

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Exerdy 5 mg filmsko obložene tablete
Exerdy 10 mg filmsko obložene tablete
Exerdy 20 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg tadalafil.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg tadalafil.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg tadalafil.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 63,875 mg laktoze monohidrata.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 127,75 mg laktoze monohidrata.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 255,50 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

5 mg: rumena, okrogla, obojestransko izbočena, filmsko obložena tableta s premerom 6 mm
10 mg: rumena, okrogla, obojestransko izbočena, filmsko obložena tableta s premerom 8 mm in z razdelilno zarezo na eni strani
Tableta se lahko deli na enake odmerke.
20 mg: rumena, podolgovata, obojestransko izbočena, filmsko obložena tableta z velikostjo 15 mm x 6 mm in razdelilno zarezo na obeh straneh
Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje erektilne disfunkcije pri odraslih moških.
Za učinkovitost tadalafil je potrebna spolna stimulacija.
Zdravilo Exerdy ni indicirano za uporabo pri ženskah.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli moški

Običajni priporočeni odmerek je 10 mg. Bolnik ga vzame pred pričakovano spolno aktivnostjo, skupaj s hrano ali brez nje. Pri bolnikih, pri katerih tadalafil v odmerku 10 mg ne povzroči zadostnega učinka, se lahko poskusi z uporabo 20-mg odmerka. Bolnik lahko vzame odmerek najmanj 30 minut pred spolno aktivnostjo.

Bolnik sme zdravilo vzeti največ enkrat na dan.

Tadalafil v odmerku 10 mg in 20 mg je namenjen za uporabo pred pričakovano spolno aktivnostjo in ni priporočljiv za kontinuirano vsakodnevno uporabo.

Če bolnik namerava tadalafil uporabljati pogosto (npr. vsaj dvakrat na teden), mora zdravnik presoditi o primernosti uporabe zdravila Exerdy v najmanjšem odmerku enkrat na dan. Priporočeni odmerek pri bolnikih, ki se odločijo za takšno uporabo zdravila, je 5 mg enkrat na dan, vsak dan ob približno istem času. Glede na prenašanje zdravila pri posameznem bolniku se odmerek lahko zmanjša na 2,5 mg enkrat na dan (na trgu so na voljo tudi 2,5-mg tablete).

Primernost kontinuirane vsakodnevne uporabe zdravila je treba redno vrednotiti.

Posebne populacije

Starejši moški

Pri starejših moških odmerka ni treba prilagajati.

Moški z okvaro ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je največji priporočeni odmerek 10 mg. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic uporaba tadalafila v odmerku enkrat na dan ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Moški z okvaro jeter

Priporočeni odmerek zdravila Exerdy je 10 mg, ki ga bolnik vzame pred pričakovano spolno aktivnostjo, skupaj s hrano ali brez nje. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) so klinični podatki o varnosti tadalafila omejeni. Pri predpisovanju zdravila takšnim bolnikom mora zdravnik skrbno ovrednotiti razmerje med koristjo in tveganjem pri posameznem bolniku. Pri bolnikih z okvaro jeter podatki o uporabi tadalafila v odmerkih, večjih od 10 mg, niso na voljo. Pri bolnikih z okvaro jeter uporabe zdravila v odmerku enkrat na dan niso vrednotili. Če se predpiše takšna uporaba zdravila, mora zdravnik skrbno ovrednotiti razmerje med koristjo in tveganjem pri posameznem bolniku (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Moški s sladkorno boleznijo

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo odmerka ni treba prilagajati.

Pediatrična populacija

Uporaba zdravila Exerdy pri pediatrični populaciji za zdravljenje erektilne disfunkcije ni smiselna.

Način uporabe

Zdravilo Exerdy je na voljo v obliki 5-mg, 10-mg in 20-mg filmsko obloženih tablet za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

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

Klinične študije kažejo, da tadalafil okrepi hipotenzivne učinke nitratov, kar naj bi bila posledica kombiniranih učinkov nitratov in tadalafila na presnovno pot dušikovega oksida/cGMP. Pri bolnikih, ki uporabljajo katero koli obliko organskega nitrata, je uporaba zdravila Exerdy kontraindicirana (glejte poglavje 4.5).

Zdravila Exerdy se ne sme uporabljati pri moških z boleznijo srca, pri katerih spolna aktivnost ni priporočljiva. Pri bolnikih s kardiovaskularno boleznijo mora zdravnik ovrednotiti možno tveganje, ki ga spolna aktivnost predstavlja za srce.

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

- bolniki z miokardnim infarktoma 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 razvrstitvi ameriškega združenja *New York Heart Association* (NYHA) v zadnjih 6 mesecih,
- bolniki z nenadzorovanimi aritmijami, hipotenzijo (< 90/50 mmHg) ali nenadzorovano hipertenzijo,
- bolniki z možgansko kapjo v zadnjih 6 mesecih.

Uporaba zdravila Exerdyja je kontraindicirana pri bolnikih, ki so izgubili vid na enem očesu zaradi nearteritične anteriorne ishemične optične nevropatije (NAION), tudi če ta ni bila povezana s predhodno uporabo zaviralcev encima fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5) (glejte poglavje 4.4).

