POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Tadalafil Lek 2,5 mg filmsko obložene tablete

Tadalafil Lek 5 mg filmsko obložene tablete

Tadalafil Lek 10 mg filmsko obložene tablete

Tadalafil Lek 20 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Tadalafil Lek 2,5 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 2,5 mg tadalafila.
Pomožna snov z znanim učinkom:
Ena tableta vsebuje 44 mg laktoze monohidrata.

Tadalafil Lek 5 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg tadalafila.
Pomožna snov z znanim učinkom:
Ena tableta vsebuje 88 mg laktoze monohidrata.

Tadalafil Lek 10 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg tadalafila.
Pomožna snov z znanim učinkom:
Ena tableta vsebuje 177 mg laktoze monohidrata.

Tadalafil Lek 20 mg filmsko obložene tablete
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg tadalafila.
Pomožna snov z znanim učinkom:
Ena tableta vsebuje 353 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Tadalafil Lek 2,5 mg filmsko obložene tablete
Okrogla filmsko obložena tableta oker do rumene barve, s premerom približno 5 mm, z vtisnjeno oznako “2.5” na eni strani in brez oznake na drugi strani.

Tadalafil Lek 5 mg filmsko obložene tablete
Ovalna filmsko obložena tableta oker do rumene barve, velikosti približno 8 mm x 4 mm, z vtisnjeno oznako “5” na eni strani in brez oznake na drugi strani.

Tadalafil Lek 10 mg filmsko obložene tablete
Ovalna filmsko obložena tableta oker do rumene barve, velikosti približno 11 mm x 6 mm. Tableta ima na eni strani vtisnjeno oznako “10”. Na drugi strani tablete ni oznak.

Tadalafil Lek 20 mg filmsko obložene tablete
Ovalna filmsko obložena tableta oker do rumene barve, velikosti približno 15 mm x 9 mm. Tableta ima na eni strani vtisnjeno oznako "20". Na drugi strani ima tableta dvojno razdelilno zarezo.

Tableta se lahko deli na enaki polovici in/ali četrtine.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Tadalafil Lek 2,5 mg, 5 mg, 10 mg in 20 mg filmsko obložene tablete:
Zdravljenje erektilne disfunkcije pri odraslih moških. Za učinkovitost tadalafila je potrebna spolna stimulacija.

Tadalafil Lek 5 mg filmsko obložene tablete:
Zdravljenje znakov in simptomov benigne hiperplazije prostate pri odraslih moških.

Tadalafil Lek 20 mg filmsko obložene tablete:
Tadalafil je indiciran za zdravljenje odraslih bolnikov s pljučno arterijsko hipertenzijo (PAH - *Pulmonary Arterial Hypertension*) II. do III. funkcijskega razreda po razvrstitvi SZO (Svetovne zdravstvene organizacije; WHO – *World health organisation*) za izboljšanje sposobnosti za telesno obremenitev (glejte poglavje 5.1). Učinkovitost je bila dokazana pri idiopatski PAH (IPAH) in PAH, povezani s kolagensko vaskularno boleznijo (žilno sistemsko boleznijo vezivnega tkiva).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje
Erektilna disfunkcija pri odraslih moških
Običajen priporočeni odmerek je 10 mg, zaužit pred načrtovano 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 odmerku 10 mg in 20 mg je namenjen za uporabo pred načrtovano spolno aktivnostjo in ga ne priporočamo za neprekinjeno vsakodnevno uporabo.

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

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

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

Benigna hiperplazija prostate pri odraslih moških
Priporočeni odmerek je 5 mg, ki ga je treba vzeti vsak dan ob približno enakem času, s hrano ali brez nje. Za odrasle moške, ki se zdravijo tako zaradi benigne hiperplazije prostate kot zaradi erektilne disfunkcije, je priporočeni odmerek prav tako 5 mg, ki ga je treba vzeti vsak dan ob približno enakem času. Bolniki, ki ne prenašajo tadalafila v odmerku 5 mg za zdravljenje benigne hiperplazije prostate, naj razmislijo o alternativnem zdravljenju, saj učinkovitost tadalafila v odmerku 2,5 mg za zdravljenje benigne hiperplazije prostate ni bila dokazana.

