hoặc 20 mg tadalafil, như được chỉ ra dưới đây. Đối với những nghiên cứu tương tác trong đó chỉ sử dụng liều tadalafil 10 mg, các tương tác liên quan đến lâm sàng ở liều cao hơn không thể liệt kê hoàn toàn.

#### **Tác dụng của các chất nền khác trên tadalafil**

##### Các chất ức chế cytochrom P450

##### Thuốc kháng nấm nhóm azol (ví dụ ketoconazol)

Tadalafil được chuyển hoá chủ yếu bởi CYP3A4. Một chất ức chế chọn lọc CYP3A4 như ketoconazol (200 mg mỗi ngày) làm tăng mức tiếp xúc liều đơn tadalafil (10 mg) (AUC) gấp đôi và Cmax 15% khi so sánh với giá trị AUC và Cmax của tadalafil (10 mg) khi sử dụng đơn độc. Ketoconazol (400 mg mỗi ngày) làm tăng mức tiếp xúc liều đơn tadalafil (20 mg) (AUC) gấp 4 lần và Cmax 22%.

##### Chất ức chế protease (ví dụ ritonavir)

Ritonavir, một chất ức chế protease (200 mg dùng 2 lần/ngày), là chất ức chế CYP3A4, CYP2C9,

CYP2C19 và CYP2D6, làm tăng mức tiếp xúc liều đơn tadalafil (20 mg) (AUC) gấp 2 lần mà không có thay đổi về Cmax. Ritonavir (500 mg hoặc 600 mg dùng 2 lần/ngày) làm tăng mức tiếp xúc liều đơn tadalafil (10 mg) (AUC) 32% và giảm Cmax 30%.

Mặc dù các tương tác chuyên biệt chưa được nghiên cứu, một vài chất ức chế protease, như saquinavir và những chất ức chế CYP3A4 khác, như erythromycin, clarithromycin, itraconazol và nước ép bưởi khi sử dụng đồng thời với tadalafil cần phải thận trọng vì chúng có thể làm tăng nồng độ của tadalafil trong huyết tương. Như vậy, tỷ lệ các tác dụng không mong muốn cũng có thể tăng.

#### *Các chất vận chuyển*

Vai trò của các chất vận chuyển (ví dụ như p - glycoprotein) với tadalafil chưa được biết. Do đó có một tiềm ẩn tương tác thuốc bởi sự ức chế của các chất vận chuyển.

#### Các chất gây cảm ứng cytochrom P450

##### *Các kháng sinh (ví dụ rifampicin)*

Một chất gây cảm ứng CYP3A4 như rifampicin (600 mg mỗi ngày) làm giảm tadalafil AUC tới 88% và Cmax 46% so với giá trị AUC và Cmax của tadalafil (10 mg) sử dụng đơn độc. Việc giảm này có thể được dự đoán làm giảm hiệu quả của tadalafil, mức độ giảm hiệu quả thì không rõ.

Các chất gây cảm ứng khác của CYP3A4 như phenobarbital, phenytoin và carbamazepin cũng có thể làm giảm nồng độ của tadalafil trong huyết tương.

##### *Chất đối kháng thụ thể endothelin-1 (ví dụ bosentan)*

Bosentan (125 mg 2 lần/ngày), một chất nền của CYP2C9 và CYP3A4 và một chất cảm ứng vừa phải của CYP3A4, CYP2C9 và có thể cả CYP2C19, tadalafil (40 mg 1 lần/ngày) làm giảm tiếp xúc toàn thân của tadalafil 42% và giảm Cmax 27% theo sau sự kết hợp dùng đa liều.

Hiệu quả của tadalafil ở những bệnh nhân đã sử dụng liệu pháp bosentan chưa được chứng minh cụ thể. Tadalafil không ảnh hưởng đến mức tiếp xúc (AUC và Cmax) của bosentan hoặc các chất chuyển hóa của nó. Tính an toàn và hiệu quả của sự kết hợp tadalafil và các chất đối kháng thụ thể endothelin-1 khác chưa được nghiên cứu.

#### **Tác dụng của tadalafil đối với các thuốc khác**

##### *Các nitrat*

Trong các nghiên cứu lâm sàng, tadalafil (5 mg, 10 mg và 20 mg) cho thấy làm tăng tác dụng hạ áp của các nitrat. Do đó, chống chỉ định sử dụng tadalafil cho bệnh nhân đang dùng bất cứ dạng thuốc nào của nitrat hữu cơ. Dựa trên các kết quả của nghiên cứu lâm sàng, trong đó 150 đối tượng được chỉ định dùng liều hằng ngày tadalafil 20 mg trong 7 ngày và 0,4 mg nitroglycerin đặt dưới lưỡi tại các thời điểm khác nhau, sự tương tác thuốc kéo dài trên 24 giờ và không thấy sự tương tác nữa cách 48 giờ sau khi uống tadalafil liều cuối cùng. Vì vậy, ở bệnh nhân được kê đơn bất kỳ liều tadalafil (2,5 mg – 20 mg), khi dùng nitrat được cho là giải pháp cần thiết trong tình huống đe dọa mạng sống, phải ít nhất là 48 giờ sau liều sử dụng tadalafil cuối cùng. Trong những trường hợp như vậy, các nitrat chỉ được sử dụng với sự giám sát chặt chẽ bằng các thiết bị thích hợp để theo dõi về huyết động học.

##### *Các thuốc chống tăng huyết áp (bao gồm các thuốc chẹn kênh calci)*

Việc sử dụng đồng thời doxazosin (4 và 8 mg mỗi ngày) và tadalafil (liều đơn 5 mg và 20 mg mỗi ngày) làm tăng tác dụng hạ huyết áp của chất chẹn alpha này một cách đáng kể. Tác động này kéo dài ít nhất 12 giờ và có thể có triệu chứng, bao gồm cả ngất. Do đó, sự kết hợp này không được khuyến cáo.

Trong các nghiên cứu tương tác thuốc được thực hiện trên một số giới hạn những người tình nguyện khỏe mạnh, những tác động này chưa được báo cáo với alfuzosin hoặc tamsulosin. Tuy nhiên, nên thận trọng khi sử dụng tadalafil cho những bệnh nhân đang dùng bất cứ thuốc chẹn alpha nào, đáng chú ý ở người cao tuổi. Điều trị nên được bắt đầu với liều thấp nhất và điều chỉnh tăng dần.

Trong các nghiên cứu dược lý lâm sàng, tiềm năng của tadalafil (10 và 20 mg) làm tăng tác dụng hạ huyết áp của các sản phẩm thuốc chống tăng huyết áp đã được kiểm tra. Các nhóm chính của các sản phẩm thuốc chống tăng huyết áp đã được nghiên cứu (có thể là đơn trị liệu hoặc là một phần của liệu pháp kết hợp), bao gồm thuốc chẹn kênh calci (amlodipin), thuốc ức chế men chuyển angiotensin (enalapril), thuốc ức chế thụ thể beta-adrenergic (metoprolol), lợi tiểu thiazid (bentofluazid) và thuốc ức chế thụ thể angiotensin II (nhiều loại và liều khác nhau, đơn hoặc kết hợp với thiazid, thuốc chẹn kênh calci, thuốc chẹn beta và/hoặc thuốc chẹn alpha). Tadalafil (10 mg trừ các nghiên cứu với thuốc ức chế thụ thể angiotensin II và amlodipin sử dụng liều 20 mg) không có tương tác có ý nghĩa lâm sàng với bất kỳ nhóm nào trong số này. Trong một nghiên cứu dược lý lâm sàng khác, tadalafil (20 mg) đã được

nghiên cứu kết hợp với tối đa 4 nhóm thuốc chống tăng huyết áp. Ở những đối tượng dùng nhiều loại thuốc chống tăng huyết áp, sự dao động về huyết áp thoáng qua xuất hiện có liên quan đến mức độ kiểm soát huyết áp. Về mặt này, những đối tượng nghiên cứu có mức huyết áp kiểm soát tốt, mức giảm huyết áp tối thiểu và tương tự như ở người khỏe mạnh. Ở những đối tượng nghiên cứu mà huyết áp không được kiểm soát tốt, mức giảm lớn hơn mặc dù mức giảm này không liên quan đến các triệu chứng hạ huyết áp ở phần lớn các đối tượng. Ở những bệnh nhân đang dùng đồng thời các thuốc chống tăng huyết áp, tadalafil 20 mg có thể gây hạ huyết áp (ngoại trừ thuốc chẹn alpha (ví dụ doxazosin), nói chung, ít và không có khả năng liên quan đến lâm sàng. Phân tích dữ liệu nghiên cứu lâm sàng ở pha 3 cho thấy không có sự khác biệt về các tác dụng phụ ở bệnh nhân dùng tadalafil có hoặc không có thuốc hạ huyết áp. Tuy nhiên, nên đưa ra lời khuyên lâm sàng thích hợp cho bệnh nhân về việc giảm huyết áp khi họ được điều trị bằng các sản phẩm thuốc chống tăng huyết áp.

#### *Riociguat*

Các nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy tác dụng hạ huyết áp toàn thân tăng thêm khi các chất ức chế PDE5 được kết hợp với riociguat. Trong các nghiên cứu lâm sàng, riociguat đã cho thấy làm tăng thêm tác dụng hạ huyết áp của thuốc ức chế PDE5. Không có bằng chứng hiệu quả lâm sàng hữu ích của sự kết hợp trong đối tượng được nghiên cứu. Chống chỉ định sử dụng đồng thời riociguat với các chất ức chế PDE5, bao gồm cả tadalafil.

#### *Chất ức chế 5-alpha reductase*

Trong một nghiên cứu lâm sàng so sánh việc dùng đồng thời tadalafil 5 mg với finasterid 5 mg so với giả dược cộng với finasterid 5 mg trong việc làm giảm các triệu chứng BPH, không có phản ứng bất lợi mới nào được xác định. Tuy nhiên, một nghiên cứu tương tác thuốc chính thức đánh giá tác dụng của tadalafil và chất ức chế 5-alpha reductase (5-ARI) chưa được thực hiện, cần thận trọng khi dùng kết hợp tadalafil với các chất ức chế 5-ARI.

#### *Chất nền CYP1A2 (ví dụ theophyllin):*

Khi tadalafil 10 mg được dùng với theophyllin (chất ức chế phosphodiesterase không chọn lọc) trong một nghiên cứu dược lý lâm sàng, không có tương tác dược động học. Ảnh hưởng dược động học duy nhất là nhịp tim tăng nhẹ (3,5 bpm). Mặc dù tác dụng này là nhỏ và không có ý nghĩa lâm sàng trong nghiên cứu này, nhưng cần được xem xét khi sử dụng kết hợp các thuốc này.

#### *Ethinylestradiol và terbutalin:*

Tadalafil đã được chứng minh làm tăng sinh khả dụng đường uống của ethinylestradiol. Ở trạng thái ổn định, tadalafil (với liều 40 mg mỗi ngày một lần) làm tăng mức tiếp xúc của ethinylestradiol (AUC) lên 26% và Cmax 70% so với các biện pháp tránh thai dùng với giả dược. Không có bằng chứng về tác dụng có ý nghĩa thống kê của tadalafil đối với levonorgestrel, cho thấy rằng tác dụng đối với ethinylestradiol là do sự ức chế quá trình sunfat hóa đường ruột của tadalafil. Tuy nhiên, sự liên quan lâm sàng của phát hiện này vẫn chưa chắc chắn.