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Exerdyja

Pred uvedbo farmakološkega zdravljenja je treba diagnozo erektilne disfunkcije potrditi z anamnezo in s kliničnim pregledom bolnika ter odkriti možne vzroke.

Pred uvedbo kakršnega koli zdravljenja erektilne disfunkcije mora zdravnik ovrednotiti kardiovaskularni status bolnika, saj spolna aktivnost predstavlja določeno stopnjo tveganja za srce. Tadalafil ima vazodilatatorne lastnosti, povzroča blago in prehodno znižanje krvnega tlaka (glejte poglavje 5.1) ter okrepi hipotenziven učinek nitratov (glejte poglavje 4.3).

Vrednotenje erektilne disfunkcije mora vključevati ugotavljanje možnih osnovnih vzrokov in identifikacijo primernega zdravljenja po ustrezni medicinski presoji. Ni znano, če je tadalafil učinkovit pri bolnikih po kirurškem posegu v medenični votlini ali po radikalni prostatektomiji brez ohranitve živcev.

Kardiovaskularni dogodki

Med spremljanjem zdravila po prihodu na trg in/ali v kliničnih preskušanjih so poročali o resnih kardiovaskularnih dogodkih, vključno z miokardnim infarktoma, nenadno srčno smrtjo, nestabilno angino pectoris, ventrikularno aritmijo, možgansko kapjo, tranzitorno ishemično atako, bolečino v prsnem košu, palpitacijami in tahikardijo. Večina bolnikov, pri katerih so poročali o teh dogodkih, je predhodno že imela dejavnike tveganja za kardiovaskularno bolezen, vendar pa ni bilo mogoče zanesljivo ugotoviti, če so bili ti dogodki neposredno povezani z že obstoječimi dejavniki tveganja, uporabo tadalafila, spolno aktivnostjo, kombinacijo naštetih dejavnikov ali z drugimi dejavniki.

Pri bolnikih, ki se hkrati zdravijo z antihipertenzivi, lahko tadalafil povzroči znižanje krvnega tlaka. Pred uvedbo zdravljenja s tadalafilom v odmerku enkrat na dan je treba presoditi o morebitni prilagoditvi odmerka zdravil za zdravljenje hipertenzije.

Pri nekaterih bolnikih, ki se zdravijo z antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa₁, se lahko pri sočasni uporabi tadalafila pojavi simptomatska hipotenzija (glejte poglavje 4.5). Uporaba tadalafila v kombinaciji z doksazosinom ni priporočljiva.

Vid

V povezavi z uporabo tadalafila in drugih zaviralcev PDE5 so poročali o okvarah vida in primerih nearteritične anteriorne ishemične optične nevropatije (NAION). Bolnika je treba opozoriti, da mora v primeru pojava nenadnih težav z vidom nehati jemati zdravilo Exerdyja in nemudoma poiskati

zdravniško pomoč (glejte poglavje 4.3).

Okvara ledvic in jeter

Zaradi večje izpostavljenosti (AUC) tadalafilu, omejenih kliničnih izkušenj in nezmožnosti odstranitve zdravila z dializo, uporaba zdravila Exerdyja v odmerku enkrat na dan pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ni priporočljiva.

Klinični podatki o varnosti enkratnega odmerka tadalafilu pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) so omejeni. Pri bolnikih z okvaro jeter uporabe zdravila v odmerku enkrat na dan niso vrednotili. Pri predpisovanju zdravila Exerdyja je treba skrbno ovrednotiti razmerje med koristjo in tveganjem pri posameznem bolniku.

Priapizem in anatomske deformacije penisa

Bolnike je treba opozoriti, da morajo v primeru erekcij, ki trajajo 4 ure ali dlje, nemudoma poiskati zdravniško pomoč. Če se priapizma ne zdravi takoj, lahko pride do okvare tkiva penisa in trajne izgube spolne potence.

Zdravilo Exerdyja je treba uporabljati previdno pri bolnikih z anatomsko deformacijo penisa (kot so ukrivljenost, fibroza kavernoznega tkiva ali Peyroniejeva bolezen) ter pri bolnikih s stanji, ki so lahko predispozicija za priapizem (kot so srpastocelična anemija, multipli mielom ali levkemija).

Uporaba z zaviralci encima CYP3A4

Pri predpisovanju zdravila Exerdyja bolnikom, ki se zdravijo z močnimi zaviralci encima CYP3A4 (ritonavir, sakvinavir, ketokonazol, itrakonazol in eritromicin), je potrebna previdnost, saj so pri uporabi take kombinacije poročali o povečanju izpostavljenosti (AUC) tadalafilu (glejte poglavje 4.5).

Zdravilo Exerdyja in druga zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije

Varnosti in učinkovitosti uporabe zdravila Exerdyja v kombinaciji z drugimi zaviralci PDE5 ali z drugimi zdravili za zdravljenje erektilne disfunkcije niso preučevali. Bolnika je treba opozoriti, da zdravila Exerdyja ne sme jemati v takšnih kombinacijah.

Laktoza

Zdravilo Exerdyja 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 izvedli s tadalafilom v odmerku 10 mg in/ali 20 mg, kot je navedeno v nadaljevanju. Glede na to, da so bile nekatere študije medsebojnega delovanja izvedene le s tadalafilom v odmerku 10 mg, klinično pomembnih interakcij pri uporabi večjih odmerkov ni mogoče popolnoma izključiti.

