

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Tadalafil Accord 20 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg tadalafila.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Laktoza (v obliki monohidrata)

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 367,584 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Rumena, približno 14,3 mm dolga in 7 mm široka, bikonveksna, filmsko obložene tableta v obliki kapsule s prirezanimi robovi z vtisnjeno oznako "T 20" na eni strani in ravna 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.

Indicirano je za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH - *Pulmonary Arterial Hypertension*) v II. in III. funkcijskem razredu po razvrstitvi SZO (Svetovne zdravstvene organizacije; WHO – *World health organisation*) pri odraslih, za izboljšanje sposobnosti za telesno obremenitev (glejte poglavje 5.1).

Učinkovitost je bila dokazana pri idiopatski pljučni arterijski hipertenziji (IPAH) in PAH, povezani z žilno sistemsko boleznijo veziva.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Erektilna disfunkcija pri odraslih moških

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.

Pljučna arterijska hipertenzija

Zdravljenje sme uvesti in nadzorovati le zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem PAH.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 40 mg (2 x 20 mg) enkrat na dan, zaužit s hrano ali brez nje.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Odmerkov pri starejših bolnikih ni treba prilagajati.

Okvara ledvic

Odrasli moški z erektilno disfunkcijo: 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).

Pljučna arterijska hipertenzija: Pri bolnikih z blago do zmerno okvarjenim delovanjem ledvic je priporočen začetni odmerek 20 mg enkrat na dan. Odmerek se lahko zveča na 40 mg enkrat na dan, odvisno od učinkovitosti in znosnosti pri posamezniku. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic uporaba tadalafila ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Odrasli moški z erektilno disfunkcijo: 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).

Pljučna arterijska hipertenzija: Zaradi malo kliničnih izkušenj po uporabi enkratnih odmerkov 10 mg pri bolnikih z blago do zmerno cirozo jeter (razred A in B po Child-Pughu), se lahko razmisli o začetnem odmerku 20 mg enkrat na dan. Če se bolniku predpiše tadalafil, mora zdravnik, ki je bolniku tadalafil predpisal, skrbno ovrednoti razmerje med koristmi in tveganjem pri posamezniku. Študije pri bolnikih s hudo cirozo jeter (razred C po Child-Pughu) niso izvedli, zato pri njih uporaba tadalafila ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Moški s sladkorno boleznijo

Odrasli moški z erektilno disfunkcijo: 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.

Varnost in učinkovitost tadalafila pri pediatrični populaciji še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.1.

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 infarkt, 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.

Naslednje skupine bolnikov s srčno-žilno boleznijo niso bile vključene v klinične študije PAH:

- bolniki s klinično pomembno okvaro aortne in mitralne zaklopke,
- bolniki s konstrikcijo perikarda,
- bolniki z restriktivno ali kongestivno kardiomiopatijo,
- bolniki z znatno poslabšanim delovanjem levega ventrikla,
- bolniki z življenjsko ogrožajočimi aritmijami,
- bolniki s simptomatsko boleznijo koronarne arterije,
- bolniki z neuravnano hipertenzijo.

Ker za te bolnike kliničnih podatkov o varnosti tadalafilu ni, uporaba tadalafilu pri njih ni priporočljiva.

Pljučni vazodilatatorji lahko znatno poslabšajo srčno-žilno stanje bolnika z veno-okluzivno boleznijo pljuč (PVOD - *Pulmonary Veno-Occlusive Disease*). Ker pri bolnikih z veno-okluzivno boleznijo ni kliničnih podatkov, uporaba tadalafilu pri teh bolnikih ni priporočljiva. Če se ob uporabi tadalafilu pojavijo znaki pljučnega edema, je treba pomisliti na možno povezavo s PVOD.

Tadalafil ima sistemsko vazodilatatorno delovanje, kar se lahko povzroči prehodna znižanja krvnega tlaka. Zdravniki morajo skrbno ovrednotiti, ali bi lahko ta vazodilatorni učinek negativno vplival na določena že prisotna stanja, kot so huda zapora iztoka iz levega ventrikla, izguba tekočine, avtonomna hipotenzija ali prikrita hipotenzija.

Pri bolnikih, ki jemljejo antagonist adrenergičnih receptorjev alfa₁, lahko sočasno dajanje tadalafilu pri nekaterih bolnikih povzroči simptomatsko hipotenzijo (glejte poglavje 4.5). Kombinacija tadalafilu in doksazosina zato ni priporočljiva.

