

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Kasario 2,5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2,5 mg tadalafila.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 71,24 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Podolgovate, bele do krem barve, filmsko obložene tablete, dolžine $8,0 \text{ mm} \pm 0,2 \text{ mm}$ in širine $4,4 \text{ mm} \pm 0,2 \text{ mm}$.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje erektilne disfunkcije pri odraslih moških.

Za učinkovitost tadalafila je potrebna spolna stimulacija.

Zdravilo Kasario ni indicirano za uporabo pri ženskah.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli moški

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

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

Lahko se ga vzame najmanj 30 minut pred spolno aktivnostjo.

Največja pogostnost odmerjanja je enkrat na dan.

Tadalafil v odmerku 10 mg in 20 mg je namenjen za uporabo pred pričakovano spolno aktivnostjo in se ga ne priporoča za dolgotrajno vsakodnevno uporabo.

Pri bolnikih, ki predvidevajo pogosto uporabo zdravila Kasario (tj. vsaj dvakrat na teden), je na podlagi izbire bolnika in presoje zdravnika lahko primerno odmerjanje zdravila Kasario enkrat na dan, v najmanjših odmerkih.

Pri teh bolnikih je priporočeni odmerek zdravila 5 mg, zaužit enkrat na dan ob približno istem času dneva. Odmerek se lahko glede na prenašanje posameznika zmanjša na 2,5 mg enkrat na dan.

Ustreznost dolgotrajne vsakodnevne uporabe je treba redno ponovno ocenjevati.

Posebne populacije

Starejši moški

Pri starejših bolnikih odmerkov ni potrebno prilagajati.

Moški z okvaro ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic prilagajanje odmerkov ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je največji priporočeni odmerek 10 mg. Odmerjanje tadalafila enkrat na dan ni priporočljivo za bolnike s hudo okvaro ledvic (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Moški z okvaro jeter

Priporočeni odmerek zdravila Kasario je 10 mg, zaužit pred pričakovano spolno aktivnostjo, s hrano ali brez nje. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) je na voljo le malo kliničnih podatkov o varnosti tadalafila; če ga zdravnik predpiše, mora skrbno ovrednotiti razmerje med koristmi in tveganji pri posamezniku. Podatkov o dajanju odmerkov tadalafila, večjih od 10 mg, pri bolnikih z okvaro jeter ni. Pri bolnikih z okvaro jeter niso ocenjevali odmerjanja enkrat na dan; če ga zdravnik predpiše, mora skrbno ovrednotiti razmerje med koristmi in tveganji pri posamezniku (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Moški s sladkorno boleznijo

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo odmerkov ni potrebno prilagajati.

Pediatrična populacija

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

Način uporabe

Zdravilo Kasario je na voljo v obliki 2,5 mg, 5 mg, 10 mg in 20 mg filmsko obloženih tablet 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 Kasario bolnikom, ki uporabljajo kakršno koli obliko organskega nitrata, kontraindicirano (glejte poglavje 4.5).

Zdravila Kasario se ne sme uporabljati pri moških s srčnim obolenjem, pri katerih je spolna aktivnost odsvetovana.

Zdravniki naj upoštevajo možno srčno tveganje pri spolni aktivnosti pri bolnikih, ki že imajo kardiovaskularno bolezen.

Naslednje skupine bolnikov s kardiovaskularno 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 z angino pectoris, ki se pojavlja med spolnim odnosom,
- bolniki s srčnim popuščanjem razreda II ali več po NYHA (*New York Heart Association*) v zadnjih 6 mesecih,
- bolniki z nenadzorovanimi aritmijami, hipotenzijo (< 90/50 mmHg) ali neuravnano hipertenzijo,
- bolniki, ki so v zadnjih 6 mesecih doživeli možgansko kap.

Zdravilo Kasario 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 zaviralca fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5) (glejte poglavje 4.4).

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Kasario

Pred začetkom farmakološkega zdravljenja je za diagnozo erektilne disfunkcije in določitev možnih temeljnih vzrokov potrebno pridobiti anamnezo in pregledati bolnika.

Pred uvedbo kakršnega koli zdravljenja erektilne disfunkcije morajo zdravniki upoštevati kardiovaskularno stanje svojih bolnikov, saj obstaja srčno tveganje, povezano s spolno aktivnostjo. Tadalafil ima vazodilatatorne lastnosti, kar 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 mora vključevati določitev možnih vzrokov za pojav erektilne disfunkcije in identifikacijo primernega zdravljenja po ustrezni medicinski presoji. Ni znano, ali je tadalafil učinkovit pri bolnikih po kirurškem posegu na medenici ali po radikalni prostatektomiji brez ohranjanja živcev.