Sự gia tăng tương tự AUC và Cmax đã thấy với ethinylestradiol có thể được quan sát thấy khi dùng terbutalin đường uống, có thể là do ức chế quá trình sunfat hóa đường ruột bởi tadalafil. Tuy nhiên, ý nghĩa lâm sàng của phát hiện này vẫn chưa chắc chắn.

#### *Rượu:*

Nồng độ rượu (nồng độ tối đa trong máu 0,08%) không bị ảnh hưởng bởi việc dùng chung với tadalafil (10 mg hoặc 20 mg). Ngoài ra, không có sự thay đổi nồng độ tadalafil được thấy 3 giờ sau khi dùng đồng thời với rượu. Rượu đã được dùng theo cách để tối đa hóa tỷ lệ hấp thu rượu (qua đêm nhanh không ăn cho đến 2 giờ sau khi uống rượu). Tadalafil (20 mg) không làm tăng thêm sự giảm huyết áp trung bình do rượu (0,7 g/kg hoặc xấp xỉ 180 ml rượu 40% ở nam giới nặng 80 kg) nhưng ở một số đối tượng, chóng mặt tư thế và hạ huyết áp thể đứng đã được ghi nhận. Khi tadalafil được dùng với liều thấp hơn (0,6 g/kg) cùng với rượu, hạ huyết áp không được báo cáo và chóng mặt xảy ra với tần số tương tự như khi sử dụng rượu đơn độc. Ảnh hưởng của rượu trên chức năng nhận thức không tăng khi sử dụng đồng thời với tadalafil (10 mg).

#### *Các thuốc chuyển hóa bởi Cytochrome P450*

Tadalafil không gây ra sự ức chế đáng kể về mặt lâm sàng hoặc sự cảm ứng của độ thanh thải của các thuốc chuyển hóa bởi các đồng dạng CYP450. Các nghiên cứu đã khẳng định rằng tadalafil không ức

chế hoặc cảm ứng CYP450, bao gồm CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 và CYP2C19.

*Chất nền CYP2C9 (ví dụ R-warfarin):*

Tadalafil (10 mg và 20 mg) không có tác dụng đáng kể về mặt lâm sàng trên mức tiếp xúc (AUC) của S-warfarin hoặc R-warfarin (chất nền CYP2C9), cũng như tadalafil không làm thay đổi thời gian prothrombin do tác dụng bởi warfarin.

*Acid acetyl salicylic (aspirin):*

Tadalafil (10 mg và 20 mg) không có khả năng làm tăng thời gian chảy máu bởi acid acetyl salicylic.

*Chất nền P-glycoprotein (ví dụ digoxin):*

Tadalafil (40 mg 1 lần/ngày) không có tác dụng đáng kể về mặt lâm sàng đối với dược động học của digoxin.

*Các thuốc điều trị đái tháo đường:*

Các nghiên cứu cụ thể về tương tác với các thuốc điều trị bệnh đái tháo đường chưa được tiến hành.

**Tương kỵ của thuốc:**

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

**Tác dụng không mong muốn**

**Tadalafil đối với rối loạn chức năng cương dương**

Tóm tắt sơ lược về tính an toàn

Các tác dụng không mong muốn thường được báo cáo ở bệnh nhân đang dùng tadalafil để điều trị rối loạn cương dương là đau đầu, khó tiêu, đau lưng và đau cơ, trong đó tỷ lệ mắc tăng lên khi tăng liều tadalafil. Các phản ứng phụ được báo cáo là thoáng qua và thường nhẹ hoặc trung bình. Phần lớn các cơn đau đầu được báo cáo với liều dùng tadalafil 1 lần/ngày xảy ra trong vòng 10 đến 30 ngày đầu tiên bắt đầu điều trị.

Bảng tóm tắt về tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn liệt kê trong bảng dưới đây được ghi nhận từ các báo cáo tự phát và trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng giả dược (bao gồm tổng cộng 8022 bệnh nhân trên tadalafil và 4422 bệnh nhân dùng giả dược) để điều trị theo yêu cầu liều 1 lần/ngày với rối loạn chức năng cương dương.

Qui ước về tần suất: Rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ), thường gặp ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ ), ít gặp ( $\geq 1/1000$  đến  $< 1/100$ ), hiếm gặp ( $\geq 1/10.000$  đến  $< 1/1.000$ ) và rất hiếm gặp ( $< 1/10.000$ ) và chưa rõ tần suất (không thể ước tính từ các dữ liệu có sẵn).

Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp
<i>Rối loạn hệ thống miễn dịch</i>			
		Phản ứng quá mẫn	Phù mạch <sup>2</sup>
<i>Rối loạn hệ thần kinh</i>			
	Đau đầu	Chóng mặt	Đột quy <sup>1</sup> (bao gồm các biến cố xuất huyết), ngất, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua <sup>1</sup> , đau nửa đầu <sup>2</sup> , co giật <sup>2</sup> , mất trí nhớ thoáng qua
<i>Rối loạn mắt</i>			
		Nhìn mờ, Những cảm giác được mô tả như đau mắt	Kiểm khuyết thị giác, sung mí mắt, sung huyết kết mạc, bệnh thần kinh thị giác do thiếu máu cục bộ vùng trước không do nguyên nhân động mạch (NAION) <sup>2</sup> , tắc mạch võng mạc <sup>2</sup>

<i>Rối loạn tai và mê đạo</i>			
		Ù tai	Mất thính lực đột ngột
<i>Rối loạn tim<sup>1</sup></i>			
		Nhịp tim nhanh, đánh trống ngực	Nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực không ổn định <sup>2</sup> , loạn nhịp thất <sup>2</sup>
<i>Rối loạn mạch máu</i>			
	Đỏ mặt	Hạ huyết áp <sup>3</sup> , tăng huyết áp	
<i>Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất</i>			
	Nghẹt mũi	Khó thở, chảy máu cam	
<i>Rối loạn tiêu hóa</i>			
	Khó tiêu	Đau bụng, nôn mửa, buồn nôn, trào ngược dạ dày thực quản	
<i>Rối loạn da và mô dưới da</i>			
		Phát ban	Mề đay, hội chứng Stevens-Johnson <sup>2</sup> , viêm da tróc vảy <sup>2</sup> , tăng tiết mồ hôi (đổ mồ hôi)
<i>Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương</i>			
	Đau lưng, đau cơ, đau các chi		
<i>Rối loạn thận và tiết niệu</i>			
		Tiểu ra máu	
<i>Rối loạn hệ thống sinh sản và bài tiết sữa</i>			
		Cương dương kéo dài	Chứng cương dương vật, xuất huyết dương vật, xuất tinh ra máu
<i>Rối loạn toàn thể và tình trạng tại chỗ dùng thuốc</i>			
		Đau ngực <sup>1</sup> , phù ngoại biên, mệt mỏi	Phù mắt <sup>2</sup> , ngừng tim đột ngột <sup>1,2</sup>

(1) Hầu hết các bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ tim mạch từ trước

(2) Giám sát sau khi đưa ra thị trường đã báo cáo phản ứng bất lợi không quan sát thấy trong các nghiên cứu lâm sàng đối chứng giả dược .

(3) Báo cáo thường xuyên hơn khi tadalafil được cho những bệnh nhân đang dùng các thuốc chống tăng huyết áp.

Mô tả các tác dụng không mong muốn được lựa chọn

Tỷ lệ bất thường ECG cao hơn một chút, chủ yếu là nhịp chậm xoang, đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng tadalafil 1 lần/ngày so với giả dược. Hầu hết các bất thường ECG này không liên quan đến các phản ứng bất lợi.

Các đối tượng đặc biệt khác

Dữ liệu ở những bệnh nhân trên 65 tuổi nhận tadalafil trong các nghiên cứu lâm sàng, để điều trị rối loạn cương dương còn hạn chế. Trong các nghiên cứu lâm sàng với tadalafil được thực hiện theo yêu cầu điều trị rối loạn cương dương, tiêu chảy được báo cáo thường xuyên hơn ở những bệnh nhân trên 65 tuổi.

***Tadalafil đối với tăng huyết áp động mạch phổi***

Tóm tắt sơ lược về tính an toàn

Các tác dụng không mong muốn thường được báo cáo nhất, đang xảy ra  $\geq 10\%$  bệnh nhân điều trị tadalafil 40 mg, là đau đầu, buồn nôn, đau lưng, khó tiểu, đỏ mặt, đau cơ, viêm mũi họng và đau các chi. Các phản ứng bất lợi được báo cáo là thoáng qua, và nói chung là nhẹ hoặc trung bình. Dữ liệu phản ứng bất lợi thì hạn chế ở những bệnh nhân trên 75 tuổi.

Trong nghiên cứu đối chứng giả được then chốt của tadalafil trong điều trị PAH, tổng cộng có 323 bệnh nhân được điều trị bằng tadalafil với liều từ 2,5 mg đến 40 mg 1 lần/ngày và 82 bệnh nhân được điều trị bằng giả dược. Thời gian điều trị là 16 tuần. Tần suất tổng thể của việc ngừng thuốc do tác dụng phụ là thấp (tadalafil 11%, giả dược 16%). Ba trăm năm mươi bảy (357) bệnh nhân đã hoàn thành nghiên cứu then chốt bước vào một nghiên cứu mở rộng dài hạn. Liều nghiên cứu là 20 mg và 40 mg 1 lần/ngày.

**Bảng tóm tắt về tác dụng không mong muốn**

Các tác dụng không mong muốn liệt kê trong bảng dưới đây được báo cáo trong quá trình nghiên cứu lâm sàng đối chứng giả dược ở bệnh nhân mắc PAH được điều trị bằng tadalafil. Cũng bao gồm trong bảng là một số tác dụng không mong muốn đã được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng và/hoặc sau khi đưa ra thị trường với tadalafil trong điều trị rối loạn cương dương nam. Những biến cố này đã được ấn định một tần suất "chưa rõ tần suất", vì tần số ở bệnh nhân PAH không thể ước tính được từ dữ liệu có sẵn hoặc được ấn định tần suất dựa trên dữ liệu nghiên cứu lâm sàng từ nghiên cứu đối chứng giả dược then chốt.

Qui ước về tần suất: Rất thường gặp ( $\geq 1/10$ ), thường gặp ( $\geq 1/100$  đến  $< 1/10$ ), ít gặp ( $\geq 1/1000$  đến  $< 1/100$ ), hiếm gặp ( $\geq 1/10.000$  đến  $< 1/1.000$ ) và rất hiếm gặp ( $< 1/10.000$ ) và chưa rõ tần suất (không thể ước tính từ các dữ liệu có sẵn).

