

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

### **1. IME ZDRAVILA**

Tadalafil Accord 2,5 mg filmsko obložene tablete

### **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2,5 mg tadalafila.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Laktoza (v obliki monohidrata)

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 45,786 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

filmsko obložena tableta

Bela, okrogla, bikonveksna, filmsko obložene tableta s prirezanimi robovi in premerom približno 5,5 mm z vtisnjeno oznako "T" na eni strani in "25" na drugi strani.

### **4. KLINIČNI PODATKI**

#### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravljenje erektilne disfunkcije pri odraslih moških.

Za učinkovitost tadalafila za zdravljenje erektilne disfunkcije je potrebna spolna stimulacija.

Zdravilo Tadalafil Accord 2,5 mg ni indicirano za uporabo pri ženskah.

#### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

##### Odmerjanje

##### *Odrasli moški*

Običajen priporočeni odmerek je 10 mg, zaužit pred pričakovano spolno aktivnostjo, s hrano ali brez nje.

Pri bolnikih, pri katerih 10 mg tadalafila ne povzroči zadostnega učinka, lahko poskusimo z 20 mg.

Lahko se vzame najmanj 30 minut pred spolno aktivnostjo.

Največja pogostnost odmerjanja je enkrat na dan.

Tadalafil v odmerkih 10 mg in 20 mg je namenjen za uporabo pred pričakovano spolno aktivnostjo in ga ne priporočamo za dolgotrajno vsakodnevno uporabo.

Pri bolnikih, ki pričakujejo pogosto uporabo zdravila Tadalafil Accord (npr. vsaj dvakrat na teden) je morda primerno odmerjanje najmanjših odmerkov tablet tadalafila z odmerjanjem enkrat na dan, glede na izbiro bolnika in presojo zdravnika.

Pri teh bolnikih je priporočeni odmerek 5 mg, zaužit enkrat na dan ob približno istem času dneva.

Odmerek lahko zmanjšamo na 2,5 mg enkrat na dan, glede na prenašanje posameznika.

Ustreznost dolgotrajnega dnevnega odmerjanja je treba ponovno oceniti v rednih intervalih.

### Posebne populacije

#### *Starejši moški*

Odmerkov pri starejših bolnikih ni treba prilagajati.

#### *Moški z okvaro ledvic*

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic prilagajanja odmerkov niso potrebna. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je najvišji priporočeni odmerek 10 mg pri zdravljenju po potrebi.

Odmerjanje tadalafila enkrat na dan ni priporočljivo za bolnike s hudo okvaro ledvic (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

#### *Okvara jeter*

Priporočeni odmerek zdravila Tadalafil Accord za zdravljenje erektilne disfunkcije po potrebi je 10 mg tadalafila, zaužit pred pričakovano spolno aktivnostjo, s hrano ali brez nje. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) so na voljo le omejeni klinični podatki o varnosti tadalafila; v kolikor ga predpišemo, naj zdravnik, ki zdravilo predpiše, skrbno ovrednoti razmerje med koristmi in tveganjem pri posamezniku. O dajanju odmerkov tadalafila, višjih od 10 mg, bolnikom z okvaro jeter ni podatkov.

Pri bolnikih z okvaro jeter niso ocenjevali odmerjanja tadalafila enkrat na dan za zdravljenje erektilne disfunkcije; torej, v kolikor ga predpišemo, naj zdravnik, ki zdravilo predpiše, skrbno ovrednoti razmerje med koristmi in tveganjem pri posamezniku (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

#### *Moški s sladkorno boleznijo*

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo odmerkov ni treba prilagajati.

#### *Pediatrična populacija*

Zdravilo Tadalafil Accord ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji za zdravljenje erektilne disfunkcije.

### Način uporabe

Tablete so za peroralno uporabo.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

V kliničnih študijah je bilo dokazano, da tadalafil okrepi hipotenzivne učinke nitratov. To naj bi bila posledica kombiniranih učinkov nitratov in tadalafila na metabolno pot dušikovega oksida/cGMP. Zato je dajanje zdravila Tadalafil Accord bolnikom, ki uporabljajo kakršno koli obliko organskega nitrata, kontraindicirano (glejte poglavje 4.5).

Zdravila Tadalafil Accord ne smemo uporabljati pri moških s srčno boleznijo, katerim je spolna aktivnost odsvetovana. Zdravniki naj upoštevajo možno srčno-žilno tveganje pri spolni aktivnosti pri bolnikih, ki že imajo srčno-žilno bolezen.

Naslednje skupine bolnikov s srčno-žilno boleznijo niso bile vključene v klinična preskušanja, zato je pri njih uporaba tadalafila kontraindicirana:

- bolniki, ki so imeli miokardni infarkt v zadnjih 90 dneh,
- bolniki z nestabilno angino pectoris ali angino pectoris, ki se pojavlja med spolnim odnosom,

- bolniki s srčnim popuščanjem razreda 2 ali višjim po NYHA (*New York Heart Association*) v zadnjih 6 mesecih,
- bolniki z nekontroliranimi aritmijami, hipotenzijo (< 90/50 mm Hg) ali neuravnano hipertenzijo,
- bolniki, ki so v zadnjih 6 mesecih doživeli možgansko kap.

Zdravilo Tadalafil Accord je kontraindicirano pri bolnikih, ki so izgubili vid na enem očesu zaradi neareritične anteriorne ishemične optične nevropatije (NAION), tudi če ta dogodek ni bil povezan s predhodnim jemanjem zaviralcev PDE5 (glejte poglavje 4.4).

