

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Tadalafil AOP Orphan 20 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg tadalafila.

### Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena 20 mg tableta vsebuje 313 mg laktoze in 3 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Rumeno obarvana bikonveksna filmsko obložena tableta v obliki kapsule, z vtisnjeno oznako "T 20" na eni strani in brez oznak na drugi strani ter nominalnimi dimenzijami 13,5 mm x 6,6 mm.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Tadalafil AOP Orphan je indicirano za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH - *pulmonary arterial hypertension*) II. in III. funkcijskega razreda po razvrstitvi SZO (Svetovne zdravstvene organizacije; WHO – *World health organisation*) pri odraslih, za izboljšanje telesne zmogljivosti pri obremenitvi (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

Zdravljenje sme uvesti in spremljati 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.

#### *Starejši bolniki*

Odmerka pri starejših bolnikih ni potrebno prilagajati.

#### *Okvarjeno delovanje ledvic*

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

#### *Okvarjeno delovanje jeter*

Glede na malo število kliničnih izkušenj pri bolnikih z blago do zmerno cirozo jeter (razred A in B po Child-Pughu) po dajanju enkratnega odmerka 10 mg, bi lahko razmislili o začetnem odmerku 20 mg enkrat na dan. Če se tadalafil predpiše, mora zdravnik, ki je tadalafil predpisal, skrbno oceniti razmerje med koristmi in tveganji pri posamezniku. Študij na bolnikih s hudo cirozo jeter (razred C po Child-

Pughu) niso izvedli, zato uporaba tadalafila pri teh bolnikih ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Tadalafil AOP Orphan pri pediatrični populaciji še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.1.

#### Način uporabe

Zdravilo Tadalafil AOP Orphan je za peroralno uporabo.

### **4.3 Kontraindikacije**

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

Akutni miokardni infarkt v zadnjih 90 dneh.

Huda hipotenzija (< 90/50 mm Hg)

- V kliničnih študijah je bilo nakazano, da tadalafil poveča hipotenzivne učinke nitratov. To naj bi bila posledica združenih učinkov nitratov in tadalafila na dušikov oksid/cGMP pot. Zato je dajanje tadalafila bolnikom, ki uporabljajo kakršno koli obliko organskega nitrata, kontraindicirano (glejte poglavje 4.5).

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

Bolniki, ki so izgubili vid na enem očesu zaradi nearteritične anteriorne ishemične optične nevropatije (NAION - *non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy*), ne glede na to, ali je bil ta dogodek povezan s predhodno izpostavljenostjo zaviralcu PDE5 ali ne (glejte poglavje 4.4).

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

#### Srčno-žilni sistem

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 tadalafila ni, uporaba tadalafila pri njih ni priporočljiva.

Pljučni vazodilatatorji lahko znatno poslabšajo srčno-žilno stanje bolnika z veno-okluzivno boleznijo pljuč (PVOD - *pulmonary veno-occlusive disease*). Ker o uporabi tadalafila pri bolnikih z veno-okluzivno boleznijo pljuč ni kliničnih podatkov, uporaba tadalafila pri teh bolnikih ni priporočljiva. Če se ob uporabi tadalafila pojavijo znaki pljučnega edema, je potrebno pomisliti na možno povezavo s PVOD.

Tadalafil ima sistemsko vazodilatatorno delovanje, kar lahko povzroči prehodna znižanja krvnega tlaka. Zdravniki morajo skrbno razmisliti, ali bi lahko ta vazodilatacijski učinek negativno vplival na njihove bolnike z določenimi že prisotnimi stanji, kot so huda zapora iztoka iz levega ventrikla, izguba tekočine, avtonomna hipotenzija, ali na bolnike s hipotenzijo v mirovanju.