Vid

V povezavi z jemanjem tadalafilu 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 tadalafilu 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 tadalafilu 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 tadalafilu. 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 potencia.

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, itrakonazol in eritromicin), je potrebna previdnost, ker so pri taki kombinaciji zdravil opazili povečano izpostavitev (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.

Prostaciklin in njegovi analogi

Varnost in učinkovitost pri sočasni uporabi tadalafila s prostaciklinom in njegovimi analogi v kontroliranih kliničnih študijah ni bila preučevana, zato je pri sočasni uporabi potrebna previdnost.

Bosentan

Učinkovitost tadalafila pri bolnikih, ki se že zdravijo z bosentanom, ni bila dokončno dokazana (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

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 uporabljen 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 izpostavitev (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 izpostavitev (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 izpostavitev (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.

Substrat P-glikoproteina (npr. digoksin)

Tadalafil (40 mg enkrat dnevno) ni imel klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko digoksina.

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.

Antagonisti receptorja za endotelin-1 (npr. bosentan)

Bosentan (125 mg dvakrat dnevno), ki je substrat CYP2C9 in CYP3A4 in zmeren induktor CYP3A4, CYP2C9 in verjetno CYP2C19, je po večkratni uporabi sistemsko biološko uporabnost tadalafila (40 mg enkrat dnevno) zmanjšal za 42 % in C_{max} za 27 %. Učinkovitost tadalafila pri bolnikih, ki se zdravijo z bosentanom, ni bila dokončno dokazana (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Tadalafil ni vplival na biološko uporabnost (AUC in C_{max}) bosentana in njegovih metabolitov.

Varnost in učinkovitost kombinacij tadalafila z drugimi antagonisti receptorja za endotelin-1 nista bili preučevani.

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.

Peroralni kontraceptivi

V stanju ravnovesja je tadalafil (40 mg enkrat dnevno) biološko uporabnost (AUC) etinilestradiola zvišal za 26 % in C_{max} za 70 % v primerjavi z jemanjem peroralnega kontraceptiva s placebom. Tadalafil ni imel pomembnega učinka na levonorgestrel, kar kaže, da je do učinka na etinilestradiol prišlo zato, ker tadalafil zavira sulfation v prebavilih. Klinična pomembnost je negotova.

Terbutalin

Podobno povečanje AUC in C_{max} kot pri etinilestradiolu lahko pričakujemo tudi pri peroralnem dajanju terbutalina, verjetno zato, ker tadalafil zavira sulfation v prebavilih. Klinična pomembnost je negotova.

Alkohol

Sočasno dajanje tadalafila (10 mg ali 20 mg) ni vplivalo na koncentracije alkohola (povprečna maksimalna koncentracija v krvi 0,08 %). Nadalje niso opažali 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 opažali posturalno omotico in ortostatsko hipotenzijo. Ko so tadalafil dajali z manjšimi odmerki alkohola (0,6 g/kg), hipotenzije niso opažali, omotica pa se je pojavljala s podobno pogostnostjo kot pri alkoholu samem. Tadalafil (10 mg) ni okreplil 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

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 opazali 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 tadalafila pri erektilni disfunkciji

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 ²
<i>Bolezni živčevja</i>			
	glavobol	omotica	možganska kap ¹ (vključno s krvavitvami), sinkopa, tranzitorna ishemična ataka ¹ , migrena ² , epileptični napadi ² , 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) ² , zapora retinalnih žil ²
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>			
		tinitus	nenadna izguba sluha
<i>Srčne bolezni</i>			
		tahikardija, palpitanje	miokardni infarkt, nestabilna angina pektoris ² , prekatna aritmija ²
<i>Žilne bolezni</i>			
	zardevanje	hipotenzija ³ 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 ² , ekfoliativni dermatitis ² , 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 ¹ , periferni edem, utrujenost	otečen obraz ² , nenadna srčna smrt ^{1,2}

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

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

³ 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.

Povzetek varnostnega profila pri pljučni arterijski hipertenziji

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali in ki so se pojavili pri 10 % bolnikov ali več, ki so se zdravili s 40 mg tadalafila na dan, so bili glavobol, slabost (navzea), bolečina v hrbtu, dispepsija, zardevanje, mialgija, nazofaringitis in bolečina v udih. Neželeni učinki, o katerih so poročali, so bili prehodni in večinoma blagi do zmerni. Podatkov o neželenih učinkih pri bolnikih nad 75 let je malo.