Sočasno dajanje zaviralcev PDE5, vključno s tadalafilom, skupaj s stimulatorji gvanilat-ciklaze, kot je riociguat, je kontraindicirano, saj lahko privede do simptomatske hipotenzije (glejte poglavje 4.5).

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

##### Pred zdravljenjem z zdravilom Tadalafil Accord

Preden začnemo razmišljati o farmakološkem zdravljenju, je za diagnozo erektilne disfunkcije in določitev možnih temeljnih vzrokov treba vzeti anamnezo in pregledati bolnika.

Pred uvedbo kakršnega koli zdravljenja za erektilno disfunkcijo naj zdravniki upoštevajo srčno-žilno stanje svojih bolnikov, saj obstaja srčno-žilno tveganje, povezano s spolno aktivnostjo. Tadalafil ima vazodilatatorne lastnosti, to pa povzroča blaga in prehodna znižanja krvnega tlaka (glejte poglavje 5.1) in kot tak krepi hipotenzivni učinek nitratov (glejte poglavje 4.3).

Ocena erektilne disfunkcije naj vključuje določitev možnih vzrokov za pojave erektilne disfunkcije in identifikacijo primernega zdravljenja po ustrezni medicinski presoji. Ni znano ali je tadalafil učinkovit pri bolnikih po operacijah medenice ali po radikalni prostatektomiji brez ohranjanja živcev.

##### Srčno-žilni dogodki

V obdobju trženja in/ali v obdobju kliničnih preskušanj so bili opisani hudi srčno-žilni dogodki, vključno z miokardnim infarktom, nenadno srčno smrtjo, nestabilno angino pectoris, ventrikularno aritmijo, možgansko kapjo, tranzitorno ishemično atako, bolečinami v prsnem košu, palpitacijami in tahikardijo. Večina bolnikov, pri katerih so poročali o teh dogodkih, je imela že obstoječe srčno-žilne dejavnike tveganja. Vendar pa ni mogoče dokončno potrditi, ali so omenjeni dogodki neposredno povezani s temi dejavniki tveganja, s tadalafilom, s spolno aktivnostjo ali s kombinacijo naštetih ali drugih dejavnikov.

Tadalafil lahko inducira znižanje krvnega tlaka pri bolnikih, ki sočasno prejemajo antihipertenzive. Ob uvedbi dnevnega zdravljenja s tadalafilom, je potrebno opraviti ustrezno klinično presajo za morebitno prilagoditev odmerka antihipertenzivne terapije.

Pri bolnikih, ki jemljejo antagonist adrenergičnih receptorjev alfa<sub>1</sub>, lahko sočasno dajanje tadalafila pri nekaterih bolnikih povzroči simptomatsko hipotenzijo (glejte poglavje 4.5). Kombinacija tadalafila in doksazosina zato ni priporočljiva.

##### Vid

V povezavi z jemanjem tadalafila in drugih zaviralcev PDE5 so poročali o okvarah vida in primerih NAION. Analize podatkov o opaženih učinkih kažejo na povečano tveganje za akutne primere NAION pri moških z erektilno disfunkcijo po izpostavljenosti tadalafilu ali drugim zaviralcem PDE5. Ker je to morda pomembno za vse bolnike, ki so izpostavljeni tadalafilu, je treba bolnika opozoriti, da naj v primeru nenadne okvare vida preneha jemati zdravilo Tadalafil Accord in o tem nemudoma obvesti svojega zdravnika (glejte poglavje 4.3).

##### Poslabšanje sluha ali nenadna izguba sluha

Po uporabi tadalafila so poročali o primerih nenadne izgube sluha. Čeprav so bili v določenih primerih prisotni drugi dejavniki tveganja (npr. starost, sladkorna bolezen, hipertenzija in predhodna izguba sluha v anamnezi), je treba bolnikom svetovati, naj v primeru nenadnega poslabšanja ali izgube sluha prenehajo z jemanjem tadalafila in poiščejo takojšnjo zdravniško pomoč.

#### Okvara ledvic in jeter

Zaradi povečane izpostavljenosti (AUC) tadalafilu, pomanjkanja kliničnih izkušenj in ker dializa ne vpliva na očistek, odmerjanje zdravila Tadalafil Accord enkrat na dan ni priporočljivo za bolnike s hudo okvaro ledvic.

Pri bolnikih s hudo jetrno insuficienco (razred C po Child-Pughu) je na voljo le malo kliničnih podatkov o varnosti dajanja enkratnega odmerka tadalafila. Pri bolnikih z jetrno insuficienco dajanja zdravila enkrat na dan za zdravljenje erektilne disfunkcije niso ovrednotili. Če zdravnik predpiše zdravilo Tadalafil Accord, mora skrbno ovrednotiti razmerje med koristmi in tveganjem pri posamezniku.

#### Priapizem in anatomske deformacije penisa

Bolnike z erekcijami, ki trajajo 4 ure ali več, je treba opozoriti, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč. Če priapizma ne zdravimo takoj, lahko povzroči okvaro tkiva penisa in trajno izgubo potence.

Zdravilo Tadalafil Accord je treba previdno uporabljati pri bolnikih z anatomsko deformacijo penisa (kot so ukrivljenost, kavernoza fibroza ali Peyroniejeva bolezen), ali pri bolnikih s stanji, ki bi lahko povečala dovzetnost za priapizem (kot so srpastocelična anemija, multipli mielom ali levkemija).