Pri bolnikih, ki jemljejo antagoniste adrenergičnih receptorjev alfa<sub>1</sub>, lahko sočasno jemanje tadalafila pri nekaterih bolnikih vodi v 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, vključno s centralno serozno horioretinopatijo (CSCR), in primerih NAION. Večina primerov CSCR je spontano minila po prenehanju jemanja tadalafila. Kar zadeva NAION, analize podatkov iz opazovalnih študij 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 bolniku svetovati, naj v primeru nenadne okvare vida, poslabšanja ostrine vida in/ali popačenja vida preneha z jemanjem tadalafila in se nemudoma posvetuje z zdravnikom (glejte poglavje 4.3). Bolniki z znano dedno degenerativno okvaro očesne mrežnice, vključno z *retinitis pigmentosa*, niso bili vključeni v klinične študije, zato uporaba pri njih ni priporočljiva.

#### Poslabšanje sluha ali nenadna izguba sluha

Po uporabi tadalafila so poročali o primerih nenadne izgube sluha. Čeprav so bili v nekaterih primerih prisotni drugi dejavniki tveganja (kot so starost, sladkorna bolezen, hipertenzija, predhodna izguba sluha v anamnezi in povezane bolezni veznega tkiva), je treba bolnikom svetovati, naj v primeru nenadnega poslabšanja ali izgube sluha poiščejo takojšnjo zdravniško pomoč.

#### Okvara ledvic in jeter

Uporaba tadalafila pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic zaradi povečane izpostavljenosti (AUC), malega števila kliničnih izkušenj in nezmožnosti vplivanja na očistek z dializo, ni priporočljiva.

Študij pri bolnikih s hudo cirozo jeter (razred C po Child-Pughu) niso izvedli, zato pri njih uporaba tadalafila ni priporočljiva.

#### Priapizem in anatomsko deformacija penisa

Pri moških, ki so se zdravili z zaviralci PDE5, so poročali o priapizmu. Bolnikom z erekcijami, ki trajajo 4 ure ali več, je potrebno naročiti, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč. Če priapizma ne zdravimo takoj, lahko povzroči okvaro tkiva penisa in trajno izgubo potence.

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

#### Uporaba z induktorji ali zaviralci CYP3A4

Pri bolnikih, ki kronično jemljejo močne induktorje CYP3A4, kot je rifampicin, uporaba tadalafila ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo močne zaviralce CYP3A4, kot sta ketokonazol ali ritonavir, uporaba tadalafila ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

#### Zdravljenje erektilne disfunkcije

Varnosti in učinkovitosti kombinacij tadalafila z drugimi zaviralci PDE5 ali drugimi zdravili za zdravljenje erektilne disfunkcije niso preučevali. Bolnike je potrebno obvestiti, naj zdravila Tadalafil AOP Orphan ne jemljejo skupaj s temi zdravili.

#### Prostaciklin in njegovi analogi

Varnosti in učinkovitosti sočasne uporabe tadalafila in prostaciklina ali njegovih analogov v primerjanih kliničnih študijah niso preučevali, zato je pri sočasni uporabi priporočljiva 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 AOP Orphan vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

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

### Učinki drugih učinkovin na tadalafil

#### Zaviralci citokroma P450

##### *Azolni antimikotiki (na primer ketokonazol)*

Ketokonazol (200 mg na dan) je povečal izpostavljenost (AUC) tadalafilu (enkratni odmerek 10 mg) za 2-krat in  $C_{max}$  za 15 % glede na vrednosti AUC in  $C_{max}$  za tadalafil sam. Ketokonazol (400 mg na dan) je povečal izpostavljenost (AUC) tadalafilu (enkratni odmerek 20 mg) za 4-krat in  $C_{max}$  za 22 %.

##### *Zaviralci proteaz (na primer ritonavir)*

Ritonavir (200 mg dvakrat na dan), ki je zaviralec CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 in CYP2D6, je povečal izpostavljenost (AUC) tadalafilu (enkratni odmerek 20 mg) za 2-krat, na  $C_{max}$  pa ni imel vpliva. Ritonavir (500 mg ali 600 mg dvakrat na dan) je povečal izpostavljenost (AUC) tadalafilu (enkratni odmerek 20 mg) za 32 % in zmanjšal  $C_{max}$  za 30 %.