Pljučna arterijska hipertenzija
Zdravljenje sme uvesti in nadzirati samo zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem PAH. Priporočeni odmerek je 40 mg (2 x 20 mg) enkrat na dan, zaužit s hrano ali brez nje.

Posebne populacije

Starejši
Odmerkov pri starejših bolnikih ni potrebno prilagajati.

Okvara ledvic
- Odrasli moški z erektilno disfunkcijo ali benigno hiperplazijo prostate: Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic prilagajanja odmerkov niso potrebna. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je največji priporočeni odmerek pri zdravljenju po potrebi 10 mg. Odmerjanje tadalafila enkrat na dan, v odmerku 2,5 mg ali 5 mg, tako za zdravljenje erektilne disfunkcije kot benigne hiperplazije prostate, ni priporočljivo pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (glejte poglavji 4.4 in 5.2).
- Pljučna arterijska hipertenzija: Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic je priporočen začetni odmerek 20 mg enkrat na dan. Odmerek se lahko zveča na 40 mg enkrat na dan, odvisno od učinkovitosti in prenašanja 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 ali benigno hiperplazijo prostate: Priporočeni odmerek tadalafila uporabljenega za zdravljenje erektilne disfunkcije, z odmerjanjem po potrebi, 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; v kolikor ga predpišemo, naj zdravnik, ki zdravilo predpiše, skrbno ovrednoti razmerje med koristmi in tveganjem pri posamezniku. O dajanju odmerkov tadalafila, večjih od 10 mg, bolnikom z okvaro jeter ni podatkov. Pri bolnikih z okvaro jeter niso ocenjevali odmerjanja tadalafila enkrat na dan tako za zdravljenje erektilne disfunkcije kot benigne hiperplazije prostate; 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 ovrednotiti razmerje med koristmi in tveganjem pri posamezniku. Študij 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).

Sladkorna bolezen
Odrasli moški z erektilno disfunkcijo ali benigno hiperplazijo prostate: Pri bolnikih s sladkorno boleznijo odmerkov ni potrebno prilagajati.

Pediatrična populacija
Uporaba tadalafila pri pediatrični populaciji za zdravljenje erektilne disfunkcije ni relevantna.
Varnosti in učinkovitosti uporabe tadalafila pri osebah, mlajših od 18 let, še niso ugotovili. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.1.

Način uporabe
Peroralna uporaba.

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 tadalafila bolnikom, ki uporabljajo kakršnokoli obliko organskega nitrata, kontraindicirano (glejte poglavje 4.5).

Tadalafila se ne sme uporabljati pri moških s srčno boleznijo, katerim je spolna aktivnost odsvetovana. Zdravniki naj upoštevajo možno srčno tveganje pri spolni aktivnosti pri bolnikih, ki že imajo srčnožilno bolezen.

Naslednje skupine bolnikov s srčnožilno boleznijo niso bile vključene v klinične študije, zato je pri njih uporaba tadalafila kontraindicirana:
- bolniki, ki so imeli miokardni infarkt v zadnjih 90 dneh,
- bolniki z nestabilno angino pektoris ali angino pektoris, 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.

Tadalafil je kontraindiciran pri bolnikih, ki so izgubili vid na enem očesu zaradi nearteritične 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 potencialno privede do simptomatske hipotenzije (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

<u>Pred zdravljenjem odraslih moških z erektilno disfunkcijo ali benigno hiperplazijo prostate s tadalafilom</u>

Preden začnemo razmišljati o farmakološkem zdravljenju, je za diagnozo erektilne disfunkcije ali benigne hiperplazije prostate in določitev možnih temeljnih vzrokov potrebno vzeti anamnezo in pregledati bolnika.

Pred uvedbo kakršnegakoli zdravljenja za erektilno disfunkcijo naj zdravniki upoštevajo srčnožilno stanje svojih bolnikov, saj obstaja srčno 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 pojav 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.