V ključni, s placebom primerjani študiji tadalafila za zdravljenje PAH je tadalafil v odmerkih od 2,5 mg do 40 mg enkrat na dan dobivalo skupno 323 bolnikov, 82 bolnikov pa je dobivalo placebo. Zdravljenje je trajalo 16 tednov. Celokupna pogostnost prenehanja zdravljenja zaradi neželenih učinkov je bila nizka (tadalafil 11 %, placebo 16 %). Tristo sedeminpetdeset (357) bolnikov, ki so dokončali to ključno študijo, je bilo vključenih v dolgoročno podaljšano študijo. Proučevali so odmerke 20 mg in 40 mg enkrat na dan.

V preglednici predstavljene neželeni učinki

Spodnja tabela navaja neželene učinke, o katerih so poročali med s placebom primerjano klinično študijo, pri bolnikih s PAH, zdravljenih s tadalafilom. V preglednici so vključeni tudi nekateri neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah in/ali v obdobju trženja tadalafila za zdravljenje erektilne disfunkcije pri moških. Pogostnost teh učinkov je označena ali kot pogostnost »neznana«, saj se pogostnosti pri bolnikih s PAH ne more oceniti na osnovi razpoložljivih podatkov, ali pa je bila kot pogostnost določena na osnovi podatkov iz ključne, s placebom primerjane klinične študije tadalafila.

Ocene pogostnosti: 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 < $1/1.000$)	Neznana ¹
<i>Bolezni imunskega sistema</i>				
	preobčutljivostne reakcije ⁵			angioedem
<i>Bolezni živčevja</i>				
glavobol ⁶	sinkopa, migrena ⁵	epileptični napadi ⁵ , tranzitorna		možganska kap ² (vključno s krvavitvami)

		amnezija ⁵		
<i>Očesne bolezni</i>				
	zamegljen vid			nearterična anteriorna ishemična optična nevropatija (NAION), zapora retinalnih žil, izpad v vidnem polju
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>				
		tinitus		nenadna izguba sluha
<i>Srčne bolezni</i>				
	palpitacije ^{2,5}	nenadna srčna smrt ^{2,5} , tahikardija ^{2,5}		nestabilna angina pektoris, ventrikularna aritmija, miokardni infarkt ²
<i>Žilne bolezni</i>				
zardevanje	hipotenzija	hipertenzija		
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>				
nazofaringitis (vključno z nosno kongestijo, sinusno kongestijo in rinitisom)	epistaksa			
<i>Bolezni prebavil</i>				
slabost (navzea), dispepsija (vključno z bolečino/nelagodjem v trebuhu ³)	bruhanje, gastroezofagealni refluks			
<i>Bolezni kože in podkožja</i>				
	izpuščaj	koprivnica ⁵ , hiperhidroza (znojenje) ⁵		StevensJohnsonov sindrom, ekfoliativni dermatitis
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>				
mialgija, bolečina v hrbtu, bolečina v udih (vključno z nelagodjem v udih)				
<i>Bolezni sečil</i>				
		hematurija		
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>				
	podaljšano krvavenje iz maternice ⁴	priapizem ⁵ , krvavitev iz penisa, hematospermija		podaljšane erekcije
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>				
	otečen obraz, bolečina v prsnem košu ²			

- (1) O teh učinkih v študijah za pridobitev dovoljenja za promet niso poročali in njihove pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov. Neželeni učinki so bili vključeni v preglednico na osnovi podatkov pridobljenih v obdobja trženja ali podatkov iz kliničnih študij o uporabi tadalafila za zdravljenje erektilne disfunkcije.
- (2) Večina bolnikov, pri katerih so poročali o teh dogodkih, je imela predhodno prisotne srčno-žilne dejavnike tveganja.
- (3) Dejanski izrazi po MedDRA vključujejo izraze nelagodje v trebuhu, bolečina v trebuhu, bolečina v spodnjem delu trebuha, bolečina v zgornjem delu trebuha, nelagodje v želodcu.
- (4) Klinični izraz (ne po MedDRA) vključuje poročila o nenormalnem/prekomernem krvavenju med menstruacijo kot so menoreja, metroragija, menometroragija ali vaginalna krvavitev.
- (5) Neželeni učinki so bili vključeni v preglednico na osnovi podatkov pridobljenih v obdobja trženja ali podatkov iz kliničnih študij o uporabi tadalafila za zdravljenje erektilne disfunkcije. Pogostnost je osnovana na enem 8 ali dveh bolnikih, pri katerih se je pojavil neželeni učinek v ključni, s placebom primerjani študiji tadalafila.
- (6) Najpogostejši neželeni učinek, o katerem so poročali, je bil glavobol. Glavobol se lahko pojavi na začetku zdravljenja in se sčasoma zmanjša, če se nadaljuje z zdravljenjem.