Učinki drugih zdravil na tadalafil

Zaviralci citokroma P450

Tadalafil se v glavnem presnavlja preko encima CYP3A4. Pri uporabi ketokonazola, selektivnega zaviralca encima CYP3A4, v dnevnom odmerku 200 mg in tadalafilu v odmerku 10 mg se je izpostavljenost (AUC) tadalafilu povečala za 2-krat, vrednost C_{max} tadalafilu pa za 15 % v primerjavi z vrednostmi AUC in C_{max} pri uporabi tadalafilu samega. Pri uporabi ketokonazola v dnevnom odmerku 400 mg in tadalafilu v odmerku 20 mg se je izpostavljenost (AUC) tadalafilu povečala za 4-krat, vrednost C_{max} tadalafilu pa za 22 %. Pri uporabi zaviralca proteaz ritonavirja, ki je zaviralec encimov CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 in CYP2D6, v odmerku 200 mg dvakrat na dan in tadalafilu v odmerku

20 mg se je izpostavljenost (AUC) tadalafilu povečala za 2-krat, vrednost C_{max} tadalafila pa se ni spremenila. Specifičnih interakcij sicer niso preučevali, vendar pa je treba druge zaviralce proteaz, kot je sakvinavir, ter druge zaviralce encima CYP3A4, kot so eritromicin, klaritromicin, itrakonazol in sok grenivke, sočasno uporabljati previdno, saj pri sočasni uporabi lahko pričakujemo povečanje koncentracije tadalafila v plazmi (glejte poglavje 4.4), posledično pa se lahko poveča tudi pojavnost neželenih učinkov, navedenih v poglavju 4.8.

Prenašalci

Vloga prenašalcev (na primer p-glikoproteina) na razpoložljivost tadalafila ni znana. Obstaja možnost interakcij zaradi zaviranja prenašalcev.

Induktorji citokroma P450

Pri uporabi rifampicina, induktorja encima CYP3A4, in tadalafila v odmerku 10 mg se je vrednost AUC tadalafila zmanjšala za 88 % v primerjavi z vrednostjo AUC pri uporabi tadalafila samega. Pri takšnem zmanjšanju izpostavljenosti tadalafilu lahko pričakujemo zmanjšanje njegove učinkovitosti, vendar pa obseg zmanjšanja učinkovitosti ni znan. Tudi drugi induktorji encima CYP3A4, kot so fenobarbital, fenitoin in karbamazepin, lahko zmanjšajo koncentracijo tadalafila v plazmi.

Učinki tadalafila na druga zdravila

Nitrati

Klinične študije kažejo, da tadalafil (5 mg, 10 mg in 20 mg) okrepi hipotenzivne učinke nitratov. Pri bolnikih, ki uporabljajo katero koli obliko organskega nitrata, je uporaba tadalafila zato kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). V klinični študiji, v kateri je 150 oseb 7 dni jemalo tadalafil v odmerku 20 mg enkrat na dan in sublingvalno ob različnih časih uporabljalo nitroglicerina v odmerku 0,4 mg, je ta interakcija trajala več kot 24 ur, po preteku 48 ur od uporabe zadnjega odmerka tadalafila pa ni bila več zaznavna. Pri bolniku, ki ima predpisan kateri koli odmerek tadalafila (od 2,5 mg do 20 mg), se lahko v nujnem primeru, ko je ogroženo življenje bolnika, nitrat uporabi šele najmanj 48 ur po uporabi zadnjega odmerka tadalafila. V takšnih okoliščinah se nitrate lahko uporablja le pod skrbnim zdravniškim nadzorom in ob ustreznem nadziranju hemodinamike.

Antihipertenzivi (vključno z zaviralci kalcijevih kanalčkov)

Pri sočasni uporabi doksazosina (4 mg in 8 mg enkrat na dan) in tadalafila (v odmerku 5 mg enkrat na dan in enkratnem odmerku 20 mg) se je hipotenzivni učinek tega antagonista adrenergičnih receptorjev alfa pomembno okrepil. Ta učinek traja vsaj 12 ur in ga lahko spremlja pojav simptomov, vključno s sinkopo. Uporaba te kombinacije tako ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

V študijah medsebojnega delovanja, ki so jih izvedli pri omejenem številu zdravih prostovoljcev, pri uporabi alfuzosina ali tamsulozina o teh učinkih niso poročali. Kljub temu pa je pri bolnikih, ki se zdravijo s katerim koli antagonistom adrenergičnih receptorjev alfa, treba tadalafil uporabljati previdno, še posebej pri starostnikih. Zdravljenje je treba uvesti v najmanjšem odmerku in ga nato postopno povečevati.