Pred uvedbo zdravljenja benigne hiperplazije prostate s tadalafilom je treba bolnike pregledati in izključiti prisotnost karcinoma prostate ter natančno oceniti njihovo srčnožilno stanje (glejte poglavje 4.3).

<u>Srčnožilni dogodki</u>

V obdobju trženja tadalafila in/ali v obdobju kliničnih študij, v katerih so uporabljali tadalafil za zdravljenje erektilne disfunkcije ali benigne hiperplazije prostate, so bili opisani resni srčnožilni dogodki, vključno z miokardnim infarktom, nenadno srčno smrtjo, nestabilno angino pektoris, 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 srčnožilne 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 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 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 deluje sistemsko vazodilatatorno, kar lahko povzroči prehodna znižanja krvnega tlaka. Zdravniki morajo skrbno ovrednotiti, ali bi lahko ta vazodilatacijski učinek negativno vplival na določena že prisotna stanja, kot so huda zapora iztoka iz levega ventrikla, izguba tekočine, avtonomna hipotenzija ali prikrita hipotenzija.

Tadalafil lahko inducira znižanje krvnega tlaka pri bolnikih, ki sočasno prejemajo antihipertenzive. Ob uvedbi dnevnega zdravljenja s tadalafilom, je treba ustrezno klinično presoditi ali je mogoče potrebna prilagoditev odmerka antihipertenzivnega zdravljenja.

Pri bolnikih, ki jemljejo antagoniste adrenergičnih receptorjev alfa$_1$, lahko sočasno dajanje tadalafila pri nekaterih bolnikih povzroči simptomatsko hipotenzijo (glejte poglavje 4.5). Kombinacija tadalafila in doksazosina zato ni priporočljiva.

<u>Vid</u>
V povezavi z jemanjem tadalafila in drugih zaviralcev PDE5 so poročali o okvarah vida in primerih 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 bolnika opozoriti, da naj v primeru nenadne okvare vida preneha jemati tadalafil in o tem nemudoma obvesti svojega zdravnika (glejte poglavje 4.3). Bolniki z znano dedno degenerativno okvaro očesne mrežnice, vključno z *retinitis pigmentosa*, niso bili vključeni v klinične študije za zdravljenje PAH, zato uporaba pri njih ni priporočljiva.

<u>Poslabšanje sluha ali nenadna izguba sluha</u>
Po uporabi tadalafila so poročali o primerih nenadne izgube sluha. Čeprav so bili v določenih primerih prisotni drugi dejavniki tveganja (npr. starost, sladkorna bolezen, hipertenzija in predhodna izguba sluha v anamnezi in povezane bolezni vezivnega tkiva), je treba bolnikom svetovati, naj v primeru nenadnega poslabšanja ali izgube sluha poiščejo takojšnjo zdravniško pomoč.

<u>Okvara ledvic in jeter</u>
Zaradi povečane izpostavljenosti tadalafilu (AUC), pomanjkanja kliničnih izkušenj in ne vplivanja dialize na očistek, odmerjanje tadalafila enkrat na dan ni priporočljivo za bolnike s hudo okvaro ledvic.

Kliničnih podatkov o varnosti dajanja enkratnega odmerka tadalafila bolnikom s hudo insuficienco jeter (razred C po Child-Pughu) je malo. Pri predpisovanju tadalafila z odmerjanjem po potrebi, mora zdravnik skrbno ovrednotiti razmerje med koristjo in tveganjem pri posameznem bolniku. Pri bolnikih s hudo jetrno cirozo (razred C po Child-Pughu) uporabe zdravila z odmerjanjem enkrat na dan niso vrednotili, zato dnevno odmerjanje tadalafila ni priporočljivo.

Priapizem in anatomske deformacije penisa
Pri moških, ki so se zdravili z zaviralci PDE5, so poročali o priapizmu. 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.

Tadalafil je potrebno previdno uporabljati pri bolnikih z anatomsko deformacijo penisa (kot so ukrivljenost, kavernozna 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 ali zaviralci CYP3A4
Pri bolnikih, ki kronično jemljejo močne induktorje CYP3A4, kot na primer rifampicin, uporaba tadalafila ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

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

Zdravljenje erektilne disfunkcije
Varnosti in učinkovitosti kombinacij tadalafila in drugih zaviralcev PDE5 ali drugih zdravljenj za erektilno disfunkcijo niso preučevali. Bolnike je treba opozoriti, naj ne jemljejo tadalafila s temi zdravili.