#### Induktorji citokroma P450

##### *Antagonisti receptorja za endotelin –1 (na primer bosentan)*

Bosentan (125 mg dvakrat na dan), ki je substrat CYP2C9 in CYP3A4 in zmeren induktor CYP3A4, CYP2C9 in verjetno CYP2C19, je po večkratnih sočasnih odmerkih zmanjšal sistemsko izpostavljenost tadalafilu (40 mg enkrat na dan) za 42 % in  $C_{max}$  za 27 %. Učinkovitost tadalafila pri bolnikih, ki se že zdravijo z bosentanom, ni bila dokončno dokazana (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Tadalafil ni vplival na izpostavljenost (AUC in  $C_{max}$ ) bosentanu ali njegovim presnovkom. Varnosti in učinkovitosti kombinacij tadalafila z drugimi antagonisti receptorja za endotelin-1 niso preučevali.

##### *Antimikrobna zdravila (na primer rifampicin)*

Induktor CYP3A4, rifampicin (600 mg na dan), je zmanjšal AUC tadalafila za 88 % in  $C_{max}$  za 46 % glede na vrednosti AUC in  $C_{max}$  za tadalafil sam (10 mg).

### Učinki tadalafila na druge učinkovine

#### *Nitrati*

V kliničnih študijah je bilo nakazano, da tadalafil (5 mg, 10 mg in 20 mg) poveča hipotenzivne učinke nitratov. Ta interakcija je trajala več kot 24 ur in je 48 ur po zadnjem odmerku tadalafila ni bilo več mogoče zaznati. Zato je dajanje tadalafila bolnikom, ki uporabljajo kakršno koli obliko organskega nitrata, kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

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

Sočasna uporaba doksazosina (4 mg in 8 mg na dan) in tadalafila (5 mg na dan in 20 mg v enkratnem odmerku) znatno poveča učinek zniževanja krvnega tlaka tega antagonistu adrenergičnih receptorjev alfa. Ta učinek traja najmanj dvanajst ur in je lahko simptomatski, vključno s sinkopo. Uporaba omenjene kombinacije zato ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

V študijah medsebojnega delovanja, ki so jih izvedli pri majhnem številu zdravih prostovoljcev, o teh

učinkih niso poročali pri uporabi alfuzosina ali tamsulozina.

V kliničnih študijah farmakologije so preiskovali potencial tadalafila (10 mg in 20 mg), da poveča hipotenzivne učinke antihipertenzivnih zdravil. V študijo so bili vključeni poglavitni razredi antihipertenzivnih zdravil bodisi kot monoterapija bodisi kot del kombinirane terapije. Pri bolnikih, ki so jemali več različnih antihipertenzivnih zdravil in pri katerih krvni tlak ni bil dobro nadzorovan, so opazili večje znižanje krvnega tlaka v primerjavi z bolniki, pri katerih je bil krvni tlak dobro nadzorovan. Pri teh je bilo znižanje minimalno in podobno znižanju pri zdravih prostovoljcih. Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo antihipertenzivna zdravila, lahko tadalafil v odmerku 20 mg povzroči znižanje krvnega tlaka, ki je (z izjemo doksazosina – glejte zgoraj) v splošnem majhno in ni verjetno, da bi bilo klinično pomembno.