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 tadalafila zanemarljiv vpliv.

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

Eretilna disfunkcija

Ko spolna stimulacija povzroči lokalno sproščanje dušikovega oksida, zaviranje PDE5 s tadalafilom povzroči povišane ravni cGMP v kavernoznem 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.

Pljučna arterijska hipertenzija

Pljučna arterijska hipertenzija je povezana z okvarjenim sproščanjem dušikovega oksida iz žilnega endotelija, kar vodi do zmanjšanja koncentracije cGMP v gladkih mišičnih celicah pljučnega žilja. PDE5 je poglavitna fosfodiesteraza v pljučnem žilju. Zaviranje PDE5 s tadalafilom zveča koncentracijo cGMP, kar povroči sproščanje v gladkih mišičnih celicah pljučnega ožilja in vazodilatacijo v povirju pljučnih žil.

Farmakodinamični učinki

Študije *in vitro* so pokazale, da je tadalafil selektivni zaviralec PDE5. PDE5 je encim, ki se nahaja v gladki mišičnini kavernozonega 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 kontraktiiliteto 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

Eretilna disfunkcija

Opravljene so bile 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 erekcije 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 placebu. 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 placebu). V študijah primarne učinkovitosti je bilo pri bolnikih, zdravljenih s tadalafilom, uspešnih 75 % poskusov spolnega odnosa v primerjavi z 32 % pri placebu.

V 12-tedenski študiji, ki so jo izvedli pri 186 bolnikih (142 na tadalafilu, 44 na placebu) 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 placebu.

Učinkovitost pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo (PAH)

Randomizirana, dvojno slepa, s placebom primerjana študija je bila opravljena pri 405 bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo. Dovoljena osnovna terapija je vključevala bosentan (stabilen vzdrževalni odmerek do 125 mg dvakrat na dan), kronično antikoagulantno zdravljenje, digoksin, diuretike in kisik. Več kot polovica (53,3 %) bolnikov v študiji je sočasno prejemala zdravljenje z bosentanom.

Bolnike so randomizirali v eno od petih skupin zdravljenja: (2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg tadalafila ali placebo). Bolniki so bili stari vsaj 12 let in so imeli postavljeno diagnozo s PAH, ki je bila idiopatska, povezana s sistemsko boleznijo vezivnega tkiva, povezana z uporabo anoreksigena, povezana z okužbo s človeškim virusom imunske pomanjkljivosti (HIV), povezana z atrijskim-septalnim defektom ali pa v povezavi s kirurško popravo kongenitalnega sistemsko-pljučnega šanta, ki je bila opravljena pred ne manj kot enim letom (npr. ventrikularni septalni defekt, *patent ductus arteriosus*). Srednja starost bolnikov je bila 54 let (od 14 do 90 let), večina je bila kavkaške rase (80,5 %) in ženskega spola (78,3 %). Etiologija pljučne arterijske hipertenzije (PAH) je bila po večini idiopatska (61,0 %) in povezana z vaskularno sistemsko boleznijo vezivnega tkiva (23,5 %). Večina bolnikov je bila v funkcijskem razredu III (65,2 %) ali II (32,1 %) po razvrstitvi Svetovne zdravstvene organizacije (SZO). Srednja razdalja, dosežena na 6-minutnem testu hoje (6MWD - *6-minute walk distance*), je bila 343,6 metrov.