<b>Rất thường gặp</b>	<b>Thường gặp</b>	<b>Ít gặp</b>	<b>Hiếm gặp</b>	<b>Chưa rõ tần suất<sup>1</sup></b>
<i>Rối loạn hệ thống miễn dịch</i>				
	Phản ứng quá mẫn <sup>5</sup>			Phù mạch
<i>Rối loạn hệ thần kinh</i>				
Đau đầu	Ngất, đau nửa đầu <sup>5</sup>	Co giật <sup>5</sup> , mất trí nhớ thoáng qua <sup>5</sup>		
<i>Rối loạn mắt</i>				
	Nhìn mờ			Bệnh thần kinh thị giác do thiếu máu cục bộ vùng trước không do nguyên nhân động mạch (NAION), tắc mạch võng mạc, khiếm khuyết thị giác
<i>Rối loạn tai và mê đạo</i>				
		Ù tai		Mất thính lực đột ngột
<i>Rối loạn tim</i>				
	Đánh trống ngực <sup>2, 5</sup>	Ngừng tim đột ngột <sup>2, 5</sup> , nhịp tim nhanh <sup>2, 5</sup>		Đau thắt ngực không ổn định, loạn nhịp thất, nhồi máu cơ tim <sup>2</sup>
<i>Rối loạn mạch máu</i>				
Đỏ mặt	Hạ huyết áp	Tăng huyết áp		
<i>Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất</i>				
Viêm mũi họng (bao gồm nghẹt mũi, nghẹt xoang và viêm mũi)	Chảy máu cam			

<i>Rối loạn tiêu hóa</i>				
Buồn nôn, khó tiêu (bao gồm đau bụng/khó chịu <sup>3</sup> )	Nôn, trào ngược dạ dày thực quản			
<i>Rối loạn da và mô dưới da</i>				
	Phát ban	Mề đay <sup>5</sup> , Tăng tiết mồ hôi (đổ mồ hôi) <sup>5</sup>		Hội chứng Stevens-Johnson, viêm da tróc vảy
<i>Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương</i>				
Đau cơ, đau lưng, đau các chi (bao gồm cả khó chịu chân tay)				
<i>Rối loạn thận và tiết niệu</i>				
		Tiểu ra máu		
<i>Rối loạn hệ thống sinh sản và bài tiết sữa</i>				
	Tăng chảy máu tử cung	Chứng cương dương vật <sup>5</sup> , xuất huyết dương vật, xuất tinh ra máu		Cương dương kéo dài
<i>Rối loạn toàn thể và tình trạng tại chỗ dùng thuốc</i>				
	Phù mắt, đau ngực <sup>2</sup>			

**Mô tả các tác dụng không mong muốn được lựa chọn**

- (1) Các biến cố không được báo cáo trong các nghiên cứu đăng ký và không thể ước tính được từ dữ liệu có sẵn. Các tác dụng không mong muốn đã được bao gồm trong bảng là kết quả của việc sau khi đưa ra thị trường hoặc dữ liệu nghiên cứu lâm sàng từ việc sử dụng tadalafil trong điều trị rối loạn cương dương.
- (2) Hầu hết các bệnh nhân trong đó những biến cố này đã được báo cáo đều có các yếu tố nguy cơ tim mạch từ trước.
- (3) Các thuật ngữ MedDRA thực tế bao gồm khó chịu ở bụng, đau bụng, đau bụng dưới, đau bụng trên và khó chịu ở dạ dày.
- (4) Thuật ngữ không dùng MedDRA trên lâm sàng bao gồm các báo cáo về tình trạng chảy máu kinh nguyệt bất thường/quá nhiều như rong kinh, băng huyết, đa kinh kéo dài hoặc xuất huyết âm đạo.
- (5) Các phản ứng bất lợi đã được bao gồm trong bảng là kết quả của việc sau khi đưa ra thị trường hoặc dữ liệu nghiên cứu lâm sàng sử dụng tadalafil trong điều trị rối loạn cương dương, và ngoài ra, các ước tính tần suất chỉ dựa trên 1 hoặc 2 bệnh nhân gặp phải phản ứng bất lợi trong nghiên cứu đối chứng giả được then chốt của tadalafil.
- (6) Nhức đầu là phản ứng bất lợi thường được báo cáo nhất. Nhức đầu có thể xảy ra khi bắt đầu liệu pháp và giảm dần theo thời gian ngay cả khi tiếp tục điều trị.

**Quá liều và cách xử trí:**

*Quá liều:*

Những liều đơn lên đến 500 mg đã được cho các đối tượng khỏe mạnh, và đa liều hàng ngày lên đến 100 mg đã được dùng cho bệnh nhân rối loạn cương dương. Phản ứng bất lợi tương tự như đã thấy ở liều thấp hơn.

*Xử trí:*

Trong trường hợp quá liều, các biện pháp hỗ trợ thông thường nên được áp dụng như yêu cầu. Chạy thận nhân tạo đóng góp không đáng kể để loại bỏ tadalafil.

**Đặc tính dược lực học:**

Nhóm dược lý: Hệ sinh dục tiết niệu - Thuốc dùng trong rối loạn cương dương.

Mã ATC: G04BE08

### Cơ chế hoạt động

Tadalafil là chất ức chế chọn lọc, có hồi phục mạnh của phosphodiesterase tuýp 5 (PDE5), enzym chuyên biệt chịu trách nhiệm cho sự thoái hóa của guanosin monophosphat vòng (cGMP).

### Rối loạn cương dương

Khi kích thích tình dục gây ra sự phóng thích nitric oxid tại chỗ, sự ức chế PDE5 do tác động của tadalafil làm tăng nồng độ cGMP trong thể hang. Điều này đưa tới giãn cơ trơn và làm tăng dòng máu vào trong mô dương vật, từ đó gây cương dương vật. Tadalafil không có tác dụng trong điều trị rối loạn cương dương trong trường hợp không có kích thích tình dục.

### Tăng huyết áp động mạch phổi

Tăng huyết áp động mạch phổi có liên quan đến việc phóng thích nitric oxid bị suy yếu bởi nội mạc mạch máu và do đó làm giảm nồng độ cGMP trong cơ trơn mạch máu phổi. PDE5 là phosphodiesterase chiếm ưu thế trong mạch máu phổi. Ức chế PDE5 bằng tadalafil làm tăng nồng độ cGMP dẫn đến giãn tế bào cơ trơn mạch máu phổi và giãn mạch của mạng mạch máu phổi.

### Tác dụng dược lý học

Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy tadalafil ức chế chọn lọc PDE5. PDE5 là một men được tìm thấy trong cơ trơn thể hang, cơ trơn mạch máu và tạng, cơ xương, tiểu cầu, thận, phổi và tiểu não. Tác động của tadalafil trên PDE5 mạnh hơn trên các phosphodiesterases khác. Tadalafil có tác động trên PDE5 mạnh gấp > 10.000 lần hơn PDE1, PDE2 và PDE4, là những men tìm thấy trong tim, não, mạch máu, gan và những cơ quan khác. Tác động của tadalafil trên PDE5 mạnh gấp > 10.000 lần hơn trên PDE3, là men tìm thấy trong tim và mạch máu. Tính chọn lọc hơn đối với PDE5 so với PDE3 quan trọng vì PDE3 là một men liên quan tới sự co bóp cơ tim. Ngoài ra, tadalafil có tác động trên PDE5 mạnh hơn khoảng 700 lần so với PDE6, là một men tìm thấy trên võng mạc và có vai trò tái nạp hình ảnh. Tadalafil có tác động mạnh hơn trên PDE5 gấp > 10.000 lần so với các men từ PDE7 đến PDE10.

### Bệnh nhi

Một nghiên cứu duy nhất đã được thực hiện ở bệnh nhân nhi mắc chứng loạn dưỡng cơ Duchenne (DMD) cho thấy không có bằng chứng về hiệu quả. Nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, đối chứng giả dược, song song của tadalafil được thực hiện ở 331 bé trai từ 7-14 tuổi với DMD được điều trị bằng corticosteroid đồng thời. Nghiên cứu bao gồm thời gian mù đôi 48 tuần trong đó bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên với tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg hoặc giả dược hàng ngày. Tadalafil không cho thấy hiệu quả trong việc làm chậm sự suy giảm trong đi lại khi được đo bằng chính điểm cuối khoảng cách đi bộ trong 6 phút (6MWD): Bình phương tối thiểu (LS) có nghĩa là thay đổi trong 6MWD sau 48 tuần là -51,0 mét trong nhóm giả dược, so với với -64,7 mét trong nhóm tadalafil 0,3 mg/kg ( $p = 0,707$ ) và -59,1 mét trong nhóm tadalafil 0,6 mg/kg ( $p = 0,538$ ). Ngoài ra, không có bằng chứng về hiệu quả từ bất kỳ phân tích thứ cấp nào được thực hiện trong nghiên cứu này. Các kết quả an toàn tổng thể từ nghiên cứu này nhìn chung phù hợp với hồ sơ an toàn đã biết của tadalafil và với các tác dụng phụ (AE) được dự kiến ở đối tượng DMD ở trẻ em đang dùng dùng corticosteroid.

### **Đặc tính dược động học:**

#### Hấp thu

Tadalafil được hấp thu nhanh chóng sau khi uống và đạt nồng độ trong huyết tương tối đa ( $C_{max}$ ) trung bình quan sát được trong thời gian trung bình 2 giờ sau khi uống. Sinh khả dụng tuyệt đối của tadalafil theo sau liều uống chưa được thiết lập.

Tỷ lệ và mức độ hấp thu của tadalafil không ảnh hưởng bởi thức ăn, do đó nó có thể uống khi chưa ăn hoặc đã ăn. Thời điểm sử dụng thuốc (buổi sáng so với buổi tối sau khi dùng liều đơn 10 mg) không ảnh hưởng đáng kể trên lâm sàng đối với tỷ lệ và mức độ hấp thu thuốc.

#### Phân bố

Thể tích phân bố trung bình của thuốc khoảng 77 lít ở trạng thái ổn định, chứng tỏ tadalafil được phân bố đến các mô. Ở nồng độ điều trị, 94% tadalafil trong huyết tương được gắn kết với protein. Sự gắn kết với protein không bị ảnh hưởng bởi suy giảm chức năng thận.

Dưới 0,0005% liều thuốc sử dụng xuất hiện trong tinh dịch của những người khỏe mạnh.

#### Chuyển hóa

Tadalafil được chuyển hóa chủ yếu bởi chất đồng dạng cytochrome P450 (CYP) 3A4. Chất chuyển hóa lưu thông chủ yếu là methylcatechol glucuronid. Chất chuyển hóa này có tác động kém hơn ít nhất 13.000 lần so với tadalafil về tác động trên PDE5. Vì vậy không thấy có các tác động trên lâm sàng ở

các nồng độ quan sát được của các chất chuyển hóa.

#### *Thời trừ*

Độ thanh thải trung bình khi uống của tadalafil là 3,4 lít/giờ ở trạng thái ổn định và thời gian bán hủy trung bình là 16 giờ trên những người khỏe mạnh.

Tadalafil được bài tiết chủ yếu dưới dạng những chất chuyển hóa không tác dụng, chủ yếu trong phân (khoảng 61% liều dùng) và với mức độ ít hơn trong nước tiểu (khoảng 36% liều).

#### Tuyến tính/Không - Tuyến tính

Được động học của tadalafil trên những người khỏe mạnh là đường biểu diễn liên quan của thời gian và liều lượng. Liều vượt quá trong khoảng từ 2,5 đến 20 mg, mức tiếp xúc tadalafil (AUC) tăng tương ứng theo liều trên những người khỏe mạnh. Từ 20 mg đến 40 mg, mức tăng tiếp xúc ít hơn tỷ lệ được quan sát. Trong thời gian dùng tadalafil 20 mg và 40 mg 1 lần/ngày, nồng độ trong huyết tương ở trạng thái ổn định đạt được trong vòng 5 ngày và mức tiếp xúc là khoảng 1,5 lần sau một liều duy nhất.