#### *Riociguat*

Predklinične študije so pokazale aditiven učinek na sistemsko zniževanje krvnega tlaka, kadar so zaviralce PDE5 uporabili sočasno z riociguatom. V kliničnih študijah je bilo nakazano, da riociguat poveča hipotenzivne učinke zaviralcev PDE5. V proučevani populaciji niso odkrili dokazov o ugodnem kliničnem učinku te kombinacije. Sočasna uporaba riociguata z zaviralci PDE5, vključno s tadalafilom, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

#### *Alkohol*

Sočasna uporaba s tadalafilom (10 mg ali 20 mg) ni vplivala na koncentracije alkohola. Prav tako niso opazili sprememb koncentracij tadalafila po sočasni uporabi z alkoholom. Tadalafil (20 mg) ni povečal srednjega znižanja krvnega tlaka, ki ga je povzročil alkohol (0,7 g/kg ali približno 180 ml 40 % alkohola [vodka] pri 80-kg moškem), pri nekaterih osebah pa so opazili posturalno omotico in ortostatsko hipotenzijo. Tadalafil (10 mg) ni povečal učinka alkohola na kognitivno funkcijo.

#### *Substrati CYP1A2 (na primer teofilin)*

Ko so tadalafil v odmerku 10 mg dali skupaj s teofilinom (neselektivnim zaviralcem fosfodiesteraze), do farmakokinetičnih interakcij ni prišlo. Edini farmakodinamični učinek je bil manjše povečanje srčne frekvence (za 3,5 utripa na minuto).

#### *Substrati CYP2C9 (na primer R-varfarin)*

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

#### *Acetilsalicilna kislina*

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

#### *Substrati P-glikoproteina (na primer digoksin)*

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

#### *Peroralni kontraceptivi*

V stanju dinamičnega ravnovesja je tadalafil (40 mg enkrat na dan) povečal izpostavljenost (AUC) etinilestradiolu za 26 % in  $C_{max}$  za 70 % v primerjavi s sočasno uporabo peroralnega kontraceptiva in placeba. Tadalafil ni imel statistično značilnega učinka na levonorgestrel, kar kaže, da je učinek tadalafila na etinilestradiol posledica zaviranja konjugacije s sulfatom (sulfacije) v prebavilih. Klinična pomembnost te ugotovitve je negotova.

#### *Terbutalin*

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

## 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 tadalafila bolje izogibati.

### Dojenje

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

### Plodnost

Pri psih so bili opaženi učinki, ki morda kažejo na zmanjšanje plodnosti. Dve sledeči 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

Zdravilo Tadalafil AOP Orphan ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. Kljub temu, da so bile pogostnosti poročanja o omotici v skupinah, ki so v kliničnih študijah prejemale placebo, in skupinah, ki so prejemale tadalafil, podobne, morajo biti bolniki pred vožnjo ali upravljanjem strojev pozorni na to, kako reagirajo na zdravilo Tadalafil AOP Orphan.

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali in ki so se pojavili pri  $\geq 10\%$  bolnikov v skupini, zdravljeni s tadalafilom v odmerku 40 mg, so bili glavobol, navzea, bolečina v hrbtu, dispepsija, zardevanje, mialgija, nazofaringitis in bolečina v udih. Neželeni učinki, o katerih so poročali, so bili prehodni in večinoma blagi ali zmerni. Podatkov o neželenih učinkih pri bolnikih nad 75 let je malo.

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

### V preglednici prikazan povzetek neželenih učinkov

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

Ocene pogostnosti: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10\ 000$ ) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana <sup>1</sup>
<i>Bolezni imunskega sistema</i>				

	preobčutljivostne reakcije <sup>5</sup>			angioedem
<i>Bolezni živčevja</i>				
glavobol <sup>6</sup>	sinkopa, migrena <sup>5</sup>	epileptični napadi <sup>5</sup> , tranzitorna amnezija <sup>5</sup>		možganska kap <sup>2</sup> (vključno s krvavitvami)
<i>Očesne bolezni</i>				
	zamegljen vid			neareritična anteriorna ishemična optična nevropatija (NAION), zapora retinalnih žil, okvara vidnega polja
				centralna serozna horioretinopatija
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>				
		tinitus		nenadna izguba sluha
<i>Srčne bolezni</i>				
	palpitacije <sup>2,5</sup>	nenadna srčna smrt <sup>2,5</sup> , tahikardija <sup>2,5</sup>		nestabilna angina pektoris, ventrikularna aritmija, miokardni infarkt <sup>2</sup>
<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>				
navzea, dispepsija (vključno z bolečino/nelagodjem v trebuhu <sup>3</sup> )	bruhanje, gastroezofagealni refluks			
<i>Bolezni kože in podkožja</i>				
	izpuščaj	koprivnica <sup>5</sup> , hiperhidroza (znojenje) <sup>5</sup>		Stevens-Johnsonov sindrom, eksofoliativni 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>				
	povečano krvavenje iz maternice <sup>4</sup>	priapizem <sup>5</sup> , krvavitev iz penisa, hematospermija		podaljšane erekcije
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>				
	edem obraza, bolečina v prsnem košu <sup>2</sup>			