Kardiovaskularni dogodki

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

Tadalafil lahko povzroči znižanje krvnega tlaka pri bolnikih, ki sočasno prejemajo antihipertenzive. Ob uvedbi vsakodnevnega zdravljenja s tadalafilom je potrebno ustrezno klinično presoditi, ali je mogoče potrebna prilagoditev odmerka antihipertenzivne terapije.

Pri bolnikih, ki jemljejo antagoniste adrenergičnih receptorjev alfa₁, lahko sočasno dajanje zdravila Kasario pri nekaterih bolnikih povzroči simptomatsko hipotenzijo (glejte poglavje 4.5). Kombinacije tadalafila in doksazosina se ne priporoča.

Vid

V povezavi z jemanjem tadalafila in drugih zaviralcev PDE5 so poročali o okvarah vida, vključno s centralno serozno horioretinopatijo (CSCR – *Central Serous Chorioretinopathy*) in primerih NAION. Večina primerov CSCR je spontano minila po prenehanju jemanja tadalafila. Za NAION pa 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, poslabšanja ostrine vida in/ali popačenja vida preneha jemati zdravilo Kasario in se nemudoma posvetuje z zdravnikom (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 nemudoma poiščejo zdravniško pomoč.

Okvara ledvic in jeter

Zaradi povečane izpostavljenosti (AUC) tadalafilu, pomanjkanja kliničnih izkušenj in ne vplivanja dialize na očistek, odmerjanje zdravila Kasario enkrat na dan ni priporočljivo za bolnike s hudo okvaro delovanja ledvic.

Pri bolnikih s hudo insuficienco jeter (razred C po Child-Pughu) je na voljo le malo kliničnih podatkov o varnosti uporabe enkratnega odmerka tadalafilu. Pri bolnikih z insuficienco jeter niso ocenjevali odmerjanja enkrat na dan. Če zdravnik predpiše zdravilo Kasario, mora skrbno ovrednotiti razmerje med koristmi in tveganji pri posamezniku.

Priapizem in anatomske deformacije penisa

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

Zdravilo Kasario je potrebno 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 zaviralci CYP3A4

Pri predpisovanju zdravila Kasario bolnikom, ki jemljejo močne zaviralce CYP3A4 (ritonavir, sakvinavir, ketokonazol, itrakonazol in eritromicin), je potrebna previdnost, ker so pri taki kombinaciji zdravil opažali povečano izpostavljenost (AUC) tadalafilu (glejte poglavje 4.5).

Zdravilo Kasario in druga zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije

Varnosti in učinkovitosti kombinacij tadalafilu in drugih zaviralcev PDE5 ali drugih zdravil za erektilno disfunkcijo niso preučevali. Bolnike je treba opozoriti, naj ne jemljejo zdravila Kasario v takšnih kombinacijah.

Laktoza

Zdravilo Kasario 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

Študije medsebojnega delovanja so bile opravljene z 10 mg in/ali 20 mg tadalafilu, kot je prikazano spodaj. V zvezi s tistimi študijami medsebojnega delovanja, pri katerih je bil uporabljan samo odmerek 10 mg tadalafilu, klinično pomembnih medsebojnih delovanj pri večjih odmerkih ni mogoče popolnoma izključiti.

Učinki drugih zdravil na tadalafil

Zaviralci citokroma P450

Tadalafil se v prvi vrsti presnavlja s CYP3A4. Selektivni zaviralec CYP3A4, ketokonazol (200 mg na dan), je povečal izpostavljenost (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 izpostavljenost (AUC) tadalafilu (20 mg) za 4-krat in C_{max} za 22 %. Ritonavir, zaviralec proteaze (200 mg dvakrat na dan), ki zavira encime CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 in CYP2D6, je povečal izpostavljenost (AUC) tadalafilu (20 mg) za 2-krat in ni vplival na C_{max} . Čeprav specifičnih medsebojnih delovanj niso preučevali, je potrebno 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 zvišajo plazemske koncentracije tadalafila (glejte poglavje 4.4). Posledično bi lahko bila incidenca neželenih učinkov, naštetih v poglavju 4.8, povečana.