#### Uporaba z induktorji in zaviralci CYP3A4

Ko predpisujemo zdravila Tadalafil Accord bolnikom, ki jemljejo močne zaviralce CYP3A4 (ritonavir, sakvinavir, ketokonazol, itraconazol in eritromicin), je potrebna previdnost, ker so pri taki kombinaciji zdravil opazali povečano izpostavitvev (AUC) tadalafilu (glejte poglavje 4.5).

#### Zdravilo Tadalafil Accord in druga zdravila zdravljenja erektilne disfunkcije

Varnosti in učinkovitosti kombinacij tadalafila in drugih zaviralcev PDE5 ali drugih zdravil za zdravljenje erektilne disfunkcije niso preučevali. Bolnika je treba opozoriti, naj ne jemlje zdravila Tadalafil Accord v takšnih kombinacijah.

#### Laktoza

Zdravilo Tadalafil Accord vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študije medsebojnega delovanja so bile opravljene z 10 mg in/ali 20 mg tadalafila, kot je prikazano spodaj. Glede na študije medsebojnega delovanja, pri katerih je bil uporabljan samo odmerek 10 mg tadalafila, klinično pomembnih medsebojnih delovanj pri večjih odmerkih ni mogoče popolnoma izključiti.

#### Učinki drugih učinkovin na tadalafil

##### *Zaviralci citokroma P450*

Tadalafil se v prvi vrsti presnavlja s CYP3A4. Selektivni zaviralec CYP3A4, ketokonazol (200 mg na dan), je povečal izpostavitvev (AUC) tadalafilu (10 mg) za 2-krat in  $C_{max}$  za 15 % glede na vrednosti AUC in  $C_{max}$  za sam tadalafil. Ketokonazol (400 mg na dan) je povečal izpostavitvev (AUC) tadalafilu (20 mg) za 4-krat in  $C_{max}$  za 22 %. Ritonavir, zaviralec proteaze (200 mg dvakrat na dan), ki je

zaviralec CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 in CYP2D6, je povečal izpostavitvev (AUC) tadalafilu (20 mg) za 2-krat brez spremembe  $C_{max}$ . Ritonavir (500 ali 600 mg dvakrat na dan) je biološko uporabnost (AUC) tadalafila (20 mg) povečal za 32 % in  $C_{max}$  znižal za 30 %. Čeprav specifičnih medsebojnih delovanj niso preučevali, je treba druge zaviralce proteaze, kot je sakvinavir, ter druge zaviralce CYP3A4, kot so eritromicin, klaritromicin, itrakonazol in grenivkin sok, sočasno dajati previdno, saj lahko pričakujemo, da povečajo plazemske koncentracije tadalafila (glejte poglavje 4.4). Posledično bi lahko bila incidenca neželenih učinkov, naštetih v poglavju 4.8, povečana.

#### *Prenašalci*

Vloga prenašalcev (na primer p-glikoproteina) pri razpoložljivosti tadalafila ni znana. Zato obstaja možnost medsebojnih delovanj zdravil, ki jih posreduje zaviranje prenašalcev.

#### *Induktorji citokroma P450*

Induktor CYP3A4, rifampicin, je AUC tadalafila zmanjšal za 88 % v primerjavi z vrednostmi AUC za sam tadalafil (10 mg). Za to zmanjšano izpostavljenost se lahko pričakuje, da bo zmanjšala učinkovitost tadalafila; obseg zmanjšanja učinkovitosti pa ni znan. Drugi induktorji CYP3A4, kot so fenobarbital, fenitoin in karbamazepin, prav tako lahko zmanjšajo plazemske koncentracije tadalafila.

#### Učinki tadalafila na druga zdravila

##### *Nitrati*

V kliničnih študijah je bilo prikazano, da tadalafil (5 mg, 10 mg in 20 mg) okrepi hipotenzivne učinke nitratov. Zato je dajanje zdravila Tadalafil Accord bolnikom, ki uporabljajo kakršno koli obliko organskega nitrata, kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Na podlagi rezultatov klinične študije, v kateri je 150 oseb prejelo dnevne odmerke tadalafila 20 mg 7 dni in 0,4 mg sublingvalnega nitroglicerina ob različnih časih, je to medsebojno delovanje trajalo dalj kot 24 ur in ni bilo več zaznavno po preteku 48 ur od zadnjega odmerka tadalafila. Zato naj pri bolniku, ki ima predpisan kateri koli odmerek zdravila Tadalafil Accord (2,5 mg do 20 mg) in kjer je dajanje nitrata zdravstveno nujno v življenje ogrožajoči situaciji, preden razmislimo o dajanju nitrata preteče vsaj 48 ur po zadnjem odmerku zdravila Tadalafil Accord. V takih okoliščinah se sme dajati nitrate samo pod skrbnim zdravstvenim nadzorom z ustreznim hemodinamskim spremljanjem.

##### *Antihipertenzivi (vključno z zaviralci kalcijevih kanalčkov)*

Sočasno jemanje doksazosina (4 mg in 8 mg na dan) in tadalafila (dnevni odmerek 5 mg in enkratni odmerek 20 mg) pomembno okrepi hipotenzivni učinek tega antagonista adrenergičnih receptorjev alfa. Ta učinek traja vsaj 12 ur in je lahko simptomatski, vključno s pojavom sinkope. Omenjena kombinacija zato ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

V študijah interakcij, ki so jih izvedli na majhnem številu zdravih prostovoljcev, o omenjenih učinkih v primeru alfuzosina in tamsulozina niso poročali. Vseeno pa je potrebna previdnost pri uporabi tadalafila pri bolnikih, ki jemljejo katere koli antagoniste adrenergičnih receptorjev alfa, še posebno pri starejših. Zdravljenje je treba začeti z najmanjšim odmerkom in ga postopno prilagajati.