#### Đối tượng được động học

Được động học được xác định với sự tiếp cận ở những bệnh nhân với rối loạn cương dương tương tự như được động học ở những đối tượng không bị rối loạn cương dương.

Ở những bệnh nhân bị tăng huyết áp phổi không điều trị với bosentan đồng thời, trung bình tadalafil tiếp xúc ở trạng thái ổn định theo sau liều 40 mg cao hơn 26% so với những người tình nguyện khỏe mạnh. Không có sự khác biệt về lâm sàng trong C<sub>max</sub> so với những người tình nguyện khỏe mạnh. Kết quả cho thấy độ thanh thải tadalafil ở những bệnh nhân bị tăng huyết áp phổi thấp hơn so với những người tình nguyện khỏe mạnh.

#### Đối tượng đặc biệt

##### *Người cao tuổi*

Những người cao tuổi khỏe mạnh (65 tuổi trở lên) có độ thanh thải tadalafil thấp hơn, kết quả là có mức tiếp xúc cao hơn 25% (AUC) so với những người khỏe mạnh tuổi từ 19 đến 45. Ảnh hưởng của tuổi tác là không đáng kể về mặt lâm sàng và không cần điều chỉnh liều.

##### *Suy thận*

Trong các nghiên cứu dược lý lâm sàng sử dụng đơn liều tadalafil (5 mg đến 20 mg), mức tiếp xúc tadalafil (AUC) tăng gần gấp đôi ở người suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinin 51-80 ml/phút), hoặc suy thận vừa (độ thanh thải creatinin 31-50 ml/phút) và ở những bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối lọc máu. Ở những bệnh nhân chạy thận nhân tạo, C<sub>max</sub> cao hơn 41% so với người khỏe mạnh.

Do sự tăng mức tiếp xúc tadalafil (AUC), kinh nghiệm lâm sàng hạn chế và không có khả năng loại bỏ tác động bởi thẩm phân, tadalafil không được khuyến cáo ở bệnh nhân suy thận nặng.

##### *Suy gan*

Mức tiếp xúc tadalafil (AUC) ở người suy gan nhẹ hay vừa (Nhóm A và B của Child-Pugh) được so sánh với mức tiếp xúc ở người khỏe mạnh khi được dùng liều 10 mg. Dữ liệu lâm sàng về tính an toàn của tadalafil còn hạn chế ở bệnh nhân suy gan nặng (Nhóm C của Child-Pugh). Nếu tadalafil được kê đơn, bác sĩ kê đơn nên cẩn thận đánh giá lợi ích/nguy cơ của từng người. Chưa có dữ liệu có sẵn về việc dùng liều tadalafil cao hơn 10 mg cho bệnh nhân suy gan. Chưa có dữ liệu có sẵn về việc dùng liều tadalafil 1 lần/ngày cho bệnh nhân suy gan. Nếu tadalafil được kê 1 lần/ngày, bác sĩ kê đơn nên cẩn thận đánh giá lợi ích/nguy cơ của từng người.

Bệnh nhân bị xơ gan nặng (nhóm C Child-Pugh) chưa được nghiên cứu và do đó không nên dùng tadalafil ở những bệnh nhân này.

##### *Bệnh nhân đái tháo đường*

Phơi nhiễm tadalafil (AUC) ở bệnh nhân đái tháo đường thấp hơn khoảng 19% so với giá trị AUC cho các đối tượng khỏe mạnh sau khi dùng liều 10 mg. Sự khác biệt trong sự tiếp xúc này không cần điều chỉnh liều.

##### *Chủng tộc*

Các nghiên cứu dược động học đã bao gồm các đối tượng và bệnh nhân từ các nhóm dân tộc khác nhau, và không có sự khác biệt trong phơi nhiễm điển hình với tadalafil đã được xác định. Không cần điều chỉnh liều.

##### *Giới tính*

Ở những đối tượng nam và nữ khỏe mạnh sau khi dùng tadalafil đơn và đa liều, không thấy sự khác biệt liên quan đến lâm sàng nào trong phơi nhiễm. Không cần điều chỉnh liều.

**Quy cách đóng gói:**

Ép vỉ nhôm - PVC, vỉ 1 viên, 4 viên, 7 viên, 10 viên. Hộp 1 vỉ.

**Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:**

**Điều kiện bảo quản:** Để ở nhiệt độ dưới 30<sup>0</sup>C, tránh ẩm và ánh sáng.

**Hạn dùng của thuốc:** 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

**Tiêu chuẩn chất lượng:** TCCS.

**Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:**



Công ty CP Dược phẩm Agimexpharm

27 Nguyễn Thái Học, P. Mỹ Bình, TP. Long Xuyên, An Giang, Việt Nam

Cơ sở sản xuất: Chi nhánh Công ty CP Dược phẩm Agimexpharm - Nhà máy sản xuất Dược phẩm Agimexpharm

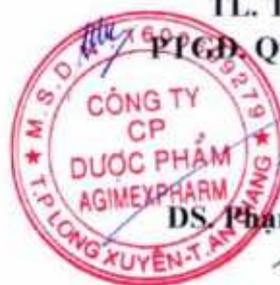
Đường Vũ Trọng Phụng, Khóm Thanh An, P. Mỹ Thới, TP. Long Xuyên, An Giang, Việt Nam

Tel: 0296 3857300 Fax: 0296 3857301

An Giang, ngày 08 tháng 09 năm 2022

TL. Tổng giám đốc

PGD. Quản lý Chất lượng



DS. Phạm Thị Bích Thủy



# TÀI LIỆU THAM KHẢO HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

## Tadalafil Sandoz 10 mg Film-coated Tablets

Summary of Product Characteristics Updated 04-Jun-2019 | Sandoz Limited

### 1. Name of the medicinal product

Tadalafil Sandoz 10 mg Film-coated Tablets.

### 2. Qualitative and quantitative composition

Each film-coated tablet contains 10 mg tadalafil.

#### Excipient(s) with known effect

Each tablet contains 177 mg lactose monohydrate.

For the full list of excipients, see section 6.1.

### 3. Pharmaceutical form

Film-coated tablet.

Ochre to yellow, oval shaped film coated tablet of approximately 11 x 7 mm. On one side debossed with "10". The other side of the tablet is plain.

### 4. Clinical particulars

#### 4.1 Therapeutic indications

Treatment of erectile dysfunction in adult males. In order for tadalafil to be effective, sexual stimulation is required.

#### 4.2 Posology and method of administration

##### Posology

##### *Erectile dysfunction in adult men*

In general, the recommended dose is 10 mg taken prior to anticipated sexual activity and with or without food. In those patients in whom tadalafil 10 mg does not produce an adequate effect, 20 mg might be tried.

It may be taken at least 30 minutes prior to sexual activity.

The maximum dose frequency is once per day.

Tadalafil 10 mg and 20 mg is intended for use prior to anticipated sexual activity and it is not recommended for continuous daily use.

In patients who anticipate a frequent use of tadalafil (i.e., at least twice weekly) a once daily regimen with the lowest doses of tadalafil might be considered suitable, based on patient choice and the physician's judgement.

In these patients the recommended dose is 5 mg taken once a day at approximately the same time of day. The dose may be decreased to 2.5 mg once a day based on individual tolerability.

The appropriateness of continued use of the daily regimen should be reassessed periodically.

##### *Benign prostatic hyperplasia in adult men*

The recommended dose is 5 mg, taken at approximately the same time every day with or without food. For adult men being treated for both benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction the recommended dose is also 5 mg taken at approximately the same time every day. Patients who are unable to tolerate tadalafil 5 mg for the treatment of benign prostatic hyperplasia should consider an alternative therapy as the efficacy of tadalafil 2.5 mg for the treatment of benign prostatic hyperplasia has not been demonstrated.

##### *Pulmonary arterial hypertension*

Treatment should only be initiated and monitored by a physician experienced in the treatment of PAH. The recommended dose is 40 mg (2 x 20 mg) taken once daily with or without food.

##### Special populations

##### *Elderly*

Dose adjustments are not required in elderly patients.

##### *Renal impairment*

• Adult men with erectile dysfunction or benign prostatic hyperplasia: Dose adjustments are not required in patients with mild to moderate renal impairment. For patients with severe renal impairment 10 mg is the maximum recommended



dose for on-demand treatment. Once-a-day dosing of 2.5 or 5 mg tadalafil both for the treatment of erectile dysfunction or benign prostatic hyperplasia is not recommended in patients with severe renal impairment (see sections 4.4 and 5.2).

- Pulmonary arterial hypertension: In patients with mild to moderate renal impairment a starting dose of 20 mg once per day is recommended. The dose may be increased to 40 mg once per day, based on individual efficacy and tolerability. In patients with severe renal impairment the use of tadalafil is not recommended. (see sections 4.4 and 5.2).

#### *Hepatic impairment*

- Adult men with erectile dysfunction or benign prostatic hyperplasia: For the treatment of erectile dysfunction using on-demand tadalafil the recommended dose of tadalafil is 10 mg taken prior to anticipated sexual activity and with or without food. There is limited clinical data on the safety of tadalafil in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C); if prescribed, a careful individual benefit/risk evaluation should be undertaken by the prescribing physician. There are no available data about the administration of doses higher than 10 mg of tadalafil to patients with hepatic impairment. Once-a-day dosing of tadalafil both for the treatment of erectile dysfunction and benign prostatic hyperplasia has not been evaluated in patients with hepatic impairment; therefore, if prescribed, a careful individual benefit/risk evaluation should be undertaken by the prescribing physician. (see sections 4.4 and 5.2).

- Pulmonary arterial hypertension: Due to limited clinical experience in patients with mild to moderate hepatic cirrhosis (Child-Pugh Class A and B), following single doses of 10 mg, a starting dose of 20 mg once per day may be considered. If tadalafil is prescribed, a careful individual benefit/risk evaluation should be undertaken by the prescribing physician. Patients with severe hepatic cirrhosis (Child-Pugh Class C) have not been studied and therefore dosing of tadalafil is not recommended. (see sections 4.4 and 5.2).

#### *Diabetes*

Adult men with erectile dysfunction or benign prostatic hyperplasia: Dose adjustments are not required in diabetic patients.

#### *Paediatric population*

There is no relevant use of tadalafil in the paediatric population with regard to the treatment of erectile dysfunction.

The safety and efficacy of tadalafil in individuals below 18 years of age has not yet been established. Currently available data are described in section 5.1.

#### Method of administration

Oral use.

### **4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

In clinical studies, tadalafil was shown to augment the hypotensive effects of nitrates. This is thought to result from the combined effects of nitrates and tadalafil on the nitric oxide/cGMP pathway. Therefore, administration of tadalafil to patients who are using any form of organic nitrate is contraindicated (see section 4.5).

Tadalafil, must not be used in men with cardiac disease for whom sexual activity is inadvisable. Physicians should consider the potential cardiac risk of sexual activity in patients with pre-existing cardiovascular disease.