Prenašalci

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

Induktorji citokroma P450

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

Učinki tadalafila na druga zdravila

Nitrati

V kliničnih študijah je bilo prikazano, da tadalafil (5 mg, 10 mg in 20 mg) okrepi hipotenzivne učinke nitratov. Zato je dajanje zdravila Kasario 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 20 mg tadalafila 7 dni in 0,4 mg sublingvalnega nitroglicerina ob različnih časih, je to medsebojno delovanje trajalo dlje kot 24 ur in ni bilo več zaznavno po preteku 48 ur od zadnjega odmerka tadalafila. Pri bolniku, ki ima predpisan kateri koli odmerek zdravila Kasario (2,5 mg–20 mg), je zato treba v primeru, ko se zdi uporaba nitrata nujna in je ogroženo življenje bolnika, počakati najmanj 48 ur po uporabi zadnjega odmerka zdravila Kasario, preden se lahko razmisli o uporabi nitrata. V takih okoliščinah se sme dajati nitrati samo pod skrbnim zdravniškim nadzorom in 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 antagonistov adrenergičnih receptorjev alfa. Ta učinek traja vsaj dvanajst 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 tamsulosina 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 blokatorji receptorjev za angiotenzin 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 blokatorji receptorjev za angiotenzin 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 opažano pri zdravih osebah. Pri sodelujočih v študiji, katerih krvni tlak ni bil urejen, 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 – glejte zgoraj) v splošnem majhno in ni verjetno, da bi bilo klinično

pomembno. Analiza podatkov kliničnega preskušanja faze III ni pokazala razlike v neželenih dogodkih pri bolnikih, ki so tadalafil jemali skupaj z antihipertenzivnimi zdravili ali brez njih. Vendar pa je potrebno 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 hipotenzivne 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 v odmerku 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-ARIs), ni bila opravljena, je potrebna previdnost ob sočasni uporabi tadalafila s 5-ARIs.

Substrati CYP1A2 (npr. teofilin)

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

Etinilestradiol in terbutalin

Prikazano je bilo, da tadalafil povzroči povečanje peroralne biološke uporabnosti etinilestradiola; podobno povečanje lahko pričakujemo pri peroralnem dajanju terbutalina, čeprav so klinične posledice tega negotove.

Alkohol

Sočasno dajanje tadalafila (10 mg ali 20 mg) ni vplivalo na koncentracije alkohola (povprečna maksimalna koncentracija v krvi 0,08 %). Nadalje niso opazili sprememb v koncentracijah tadalafila 3 ure po sočasnem dajanju z alkoholom. Alkohol so dajali na način, da bi čim bolj povečali absorpcijo alkohola (na tešče preko noči, brez hrane do preteka 2 ur po zaužitju alkohola). Tadalafil (20 mg) ni povečal povprečnega znižanja krvnega tlaka, ki ga je povzročil alkohol (0,7 g/kg ali približno 180 ml 40 % alkohola [vodke] pri 80-kg moškem), pri nekaterih osebah pa so opazili posturalno omotico in ortostatsko hipotenzijo. Ko so tadalafil dajali z manjšimi odmerki alkohola (0,6 g/kg), hipotenzije niso opazili, omotica pa se je pojavljala s podobno pogostnostjo kot pri alkoholu samem. Tadalafil (10 mg) ni okreplil učinka alkohola na kognitivne funkcije.

Zdravila, ki se presnavljajo preko 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 izpostavljenost (AUC) S-varfarinu ali R-varfarinu (substrat CYP2C9), prav tako ni vplival na spremembe protrombinskega časa, ki jih je povzročil varfarin.

Acetilsalicilna kislina

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

Antidiabetiki

Specifičnih študij medsebojnega delovanja z antidiabetičnimi zdravili niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Zdravilo Kasario ni indicirano za uporabo pri ženskah.

Nosečnost

Na voljo je malo podatkov o uporabi tadalafila v nosečnosti. Študije na živalih ne kažejo direktnih ali indirektnih škodljivih učinkov na nosečnost, embrio/fetalni razvoj, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Zaradi previdnosti je bolje, da se uporabi zdravila Kasario med nosečnostjo izognemo.