- <sup>1</sup> O dogodkih v študijah za pridobitev dovoljenja za promet niso poročali in njihove pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti. Neželeni učinki so bili vključeni v preglednico na osnovi podatkov iz obdobja trženja zdravila ali podatkov iz kliničnih študij o uporabi tadalafila za zdravljenje erektilne disfunkcije.
- <sup>2</sup> Večina bolnikov, pri katerih so poročali o teh dogodkih, je imela predhodno prisotne srčno-žilne dejavnike tveganja.
- <sup>3</sup> Dejanski vključeni izrazi po MedDRA so nelagodje v trebuhu, bolečina v trebuhu, bolečina v spodnjem delu trebuha, bolečina v zgornjem delu trebuha, nelagodje v želodcu.
- <sup>4</sup> Klinični izraz (ne po MedDRA), ki vključuje poročila o nenormalnem/prekomernem krvavenju med menstruacijo, kot so menoragija, metroragija, menometroragija ali vaginalna krvavitev.
- <sup>5</sup> Neželeni učinki so bili vključeni v preglednico na osnovi podatkov iz obdobja trženja zdravila ali podatkov iz kliničnih študij o uporabi tadalafila za zdravljenje erektilne disfunkcije. Dodatno je ocena pogostnosti osnovana na samo enem ali dveh bolnikih, pri katerih se je pojavil neželeni učinek v ključni s placebom primerjani študiji o uporabi tadalafila.
- <sup>6</sup> Najpogostejši neželeni učinek, o katerem so poročali, je bil glavobol. Glavobol se lahko pojavi na začetku zdravljenja in se sčasoma zmanjša, tudi 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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://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 z erektilno disfunkcijo. Neželeni učinki so bili podobni tistim, opaženim pri manjših odmerkih.

V primerih prevelikega odmerjanja, če je potrebno uporabite standardne podporne ukrepe. Hemodializa ima na izločanje tadalafilu 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 močan in selektiven zaviralec fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5), encima, ki je odgovoren za razgradnjo cikličnega gvanozinmonofosfata (cGMP). 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 poveča koncentracijo cGMP, kar povzroči relaksacijo gladkih mišičnih celic pljučnega žilja in vazodilatacijo v povirju pljučnih žil.

#### Farmakodinamični učinki

*In vitro* študije 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 tadalafilu 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

##### *Učinkovitost pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo (PAH)*

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

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

Primarni končni cilj učinkovitosti je bil sprememba glede na izhodiščno prehojeno razdaljo na 6-minutnem testu hoje (6MWD) v 16. tednu. Samo pri tadalafilu v odmerku 40 mg je bila dosežena v protokolu določena raven pomembnosti, in sicer s placebom korigirano mediano povečanje 6MWD za