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 priporočljiva previdnost.

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

Laktoza
Zdravilo Tadalafil Lek 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 tadalafila, kot je prikazano spodaj. Glede na študije medsebojnega delovanja, pri katerih je bil uporabljan samo odmerek 10 mg tadalafila, klinično pomembnih medsebojnih delovanj pri večjih odmerkih ni mogoče popolnoma izključiti.

Učinki drugih učinkovin na tadalafil

Zaviralci citokroma P450
Azolni antimikotiki (npr. ketokonazol)
Tadalafil se v prvi vrsti presnavlja s CYP3A4. Selektivni zaviralec CYP3A4, ketokonazol (200 mg na dan), je povečal izpostavljenost tadalafilu (10 mg) po enkratnem odmerku (AUC) 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 tadalafilu (20 mg) po enkratnem odmerku (AUC) za 4-krat in C_{max} za 22 %.

Zaviralci proteaze (npr. ritonavir)
Ritonavir, zaviralec proteaze (200 mg dvakrat na dan), ki je zaviralec CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 in CYP2D6, je povečal izpostavljenost tadalafilu (20 mg) po enkratnem odmerku (AUC) za 2-krat brez spremembe C_{max}. Ritonavir (500 mg ali 600 mg dvakrat na dan) je povečal izpostavljenost tadalafilu (20 mg) po enkratnem odmerku (AUC) za 32 % in C_{max} znižal za 30 %.
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 povečajo plazemske koncentracije tadalafila (glejte poglavje 4.4). Posledično bi lahko bila incidenca neželenih učinkov, naštetih v poglavju 4.8, povečana.

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

Induktorji citokroma P450
Antimikrobne učinkovine (npr. rifampicin)
Induktor CYP3A4, rifampicin (600 mg na dan), je AUC tadalafila zmanjšal za 88 % in C_{max} za 46 %, v primerjavi z vrednostmi AUC in C_{max} 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 na dan), ki je substrat CYP2C9 in CYP3A4 in zmeren induktor CYP3A4, CYP2C9 in verjetno CYP2C19, je po večkratni sočasni uporabi 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 bosentanu (AUC in C_{max}) ali njegovim presnovkom. 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 tadalafila bolnikom, ki uporabljajo kakršnokoli obliko organskega nitrata, kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Na podlagi rezultatov klinične študije, v kateri je 150 oseb prejemalo 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 katerikoli odmerek tadalafila (2,5 mg–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 tadalafila. 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 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 tamsulozina niso poročali. Vseeno pa je potrebna previdnost pri uporabi tadalafila pri bolnikih, ki jemljejo katerekoli 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 (10 mg in 20 mg) okrepi hipotenzivne učinke antihipertenzivnih zdravil. Preučevali so poglavitne razrede antihipertenzivnih zdravil (bodisi kot samostojno zdravljenje bodisi kot del kombiniranega zdravljenja), 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 katerimkoli 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 ambulanti izmerjene 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 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 študij faze 3 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 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 klinični študiji, v kateri 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-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 potrebno ob sočasnem dajanju teh zdravil upoštevati.

Etinilestradiol in terbutalin
Prikazano je bilo, da tadalafil povzroči zvečanje peroralne biološke uporabnosti etinilestradiola. V stanju dinamičnega ravnovesja je tadalafil (40 mg enkrat na dan) zvišal izpostavljenost etinilestradiolu (AUC) za 26 % in C_{max} za 70 % v primerjavi z jemanjem peroralnega kontraceptiva s placebom.

Tadalafil ni imel statistično pomembnega učinka na levonorgestrel, kar kaže, da je do učinka na etinilestradiol prišlo zato, ker tadalafil zavira sulfacijo v prebavilih. Klinična pomembnost tega je negotova.

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.