V kliničnih farmakoloških študijah so raziskovali možnost vpliva tadalafila na okrepitev hipotenzivnih učinkov zdravil za zdravljenje hipertenzije. Preučili so zdravila iz glavnih skupin antihipertenzivov, vključno z zaviralci kalcijevih kanalčkov (amlodipin), zaviralci angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE) (enalapril), antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (metoprolol), tiazidnimi diuretiki (bendroflumetiazid) in antagonisti 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). Pri uporabi tadalafila (10 mg, razen v študijah z antagonistom angiotenzina II in z amlodipinom, kjer so uporabili tadalafil v odmerku 20 mg) niso ugotovili klinično pomembnih interakcij z nobenim od zdravil iz teh skupin. V drugi klinični farmakološki študiji so preučevali uporabo tadalafila (20 mg) v kombinaciji z antihipertenzivi iz največ 4 skupin. Pri osebah, ki so jemale več različnih antihipertenzivov, so bile izmerjene spremembe krvnega tlaka odvisne od stopnje urejenosti krvnega tlaka. Pri bolnikih, ki so imeli dobro urejen krvni tlak, je bilo znižanje krvnega tlaka minimalno in podobno kot pri zdravih osebah. Pri bolnikih, ki krvnega tlaka niso imeli urejenega, je bilo znižanje krvnega tlaka večje, vendar pa kljub temu pri večini bolnikov ni bilo

povezano s pojavom simptomatske hipotenzije. Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili za zdravljenje hipertenzije, se pri sočasni uporabi tadalafila v odmerku 20 mg lahko vrednost krvnega tlaka zniža, vendar pa je znižanje (z izjemo antagonistov adrenergičnih receptorjev alfa, glejte zgoraj) običajno majhno in klinično verjetno ni pomembno. Analiza podatkov kliničnih preskušanj 3. faze je pokazala, da se neželeni učinki pri bolnikih, ki so tadalafil jemali skupaj z antihipertenzivi, niso razlikovali od neželenih učinkov pri bolnikih, ki so jemali samo tadalafil. Vendar pa je kljub temu bolnikom treba pojasniti, da se pri uporabi zdravil za zdravljenje hipertenzije krvni tlak lahko zniža.

Riociguat

Predklinične študije so pokazale aditiven učinek na sistemsko znižanje krvnega tlaka pri sočasni uporabi zaviralcev PDE5 in riociguata. V kliničnih študijah so za riociguat dokazali, da povečuje hipotenzivne učinke zaviralcev PDE5. V proučevani populaciji ni bilo dokazov o ugodnem kliničnem učinku kombinacije zdravil. Sočasna uporaba riociguata in zaviralcev PDE5, vključno s tadalafilom, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Zaviralci 5-alfa reduktaze

V kliničnem preskušanju, v katerem so sočasno uporabo tadalafila v odmerku 5 mg in finasterida v odmerku 5 mg primerjali s sočasno uporabo placeba in finasterida v odmerku 5 mg za zdravljenje simptomov benigne hiperplazije prostate, niso odkrili novih neželenih učinkov. Ker pa formalne študije medsebojnega delovanja, ki bi ovrednotile učinke tadalafila in zaviralcev 5-alfa reduktaze, niso bile izvedene, je treba tadalafil skupaj z zaviralci 5-alfa reduktaze uporabljati previdno.

Substrati za encim CYP1A2 (npr. teofilin)

V klinični farmakološki študiji pri uporabi tadalafila v odmerku 10 mg in teofilina (neselektivnega zaviralca fosfodiesteraze) farmakokinetičnih interakcij niso ugotovili. Edini farmakodinamični učinek je bilo manjše povečanje srčne frekvence (3,5 utripov na minuto). Čeprav je ta učinek blag in v tej študiji ni bil klinično pomemben, ga je pri sočasni uporabi teh zdravil treba upoštevati.

Etinilestradiol in terbutalin

Dokazano je bilo, da tadalafil poveča biološko uporabnost etinilestradiola po peroralni uporabi, podobno povečanje pa lahko pričakujemo tudi pri peroralni uporabi terbutalina. Klinične posledice sicer niso znane.

Alkohol

Pri sočasni uporabi tadalafila (10 mg ali 20 mg) niso ugotovili vpliva na koncentracijo alkohola (povprečna največja koncentracija v krvi 0,08 %), prav tako pa 3 ure po sočasni uporabi z alkoholom tudi niso ugotovili sprememb v koncentraciji tadalafila. Osebe so alkohol uživale na način, da bi bila absorpcija alkohola čim hitrejša (na tešče preko noči, brez uživanja hrane še 2 uri po zaužitju alkohola). Tadalafil (20 mg) ni dodatno zmanjšal povprečnega krvnega tlaka, ki ga je povzročil že alkohol (0,7 g/kg ali približno 180 ml 40-odstotnega alkohola [vodke] pri moškem s telesno maso 80 kg), vendar pa so pri nekaterih osebah poročali o pojavu ortostatske omotice in ortostatske hipotenzije. Pri uporabi tadalafila skupaj z manjšimi odmerki alkohola (0,6 g/kg) o hipotenziji niso poročali, pojavnost omotice pa je bila podobna kot pri uživanju alkohola samega. Tadalafil (10 mg) ni okreplil učinka alkohola na kognitivne funkcije.

Zdravila, ki se presnavljajo s citokromom P450

Za tadalafil se ne pričakuje, da bi klinično pomembno zaviral ali induciral presnovo zdravil, ki se presnavljajo z izooblikami encima CYP450. Študije so potrdile, da tadalafil ne zavira ali inducira izooblik encima CYP450, vključno s CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 in CYP2C19.