V študijah klinične farmakologije so preiskovali možnost, da tadalafil okrepi hipotenzivne učinke antihipertenzivnih zdravil. Preučevali so poglavitne razrede antihipertenzivnih zdravil, vključno z zaviralci kalcijevih kanalčkov (amlodipin), zaviralci angiotenzinske konvertaze (enalapril), antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (metoprolol), tiazidnimi diuretiki (bendroflumetiazid) in antagonisti receptorjev angiotenzina II (različni tipi in odmerki, posamezno ali v kombinaciji s tiazidi, zaviralci kalcijevih kanalčkov, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta in/ali antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa). Tadalafil (10 mg, razen v študijah z antagonisti receptorjev angiotenzina II in z amlodipinom, kjer so uporabljali odmerek 20 mg) ni pokazal klinično pomembnega medsebojnega delovanja s katerim koli od teh razredov. V drugi študiji klinične farmakologije so preučevali tadalafil (20 mg) v kombinaciji z do 4 razredi antihipertenzivov. Pri posameznikih, ki so jemali več različnih antihipertenzivov, je bilo videti, da so v ambulantni izmerjeni spremembe krvnega tlaka povezane s stopnjo kontrole krvnega tlaka. V tem pogledu je bilo znižanje krvnega tlaka pri bolnikih, katerih krvni tlak je bil dobro uravnan, minimalno in podobno kot opaženo pri zdravih osebah. Pri sodelujočih v študiji, katerih krvni tlak ni bil uravnan, je bilo znižanje večje, vendar to znižanje pri večini oseb ni bilo povezano s hipotenzivnimi simptomi. Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo antihipertenzivna

zdravila, lahko tadalafil v odmerku 20 mg povzroči znižanje krvnega tlaka, ki je (z izjemo antagonistov adrenergičnih receptorjev alfa (npr. doksazosina), glejte zgoraj) v splošnem majhno in ni verjetno, da bi bilo klinično pomembno. Analiza podatkov kliničnih preskušanj faze 3 ni pokazala razlike v neželenih dogodkih pri bolnikih, ki so tadalafil jemali skupaj z antihipertenzivnimi zdravili ali brez njih. Vendar pa je treba bolnikom ustrezno klinično svetovati glede možnega znižanja krvnega tlaka, do katerega lahko pride med sočasnim zdravljenjem z antihipertenzivnimi zdravili.

#### *Riociguat*

Predklinične študije so pokazale dodaten učinek na sistemsko zniževanje krvnega tlaka ob kombiniranju zaviralcev PDE5 z riociguatom. V kliničnih študijah so za riociguat dokazali, da povečuje hipotenzijske učinke zaviralcev PDE5. V proučevani populaciji niso odkrili dokazov o ugodnem kliničnem učinku kombinacije zdravil. Sočasna uporaba riociguata z zaviralci PDE5, vključno s tadalafilom, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

#### *Zaviralci 5-alfa reduktaze*

V kliničnem preskušanju, v katerem so primerjali tadalafil v odmerku 5 mg, uporabljan sočasno s finasteridom v odmerku 5 mg, in placebo skupaj s finasteridom 5 mg za lajšanje simptomov benigne hiperplazije prostate, niso odkrili nobenih novih neželenih učinkov. Ker pa uradna študija medsebojnega delovanja zdravil, ki bi ocenila učinke tadalafila in zaviralcev 5-alfa reduktaze (5-ARI – *5-alpha reductase inhibitors*), ni bila opravljena, je potrebna previdnost ob sočasni uporabi tadalafila s 5-ARI.

#### *Substrati CYP1A2 (npr. teofilin)*

Ko so v študiji klinične farmakologije tadalafil v odmerku 10 mg dajali skupaj s teofilinom (neselektivnim zaviralcem fosfodiesteraze), ni bilo farmakokinetičnega medsebojnega delovanja. Edini farmakodinamični učinek je bil manjše (za 3,5 utripa na minuto) povišanje srčne frekvence. Čeprav je ta učinek manjši in v tej študiji ni bil klinično pomemben, ga je treba ob sočasnem dajanju teh zdravil upoštevati.

#### *Etinilestradiol in terbutalin*

Pokazalo se je, da tadalafil poveča peroralno biološko razpoložljivost etinilestradiola; podobno povečanje se lahko pričakuje s peroralnim dajanjem terbutalina, čeprav so klinične posledice negotove.

#### *Alkohol*

Sočasno dajanje tadalafila (10 mg ali 20 mg) ni vplivalo na koncentracije alkohola (povprečna maksimalna koncentracija v krvi 0,08 %). Nadalje niso opazili sprememb koncentracij tadalafila 3 ure po sočasnem dajanju z alkoholom. Alkohol so dajali na način, da bi čim bolj povečali absorpcijo alkohola (na tešče preko noči, brez hrane do preteka 2 ur po zaužitju alkohola).

Tadalafil (20 mg) ni povečal povprečnega znižanja krvnega tlaka, ki ga je povzročil alkohol (0,7 g/kg ali približno 180 ml 40 % alkohola [vodke] pri 80-kg moškem), pri nekaterih osebah pa so opazili posturalno omotico in ortostatsko hipotenzijo. Ko so tadalafil dajali z manjšimi odmerki alkohola (0,6 g/kg), hipotenzije niso opazili, omotica pa se je pojavljala s podobno pogostnostjo kot pri alkoholu samem. Tadalafil (10 mg) ni okrepil učinka alkohola na kognitivne funkcije.