The following groups of patients with cardiovascular disease were not included in clinical studies and the use of tadalafil is therefore contraindicated:

- patients with myocardial infarction within the last 90 days,
- patients with unstable angina or angina occurring during sexual intercourse,
- patients with New York Heart Association Class 2 or greater heart failure in the last 6 months,
- patients with uncontrolled arrhythmias, hypotension (< 90/50 mm Hg), or uncontrolled hypertension,
- patients with a stroke within the last 6 months.

Tadalafil is contraindicated in patients who have loss of vision in one eye because of non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION), regardless of whether this episode was in connection or not with previous PDE5 inhibitor exposure (see section 4.4).

The co-administration of PDE5 inhibitors, including tadalafil, with guanylate cyclase stimulators, such as riociguat, is contraindicated as it may potentially lead to symptomatic hypotension (see section 4.5).

### **4.4 Special warnings and precautions for use**

Before treatment of adult men with erectile dysfunction or benign prostatic hyperplasia with tadalafil

A medical history and physical examination should be undertaken to diagnose erectile dysfunction or benign prostatic hyperplasia and determine potential underlying causes, before pharmacological treatment is considered.

Prior to initiating any treatment for erectile dysfunction, physicians should consider the cardiovascular status of their patients, since there is a degree of cardiac risk associated with sexual activity. Tadalafil has vasodilator properties, resulting in mild and transient decreases in blood pressure (see section 5.1) and as such potentiates the hypotensive effect of nitrates (see section 4.3).

The evaluation of erectile dysfunction should include a determination of potential underlying causes and the identification of appropriate treatment following an appropriate medical assessment. It is not known if tadalafil is effective in patients who have undergone pelvic surgery or radical non-nerve-sparing prostatectomy.

Prior to initiating treatment with tadalafil for benign prostatic hyperplasia patients should be examined to rule out the presence of carcinoma of the prostate and carefully assessed for cardiovascular conditions (see section 4.3).

#### Cardiovascular

Serious cardiovascular events, including myocardial infarction, sudden cardiac death, unstable angina pectoris, ventricular arrhythmia, stroke, transient ischemic attacks, chest pain, palpitations and tachycardia, have been reported either post marketing and/or in clinical studies using tadalafil for the treatment of erectile dysfunction or benign prostatic hyperplasia. Most of the patients in whom these events have been reported had pre-existing cardiovascular risk factors. However, it is not possible to definitively determine whether these events are related directly to these risk factors, to tadalafil, to sexual activity, or to a combination of these or other factors.

The following groups of patients with cardiovascular disease were not included in PAH clinical studies:

- Patients with clinically significant aortic and mitral valve disease
- Patients with pericardial constriction
- Patients with restrictive or congestive cardiomyopathy
- Patients with significant left ventricular dysfunction
- Patients with life-threatening arrhythmias
- Patients with symptomatic coronary artery disease
- Patients with uncontrolled hypertension.

Since there are no clinical data on the safety of tadalafil in these patients, the use of tadalafil is not recommended.

Pulmonary vasodilators may significantly worsen the cardiovascular status of patients with pulmonary veno-occlusive disease (PVOD). Since there are no clinical data on administration of tadalafil to patients with veno-occlusive disease, administration of tadalafil to such patients is not recommended. Should signs of pulmonary oedema occur when tadalafil is administered, the possibility of associated PVOD should be considered.

Tadalafil has systemic vasodilatory properties that may result in transient decreases in blood pressure. Physicians should carefully consider whether their patients with certain underlying conditions, such as severe left ventricular outflow obstruction, fluid depletion, autonomic hypotension or patients with resting hypotension, could be adversely affected by such vasodilatory effects.

In patients receiving concomitant antihypertensive medicinal products, tadalafil may induce a blood pressure decrease. When initiating daily treatment with tadalafil, appropriate clinical considerations should be given to a possible dose adjustment of the antihypertensive therapy.

In patients who are taking alpha1 blockers concomitant administration of tadalafil may lead to symptomatic hypotension in some patients (see section 4.5). Therefore, the combination of tadalafil and doxazosin is not recommended.

#### Vision

Visual defects and cases of NAION have been reported in connection with the intake of tadalafil and other PDE5 inhibitors. Analyses of observational data suggest an increased risk of acute NAION in men with erectile dysfunction following exposure to tadalafil or other PDE5 inhibitors. As this may be relevant for all patients exposed to tadalafil, the patient should be advised that in case of sudden visual defect, he should stop taking tadalafil and consult a physician immediately (see section 4.3). Patients with known hereditary degenerative retinal disorders, including retinitis pigmentosa, were not included in the clinical studies for pulmonary arterial hypertension, and use in these patients is not recommended.

#### Decreased or sudden hearing loss

Cases of sudden hearing loss have been reported after use of tadalafil. Although other risk factors were present in some cases (such as age, diabetes, hypertension, previous hearing loss history and associated connective tissue diseases), patients should be advised to seek prompt medical attention in the event of sudden decrease or loss of hearing.

#### Renal and hepatic impairment

Due to increased tadalafil exposure (AUC), limited clinical experience and the lack of ability to influence clearance by dialysis, once-a-day dosing of tadalafil is not recommended in patients with severe renal impairment.

There is limited clinical data on the safety of single-dose administration of tadalafil in patients with severe hepatic insufficiency (Child-Pugh Class C). If tadalafil is prescribed for on demand use, a careful individual benefit/risk evaluation should be undertaken by the prescribing physician. Once-a-day administration has not been studied in patients with severe hepatic cirrhosis (Child-Pugh Class C) and, therefore, daily dosing of tadalafil is not recommended.

#### Priapism and anatomical deformation of the penis

Priapism has been reported in men treated with PDE5 inhibitors. Patients who experience erections lasting 4 hours or more should be instructed to seek immediate medical assistance. If priapism is not treated immediately, penile tissue damage and permanent loss of potency may result.

Tadalafil, should be used with caution in patients with anatomical deformation of the penis (such as angulation, cavernosal fibrosis or Peyronie's disease), or in patients who have conditions which may predispose them to priapism (such as sickle cell anaemia, multiple myeloma or leukaemia).

#### Use with CYP3A4 inducers or inhibitors

For patients chronically taking potent inducers of CYP3A4, such as rifampicin, the use of tadalafil is not recommended (see section 4.5).

For patients taking concomitant potent inhibitors of CYP3A4, such as ketoconazole or ritonavir, the use of tadalafil is not recommended (see section 4.5).

#### Treatments for erectile dysfunction

The safety and efficacy of combinations of tadalafil and other PDE5 inhibitors or other treatments for erectile dysfunction have not been studied. Patients should be informed not to take tadalafil with these medicinal products.

#### Prostacyclin and its analogues

The efficacy and safety of tadalafil co-administered with prostacyclin or its analogues has not been studied in controlled clinical studies. Therefore, caution is recommended in case of co-administration.

#### Bosentan

The efficacy of tadalafil in patients already on bosentan therapy has not been conclusively demonstrated (see sections 4.5 and 5.1).

#### Lactose

Tadalafil contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

Interaction studies were conducted with 10 mg and/or 20 mg tadalafil, as indicated below. With regard to those interaction studies where only the 10 mg tadalafil dose was used, clinically relevant interactions at higher doses cannot be completely ruled out.

#### Effects of other substances on tadalafil

##### Cytochrome P450 inhibitors

##### Azole Antifungals (e.g. ketoconazole)

Tadalafil is principally metabolised by CYP3A4. A selective inhibitor of CYP3A4, ketoconazole (200 mg daily) increased tadalafil (10 mg) single dose exposure (AUC) 2-fold and  $C_{max}$  by 15 %, relative to the AUC and  $C_{max}$  values for tadalafil alone. Ketoconazole (400 mg daily) increased tadalafil (20 mg) single dose exposure (AUC) 4-fold and  $C_{max}$  by 22 %.

##### Protease inhibitors (e.g. ritonavir)

Ritonavir, a protease inhibitor (200 mg twice daily), which is an inhibitor of CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6, increased tadalafil (20 mg) single dose exposure (AUC) 2-fold with no change in  $C_{max}$ . Ritonavir (500 mg or 600 mg twice daily) increased tadalafil (20 mg) single-dose exposure (AUC) by 32 % and decreased  $C_{max}$  by 30 %.

Although specific interactions have not been studied, other protease inhibitors, such as saquinavir, and other CYP3A4 inhibitors, such as erythromycin, clarithromycin, itraconazole and grapefruit juice should be co-administered with caution as they would be expected to increase plasma concentrations of tadalafil (see section 4.4). Consequently the incidence of the adverse reactions listed in section 4.8 might be increased.

### *Transporters*

The role of transporters (for example p-glycoprotein) in the disposition of tadalafil is not known. Therefore there is the potential of drug interactions mediated by inhibition of transporters.

### Cytochrome P450 inducers

#### *Antimicrobial medicinal products (e.g. rifampicin)*

A CYP3A4 inducer, rifampicin (600 mg daily), reduced tadalafil AUC by 88 % and  $C_{max}$  by 46 %, relative to the AUC and  $C_{max}$  values for tadalafil alone (10 mg). This reduced exposure can be anticipated to decrease the efficacy of tadalafil; the magnitude of decreased efficacy is unknown.

Other inducers of CYP3A4 such as phenobarbital, phenytoin and carbamazepine, may also decrease plasma concentrations of tadalafil.

#### *Endothelin-1 receptor antagonists (e.g. bosentan)*

Bosentan (125 mg twice daily), a substrate of CYP2C9 and CYP3A4 and a moderate inducer of CYP3A4, CYP2C9 and possibly CYP2C19, reduced tadalafil (40 mg once per day) systemic exposure by 42 % and  $C_{max}$  by 27 % following multiple dose co-administration. The efficacy of tadalafil in patients already on bosentan therapy has not been conclusively demonstrated (see sections 4.4 and 5.1). Tadalafil did not affect the exposure (AUC and  $C_{max}$ ) of bosentan or its metabolites. The safety and efficacy of combinations of tadalafil and other endothelin-1 receptor antagonists have not been studied.

### Effects of tadalafil on other medicinal products

#### *Nitrates*

In clinical studies, tadalafil (5, 10 and 20 mg) was shown to augment the hypotensive effects of nitrates. Therefore, administration of tadalafil to patients who are using any form of organic nitrate is contraindicated (see section 4.3). Based on the results of a clinical study in which 150 subjects receiving daily doses of tadalafil 20 mg for 7 days and 0.4 mg sublingual nitroglycerin at various times, this interaction lasted for more than 24 hours and was no longer detectable when 48 hours had elapsed after the last tadalafil dose. Thus, in a patient prescribed any dose of tadalafil (2.5 mg-20 mg), where nitrate administration is deemed medically necessary in a life-threatening situation, at least 48 hours should have elapsed after the last dose of tadalafil before nitrate administration is considered. In such circumstances, nitrates should only be administered under close medical supervision with appropriate haemodynamic monitoring.

#### *Anti-hypertensives (including calcium channel blockers)*

The co-administration of doxazosin (4 and 8 mg daily) and tadalafil (5 mg daily dose and 20 mg as a single dose) increases the blood pressure-lowering effect of this alpha-blocker in a significant manner. This effect lasts at least twelve hours and may be symptomatic, including syncope. Therefore this combination is not recommended (see section 4.4).

In interaction studies performed in a limited number of healthy volunteers, these effects were not reported with alfuzosin or tamsulosin. However, caution should be exercised when using tadalafil in patients treated with any alpha-blockers, and notably in the elderly. Treatments should be initiated at minimal dose and progressively adjusted.