Alkohol
Sočasno dajanje tadalafila (10 mg ali 20 mg) ni vplivalo na koncentracije alkohola (povprečna maksimalna koncentracija v krvi 0,08 %). Prav tako niso opažali sprememb koncentracij tadalafila 3 ure po sočasnem dajanju z alkoholom. Alkohol so dajali na način, s katerim bi kar najbolj 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 okrepil učinka alkohola na kognitivne funkcije.

Zdravila, ki se presnavljajo prek citokroma P450
Tadalafil naj ne bi povzročal klinično pomembnega zaviranja ali indukcije očistka zdravil, ki se presnavljajo z izooblikami CYP450. Študije so potrdile, da tadalafil ne zavira oziroma inducira izooblik CYP450, vključno s CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 in CYP2C19.

Substrati CYP2C9 (npr. R-varfarin)
Tadalafil (10 mg in 20 mg) ni imel klinično pomembnega učinka na izpostavljenost (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, povzročenega z acetilsalicilno kislino.

Substrati P-glikoproteina (npr. digoksin)
Tadalafil (40 mg enkrat na dan) ni imel klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko digoksina.

Antidiabetiki
Specifičnih študij medsebojnega delovanja z antidiabetičnimi zdravili niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost
Na voljo je malo podatkov o uporabi tadalafila v nosečnosti. Študije na živalih ne kažejo direktnih ali indirektnih škodljivih učinkov glede nosečnosti, embrionalnega/fetalnega razvoja, poroda ali postnatalnega razvoja (glejte poglavje 5.3). Iz previdnosti se uporaba tadalafila med nosečnostjo odsvetuje.

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. Tadalafila se ne sme uporabljati med dojenjem.

Plodnost

Pri psih so opazili učinke, ki lahko nakazujejo škodljiv vpliv na plodnost. Dve kasnejši klinični študiji sta nakazali, da je ta učinek pri ljudeh malo verjeten, čeprav so pri nekaterih moških opažali 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 študijah podobne, naj se bolniki pred vožnjo ali uporabo strojev zavedajo, kako se odzovejo na tadalafil.

4.8 Neželeni učinki

Tadalafil za zdravljenje erektilne disfunkcije ali benigne hiperplazije prostate

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so pri bolnikih, ki so jemali tadalafil za zdravljenje erektilne disfunkcije ali benigne hiperplazije prostate, najpogosteje poročali, so bili glavobol, dispepsija, bolečina v hrbtu in mialgija, pri čemer se incidenca povečuje s povečevanjem 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 opažali v spontanih poročanjih in v kliničnih študijah, primerjanih s placebom (v katera je bilo skupno vključenih 8022 bolnikov, ki so prejemali tadalafil, in 4422 bolnikov, ki so prejemali placebo) za zdravljenje erektilne disfunkcije z odmerjanjem po potrebi in enkrat na dan ter za zdravljenje benigne hiperplazije prostate z odmerjanjem enkrat na dan.

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

Zelo pogosti	**Pogosti**	**Občasni**	**Redki**
Bolezni imunskega sistema			
		preobčutljivostne reakcije	angioedem[2]
Bolezni živčevja			
	glavobol	omotica	možganska kap[1] (vključno s hemoragičnimi dogodki), sinkopa, tranzitorna ishemična ataka[1], migrena[2], epileptični napadi[2], tranzitorna amnezija
Očesne bolezni			

		zamegljen vid, občutki opisani kot bolečina v očeh	izpad v vidnem polju, otečene veke, konjuktivalna hiperemija, nearterična anteriorna ishemična optična nevropatija (NAION)[2], zapora retinalnih žil[2]
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			
		tinitus	nenadna izguba sluha
Srčne bolezni[1]			
		tahikardija, palpitacije	miokardni infarkt, nestabilna angina pektoris[2], ventrikularna aritmija[2]
Žilne bolezni			
	zardevanje	hipotenzija[3], hipertenzija	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			
	nosna kongestija	dispneja, epistaksa	
Bolezni prebavil			
	dispepsija	bolečina v trebuhu, bruhanje, navzea, gastroezofagealni refluks	
Bolezni kože in podkožja			
		izpuščaj	urtikarija, Stevens-Johnsonov sindrom[2], eksofoliativni dermatitis[2], hiperhidroza (znojenje)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			
	bolečina v hrbtu, mialgija, bolečina v okončinah		
Bolezni sečil			
		hematurija	
Motnje reprodukcije in dojk			
		podaljšane erekcije	priapizem, krvavitev iz penisa, hematospermija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			
		bolečina v prsnem košu[1], periferni edem, utrujenost	obrazni edem[2], nenadna srčna smrt[1,2]