26 metrov ( $p=0,0004$ ; 95 % interval zaupanja: 9,5, 44,0; predhodno določena Hodges-Lehmanova metoda) (povprečna vrednost 33 metrov, 95 % interval zaupanja: 15,2, 50,3). Izboljšanje v prehojeni razdalji je bilo opazno od 8. tedna zdravljenja. Znatno izboljšanje ( $p<0,01$ ) 6MWD je bilo dokazano v 12. tednu, ko je bilo bolnikom naročeno, naj počakajo z jemanjem naslednjega odmerka preučevanega zdravila, da bi se ugotovile najmanjše koncentracije učinkovine. V splošnem so bili rezultati med različnimi podskupinami glede na starost, spol, etiologijo PAH in začetni funkcijski razred po razvrstitvi SZO ter 6MWD dosledni. S placebom korigirano mediano povečanje 6MWD je bilo pri bolnikih, ki so prejeli 40 mg tadalafila 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 tadalafil (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 konca 16. tedna je bil pri skupini, ki je jemala tadalafil v odmerku 40 mg, in skupini, ki je jemala placebo, podoben (23 % proti 21 %). Pojavnost kliničnega poslabšanja do konca 16. tedna je bila nižja pri bolnikih, ki so dobivali 40 mg tadalafil (5 %; 4 od 79 bolnikov) kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (16 %; 13 od 82 bolnikov). Spremembe v rezultatu Borgovega testa dispneje so bile majhne in nepomembne tako pri placebo kot pri tadalafilu v odmerku 40 mg.

Dodatno so opazili izboljšanja pri uporabi tadalafil v odmerku 40 mg v primerjavi s placebom pri naslednjih domenah SF-36: fizično funkcioniranje, fizična vloga (*role-physical*), telesna bolečina, splošno zdravstveno stanje, vitalnost in socialna funkcija. V dveh domenah SF-36, čustvena vloga in duševno zdravje, izboljšanj niso opazili. Izboljšanja pri uporabi tadalafil v odmerku 40 mg v primerjavi s placebom so opazili na lestvici EuroQol (EQ-5D), ki je ameriška in britanska lestvica za oceno mobilnosti, samooskrbe, rutinskih dejavnosti, bolečine/nelagodja, komponent anksioznosti/depresije in na vizualni analogni lestvici (VAS - *visual analogue scale*).

Srčno-pljučni pretok krvi je bil izmerjen pri 93 bolnikih. Tadalafil v odmerku 40 mg je povečal srčni iztok (0,6 L/min) in zmanjšal tlak v pljučni arteriji (-4,3 mmHg) ter pljučni žilni upor (-209 dyn.s/cm<sup>5</sup>) v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi ( $p<0,05$ ). Vendar so *post-hoc* analize pokazale, da se spremembe parametrov srčno-pljučnega pretoka glede na izhodišče pri skupini, ki se je zdravila s tadalafilom v odmerku 40 mg, niso pomembno razlikovale v primerjavi s placebom.

#### *Dolgotrajno zdravljenje*

357 bolnikov iz s placebom primerjane študije je bilo vključenih v dolgoročno podaljšano študijo. Od teh se je 311 bolnikov zdravilo s tadalafilom najmanj 6 mesecev in 293 bolnikov 1 leto (mediana izpostavljenost je bila 365 dni, razpon od 2 dni do 415 dni). Za tiste bolnike, za katere so podatki na voljo, je stopnja preživetja po enem letu 96,4 %. Poleg tega sta bila 6-minutna prehojena razdalja in funkcijski razred po razvrstitvi SZO pri bolnikih, ki so se zdravili 1 leto, stabilna.

Tadalafil v odmerku 20 mg, ki so ga dali zdravim posameznikom, v primerjavi s placebom, ni povzročil pomembne razlike v sistoličnem in diastoličnem krvnem tlaku v ležečem položaju (povprečno maksimalno znižanje za 1,6 mmHg oziroma 0,8 mm Hg), v sistoličnem in diastoličnem krvnem tlaku v stoječem položaju (povprečno maksimalno znižanje za 0,2 mmHg oziroma 4,6 mm Hg) ter nobene pomembne spremembe v srčni frekvenci.