#### *Zdravila, ki se presnavljajo prek citokroma P450*

Tadalafil naj ne bi povzročal klinično pomembnega zaviranja ali indukcije očistka zdravil, ki se presnavljajo z izooblikami CYP450. Študije so potrdile, da tadalafil ne zavira oziroma inducira izooblik CYP450, vključno s CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 in CYP2C19.

#### *Substrati CYP2C9 (npr. R-varfarin)*

Tadalafil (10 mg in 20 mg) ni imel klinično pomembnega učinka na izpostavitvev (AUC) S-varfarinu ali R-varfarinu (substrat CYP2C9) niti ni vplival na spremembe protrombinskega časa, ki jih je povzročil varfarin.

#### *Acetilsalicilna kislina*

Tadalafil (10 mg in 20 mg) ni potenciral podaljšanja časa krvavitve, povzročene z acetilsalicilno kislino.

#### *Antidiabetiki*

Specifičnih študij medsebojnega delovanja z antidiabetičnimi zdravili niso izvedli.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Zdravilo Tadalafil Accord 2,5 mg ni indicirano za uporabo pri ženskah.

#### Nosečnost

Podatkov o uporabi tadalafila pri nosečnicah je malo. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, embrio/fetalni razvoj, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Tadalafil Accord bolje izogibati.

#### Dojenje

Farmakodinamični/toksikološki podatki, ki so na voljo za živali, so pokazali, da se tadalafil izloča v mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Zdravila Tadalafil Accord se med dojenjem ne sme uporabljati.

#### Plodnost

Pri psih so opazili učinke, ki lahko nakazujejo motnje plodnosti. Dve kasnejši klinični študiji sta pokazali, da je ta učinek pri ljudeh malo verjeten, čeprav so pri nekaterih moških opazili zmanjšanje koncentracije sperme (glejte poglavji 5.1 in 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Tadalafil ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Kljub temu, da so bile pogostnosti poročanja o omotici v skupinah prejemanja placeba in tadalafila v kliničnih preskušanjih podobne, naj se bolniki pred vožnjo ali uporabo strojev zavedajo, kako se odzovejo na zdravilo Tadalafil Accord.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so pri bolnikih, ki so jemali tadalafil za zdravljenje erektilne disfunkcije ali benigne hiperplazije prostate, najpogosteje poročali, so bili glavobol, dispepsija, bolečina v hrbtu in mialgija, pri kateri se incidenca povečuje s povečanjem odmerka tadalafila. Poročani neželeni učinki so bili prehodni in v splošnem blagi ali zmerni. Večino glavobolov, o katerih poročajo bolniki, ki jemljejo tadalafil z odmerjanjem enkrat na dan, bolniki občutijo v prvih 10 do 30 dneh po začetku zdravljenja.

#### V preglednici prikazan povzetek neželenih učinkov

Spodnja preglednica navaja neželene učinke, ki so jih opazili v spontanah poročanjih in v kliničnih preskušanjih, primerjanih s placebom (v katera je bilo skupno vključenih 8.022 bolnikov, ki so prejeli tadalafil in 4.422 bolnikov, ki so prejeli placebo) za zdravljenje erektilne disfunkcije z odmerjanjem po potrebi in z odmerjanjem enkrat na dan ter za zdravljenje benigne hiperplazije prostate z odmerjanjem enkrat na dan.

Pogostnost pojavljanja: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )	Pogosti ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Občasni ( $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$ )	Redki ( $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$ )
<i>Bolezni imunskega sistema</i>			
		preobčutljivostne reakcije	angioedem <sup>2</sup>
<i>Bolezni živčevja</i>			
	glavobol	omotica	možganska kap <sup>1</sup> (vključno s krvavitvami), sinkopa, tranzitorna ishemična ataka <sup>1</sup> , migrena <sup>2</sup> , epileptični napadi <sup>2</sup> , tranzitorna amnezija
<i>Očesne bolezni</i>			
		zamegljen vid, občutki opisani kot bolečina v očeh	izpad v vidnem polju, otečene veke, konjunktivalna hiperemija, nearterična anteriorna ishemična optična nevropatija (NAION) <sup>2</sup> , zapora retinalnih žil <sup>2</sup>
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>			
		tinitus	nenadna izguba sluha
<i>Srčne bolezni</i>			
		tahikardija, palpitacije	miokardni infarkt, nestabilna angina pectoris <sup>2</sup> , prekatna aritmija <sup>2</sup>
<i>Žilne bolezni</i>			
	zardevanje	hipotenzija <sup>3</sup> hipertenzija	
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>			
	nosna kongestija	dispneja, epistaksa	
<i>Bolezni prebavil</i>			
	dispepsija	bolečina v trebuhu, bruhanje, slabost, gastroezofagealni refluks	
<i>Bolezni kože in podkožja</i>			
		izpuščaj	koprivnica, Stevens-Johnsonov sindrom <sup>2</sup> , ekfoliativni dermatitis <sup>2</sup> , hiperhidroza (znojenje)
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>			
	bolečina v hrbtu, mialgija, bolečina v udih		
<i>Bolezni sečil</i>			
		hematurija	
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>			
		podaljšane erekcije	priapizem, krvavitev iz penisa, hematospermija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>			
		bolečina v prsnem košu <sup>1</sup> , periferni edem, utrujenost	otečen obraz <sup>2</sup> , nenadna srčna smrt <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Večina bolnikov je imela že obstoječe srčno-žilne dejavnike tveganja (glejte poglavje 4.4).