Substrati za encim CYP2C9 (npr. R-varfarin)

Tadalafil (10 mg in 20 mg) ni imel klinično pomembnega učinka na izpostavljenost (AUC) S-varfarinu ali R-varfarinu (substrat za CYP2C9). Tadalafil tudi ni vplival na spremembe protrombinskega časa, povzročene z varfarinom.

Acetilsalicilna kislina

Tadalafil (10 mg in 20 mg) pri sočasni uporabi z acetilsalicilno kislino ni dodatno podaljšal časa

krvavitve.

Zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni

Specifičnih študij medsebojnega delovanja z zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Tadalafil ni indiciran za uporabo pri ženskah.

Nosečnost

Podatki o uporabi tadalafila pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi tadalafila bolje izogibati.

Dojenje

Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje tadalafila v mleko. Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti. Med dojenjem se tadalafila ne sme uporabljati.

Plodnost

Pri psih so opazili učinke, ki bi lahko kazali na okvaro plodnosti. Dve naknadni klinični študiji sta pokazali, da je ta učinek pri ljudeh malo verjeten, čeprav so pri nekaterih moških poročali o zmanjšanju koncentracije sperme (glejte poglavji 5.1 in 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Tadalafil ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. V kliničnih preskušanjih je bila pogostnost omotice pri uporabi tadalafila podobna kot pri uporabi placeba. Kljub temu pa mora bolnik pred vožnjo vozil ali upravljanjem s stroji natančno poznati, kakšen vpliv ima tadalafil nanj.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Pri bolnikih, ki so tadalafil jemali za zdravljenje erektilne disfunkcije ali benigne hiperplazije prostate, so najpogosteje poročali o naslednjih neželenih učinkih: glavobolu, dispepsiji, bolečini v hrbtu in bolečini v mišicah. Pojavnost teh neželenih učinkov se je povečevala s povečevanjem odmerka tadalafila. Večina glavobolov, o katerih so poročali pri uporabi tadalafila v odmerku enkrat na dan, se je pojavila v prvih 10 do 30 dneh po uvedbi zdravljenja.

Tabelarični seznam neželenih učinkov

V tabeli v nadaljevanju so navedeni neželeni učinki, zbrani s spontanimi poročili in v s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih (v katera je bilo v celoti vključenih 7.116 bolnikov, ki so prejeli tadalafil, in 3.718 bolnikov, ki so prejeli placebo) zdravljenja erektilne disfunkcije v odmerku po potrebi in enkrat na dan ter zdravljenja benigne hiperplazije prostate v odmerku enkrat na dan.

Pogostnost je navedena v skladu z naslednjim dogovorom: 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).

Pogosti	Občasni	Redki
<i>Bolezni imunskega sistema</i>		
	preobčutljivostne reakcije	angioedem ²
<i>Bolezni živčevja</i>		
glavobol	omotica	možganska kap ¹ (vključno s hemoragičnimi dogodki), sinkopa, tranzitorna ishemična

Pogosti	Občasni	Redki
		ataka ¹ , migrena ² , epileptični napadi, prehodna amnezija
<i>Očesne bolezni</i>		
	zamegljen vid, občutki, opisani kot bolečina v očesu	izpadi v vidnem polju, otekanje očesnih vek, hiperemija očesne veznice, nearteritična anteriorna ishemična optična nevropatija (NAION) ² , okluzija mrežničnih žil ²
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>		
	tinitus	nenadna izguba sluha
<i>Srčne bolezni¹</i>		
	tahikardija, palpitacije	miokardni infarkt, nestabilna angina pectoris ² , ventrikularna aritmija ²
<i>Žilne bolezni</i>		
zardevanje	hipotenzija ³ , hipertenzija	
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>		
kongestija nosne sluznice	dispneja, krvavitev iz nosu	
<i>Bolezni prebavil</i>		
dispepsija	bolečina v trebuhu, bruhanje, navzea, gastroezofagealni refluks	
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		
	izpuščaj	urtikarija, Stevens-Johnsonov sindrom ² , eksfoliativni dermatitis ² , hiperhidroza (znojenje)
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>		
bolečina v hrbtu, bolečina v mišicah, bolečina v okončinah		
<i>Bolezni sečil</i>		
	hematurija	
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>		
	podaljšana erekcija	priapizem, krvavitev iz penisa, hemospermija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>		
	bolečina v prsnem košu ¹ , periferni edem, utrujenost	edem obraza ² , nenadna srčna smrt ^{1,2}

¹ Večina bolnikov je že imela prisotne dejavnike tveganja za kardiovaskularno bolezen (glejte poglavje 4.4).

² Neželeni učinki, opaženi med spremljanjem zdravila po prihodu na trg. Teh neželenih učinkov v s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih niso opazili.

³ O teh neželenih učinkih so pogosteje poročali pri bolnikih, ki so tadalafil jemali skupaj z zdravili za zdravljenje hipertenzije.

Opis izbranih neželenih učinkov

V primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, so pri bolnikih, ki so prejeli tadalafil v odmerku enkrat na dan, nekoliko pogosteje poročali o motnjah, ugotovljenih z EKG, predvsem o sinusni bradikardiji. Večina motenj, ugotovljenih z EKG, ni bila povezana z neželenimi učinki.