V študiji za oceno učinkov tadalafil na vid, v kateri so uporabili Farnsworth-Munsellov test s 100 odtenki, niso zaznali okvare razlikovanja barv (modro/zeleno). Ta ugotovitev je v skladu z nizko afiniteto tadalafil 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 oceno možnega učinka tadalafil v dnevnom odmerku 10 mg (ena 6-mesečna študija) in 20 mg (ena 6-mesečna in ena 9-mesečna študija) na spermatogenezo. V dveh od teh študij so v povezavi z zdravljenjem s tadalafilom opazili zmanjšanje števila semenčic in koncentracije sperme, kar je verjetno klinično nepomembno. Ti učinki niso bili povezani s

spremembami drugih parametrov, kot so gibljivost, morfologija in FSH.

### Pediatrična populacija

Eno samo študijo so izvedli pri pediatričnih bolnikih z Duchennovo mišično distrofijo (DMD - *Duchenne Muscular Dystrophy*), v kateri niso opazili dokazov o učinkovitosti. To randomizirano, dvojno slepo, s placebom primerjano paralelno študijo uporabe tadalafila s tremi skupinami preiskovancev so izvedli pri 331 fantih, starih od 7 let 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, kar so merili kot primarni končni cilj z razdaljo, prehojeno v 6 minutah (6MWD): povprečna sprememba 6MWD do konca 48. tedna po metodi najmanjših kvadratov (LS - *least squares*) je znašala -51,0 metra (m) v skupini s placebom, 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 ni bilo dokazov o učinkovitosti niti v kateri od sekundarnih analiz podatkov te študije. Skupni rezultati o varnosti iz te študije so bili 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 začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij s tadalafilom za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Tadalafil se po peroralnem dajanju zlahka absorbira, povprečna maksimalna opažena plazemska koncentracija ( $C_{max}$ ) je dosežena ob medianem času 4 ure 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 AOP Orphan jemlje 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 v stanju dinamičnega ravnovesja je približno 77 l, kar kaže, da se tadalafil porazdeli v tkiva. 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 preiskovancev.

### Biotransformacija

Tadalafil se presnavlja predvsem z izoencimom CYP3A4 citokroma P450. Poglavitni presnovek v krvnem obtoku je metilkatehol-glukuronid. Ta presnovek je vsaj 13.000-krat manj močan za PDE5 kot tadalafil. Posledično ni pričakovati, da bi bil klinično aktiven pri opaženih koncentracijah.

### Izločanje

Povprečni peroralni očistek tadalafila v stanju dinamičnega ravnovesja pri zdravih preiskovancih je 3,4 l/h, povprečni končni razpolovni čas pa 16 ur. 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 mg do 20 mg se izpostavljenost (AUC) tadalafilu pri zdravih preiskovancih povečuje sorazmerno z odmerkom. Pri odmerkih od 20 mg do 40 mg so opazili manjše povečanje izpostavljenosti od sorazmernega. Pri odmerjanju 20 mg in 40 mg tadalafila enkrat na dan so plazemske koncentracije dinamičnega ravnovesja dosežene v petih dneh, izpostavljenost pa je približno 1,5-krat večja kot po enkratnem odmerku.

### Populacijska farmakokinetika

Pri bolnikih s pljučno hipertenzijo, ki se sočasno niso zdravili z bosentanom, je bila povprečna izpostavljenost tadalafilu v stanju dinamičnega ravnovesja po odmerkih 40 mg za 26 % večja v primerjavi z izpostavljenostjo pri zdravih prostovoljcih. V vrednostih  $C_{max}$  ni bilo klinično pomembnih razlik v primerjavi z zdravimi prostovoljci. Rezultati kažejo na manjši očistek tadalafila pri bolnikih s pljučno hipertenzijo v primerjavi z zdravimi prostovoljci.

### Posebne populacije

#### *Starejši*

Zdrave starejše osebe (65 let ali več) so imele manjši peroralni očistek tadalafila, kar je po odmerku 10 mg povzročilo 25 % večjo izpostavljenost (AUC) v primerjavi z zdravimi osebami, starimi od 19 let do 45 let. Ta učinek starosti ni klinično pomemben in ne upraviči prilagajanja odmerka.