In clinical pharmacology studies, the potential for tadalafil (10 and 20 mg) to augment the hypotensive effects of antihypertensive medicinal products was examined. Major classes of antihypertensive medicinal products were studied (either as monotherapy or as part of combination therapy), including calcium channel blockers (amlodipine), angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors (enalapril), beta-adrenergic receptor blockers (metoprolol), thiazide diuretics (bendrofluzide), and angiotensin II receptor blockers (various types and doses, alone or in combination with thiazides, calcium channel blockers, beta-blockers, and/or alpha-blockers). Tadalafil (10 mg except for studies with angiotensin II receptor blockers and amlodipine in which a 20 mg dose was applied) had no clinically significant interaction with any of these classes. In another clinical pharmacology study tadalafil (20 mg) was studied in combination with up to 4 classes of antihypertensives. In subjects taking multiple antihypertensives, the ambulatory-blood-pressure changes appeared to relate to the degree of blood-pressure control. In this regard, study subjects whose blood pressure was well controlled, the reduction was minimal and similar to that seen in healthy subjects. In study subjects whose blood pressure was not controlled, the reduction was greater although this reduction was not associated with hypotensive symptoms in the majority of subjects. In patients receiving concomitant antihypertensive medicinal products, tadalafil 20 mg may induce a blood pressure decrease, which (with the exception of alpha blockers (e.g. doxazosin) -see above-) is, in general, minor and not likely to be clinically relevant. Analysis of phase 3 clinical study data showed no difference in adverse events in patients taking tadalafil with or without antihypertensive medicinal products. However, appropriate clinical advice should be given to patients regarding a possible decrease in blood pressure when they are treated with antihypertensive medicinal products.

#### *Riociguat*

Preclinical studies showed an additive systemic blood pressure lowering effect when PDE5 inhibitors were combined with riociguat. In clinical studies, riociguat has been shown to augment the hypotensive effects of PDE5 inhibitors. There

was no evidence of favourable clinical effect of the combination in the population studied. Concomitant use of riociguat with PDE5 inhibitors, including tadalafil, is contraindicated (see section 4.3).

#### *5- $\alpha$ reductase inhibitors*

In a clinical study that compared tadalafil 5 mg coadministered with finasteride 5 mg to placebo plus finasteride 5 mg in the relief of BPH symptoms, no new adverse reactions were identified. However, as a formal drug-drug interaction study evaluating the effects of tadalafil and 5- $\alpha$  reductase inhibitors (5-ARIs) has not been performed, caution should be exercised when tadalafil is co-administered with 5-ARIs.

#### *CYP1A2 substrates (e.g. theophylline)*

When tadalafil 10 mg was administered with theophylline (a non-selective phosphodiesterase inhibitor) in a clinical pharmacology study, there was no pharmacokinetic interaction. The only pharmacodynamic effect was a small (3.5 bpm) increase in heart rate. Although this effect is minor and was of no clinical significance in this study, it should be considered when co-administering these medicinal products.

#### *Ethinylestradiol and terbutaline*

Tadalafil has been demonstrated to produce an increase in the oral bioavailability of ethinylestradiol. At steady-state, tadalafil (40 mg once per day) increased ethinylestradiol exposure (AUC) by 26 % and  $C_{max}$  by 70 % relative to oral contraceptive administered with placebo. There was no statistically significant effect of tadalafil on levonorgestrel which suggests the effect of ethinylestradiol is due to inhibition of gut sulphation by tadalafil. The clinical relevance of this finding is uncertain.

A similar increase in AUC and  $C_{max}$  seen with ethinylestradiol may be expected with oral administration of terbutaline, probably due to inhibition of gut sulphation by tadalafil. The clinical relevance of this finding is uncertain.

#### *Alcohol*

Alcohol concentrations (mean maximum blood concentration 0.08 %) were not affected by co-administration with tadalafil (10 mg or 20 mg). In addition, no changes in tadalafil concentrations were seen 3 hours after co-administration with alcohol. Alcohol was administered in a manner to maximise the rate of alcohol absorption (overnight fast with no food until 2 hours after alcohol). Tadalafil (20 mg) did not augment the mean blood pressure decrease produced by alcohol (0.7 g/kg or approximately 180 ml of 40 % alcohol [vodka] in an 80 kg male) but, in some subjects, postural dizziness and orthostatic hypotension were observed. When tadalafil was administered with lower doses of alcohol (0.6 g/kg), hypotension was not observed and dizziness occurred with similar frequency to alcohol alone. The effect of alcohol on cognitive function was not augmented by tadalafil (10 mg).

#### *Cytochrome P450 metabolised medicinal products*

Tadalafil is not expected to cause clinically significant inhibition or induction of the clearance of medicinal products metabolised by CYP450 isoforms. Studies have confirmed that tadalafil does not inhibit or induce CYP450 isoforms, including CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 and CYP2C19.

#### *CYP2C9 substrates (e.g. R-warfarin)*

Tadalafil (10 mg and 20 mg) had no clinically significant effect on exposure (AUC) to S-warfarin or R-warfarin (CYP2C9 substrate), nor did tadalafil affect changes in prothrombin time induced by warfarin.

#### *Acetyl salicylic acid (aspirin)*

Tadalafil (10 mg and 20 mg) did not potentiate the increase in bleeding time caused by acetylsalicylic acid.

#### *P-glycoprotein substrates (e.g. digoxin)*

Tadalafil (40 mg once per day) had no clinically significant effect on the pharmacokinetics of digoxin.

#### *Antidiabetic medicinal products*

Specific interaction studies with antidiabetic medicinal products were not conducted.

## **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

### Pregnancy

There are limited data from the use of tadalafil in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development (see section 5.3). As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of tadalafil during pregnancy.

### Breastfeeding

Available pharmacodynamic/toxicological data in animals have shown excretion of tadalafil in milk. A risk to the breastfed child cannot be excluded. Tadalafil should not be used during breast feeding.

Fertility

Effects were seen in dogs that might indicate impairment of fertility. Two subsequent clinical studies suggest that this effect is unlikely in humans, although a decrease in sperm concentration was seen in some men (see sections 5.1 and 5.3).

**4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Tadalafil has negligible influence on the ability to drive and use machines. Although the frequency of reports of dizziness in placebo and tadalafil arms in clinical studies was similar, patients should be aware of how they react to tadalafil, before driving or using machines.

**4.8 Undesirable effects**

***Tadalafil for erectile dysfunction or benign prostatic hyperplasia***

Summary of the safety profile

The most commonly reported adverse reactions in patients taking tadalafil for the treatment of erectile dysfunction or benign prostatic hyperplasia were headache, dyspepsia, back pain and myalgia, in which the incidences increase with increasing dose of tadalafil. The adverse reactions reported were transient, and generally mild or moderate. The majority of headaches reported with tadalafil once-a-day dosing are experienced within the first 10 to 30 days of starting treatment.

Tabulated summary of adverse reactions

The table below lists the adverse reactions observed from spontaneous reporting and in placebo- controlled clinical studies (comprising a total of 8022 patients on tadalafil and 4422 patients on placebo) for on-demand and once-a-day treatment of erectile dysfunction and the once-a-day treatment of benign prostatic hyperplasia.

Frequency convention: very common ( $\geq 1/10$ ), common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ), very rare ( $< 1/10,000$ ) and not known (cannot be estimated from the available data).

Very common	Common	Uncommon	Rare
<i>Immune system disorders</i>			
		Hypersensitivity reactions	Angioedema <sup>2</sup>
<i>Nervous system disorders</i>			
	Headache	Dizziness	Stroke <sup>1</sup> (including haemorrhagic events), Syncope, Transient ischaemic attacks <sup>1</sup> , Migraine <sup>2</sup> , Seizures <sup>2</sup> , Transient amnesia
<i>Eye disorders</i>			
		Blurred vision, Sensations described as eye pain	Visual field defect, Swelling of eyelids, Conjunctival hyperaemia, Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION) <sup>2</sup> , Retinal vascular occlusion <sup>2</sup>
<i>Ear and labyrinth disorders</i>			
		Tinnitus	Sudden hearing loss
<i>Cardiac disorders<sup>1</sup></i>			
		Tachycardia, Palpitations	Myocardial infarction, Unstable angina pectoris <sup>2</sup> , Ventricular arrhythmia <sup>2</sup>

<i>Vascular disorders</i>			
	Flushing	Hypotension <sup>3</sup> , Hypertension	
<i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i>			
	Nasal congestion	Dyspnoea, Epistaxis	
<i>Gastrointestinal disorders</i>			
	Dyspepsia	Abdominal pain, Vomiting, Nausea, Gastro-oesophageal reflux	
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>			
		Rash	Urticaria, Stevens-Johnson syndrome <sup>2</sup> , Exfoliative dermatitis <sup>2</sup> , Hyperhidrosis (sweating)
<i>Musculoskeletal and connective tissue disorders</i>			
	Back pain, Myalgia, Pain in extremity		
<i>Renal and urinary disorders</i>			
		Haematuria	
<i>Reproductive system and breast disorders</i>			
		Prolonged erections	Priapism, Penile haemorrhage, Haemospermia
<i>General disorders and administration site conditions</i>			
		Chest pain <sup>1</sup> , Peripheral oedema, Fatigue	Facial oedema <sup>2</sup> , Sudden cardiac death <sup>1,2</sup>

(1) Most of the patients had pre-existing cardiovascular risk factors (see section 4.4).

(2) Postmarketing surveillance reported adverse reactions not observed in placebo-controlled clinical studies.

(3) More commonly reported when tadalafil is given to patients who are already taking antihypertensive medicinal products.

#### Description of selected adverse reactions

A slightly higher incidence of ECG abnormalities, primarily sinus bradycardia, has been reported in patients treated with tadalafil once a day as compared with placebo. Most of these ECG abnormalities were not associated with adverse reactions.

#### Other special populations

Data in patients over 65 years of age receiving tadalafil in clinical studies, either for the treatment of erectile dysfunction or the treatment of benign prostatic hyperplasia, are limited. In clinical studies with tadalafil taken on demand for the treatment of erectile dysfunction, diarrhoea was reported more frequently in patients over 65 years of age. In clinical studies with tadalafil 5 mg taken once a day for the treatment of benign prostatic hyperplasia, dizziness and diarrhoea were reported more frequently in patients over 75 years of age.

#### **Tadalafil for pulmonary arterial hypertension**

##### Summary of the safety profile

The most commonly reported adverse reactions, occurring in  $\geq 10\%$  of patients in the tadalafil 40 mg treatment arm, were headache, nausea, back pain, dyspepsia, flushing, myalgia, nasopharyngitis and pain in extremity. The adverse

reactions reported were transient, and generally mild or moderate. Adverse reaction data are limited in patients over 75 years of age.

In the pivotal placebo-controlled study of tadalafil for the treatment of PAH, a total of 323 patients were treated with tadalafil at doses ranging from 2.5 mg to 40 mg once daily and 82 patients were treated with placebo. The duration of treatment was 16 weeks. The overall frequency of discontinuation due to adverse events was low (tadalafil 11 %, placebo 16 %). Three hundred and fifty seven (357) patients who completed the pivotal study entered a long-term extension study. Doses studied were 20 mg and 40 mg once daily.