Primarni končni cilj učinkovitosti je bil sprememba razdalje, prehojene na 6-minutnim testom hoje, od začetka študije do 16. tedna. Samo pri tadalafilu v odmerjanju 40 mg je bila dosežena v protokolu določena raven pomembnosti; in sicer je bilo za placebo korigirano mediano povečanje prehojene razdalje na 6-minutnem testu hoje je bilo 26 metrov. ($p=0,0004$; 95 % interval zaupanja: 9,5, 44,0; predhodno določena Hodges-Lehmanova metoda) (srednja vrednost 33 metrov, 95 % interval zaupanja: 15,2; 50,3). Izboljšanje prehojene razdalje je bilo opazno po 8 tednih zdravljenja. Signifikantno izboljšanje ($p < 0,01$) pri 6-minutnem testu hoje je bilo vidno v 12. tednu, ko je bilo bolnikom naročeno, naj počakajo z jemanjem odmerka študijskega zdravila, da bi se ugotovile najmanjšekoncentracije učinkovine. V večini primerov so bili rezultati med različnimi podskupinami glede na starost, spol, etiologijo PAH in začetni funkcijski razred po razvrstitvi SZO ter 6-minutni test hoje, skladni. Za placebo korigirano mediano povečanje povprečne razdalje na 6-minutnem testu hoje je bilo pri bolnikih, ki so prejeli tadalafil v odmerjanju 40 mg sočasno z bosentanom ($n = 39$), 17 metrov ($p = 0,09$; 95 % interval zaupanja: -7,1, 43,0; predhodno določena Hodges-Lehmanova metoda) (povprečna vrednost 23 metrov, 95 % interval zaupanja: -2,4, 47,8) in pri bolnikih, ki so prejeli samo 40 mg tadalafila ($n = 37$), 39 metrov ($p < 0,01$; 95 % interval zaupanja: 13,0, 66,0; predhodno določena Hodges-Lehmanova metoda) (povprečna vrednost 44 metrov, 95 % interval zaupanja: 19,7; 69,0).

Delež bolnikov z izboljšanjem v funkcijskem razredu po razvrstitvi SZO do 16. tedna je bila podobna pri skupinah, ki so jemale tadalafil v odmerku 40 mg in placebo (23 % oz. 21 %). Pogostnost kliničnega poslabšanja do 16 tedna je bila nižja pri bolnikih, ki so dobivali tadalafil v odmerku 40 mg (5 %; 4 od 79 bolnikov) kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (16 %; 13 od 82 bolnikov). Spremembe v rezultatu dispneje po Borgu so bile majhne in nepomembne, tako pri placebo kot pri tadalafilu v odmerku 40 mg.

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 placebom 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 placebom 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 in za eno ali več podskupin

pediatrične populacije za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (za podatke o uporabi pri pediatrici 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

V razponu odmerkov od 2,5 do 20 mg izpostavitve (AUC) tadalafila pri zdravih osebah raste sorazmerno z odmerkom. Pri odmerkih 20 mg do 40 mg so opazili manj sorazmerno rast. Plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so pri odmerkih 20 mg do 40 mg dosežene v petih dneh, biološka uporabnost pa je približno 1,5-krat večja kot po enkratnem odmerku.

Populacijska farmakokinetika

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

Povprečna biološka uporabnost tadalafila v ravnotežnem stanju po prejetju odmerka 40 mg je bila pri bolnikih, ki so sočasno prejeli bosentan, za 26 % višja v primerjavi z zdravimi prostovoljci. Pri vrednostih C_{max} ni prišlo do klinično pomembnih razlik v primerjavi z zdravimi prostovoljci. Rezultati kažejo na nižji očistek tadalafila pri bolnikih s pljučno hipertenzijo v primerjavi z zdravimi prostovoljci.

Posebne populacije

Starejši

Zdrave starejše osebe (65 let ali več) so imele nižji peroralni očistek tadalafila, kar je povzročilo 25 % višjo izpostavitvev (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 izpostavitvev (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 % večja kot opažana pri zdravih osebah. Hemodializa ima zanemarljiv vpliv na izločanje tadalafila.

Zaradi povečane biološke uporabnosti (AUC) tadalafila, malo kliničnih izkušenj in nezmožnosti vplivanja na očistek z dializo, se uporaba tadalafila pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ne priporoča.

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.

Rasa

Farmakokinetične študije so vključevale osebe in bolnike različnih etničnih skupin; opazili niso nobenih razlik v biološki uporabnosti tadalafila. Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Spol

Pri zdravih moških in ženskah po dajanju enkratnega in večkratnega odmerka tadalafila klinično pomembnih sprememb v biološki uporabnosti niso opazili. Prilagoditev odmerka ni potrebna.

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 prejemale dnevno 6 do 12 mesecev v odmerkih 25 mg/kg/dan (kar pomeni vsaj 3-krat večjo izpostavitvev [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
rumeni 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

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

Velikost pakiranj 2, 4, 8, 12, 14, 28, 30, 56 in 60 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno 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/17/02358/008-013, 017-019

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 24. 10. 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27.03.2019