<sup>2</sup> Neželeni učinki o katerih so poročali med spremljanjem v obdobju trženja tadalafil in jih v s placebom primerjanih kliničnih preizkušanjih niso opazili.

<sup>3</sup> O tem poročajo pogosteje, kadar tadalafil prejema bolniki, ki že jemljejo antihipertenzive.

### Opis izbranih neželenih učinkov

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s tadalafilom z odmerjanjem enkrat na dan, so v primerjavi s placebom poročali o nekoliko povečani incidenci nepravilnosti EKG-ja, zlasti sinusni bradikardiji. Večina teh nepravilnosti EKG-ja, ni bila v povezavi z neželenimi učinki.

### Druge posebne skupine bolnikov

Podatki o bolnikih nad 65. letom starosti, ki so prejeli tadalafil v kliničnih preskušanjih, bodisi za zdravljenje erektilne disfunkcije ali za zdravljenje benigne hiperplazije prostate, so majhni. V kliničnih preskušanjih, v katerih so bolniki jemali tadalafil z odmerjanjem po potrebi za zdravljenje erektilne disfunkcije, so o diareji pogosteje poročali pri bolnikih nad 65. letom starosti. V kliničnih preskušanjih, v katerih so bolniki jemali tadalafil z odmerjanjem 5 mg enkrat na dan za zdravljenje benigne hiperplazije prostate, so o omotici in diareji pogosteje poročali pri bolnikih nad 75. letom starosti.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Enkratne odmerke do 500 mg so dajali zdravim posameznikom, večkratne dnevne odmerke do 100 mg pa so dajali bolnikom. Neželeni dogodki so bili podobni tistim, opaženim pri manjših odmerkih. V primerih prevelikega odmerjanja, če je potrebno uporabite standardne podporne ukrepe. Hemodializa ima na izločanje tadalafil z zanemarljiv vpliv.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za boleznine sečil, zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije; Oznaka ATC: G04BE08.

### Mehanizem delovanja

Tadalafil je selektivni reverzibilni zaviralec fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5), specifičnega encima, ki je odgovoren za razgradnjo cikličnega gvanozin monofosfata (cGMP).

Ko spolna stimulacija povzroči lokalno sproščanje dušikovega oksida, zaviranje PDE5 s tadalafilom povzroči povišane ravni cGMP v kavernožnem telesu. Posledica je relaksacija gladke mišičnine in

dotok krvi v tkiva penisa, kar povzroči erekcijo. Tadalafil brez spolne stimulacije nima učinka pri zdravljenju erektilne disfunkcije.

### Farmakodinamični učinki

Študije *in vitro* so pokazale, da je tadalafil selektivni zaviralec PDE5. PDE5 je encim, ki se nahaja v gladki mišičnini kavernoznega telesa, žilni in visceralni gladki mišičnini, skeletnih mišicah, trombocitih, ledvicah, pljučih in malih možganih. Učinek tadalafila na PDE5 je močnejši kot njegov učinek na druge fosfodiesteraze. Tadalafil je > 10.000-krat močnejši za PDE5 kot za PDE1, PDE2 in PDE4, encime, ki se nahajajo v srcu, možganih, krvnih žilah, jetrih in drugih organih. Tadalafil je > 10.000-krat močnejši za PDE5 kot za PDE3, encim, ki se nahaja v srcu in krvnih žilah. Ta selektivnost za PDE5 pred PDE3 je pomembna, ker je PDE3 encim, povezan s kontraktilnostjo srca. Poleg tega je tadalafil približno 700-krat močnejši za PDE5 kot za PDE6, encim, ki se nahaja v mrežnici in je odgovoren za prevajanje svetlobnih dražljajev. Tadalafil je tudi > 10.000-krat močnejši za PDE5 kot za PDE7 preko PDE10.

### Klinična učinkovitost in varnost

Tadalafil, ki so ga dali zdravim posameznikom, v primerjavi s placebom ni povzročil pomembne razlike sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka leže (povprečni maksimalni padec 1,6 oziroma 0,8 mm Hg), sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka stoje (povprečni maksimalni padec 0,2 oziroma 4,6 mm Hg) ter nobene pomembne spremembe srčne frekvence.

V študiji ugotavljanja učinkov tadalafila na vid z uporabo Farnsworth-Munsellovega testa s 100 odtenki niso zaznali nobene okvare razlikovanja barv (modro/zeleno). Ta ugotovitev je v skladu z nizko afiniteto tadalafila za PDE6 v primerjavi s PDE5. V vseh kliničnih študijah so bila poročila o spremembah barvnega vida redka (< 0,1 %).

Pri moških so izvedli tri študije za ugotavljanje možnega učinka tadalafila 10 mg (ena 6-mesečna študija) in 20 mg (ena 6-mesečna in ena 9-mesečna študija), ki so ga dajali dnevno, na spermatogenezo. V dveh od teh študij zdravljenja s tadalafilom so opazili znižanje števila semenčic in koncentracije sperme, kar je klinično verjetno nepomembno. Ti učinki niso povezani s spremembami drugih parametrov, kot na primer gibljivost, morfologija in FSH.

Za uporabo tadalafila po potrebi so bile opravljene tri klinične študije za določitev obdobja odzivnosti na tadalafil z odmerjanjem po potrebi, v katere je bilo vključenih 1054 bolnikov v domačem okolju. Tadalafil je v primerjavi s placebom izkazal statistično značilno izboljšanje erektilne funkcije in sposobnosti za uspešen spolni odnos do 36 ur po odmerjanju, pa tudi bolnikovo sposobnost, da doseže in vzdrži erekcijo za uspešen spolni odnos, in sicer že 16 minut po odmerjanju.