#### *Insuficienca ledvic*

##### V kliničnih

študijah farmakologije z uporabo enkratnih odmerkov tadalafila (od 5 mg do 20 mg) se je izpostavljenost (AUC) tadalafilu približno podvojila pri osebah z blago (očistek kreatinina od 51 do 80 ml/min) ali zmerno (očistek kreatinina od 31 do 50 ml/min) okvarjenim delovanjem ledvic ter pri osebah s končno ledvično odpovedjo na dializi. Pri bolnikih v programu hemodialize je bila  $C_{max}$  za 41 % večja kot tista, ki so jo opažali pri zdravih preiskovancih. Hemodializa zanemarljivo prispeva k izločanju tadalafila.

Zaradi povečane izpostavljenosti (AUC) tadalafilu, malega števila kliničnih izkušenj in nezmožnosti vplivanja na očistek z dializo, uporaba tadalafila pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ni priporočljiva.

#### *Insuficienca jeter*

Pri dajanju 10 mg odmerka je izpostavljenost tadalafilu (AUC) pri osebah z blago in zmerno okvarjenim delovanjem jeter (razreda A in B po Child-Pughu) primerljiva z izpostavljenostjo pri zdravih preiskovancih. Če predpišete tadalafil, morate skrbno oceniti razmerje med koristmi in tveganji pri posamezniku. Podatkov o dajanju odmerkov tadalafila, večjih od 10 mg, bolnikom z okvarjenim delovanjem jeter ni.

Pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem jeter (razred C po Child-Pughu) študij niso izvedli, zato uporaba tadalafila pri teh bolnikih ni priporočljiva.

#### *Bolniki s sladkorno boleznijo*

Izpostavljenost tadalafilu (AUC) je bila pri bolnikih s sladkorno boleznijo približno 19 % manjša kot vrednost AUC pri zdravih preiskovancih po dajanju odmerka 10 mg. Ta razlika v izpostavljenosti ne upraviči prilagajanja odmerka.

#### *Rasa*

Farmakokinetične študije so vključevale preiskovance in bolnike različnih etničnih skupin, pri katerih razlik v tipični izpostavljenosti tadalafilu niso opazili. Prilagajanje odmerka ni upravičeno.

#### *Spol*

Pri zdravih moških in ženskah po dajanju enkratnega in večkratnih odmerkov tadalafila klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti niso opazili. Prilagajanje odmerka ni upravičeno.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

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

Pri podganah ali miših, ki so prejemale tadalafil v odmerku do 1000 mg/kg/dan, ni bilo dokazov o 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 vrednost AUC

za izračunano prosto učinkovino pri tem odmerku približno 18-krat večja od vrednosti AUC pri človeku pri odmerku 20 mg.

Pri samcih in samicah podgan plodnost ni bila okvarjena. Pri psih, ki so od 6 do 12 mesecev vsak dan prejeli tadalafil v odmerkih 25 mg/kg (kar pomeni vsaj 3-krat večjo izpostavljenost [razpon 3,7–18,6], kot je bila opažena pri ljudeh, ki so prejeli enkratni odmerek 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  
premreženi natrijev karmelozat  
natrijev lavrilsulfat  
hidroksipropilceluloza  
polisorbat 80  
magnezijev stearat

#### Filmska obloga:

hipromeloza (E464)  
laktoza monohidrat  
titanov dioksid (E171)  
triacetin  
smukec (E553b)  
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**

Pretisni omoti iz PVC/PVDC/aluminija v škatlah z 28 in 56 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

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

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH  
Leopold-Ungar-Platz 2

1190 Dunaj  
Avstrija

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

H/19/02580/001-002

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

Datum prve odobritve: 10. 04. 2019

Datum zadnjega podaljšanja: 29.01.2024

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

11.12.2023