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Kasario 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 prepričajo, kako se odzovejo na zdravilo Kasario.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

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

Preglednica neželenih učinkov

Spodnja preglednica navaja neželene učinke, ki so jih opazili v spontanah poročanjih in v kliničnih preskušanjih, nadzorovanih s placebom (v katera je bilo skupno vključenih 8022 bolnikov, ki so jemali tadalafil, in 4422 bolnikov, ki so jemali 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 ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\ 000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost
<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 , prehodna amnezija	
<i>Očesne bolezni</i>				
		zamegljen vid, občutki, opisani kot bolečine v očeh	izpad v vidnem polju, otečene veke, konjunktivalna hiperemija, nearteritična anteriorna ishemična optična nevropatija (NAION) ² , zapora retinalnih žil ²	centralna serozna horioretinopatija
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>				
		tinitus	nenadna izguba sluha	
<i>Srčne bolezni¹</i>				
		tahikardija, palpitacije	miokardni infarkt, nestabilna angina pektoris ² , ventrikularna 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	bolečine 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>				
	bolečine v hrbtu, mialgija, bolečine v okončinah			
<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>				
		bolečine v prsnem košu ¹ , periferni edem, utrujenost	otečen obraz ² , nenadna srčna smrt ^{1,2}	

¹ Večina teh bolnikov je imela že obstoječe kardiovaskularne dejavnike tveganja (glejte poglavje 4.4).

² Neželeni učinki, o katerih so poročali med spremljanjem v obdobju trženja tadalafila in jih v s placebom kontroliranih kliničnih študijah niso opazili.

³ O tem poročajo pogosteje, kadar tadalafil prejemajo 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

Podatkov o bolnikih, starejših od 65 let, ki so prejeli tadalafil v kliničnih preskušanjih, bodisi za zdravljenje erektilne disfunkcije ali za zdravljenje benigne hiperplazije prostate, je malo. V kliničnih preskušanjih, v katerih so bolniki jemali tadalafil z odmerjanjem po potrebi za zdravljenje erektilne disfunkcije, so o diareji 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 diareji poročali pogosteje 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

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 se po potrebi uporabi standardne podporne ukrepe. Hemodializa ima na izločanje tadalafila zanemarljiv vpliv.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

Tadalafil je selektiven, reverzibilen zaviralec za ciklični gvanozin-monofosfat (cGMP)-specifično fosfodiesterazo tipa 5 (PDE5). 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.

Farmakodinamični učinki

Študije *in vitro* so pokazale, da je tadalafil selektiven zaviralec PDE5. PDE5 je encim, ki se nahaja v gladki mišičnini kavernoznega telesa, žilni in visceralni gladki mišičnini, skeletnih mišicah, trombocitih, ledvicah, pljučih in malih možganih. Učinek tadalafila na PDE5 je močnejši kot njegov učinek na druge fosfodiesteraze. Tadalafil je > 10 000-krat močnejši za PDE5 kot za PDE1, PDE2 in PDE4, encime, ki se nahajajo v srcu, možganih, krvnih žilah, jetrih in drugih organih. Tadalafil je > 10 000-krat močnejši za PDE5 kot za PDE3, encim, ki se nahaja v srcu in krvnih žilah. Ta selektivnost za PDE5 pred PDE3 je pomembna, ker je PDE3 encim, povezan s kontraktilnostjo srca. Poleg tega je tadalafil približno 700-krat močnejši za PDE5 kot za PDE6, encim, ki se nahaja v mrežnici in je odgovoren za prevajanje svetlobnih dražljajev. Tadalafil je tudi > 10 000-krat močnejši za PDE5 kot za PDE7 preko PDE10.

Klinična učinkovitost in varnost

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 vzdržuje erekcije za uspešen spolni odnos, in sicer že 16 minut po odmerjanju.

Tadalafil, ki so ga dali zdravim posameznikom, v primerjavi s placebom ni povzročil pomembne razlike sistoličnega oziroma diastoličnega krvnega tlaka v ležečem položaju (povprečen maksimalen padec 1,6 mmHg oziroma 0,8 mmHg), sistoličnega oziroma diastoličnega krvnega tlaka v stoječem položaju (povprečen maksimalen padec 0,2 mmHg oziroma 4,6 mmHg) ter nobene pomembne spremembe srčne frekvence.