Tadalafil v odmerkih od 2 mg do 100 mg so vrednotili v 16 kliničnih študijah, ki so zajemale 3250 bolnikov, vključno z bolniki z erektilno disfunkcijo različnih resnosti (blaga, zmerna, huda), etiologij, starosti (razpon 21–86 let) in narodnosti. Večina bolnikov je poročala o erektilni disfunkciji, ki je trajala že vsaj eno leto. V študijah primarne učinkovitosti pri splošnih populacijah je 81 % bolnikov poročalo, da je tadalafil izboljšal njihove erekcije, v primerjavi s 35 % pri placebo. Nadalje so bolniki z erektilnimi disfunkcijami v vseh kategorijah resnosti poročali o izboljšanih erekcijah v času jemanja tadalafila (86 %, 83 % oziroma 72 % za blago, zmerno oziroma hudo erektilno disfunkcijo v primerjavi s 45 %, 42 % oziroma 19 % pri placebo). V študijah primarne učinkovitosti je bilo pri bolnikih, zdravljenih s tadalafilom, uspešnih 75 % poskusov spolnega odnosa v primerjavi z 32 % pri placebo.

V 12-tedenski študiji, ki so jo izvedli pri 186 bolnikih (142 na tadalafilu, 44 na placebo) z erektilno disfunkcijo, ki se je pojavila sekundarno zaradi poškodbe hrbtenjače, je tadalafil signifikantno izboljšal erektilno funkcijo, kar je vodilo v povprečno sorazmerno število uspešnih poskusov na osebo pri bolnikih, zdravljenih s tadalafilom v odmerjanju 10 mg ali 20 mg (prilagodljiv odmerek, odmerjanje po potrebi) pri 48 % bolnikov, v primerjavi s 17 % pri placebo.

Tadalafil v odmerkih od 2,5, 5 in 10 mg enkrat na dan so prvotno vrednotili v 3 kliničnih študijah, ki so zajemale 853 bolnikov različnih starosti (od 21-82 let) in narodnosti, z erektilno disfunkcijo različnih resnosti (blaga, zmerna, huda) in etiologij. V dveh primarnih študijah učinkovitosti splošne populacije je bilo v povprečju pri bolnikih, zdravljenih s tadalafilom 5 mg, uspešnih 57 in 67 % poskusov spolnega odnosa, sorazmerno z bolniki, zdravljenimi s tadalafilom 2,5 mg 50 %, v primerjavi s 31 in 37 % pri placebo. V študiji pri bolnikih z erektilno disfunkcijo poleg diabetesa je bilo v povprečju pri bolnikih, zdravljenih s tadalafilom 5 mg oziroma 2,5 mg, uspešnih 41 in 46 % poskusov spolnega odnosa, v primerjavi z 28 % pri placebo. Večina bolnikov v vseh treh študijah se je odzivala na prejšnje zdravljenje z zaviralci PDE5. V nadaljnji študiji so 217 bolnikov, ki se predhodno niso zdravili z zaviralci PDE5, naključno razvrstili v jemanje tadalafila 5 mg enkrat na dan in jemanje placebo. Pri bolnikih, ki so jemali tadalafil, je bilo v povprečju uspešnih 68 % poskusov spolnega odnosa, v primerjavi z 52 % pri bolnikih, ki so jemali placebo.

#### Pediatrična populacija

S pediatričnimi bolniki z Duchennovo mišično distrofijo (DMD) so opravili eno samo študijo, v kateri niso opazili nobenih dokazov o učinkovitosti. Randomizirano, dvojno slepo, s placebo nadzorovano paralelno študijo tadalafila s tremi skupinami preiskovancev so opravili s 331 fanti, starimi od 7 do 14 let, ki so imeli DMD in so prejeli sočasno zdravljenje s kortikosteroidi. Študija je vključevala 48-tedensko dvojno slepo obdobje, v katerem so bili bolniki randomizirani v skupine, ki so vsakodnevno prejemale tadalafil v odmerku 0,3 mg/kg, tadalafil v odmerku 0,6 mg/kg ali placebo. Tadalafil ni pokazal učinkovitosti pri upočasnevanju upada sposobnosti hoje, ki so jo merili s primarnim opazovanjem dogodkom – razdaljo, prehojeno v 6 minutah (6MWD): povprečna sprememba po metodi najmanjših kvadratov (LS – least squares) 6MWD v 48. tednu je v skupini s placebo znašala –51,0 metra (m), v primerjavi z –64,7 m v skupini s tadalafilom v odmerku 0,3 mg/kg ( $p = 0,307$ ) in –59,1 m v skupini s tadalafilom v odmerku 0,6 mg/kg ( $p = 0,538$ ). Poleg tega nobena sekundarna analiza podatkov v tej študiji ni pokazala dokazov o učinkovitosti. Skupni rezultati o varnosti so bili v tej študiji na splošno skladni z znanim varnostnim profilom tadalafila in z neželenimi učinki, pričakovanimi v pediatrični populaciji z DMD, ki prejema kortikosteroide.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitve rezultatov študij za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje erektilne disfunkcije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Tadalafil se po peroralnem dajanju hitro absorbira, povprečna maksimalna opažena plazemska koncentracija ( $C_{max}$ ) je dosežena ob medianem času 2 uri po odmerjanju. Absolutna biološka uporabnost tadalafila po peroralnem odmerjanju ni bila določena.