(1) Večina bolnikov je imela že obstoječe srčnožilne dejavnike tveganja (glejte poglavje 4.4).
(2) Neželeni učinki o katerih so poročali med spremljanjem v obdobju trženja tadalafila in jih v s placebom primerjanih 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 EKG nepravilnosti, ni bila v povezavi z neželenimi učinki.

Druge posebne skupine bolnikov

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

Tadalafil za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije

Povzetek varnostnega profila

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 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 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 pogostnost določena na osnovi podatkov iz ključne, s placebom primerjane klinične študije tadalafila.

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

Zelo pogosti	**Pogosti**	**Občasni**	**Redki**	**Neznana pogostnost[1]**
Bolezni imunskega sistema				

	preobčutljivostne reakcije[5]			angioedem
Bolezni živčevja				
glavobol[6]	sinkopa, migrena[5]	epileptični napadi[5], tranzitorna amnezija[5]		možganska kap[2] (vključno s hemoragičnimi dogodki)
Očesne bolezni				
	zamegljen vid			nearterična anteriorna ishemična optična nevropatija (NAION), zapora retinalnih žil, izpad v vidnem polju
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta				
		tinitus		nenadna izguba sluha
Srčne bolezni				
	palpitacije[2,5]	nenadna srčna smrt[2,5], tahikardija[2,5]		nestabilna angina pektoris, ventrikularna aritmija, miokardni infarkt[2]
Žilne bolezni				
zardevanje	hipotenzija	hipertenzija		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				
nazofaringitis (vključno z nosno kongestijo, sinusno kongestijo in rinitisom)	epistaksa			
Bolezni prebavil				
navzeja, dispepsija (vključno z bolečino/nelagodjem v trebuhu[3])	bruhanje, gastroezofagealni refluks			
Bolezni kože in podkožja				
	izpuščaj	urtikarija[5], hiperhidroza (znojenje)[5]		Stevens-Johnsonov sindrom, eksfoliativni dermatitis
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva				

mialgija, bolečina v hrbtu, bolečina v udih (vključno z nelagodjem v udih)				
Bolezni sečil				
		hematurija		
Motnje reprodukcije in dojk				
	podaljšano krvavenje iz maternice[4]	priapizem[5], krvavitev iz penisa, hematospermija		podaljšane erekcije
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije				
	obrazni edem, bolečina v prsnem košu[2]			

Opis izbranih neželenih učinkov
(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 obdobju trženja tadalafila 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 obdobju trženja ali podatkov iz kliničnih študij o uporabi tadalafila za zdravljenje erektilne disfunkcije. Pogostnost je poleg tega osnovana samo na enem 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 (8) 2000 500,
Faks: +386 (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 z erektilno disfunkcijo. 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 močan in selektiven reverzibilen zaviralec fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5); specifičnega encima, ki je odgovoren za razgradnjo cikličnega gvanozinmonofosfata (cGMP).

Erektilna disfunkcija in benigna hiperplazija prostate
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 pri zdravljenju erektilne disfunkcije brez spolne stimulacije nima učinka.

Učinek inhibicije PDE5 na koncentracijo cGMP v kavernoznem telesu je opazen tudi na gladkih mišicah prostate in sečnega mehurja ter v njihovi prekrvavitvi. Posledična relaksacija žil poveča krvni pretok, kar je lahko mehanizem, s katerim se zmanjšajo simptomi benigne hiperplazije prostate. Te žilne učinke lahko dopolnjuje inhibicija aktivnosti aferentnih živcev mehurja in relaksacija gladkih mišic prostate in mehurja.