Tabulated summary of adverse reactions

The table below lists the adverse reactions reported during the placebo-controlled clinical study in patients with PAH treated with tadalafil. Also included in the table are some adverse reactions which have been reported in clinical studies and/or post marketing with tadalafil in the treatment of male erectile dysfunction. These events have either been assigned a frequency of "Not known," as the frequency in PAH patients cannot be estimated from the available data or assigned a frequency based on the clinical study data from the pivotal placebo-controlled study of tadalafil.

Frequency convention: very common ( $\geq 1/10$ ), common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ), very rare ( $< 1/10,000$ ) and not known (cannot be estimated from the available data).

Very common	Common	Uncommon	Rare	Not known <sup>1</sup>
<i>Immune system disorders</i>				
	Hypersensitivity reactions <sup>5</sup>			Angioedema
<i>Nervous system disorders</i>				
Headache <sup>6</sup>	Syncope, Migraine <sup>5</sup>	Seizures <sup>5</sup> , Transient amnesia <sup>5</sup>		Stroke <sup>2</sup> (including haemorrhagic events)
<i>Eye disorders</i>				
	Blurred vision			Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION), Retinal vascular occlusion, Visual field defect
<i>Ear and labyrinth disorders</i>				
		Tinnitus		Sudden hearing loss
<i>Cardiac disorders</i>				
	Palpitations <sup>2, 5</sup>	Sudden cardiac death <sup>2, 5</sup> , Tachycardia <sup>2, 5</sup>		Unstable angina pectoris, Ventricular arrhythmia, Myocardial Infarction <sup>2</sup>
<i>Vascular disorders</i>				
Flushing	Hypotension	Hypertension		
<i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i>				
Nasopharyngitis (including nasal congestion, sinus congestion and rhinitis)	Epistaxis			
<i>Gastrointestinal disorders</i>				

Nausea, Dyspepsia (including abdominal pain/discomfort <sup>3</sup> )	Vomiting, Gastroesophageal reflux			
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>				
	Rash	Urticaria <sup>5</sup> , Hyperhydrosis (sweating) <sup>5</sup>		Stevens-Johnson Syndrome, Exfoliative dermatitis
<i>Musculoskeletal and connective tissue disorders</i>				
Myalgia, Back pain, Pain in extremity (including limb discomfort)				
<i>Renal and urinary disorders</i>				
		Haematuria		
<i>Reproductive system and breast disorders</i>				
	Increased uterine bleeding <sup>4</sup>	Priapism <sup>5</sup> , Penile haemorrhage, Haemospermia		Prolonged erections
<i>General disorders and administration site conditions</i>				
	Facial oedema, Chest pain <sup>2</sup>			

Description of selected adverse reactions

(1) Events not reported in registration studies and cannot be estimated from the available data. The adverse reactions have been included in the table as a result of postmarketing or clinical study data from the use of tadalafil in the treatment of erectile dysfunction.

(2) Most of the patients in whom these events have been reported had pre-existing cardiovascular risk factors.

(3) Actual MedDRA terms included are abdominal discomfort, abdominal pain, abdominal pain lower, abdominal pain upper, and stomach discomfort.

(4) Clinical non-MedDRA term to include reports of abnormal/excessive menstrual bleeding conditions such as menorrhagia, metrorrhagia, menometrorrhagia, or vaginal hemorrhage.

(5) The adverse reactions have been included in the table as a result of postmarketing or clinical study data from the use of tadalafil in the treatment of erectile dysfunction; and in addition, the frequency estimates are based on only 1 or 2 patients experiencing the adverse reaction in the pivotal placebo- controlled study of tadalafil.

(6) Headache was the most commonly reported adverse reaction. Headache may occur at the beginning of therapy; and decreases over time even if treatment is continued.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via Yellow Card Scheme at: [www.mhra.gov.uk/yellowcard](http://www.mhra.gov.uk/yellowcard) or search for MHRA Yellow Card in Google play or Apple App store.

**4.9 Overdose**

Single doses of up to 500 mg have been given to healthy subjects, and multiple daily doses up to 100 mg have been given to patients with erectile dysfunction. Adverse reactions were similar to those seen at lower doses.

In cases of overdose, standard supportive measures should be adopted as required. Haemodialysis contributes negligibly to tadalafil elimination.

**5. Pharmacological properties**

## 5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Urologicals, drugs used in erectile dysfunction. ATC code: G04BE08.

### Mechanism of action

Tadalafil is a potent and selective, reversible inhibitor of phosphodiesterase type 5 (PDE5), the specific enzyme responsible for the degradation of cyclic guanosine monophosphate (cGMP).

#### *Erectile dysfunction and benign prostatic hyperplasia*

When sexual stimulation causes the local release of nitric oxide, inhibition of PDE5 by tadalafil produces increased levels of cGMP in the corpus cavernosum. This results in smooth muscle relaxation and inflow of blood into the penile tissues, thereby producing an erection. Tadalafil has no effect in the treatment of erectile dysfunction in the absence of sexual stimulation.

The effect of PDE5 inhibition on cGMP concentration in the corpus cavernosum is also observed in the smooth muscle of the prostate, the bladder and their vascular supply. The resulting vascular relaxation increases blood perfusion which may be the mechanism by which symptoms of benign prostatic hyperplasia are reduced. These vascular effects may be complemented by inhibition of bladder afferent nerve activity and smooth muscle relaxation of the prostate and bladder.

#### *Pulmonary arterial hypertension*

Pulmonary arterial hypertension is associated with impaired release of nitric oxide by the vascular endothelium and consequent reduction of cGMP concentrations within the pulmonary vascular smooth muscle. PDE5 is the predominant phosphodiesterase in the pulmonary vasculature. Inhibition of PDE5 by tadalafil increases the concentrations of cGMP resulting in relaxation of the pulmonary vascular smooth muscle cell and vasodilation of the pulmonary vascular bed.

### Pharmacodynamic effects

Studies in vitro have shown that tadalafil is a selective inhibitor of PDE5. PDE5 is an enzyme found in corpus cavernosum smooth muscle, vascular and visceral smooth muscle, skeletal muscle, platelets, kidney, lung, and cerebellum. The effect of tadalafil is more potent on PDE5 than on other phosphodiesterases. Tadalafil is >10,000-fold more potent for PDE5 than for PDE1, PDE2, and PDE4, enzymes which are found in the heart, brain, blood vessels, liver, and other organs. Tadalafil is >10,000-fold more potent for PDE5 than for PDE3, an enzyme found in the heart and blood vessels. This selectivity for PDE5 over PDE3 is important because PDE3 is an enzyme involved in cardiac contractility. Additionally, tadalafil is approximately 700-fold more potent for PDE5 than for PDE6, an enzyme which is found in the retina and is responsible for phototransduction. Tadalafil is also >10,000-fold more potent for PDE5 than for PDE7 through PDE10.

### Clinical efficacy and safety

#### *Erectile dysfunction*

Three clinical studies were conducted in 1054 patients in an at-home setting to define the period of responsiveness to tadalafil on demand. Tadalafil demonstrated statistically significant improvement in erectile function and the ability to have successful sexual intercourse up to 36 hours following dosing, as well as patients' ability to attain and maintain erections for successful intercourse compared to placebo as early as 16 minutes following dosing.

For tadalafil on demand doses of 2 to 100 mg has been evaluated in 16 clinical studies involving 3250 patients, including patients with erectile dysfunction of various severities (mild, moderate, severe), aetiologies, ages (range 21-86 years), and ethnicities. Most patients reported erectile dysfunction of at least 1 year in duration. In the primary efficacy studies of general populations, 81 % of patients reported that tadalafil improved their erections as compared to 35 % with placebo. Also, patients with erectile dysfunction in all severity categories reported improved erections whilst taking tadalafil (86 %, 83 %, and 72 % for mild, moderate, and severe, respectively, as compared to 45 %, 42 %, and 19 % with placebo). In the primary efficacy studies, 75 % of intercourse attempts were successful in tadalafil treated patients as compared to 32 % with placebo.

For once-a-day evaluation of tadalafil at doses of 2.5, 5, and 10 mg 3 clinical studies were initially conducted involving 853 patients of various ages (range 21-82 years) and ethnicities, with erectile dysfunction of various severities (mild, moderate, severe) and aetiologies. In the two primary efficacy studies of general populations, the mean per-subject proportion of successful intercourse attempts were 57 and 67 % on tadalafil 5 mg, 50 % on tadalafil 2.5 mg as compared to 31 and 37 % with placebo. In the study in patients with erectile dysfunction secondary to diabetes, the mean per-subject proportion of successful attempts were 41 and 46 % on tadalafil 5 mg and 2.5 mg, respectively, as compared to 28 % with placebo. Most patients in these three studies were responders to previous on-demand treatment with PDE5 inhibitors. In a subsequent study, 217 patients who were treatment-naïve to PDE5 inhibitors were randomized to tadalafil 5 mg once a day vs. placebo. The mean per-subject proportion of successful sexual intercourse attempts was 68 % for tadalafil patients compared to 52 % for patients on placebo.

#### *Benign prostatic hyperplasia*

Tadalafil was studied in 4 clinical studies of 12 weeks duration enrolling over 1500 patients with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia. The improvement in the total international prostate symptom score with tadalafil 5mg in the four studies were -4.8, -5.6, -6.1 and -6.3 compared to -2.2, -3.6, -3.8 and -4.2 with placebo. The improvements in total international prostate symptom score occurred as early as 1 week. In one of the studies, which also included tamsulosin 0.4 mg as an active comparator, the improvement in total international prostate symptom score with tadalafil 5 mg, tamsulosin and placebo were -6.3, -5.7 and -4.2 respectively.

#### *Pulmonary arterial hypertension (PAH)*

A randomised, double-blind, placebo-controlled study was conducted in 405 patients with pulmonary arterial hypertension. Allowed background therapy included bosentan (stable maintenance dose up to 125 mg twice daily) and chronic anticoagulation, digoxin, diuretics and oxygen. More than half (53.3 %) of the patients in the study were receiving concomitant bosentan therapy.

Patients were randomised to one of five treatment groups (tadalafil 2.5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, or placebo). Patients were at least 12 years of age and had a diagnosis of PAH that was idiopathic, related to collagen disease, related to anorexigen use, related to human immunodeficiency virus (HIV) infection, associated with an atrial-septal defect, or associated with surgical repair of at least 1 year in duration of a congenital systemic-to-pulmonary shunt (for example, ventricular septal defect, patent ductus arteriosus). The mean age of all patients was 54 years (range 14 to 90 years) with the majority of patients being Caucasian (80.5 %) and female (78.3 %). Pulmonary arterial hypertension (PAH) etiologies were predominantly idiopathic PAH (61.0 %) and related to collagen vascular disease (23.5 %). The majority of patients had a World Health Organization (WHO) Functional Class III (65.2 %) or II (32.1 %). The mean baseline 6-minute-walk-distance (6MWD) was 343.6 meters.