Ker hrana ne vpliva na stopnjo in obseg absorpcije tadalafila, se lahko zdravilo Tadalafil Accord vzame s hrano ali brez nje. Čas odmerjanja (zaužitje enkratnega odmerka 10 mg zjutraj v primerjavi z zvečer) ni imel klinično pomembnih učinkov na stopnjo in obseg absorpcije.

### Porazdelitev

Povprečni volumen porazdelitve je približno 63 litrov, kar kaže, da se tadalafil razporeja po tkivih. Pri terapevtskih koncentracijah je 94 % tadalafila v plazmi vezanega na beljakovine. Okvarjeno delovanje ledvic ne vpliva na vezavo na beljakovine. Manj kot 0,0005 % danega odmerka se je pojavilo v spermi zdravih oseb.

### Biotransformacija

Tadalafil se presnavlja predvsem s citokromom P450 (CYP), izoobliko 3A4. Poglavitni cirkulirajoči presnovek je metilkatehol-glukuronid. Ta presnovek je vsaj 13.000-krat manj učinkovit kot tadalafil za PDE5. Zato ne pričakujemo, da bi bil pri opazovanih koncentracijah presnovka klinično dejaven.

### Izločanje

Povprečni peroralni očistek tadalafila pri zdravih osebah je 2,5 l/h, povprečni razpolovni čas pa 17,5 ure. Tadalafil se izloča predvsem v obliki neaktivnih presnovkov, večinoma z blatom (približno 61 % odmerka), v manjšem obsegu pa z urinom (približno 36 % odmerka).

### Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika tadalafila pri zdravih osebah je glede na čas in odmerek linearna. V razponu odmerkov od 2,5 do 20 mg izpostavitve (AUC) tadalafila pri zdravih osebah raste sorazmerno z odmerkom. Plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so dosežene v 5 dneh odmerjanja enkrat dnevno.

Farmakokinetika, ugotovljena s populacijskim pristopom pri bolnikih z erektilno disfunkcijo, je podobna farmakokinetiki pri osebah brez erektilne disfunkcije.

### Posebne populacije

#### *Starejši*

Zdrave starejše osebe (65 let ali več) so imele nižji peroralni očistek tadalafila, kar je povzročilo 25 % višjo izpostavitve (AUC) v primerjavi z zdravimi osebami, starimi od 19 do 45 let. Ta učinek starosti ni klinično pomemben in ne zahteva prilagoditve odmerka.

#### *Insuficienca ledvic*

V študijah klinične farmakologije z uporabo enkratnega odmerka tadalafila (5 mg do 20 mg) se je izpostavitve (AUC) tadalafilu pri osebah z blago (očistek kreatinina 51 do 80 ml/min) ali zmerno (očistek kreatinina 31 do 50 ml/min) okvaro ledvic ter pri osebah s končno odpovedjo ledvic na dializi približno podvojila. Pri bolnikih v programu hemodialize je bila  $C_{max}$  41 % višja kot opažana pri zdravih osebah. Hemodializa ima zanemarljiv vpliv na izločanje tadalafila.

#### *Insuficienca jeter*

Pri dajanju odmerka 10 mg je izpostavljenost tadalafilu (AUC) pri osebah z blago in zmerno okvaro jeter (razreda A in B po Child-Pughu) primerljiva z izpostavljenostjo pri zdravih osebah. O varnosti tadalafila pri bolnikih s hudo insuficienco jeter (razred C po Child-Pughu) je le malo kliničnih podatkov. Podatkov o dajanju odmerkov tadalafila z odmerjanjem enkrat na dan bolnikom z okvaro jeter ni. Če zdravnik predpiše tadalafil z odmerjanjem enkrat na dan, mora skrbno ovrednotiti razmerje med koristmi in tveganjem pri posamezniku.

#### *Bolniki s sladkorno boleznijo*

Izpostavljenost tadalafilu (AUC) je bila pri bolnikih s sladkorno boleznijo približno 19 % nižja kot vrednost AUC za zdrave osebe po dajanju odmerka 10 mg. Ta razlika v izpostavljenosti ne zahteva prilagoditve odmerka.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri podganah ali miših, ki so prejemale do 1000 mg/kg/dan tadalafila, ni bilo dokazov teratogenosti, embriotoksičnosti ali fetotoksičnosti. V študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja pri podganah je bil odmerek brez opaženega učinka 30 mg/kg/dan. Pri breji podgani je bila AUC za izračunano prosto učinkovino pri tem odmerku približno 18-kratna AUC človeka pri 20 mg odmerku. Pri samcih in samicah podgan plodnost ni bila okvarjena.

Pri psih, ki so tadalafil prejeli dnevno 6 do 12 mesecev v odmerkih 25 mg/kg/dan (kar pomeni vsaj 3-krat večjo izpostavitve [razpon 3,7-18,6], kot je bila opažena pri ljudeh pri enkratnem odmerku 20 mg) in več, je prišlo do regresije epitela semenskih cevk, kar je pri nekaterih psih povzročilo zmanjšanje spermatogeneze. Glejte tudi poglavje 5.1.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete:

laktoza monohidrat  
natrijev karmelozat, premreženi  
hipromeloza  
celuloza, mikrokristalna  
sorbitan stearat  
magnezijev stearat

#### Filmska obloga:

laktoza monohidrat  
hipromeloza  
titanov dioksid (E171)  
triacetin  
smukec

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Filmsko obložene tablete so pakirane v PVC/PE/PVdC – aluminijev prozoren pretisni omot.

Velikost pakiranj: 28 tablet.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/17/02358/001

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 24. 10. 2017

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

27.03.2019