Druge posebne populacije

Podatki pri bolnikih, starejših od 65 let, ki so v kliničnih preskušanjih prejeli tadalafil za zdravljenje erektilne disfunkcije ali benigne hiperplazije prostate, so omejeni. V kliničnih preskušanjih, v katerih so bolniki jemali tadalafil po potrebi za zdravljenje erektilne disfunkcije, so o

driski poročali pogosteje pri bolnikih, starejših od 65 let. V kliničnih preskušanjih, v katerih so bolniki jemali tadalafil v odmerku 5 mg enkrat na dan za zdravljenje benigne hiperplazije prostate, so o omotici in driski pogosteje poročali pri bolnikih, starejših od 75 let.

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

Pri zdravih osebah, ki so prejemale enkratne odmerke do 500 mg, in bolnikih, ki so prejeli ponavljajoče se dnevne odmerke do 100 mg, so bili neželeni učinki podobni tistim, opaženim pri uporabi manjših odmerkov.

V primeru prevelikega odmerjanja je po potrebi treba uvesti standardno podporno zdravljenje. Vpliv hemodialize na izločanje tadalafila je zanemarljiv.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezni sečil, zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije, oznaka ATC: G04BE08

Mehanizem delovanja

Tadalafil je selektiven in reverzibilen zaviralec za ciklični gvanozin-monofosfat (cGMP) specifične fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5). Ko spolno vzburjenje sproži lokalno sproščanje dušikovega oksida, se zaradi zaviralnih učinkov tadalafila na PDE5 zvišajo ravni cGMP v kavernožnem korpusu penisa. To povzroči sprostitve gladkih mišic in omogoči dotok krvi v penis, čemur sledi erekcija. Tadalafil nima nobenega učinka brez spolne stimulacije.

Farmakodinamični učinki

Študije *in vitro* so pokazale, da je tadalafil selektiven zaviralec encima PDE5. PDE5 je encim, ki se nahaja v gladki mišičnini kavernožnega korpusa, žilni in visceralni gladki mišičnini, skeletnih mišicah, trombocitih, ledvicah, pljučih in malih možganih. Učinek tadalafila na PDE5 je močnejši od učinka na druge fosfodiesteraze. Tadalafil je več kot 10.000-krat močnejši zaviralec za PDE5 kot za PDE1, PDE2 in PDE4, ki se nahajajo v srcu, možganih, krvnih žilah, jetrih in drugih organih. Tadalafil je več kot 10.000-krat močnejši zaviralec za PDE5 kot za PDE3, encim, ki se nahaja v srcu in krvnih žilah. Ta večja selektivnost za PDE5 kot PDE3 je pomembna, saj je PDE3 encim, ki je povezan s kontraktilnostjo srca. Poleg tega pa je tadalafil tudi približno 700-krat močnejši zaviralec za PDE5 kot PDE6, encim, ki se nahaja v mrežnici in je odgovoren za pretvorbo svetlobne energije v spremembo membranskega potenciala fotoreceptorjev v mrežnici. Tadalafil je tudi več kot 10.000-krat močnejši zaviralec za PDE5 kot za PDE7 do PDE10.

Klinična učinkovitost in varnost

Čas odzivnosti po uporabi tadalafila v odmerku po potrebi so vrednotili v treh kliničnih študijah pri

1.054 bolnikov v domačem okolju. V primerjavi s placebom je bila pri uporabi tadalafil erektilna funkcija in sposobnost za uspešen spolni odnos statistično pomembno boljša do 36 ur po uporabi odmerka, prav tako pa je bila statistično pomembno boljša tudi sposobnost bolnika, da doseže in vzdržuje erekcijo za uspešen spolni odnos, in sicer že 16 minut po uporabi odmerka.

Pri zdravih osebah tadalafil v primerjavi s placebom ni pomembneje spremenil vrednosti sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka v ležečem položaju (povprečno največje zmanjšanje 1,6/0,8 mmHg), vrednosti sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka v stoječem položaju (povprečno največje zmanjšanje 0,2/4,6 mmHg) in srčne frekvence.

V študiji, v kateri so vrednotili vpliv tadalafil na vid s Farnsworth-Munsellovim testom 100 barvnih tonov, okvare razločevanja barv (modra/zelena) niso ugotovili. Ta ugotovitev je v skladu z majhno afiniteto tadalafil za encim PDE6 v primerjavi z encimom PDE5. Poročila o spremembah v barvnem vidu so bila v vseh kliničnih študijah redka (< 0,1 %).

Pri moških so izvedli tri študije, v katerih so vrednotili možen učinek tadalafil na spermatogenezo v odmerku 10 mg (ena 6-mesečna študija) in 20 mg (ena 6-mesečna in ena 9-mesečna študija) enkrat na dan. V dveh od teh študij so opazili z uporabo tadalafil povezano klinično nepomembno zmanjšanje števila in koncentracije semenčic. Ti učinki niso bili povezani s spremembami drugih parametrov, kot so gibljivost, morfologija in vrednost FSH (folikle stimulirajoči hormon).