The primary efficacy endpoint was the change from baseline at week 16 in 6-minute walk distance (6MWD). Only tadalafil 40 mg achieved the protocol defined level of significance with a placebo-adjusted median increase in 6MWD of 26 metres ( $p=0.0004$ ; 95 % CI: 9.5, 44.0; Pre-specified Hodges-Lehman method) (mean 33 metres, 95 % CI: 15.2, 50.3). The improvement in walk distance was apparent from 8 weeks of treatment. Significant improvement ( $p<0.01$ ) in the 6MWD was demonstrated at week 12 when the patients were asked to delay taking study medicinal product in order to reflect trough active substance concentration. Results were generally consistent in subgroups according to age, gender, PAH aetiology and baseline WHO functional class and 6MWD. The placebo-adjusted median increase in 6MWD was 17 metres ( $p=0.09$ ; 95 % CI: -7.1, 43.0; Pre-specified Hodges-Lehman method) (mean 23 metres, 95 % CI: -2.4, 47.8) in those patients who received tadalafil 40 mg in addition to their concomitant bosentan ( $n=39$ ), and was 39 metres ( $p<0.01$ , 95 % CI: 13.0, 66.0; Pre-specified Hodges-Lehman method) (mean 44 metres, 95 % CI: 19.7, 69.0) in those patients who received tadalafil 40 mg alone ( $n=37$ ).

The proportion of patients with improvement in WHO functional class by week 16 was similar in the tadalafil 40 mg and placebo groups (23 % vs. 21 %). The incidence of clinical worsening by week 16 in patients treated with tadalafil 40 mg (5 %; 4 of 79 patients) was less than placebo (16 %; 13 of 82 patients). Changes in the Borg dyspnoea score were small and non-significant with both placebo and tadalafil 40 mg.

Additionally, improvements compared to placebo were observed with tadalafil 40 mg in the physical functioning, role-physical, bodily pain, general health, vitality and social functioning domains of the SF-36. No improvements were observed in the role emotional and mental health domains of the SF36. Improvements compared to placebo were observed with tadalafil 40 mg in the EuroQol (EQ-5D) US and UK index scores comprising mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort, anxiety/depression components, and in the visual analogue scale (VAS).

Cardiopulmonary hemodynamics was performed in 93 patients. Tadalafil 40 mg increased cardiac output (0.6 L/min) and reduced pulmonary artery pressures (-4.3 mmHg) and pulmonary vascular resistance (-209 dyn.s/cm<sup>5</sup>) compared to baseline ( $p<0.05$ ). However, post hoc analyses demonstrated that changes from baseline in cardiopulmonary hemodynamic parameters for the tadalafil 40 mg treatment group were not significantly different compared to placebo.

#### *Long-term treatment*

357 patients from the placebo-controlled study entered a long-term extension study. Of these, 311 patients had been treated with tadalafil for at least 6 months and 293 for 1 year (median exposure 365 days; range 2 days to 415 days). For those patients for which there are data, the survival rate at 1 year is 96.4 %. Additionally, 6 minute walk distance and WHO functional class status appeared to be stable in those treated with tadalafil for 1 year.

#### Paediatric population

A single study has been performed in paediatric patients with Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) in which no evidence of efficacy was seen. The randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel, 3-arm study of tadalafil was conducted in 331 boys aged 7-14 years with DMD receiving concurrent corticosteroid therapy. The study included a 48-week double-blind period where patients were randomised to tadalafil 0.3 mg/kg, tadalafil 0.6 mg/kg, or placebo daily. Tadalafil did not show efficacy in slowing the decline in ambulation as measured by the primary 6 minute walk distance (6MWD) endpoint: least squares (LS) mean change in 6MWD at 48 weeks was -51.0 meters (m) in the placebo group, compared with -64.7 m in the tadalafil 0.3 mg/kg group ( $p = 0.307$ ) and -59.1 m in the tadalafil 0.6 mg/kg group ( $p = 0.538$ ). In addition, there was no evidence of efficacy from any of the secondary analyses performed in this study. The

overall safety results from this study were generally consistent with the known safety profile of tadalafil and with adverse events (AEs) expected in a paediatric DMD population receiving corticosteroids.

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with the reference medicinal product containing tadalafil in all subsets of the paediatric population in the treatment of erectile dysfunction and pulmonary arterial hypertension (see section 4.2 for information on paediatric use).

## 5.2 Pharmacokinetic properties

### Absorption

Tadalafil is readily absorbed after oral administration and the mean maximum observed plasma concentration ( $C_{max}$ ) is achieved at a median time of 2 hours after dosing. Absolute bioavailability of tadalafil following oral dosing has not been determined.

The rate and extent of absorption of tadalafil are not influenced by food, thus it may be taken with or without food. The time of dosing (morning versus evening after a single 10 mg administration) had no clinically relevant effects on the rate and extent of absorption.

### Distribution

The mean volume of distribution is approximately 77 litres at steady state, indicating that tadalafil is distributed into tissues. At therapeutic concentrations, 94 % of tadalafil in plasma is bound to proteins. Protein binding is not affected by impaired renal function.

Less than 0.0005 % of the administered dose appeared in the semen of healthy subjects.

### Biotransformation

Tadalafil is predominantly metabolised by the cytochrome P450 (CYP) 3A4 isoform. The major circulating metabolite is the methylcatechol glucuronide. This metabolite is at least 13,000-fold less potent than tadalafil for PDE5. Consequently, it is not expected to be clinically active at observed metabolite concentrations.

### Elimination

The mean oral clearance for tadalafil is 3.4 l/h at steady state and the mean terminal half-life is 16 hours in healthy subjects.

Tadalafil is excreted predominantly as inactive metabolites, mainly in the faeces (approximately 61 % of the dose) and to a lesser extent in the urine (approximately 36% of the dose).

### Linearity/non-linearity

Tadalafil pharmacokinetics in healthy subjects are linear with respect to time and dose. Over a dose range of 2.5 mg to 20 mg, tadalafil exposure (AUC) increases proportionally with dose in healthy subjects. Between 20 mg to 40 mg, a less than proportional increase in exposure is observed. During tadalafil 20 mg and 40 mg once daily dosing, steady-state plasma concentrations are attained within 5 days and exposure is approximately 1.5 fold of that after a single dose.

### Population pharmacokinetics

Pharmacokinetics determined with a population approach in patients with erectile dysfunction are similar to pharmacokinetics in subjects without erectile dysfunction.

In patients with pulmonary hypertension not receiving concomitant bosentan, the average tadalafil exposure at steady-state following 40 mg was 26 % higher when compared to those of healthy volunteers. There were no clinically relevant differences in  $C_{max}$  compared to healthy volunteers. The results suggest a lower clearance of tadalafil in patients with pulmonary hypertension compared to healthy volunteers.

### Special populations

#### *Elderly*

Healthy elderly subjects (65 years or over) had a lower oral clearance of tadalafil, resulting in 25 % higher exposure (AUC) relative to healthy subjects aged 19 to 45 years after a 10 mg dose. This effect of age is not clinically significant and does not warrant a dose adjustment.

#### *Renal insufficiency*

In clinical pharmacology studies using single dose tadalafil (5 mg - 20 mg), tadalafil exposure (AUC) approximately doubled in subjects with mild (creatinine clearance 51 to 80 ml/min) or moderate (creatinine clearance 31 to 50 ml/min) renal impairment and in subjects with end-stage renal disease on dialysis. In haemodialysis patients,  $C_{max}$  was 41% higher than that observed in healthy subjects. Haemodialysis contributes negligibly to tadalafil elimination.

Due to increased tadalafil exposure (AUC), limited clinical experience, and the lack of ability to influence clearance by dialysis, tadalafil is not recommended in patients with severe renal impairment.

#### *Hepatic insufficiency*

Tadalafil exposure (AUC) in subjects with mild and moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class A and B) is comparable to exposure in healthy subjects when a dose of 10 mg is administered.

There is limited clinical data on the safety of tadalafil in patients with severe hepatic insufficiency (Child-Pugh class C). If tadalafil is prescribed, a careful individual benefit/risk evaluation should be undertaken by the prescribing physician. There are no available data about the administration of doses higher than 10 mg of tadalafil to patients with hepatic impairment. There are no available data about the administration of once-a-day dosing of tadalafil to patients with hepatic impairment. If tadalafil is prescribed once-a-day, a careful individual benefit/risk evaluation should be undertaken by the prescribing physician.

Patients with severe hepatic cirrhosis (Child-Pugh Class C) have not been studied and therefore dosing of tadalafil in these patients is not recommended.

#### *Patients with diabetes*

Tadalafil exposure (AUC) in patients with diabetes was approximately 19 % lower than the AUC value for healthy subjects after a 10 mg dose. This difference in exposure does not warrant a dose adjustment.

#### *Race*

Pharmacokinetic studies have included subjects and patients from different ethnic groups, and no differences in the typical exposure to tadalafil have been identified. No dose adjustment is warranted.

#### *Gender*

In healthy female and male subjects following single and multiple-doses of tadalafil, no clinically relevant differences in exposure were observed. No dose adjustment is warranted.

### **5.3 Preclinical safety data**

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential, and toxicity to reproduction.

There was no evidence of teratogenicity, embryotoxicity, or foetotoxicity in rats or mice that received up to 1000 mg/kg/day tadalafil. In a rat prenatal and postnatal development study, the no observed effect dose was 30 mg/kg/day. In the pregnant rat the AUC for calculated free active substance at this dose was approximately 18-times the human AUC at a 20 mg dose.

There was no impairment of fertility in male and female rats. In dogs given tadalafil daily for 6 to 12 months at doses of 25 mg/kg/day (resulting in at least a 3-fold greater exposure [range 3.7-18.6] than seen in humans given a single 20 mg dose) and above, there was regression of the seminiferous tubular epithelium that resulted in a decrease in spermatogenesis in some dogs. See also section 5.1.

## **6. Pharmaceutical particulars**

### **6.1 List of excipients**

#### Tablet core:

Lactose monohydrate  
Sodium laurilsulfate  
Povidone K-12  
Crospovidone (Type B)  
Sodium stearyl fumarate

#### Film-coating:

Polyvinyl alcohol  
Macrogol 3350  
Titanium dioxide (E171)  
Talc  
Iron oxide yellow (E172)

### **6.2 Incompatibilities**

Not applicable.

### 6.3 Shelf life

2 years

### 6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions

### 6.5 Nature and contents of container

Alu-Alu (Al-OPA/Al/PVC) blisters

PVC/ACLAR/PVC - Al blisters

PVC/ACLAR/PVdC/PVC - Al blisters

Pack sizes:

4, 12, 24 film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

### 6.6 Special precautions for disposal and other handling

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

## 7. Marketing authorisation holder

Sandoz Limited

Frimley Business Park,

Frimley,

Camberley,

Surrey,

GU16 7SR,

UK

## 8. Marketing authorisation number(s)

PL 04416/1460

## 9. Date of first authorisation/renewal of the authorisation

Date of first authorisation: 23/11/2016

## 10. Date of revision of the text

16/04/2019

## Company Contact Details

Sandoz Limited

### Address

Park View, Riverside Way, Watchmoor Park,  
Camberley, Surrey, GU15 3YL, UK

### Telephone

+44 (0) 1276 698020

### Medical Information e-mail

Sandozgb@EU.propharmagroup.com

### Adverse event reporting telephone

0845 601 1387

### WWW

<http://www.sandoz.com>

### Medical Information Direct Line

+44 (0)1276 698 101

### Adverse event reporting email

[uk.patientsafety@novartis.com](mailto:uk.patientsafety@novartis.com)