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

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

Za oceno tadalafila v odmerkih 2,5 mg, 5 mg in 10 mg, odmerjanje enkrat na dan, so bila prvotno opravljena 3 klinična preskušanja, ki so vključevala 853 bolnikov različnih starosti (od 21 do 82 let) in narodnosti, z erektilno disfunkcijo različnih resnosti (blaga, zmerna, huda) in etiologij. V dveh študijah primarne učinkovitosti v splošni populaciji je povprečni delež uspešnih poskusov spolnega odnosa na osebo pri uporabi tadalafila v odmerku 5 mg znašal 57 % in 67 % ter pri uporabi tadalafila v odmerku 2,5 mg 50 %, medtem ko je pri placebo ta delež znašal 31 % oziroma 37 %. V študiji pri sladkornih bolnikih z erektilno disfunkcijo, ki se je pojavila sekundarno zaradi sladkorne bolezni, je povprečni delež uspešnih poskusov spolnega odnosa na osebo pri uporabi tadalafila v odmerku 5 mg znašal 41 % ter pri uporabi tadalafila v odmerku 2,5 mg 46 %, medtem ko je pri placebo ta delež znašal 28 %. Večina bolnikov v teh treh študijah se je odzivala na prejšnje zdravljenje z zaviralci PDE5 z odmerjanjem po potrebi. V nadaljnji študiji so 217 bolnikov, ki se predhodno niso zdravili z zaviralci PDE5, naključno razvrstili v jemanje tadalafila v odmerku 5 mg enkrat na dan in jemanje placeba. Pri bolnikih, ki so jemali tadalafil, je bilo v povprečju uspešnih 68 % poskusov spolnega odnosa, medtem ko je bil ta delež pri bolnikih, ki so jemali placebo, 52 %.

V 12-tedenski študiji, ki so jo izvedli pri 186 bolnikih (142 jih je jemalo tadalafil, 44 pa placebo) z erektilno disfunkcijo, ki se je pojavila sekundarno po poškodbi hrbtenjače, je tadalafil bistveno izboljšal erektilno funkcijo, kar je vodilo v povprečno sorazmerno število uspešnih poskusov na osebo, in sicer pri bolnikih, zdravljenih s tadalafilom v odmerku 10 mg ali 20 mg (prilagodljiv odmerek, odmerjanje po potrebi), je bil ta delež 48 %, v primerjavi s 17 % pri placebo.

Pediatrična populacija

Pri pediatričnih bolnikih z Duchennovo mišično distrofijo (DMD) so opravili eno samo študijo, v kateri niso opazili dokazov o učinkovitosti. Randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano paralelno študijo tadalafila s tremi skupinami preiskovancev so opravili pri 331 fantih, starih 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 upočasnjevanju upada sposobnosti hoje, ki so jo merili s primarnim opazovanim 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 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 peroralnem dajanju hitro absorbira, povprečna maksimalna opažena plazemska koncentracija (C_{max}) pa 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 tadalafil vzame s hrano ali brez nje. Čas odmerjanja (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 porazdeljuje 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 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 se ne pričakuje, 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 ur. Tadalafil se izloča predvsem v obliki neaktivnih presnovkov, večinoma z blatom (približno 61 % odmerka), v manjšem obsegu pa tudi z urinom (približno 36 % odmerka).

Linearnost/nelinearnost

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

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

Posebne populacije

Starejši

Zdrave starejše osebe (65 let ali več) so imele nižji peroralni očistek tadalafila, kar je povzročilo 25 % večjo izpostavljenost (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 (od 5 mg do 20 mg) se je izpostavljenost (AUC) tadalafilu pri osebah z blago (očistek kreatinina od 51 do 80 ml/min) ali zmerno (očistek kreatinina od 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} za 41 % večja kot opažana pri zdravih osebah. Hemodializa zanemarljivo prispeva k izločanju tadalafila.

Insuficienca jeter

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

Bolniki s sladkorno boleznijo

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Pri podganah ali miših, ki so prejemale do 1000 mg/kg/dan tadalafila, 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 AUC za izračunano prosto učinkovino pri tem odmerku približno 18-krat večja od AUC za človeka pri odmerku 20 mg.

Pri samcih in samicah podgan plodnost ni bila okvarjena. 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 3,7– 18,6], kot je bila opažena pri ljudeh pri enkratnem odmerku 20 mg) in več, je prišlo do regresije epitelijskih semenskih tubulov, 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
koruzni škrob
predgelirani koruzni škrob
krospovidon (E1202)
natrijev lavrilsulfat (E487)
magnezijev stearat

Filmska obloga

laktoza monohidrat
hipromeloza
titanov dioksid (E171)
triacetin (E1518)
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

Zdravilo Kasario 2,5 mg je pakirano v pretisnem omotu iz PVC/PCTFE/PVC-aluminija. Kartonska škatla vsebuje 28 filmsko obloženih tablet in navodilo za uporabo.

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

ALKALOID-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana-Črnuče
Slovenija
tel.: +386 (0)1 300 42 90
faks: +386 (0)1 300 42 91
e-pošta: info@alkaloid.si

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

H/24/03084/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29.3.2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

5. 12. 2023