Uporabo tadalafil v odmerkih od 2 do 100 mg so vrednotili v 16 kliničnih študijah, ki so vključevale 3.250 bolnikov, vključno z bolniki z erektilno disfunkcijo različnih intenzitet (blaga, zmerna, huda), etiologij, starosti (razpon od 21 do 86 let) in etnične pripadnosti. Večina bolnikov je težave z erektilno disfunkcijo imela vsaj 1 leto. V primarnih študijah učinkovitosti v splošni populaciji je o izboljšanju erekcije poročalo 81 % bolnikov, ki so prejeli tadalafil, v primerjavi s 35 % bolnikov, ki so prejeli placebo. O izboljšanju erekcije pri uporabi tadalafil so poročali bolniki z erektilno disfunkcijo vseh intenzitet (86 % pri blagi v primerjavi s 45 % pri placebu, 83 % pri zmerni v primerjavi z 42 % pri placebu in 72 % pri hudi v primerjavi z 19 % pri placebu). V primarnih študijah učinkovitosti je bilo pri uporabi tadalafil uspešnih 75 % poskusov spolnega odnosa v primerjavi z 32 % pri placebu.

Uporabo tadalafil v odmerku 2,5 mg, 5 mg in 10 mg enkrat na dan so vrednotili v 3 kliničnih študijah, ki so vključevale 853 bolnikov različne starosti (razpon od 21 do 82 let) in etnične pripadnosti. Bolniki so imeli erektilno disfunkcijo različne intenzitete (blaga, zmerna, huda) in etiologije. V dveh primarnih študijah učinkovitosti v splošni populaciji je povprečen delež uspešnih poskusov spolnega odnosa na osebo pri uporabi tadalafil v odmerku 5 mg znašal 57 % oziroma 67 %, pri uporabi tadalafil v odmerku 2,5 mg pa 50 % v primerjavi z 31 % oziroma 37 % pri placebu. V študiji pri bolnikih z erektilno disfunkcijo zaradi sladkorne bolezni je povprečen delež uspešnih poskusov spolnega odnosa na osebo pri uporabi tadalafil v odmerku 5 mg znašal 41 %, pri uporabi tadalafil v odmerku 2,5 mg pa 46 % v primerjavi z 28 % pri placebu. Večina bolnikov v teh treh študijah se je odzvala na predhodno zdravljenje z zaviralci encima PDE5 v odmerku po potrebi. V naknadni študiji je bilo 217 bolnikov, ki se predhodno še niso zdravili z zaviralci encima PDE5, randomiziranih na tadalafil v odmerku 5 mg enkrat na dan ali placebo. Povprečen delež uspešnih poskusov spolnega odnosa na osebo je pri bolnikih, ki so prejeli tadalafil, znašal 68 %, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 52 %.

V 12-tedenski študiji, ki so jo izvedli pri 186 bolnikih (142 tadalafil, 44 placebo) z erektilno disfunkcijo, ki je bila posledica poškodbe hrbtenjače, je tadalafil pomembno izboljšal erektilno funkcijo. Povprečen delež uspešnih poskusov spolnega odnosa na osebo je pri bolnikih, ki so prejeli tadalafil v odmerku 10 mg ali 20 mg (prilagodljiv odmerek, po potrebi), znašal 48 %, pri bolnikih, ki so prejeli placebo, pa 17 %.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev 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 peroralni uporabi hitro absorbira. Povprečna največja koncentracija v plazmi (C_{max}) je dosežena po medianem času 2 ur po uporabi odmerka. Absolutne biološke uporabnosti peroralno uporabljenega tadalafila niso določili.

Hrana ne vpliva na hitrost in obseg absorpcije tadalafila. Tadalafil se tako lahko jemlje skupaj s hrano ali brez nje. Čas uporabe odmerka (zjutraj v primerjavi z zvečer) ni imel klinično pomembnih učinkov na hitrost in obseg absorpcije.

Porazdelitev

Povprečni volumen porazdelitve znaša približno 63 litrov, kar kaže, da se tadalafil porazdeli v tkiva. Pri terapevtskih koncentracijah je 94 % tadalafila v plazmi vezanega na beljakovine. Okvara delovanja ledvic ne vpliva na vezavo na beljakovine.

Pri zdravih osebah so v spermi odkrili manj kot 0,0005 % uporabljenega odmerka.

Biotransformacija

Tadalafil se v glavnem presnavlja z izoobliko CYP3A4 citokroma P450. Glavni presnovek v obtoku je metilkatehol-glukuronid. Ta presnovek encim PDE5 zavira najmanj 13.000-krat šibkeje kot tadalafil, zato pri opaženih koncentracijah presnovka ne pričakujemo, da bi bil klinično aktiven.

Izločanje

Pri zdravih osebah povprečni peroralni očistek tadalafila znaša 2,5 l/uro, povprečni razpolovni čas pa 17,5 ur.

Tadalafil se v glavnem izloča v obliki neaktivnih presnovkov, predvsem z blatom (približno 61 % odmerka), v manjšem obsegu pa tudi z urinom (približno 36 % odmerka).

Linearnost/nelinearnost

Pri zdravih osebah je farmakokinetika tadalafila glede na čas in odmerek linearna. V razponu odmerkov od 2,5 mg do 20 mg se izpostavljenost (AUC) povečuje sorazmerno z odmerkom. Plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so dosežene v 5 dneh uporabe enkrat na dan.

Analiza populacijske farmakokinetike kaže, da je pri bolnikih z erektilno disfunkcijo farmakokinetika podobna kot pri osebah brez erektilne disfunkcije.

Posebne populacije

Starostniki

Pri zdravih starejših osebah (starih 65 let ali starejših) je bil peroralni očistek tadalafila manjši, kar je povzročilo za 25 % večjo izpostavljenost (AUC) v primerjavi z zdravimi osebami, starimi od 19 do 45 let. Ta vpliv starosti ni klinično pomemben in zaradi njega odmerka ni treba prilagajati.

Okvara ledvic

V kliničnih farmakoloških študijah se je pri uporabi enkratnega odmerka tadalafila (od 5 mg do 20 mg) pri osebah z blago (kreatininski očistek od 51 do 80 ml/min) ali zmerno (kreatininski očistek od 31 do 50 ml/min) okvaro ledvic ter pri osebah s končno odpovedjo ledvic, ki so se zdravile z dializo, izpostavljenost (AUC) tadalafilu približno podvojila. Pri bolnikih, ki so se zdravili s hemodializo, je bila največja koncentracija (C_{max}) za 41 % večja kot pri zdravih osebah. Vpliv hemodialize na izločanje tadalafila je zanemarljiv.

Okvara jeter

Pri uporabi 10-mg odmerka je bila izpostavljenost (AUC) tadalafilu pri osebah z blago in zmerno

okvaro jeter (razreda A in B po Child-Pughu) primerljiva z izpostavljenostjo pri zdravih osebah. Klinični podatki o varnosti tadalafil pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) so omejeni. Pri predpisovanju zdravila takšnim bolnikom mora zdravnik skrbno ovrednotiti razmerje med koristjo in tveganjem pri posameznem bolniku. Pri bolnikih z okvaro jeter podatki o uporabi tadalafil v odmerkih, večjih od 10 mg, niso na voljo. Pri bolnikih z okvaro jeter podatki o uporabi tadalafil v odmerku enkrat na dan niso na voljo. Če se tadalafil predpiše za uporabo v odmerku enkrat na dan, mora zdravnik skrbno ovrednotiti razmerje med koristjo in tveganjem pri posameznem bolniku.

Bolniki s sladkorno boleznijo

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je bila izpostavljenost (AUC) tadalafilu približno za 19 % manjša od vrednosti AUC pri zdravih osebah. Zaradi te razlike v izpostavljenosti odmerka ni treba prilagajati.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Pri podganah ali miših, ki so prejemale tadalafil v odmerku do 1.000 mg/kg/dan, niso ugotovili znakov teratogenih ali toksičnih učinkov za zarodke ali plodove. V študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja pri podganah je bil odmerek brez opaženega učinka 30 mg/kg/dan. Pri breji podgani je bila vrednost AUC izračunanega prostega zdravila pri tem odmerku približno 18-krat večja od vrednosti AUC pri človeku pri uporabi 20-mg odmerka.

Pri samcih in samicah podgan niso ugotovili vpliva na plodnost. Pri psih, ki so tadalafil prejemali dnevno od 6 do 12 mesecev v odmerkih 25 mg/kg/dan (kar pomeni vsaj 3-krat večjo izpostavljenost [razpon od 3,7 do 18,6] od izpostavljenosti človeka pri uporabi enkratnega 20-mg odmerka) in večjih, so opazili regresijo 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
mikrokristalna celuloza
povidon 25
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat
natrijev lavrilsulfat

Obloga tablete:

Opadry Yellow OY-32823
hipromeloza 6cp
titanov dioksid (E171)
makrogol 400
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

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

Škatla s pretisnim omotom iz PVC/PVdC/Al ali pretisnim omotom iz OPA/Al/PVC/Al.
Velikost pakiranja: 2, 4, 8, 10, 12, 20, 30, 50 in 100 filmsko obloženih tablet.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c
170 00 Praga 7
Češka

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

H/14/1902/001 (5 mg - škatla s 30 tabletami (3 x 10 tablet v PVC/PVdC/Al pretisnem omotu))
H/14/1902/002 (5 mg - škatla s 30 tabletami (3 x 10 tablet v OPA/Al/PVC/Al pretisnem omotu))
H/14/1902/003 (10 mg - škatla s 4 tabletami (1 x 4 tablete v PVC/PVdC/Al pretisnem omotu))
H/14/1902/004 (10 mg - škatla s 4 tabletami (1 x 4 tablete v OPA/Al/PVC/Al pretisnem omotu))
H/14/1902/005 (20 mg - škatla s 4 tabletami (1 x 4 tablete v PVC/PVdC/Al pretisnem omotu))
H/14/1902/006 (20 mg - škatla s 4 tabletami (1 x 4 tablete v OPA/Al/PVC/Al pretisnem omotu))
H/14/1902/007 (20 mg - škatla z 8 tabletami (2 x 4 tablete v PVC/PVdC/Al pretisnem omotu))
H/14/1902/008 (20 mg - škatla z 8 tabletami (2 x 4 tablete v OPA/Al/PVC/Al pretisnem omotu))

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 08.10.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

03.11.2016