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 povzroči sproščanje gladkih mišičnih celicah pljučnega ožilja in vazodilatacijo v povirju pljučnih žil.

Farmakodinamični učinki
Študije *in vitro* so pokazale, da je tadalafil selektivni inhibitor 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

Erektilna disfunkcija

Izvedene 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 v odmerkih od 2 mg do 100 mg, ki so jih bolniki jemali z odmerjanjem po potrebi, so vrednotili v 16 kliničnih študijah, ki so zajemale 3.250 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.

Za oceno odmerjanja enkrat na dan, pri uporabi tadalafila v odmerkih 2,5 mg, 5 mg in 10 mg so bile prvotno opravljene 3 klinične študije, ki so zajemale 853 bolnikov različnih starosti (od 21-82 let) in narodnosti, z erektilno disfunkcijo različnih resnosti (blaga, zmerna, huda) in etiologij. V dveh študijah primarne učinkovitosti v splošni populaciji je povprečen delež uspešnih poskusov spolnega odnosa na osebo, pri uporabi tadalafila v odmerku 5 mg, znašal 57 % oziroma 67 %, pri uporabi tadalafila v odmerku 2,5 mg pa 50 % v primerjavi z 31 % oziroma 37 % pri placebu. V študiji pri bolnikih z erektilno disfunkcijo, ki se je pojavila sekundarno po sladkorni bolezni, je povprečen delež uspešnih poskusov spolnega odnosa na osebo pri uporabi tadalafila v odmerku 5 mg znašal 41 %, pri uporabi tadalafila v odmerku 2,5 mg pa 46 % v primerjavi z 28 % pri placebu. 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, v primerjavi z 52 % pri bolnikih, ki so jemali placebo.

Benigna hiperplazija prostate

Tadalafil so preučevali v 4 kliničnih študijah, ki so trajale 12 tednov in so vključevale prek 1500 bolnikov z znaki in simptomi benigne hiperplazije prostate. Izboljšanje skupnega rezultata na mednarodni lestvici prostatičnih simptomov s tadalafilom v odmerku 5 mg v štirih študijah je znašalo -4,8, -5,6, -6,1 oz. -6,3 v primerjavi z - 2,2, -3,6, -3,8 oz. - 4,2 s placebom. Izboljšanja skupnega rezultata na mednarodni lestvici prostatičnih simptomov so se pokazala že po 1 tednu. V eni od študij, ki je vključevala tudi tamsulozin v odmerku 0,4 mg kot aktivno primerjalno zdravilo, je izboljšanje skupnega rezultata na mednarodni lestvici prostatičnih simptomov s tadalafilom v odmerku 5 mg, tamsulozinom in placebom znašalo -6,3, -5,7 oz. -4,2.

Pljučna arterijska hipertenzija (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 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*), ob začetku študije, je bila 343,6 metrov.

Primarni končni cilj učinkovitosti je bil sprememba razdalje, prehojene na 6-minutnem testu hoje, od začetka študije do 16. tedna. Samo pri tadalafilu v odmerku 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 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 preučevanega zdravila, da bi se določile najmanjše koncentracije 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 razdalje na 6-minutnem testu hoje je bilo pri bolnikih, ki so prejemali tadalafil v odmerku 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 prejemali 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 bil podoben pri skupinah, ki so jemale tadalafil v odmerku 40 mg oz. 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 prejemali placebo (16 %; 13 od 82 bolnikov). Spremembe v rezultatu dispneje po Borgu so bile majhne in nepomembne, tako pri placebu kot pri tadalafilu v odmerku 40 mg.

Dodatno so opazili izboljšanja pri tadalafilu v odmerku 40 mg v primerjavi s placebom pri naslednjih domenah SF-36: fizično funkcioniranje, fizična vloga, 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 tadalafila 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 (-209dyn.s/cm^5) 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, v primerjavi s placebom, niso pomembno razlikovale.

Dolgotrajno zdravljenje
357 bolnikov iz s placebom primerjane študije je bilo vključenih v dolgoročno podaljšano študijo. Od teh se je 311 bolnikov s tadalafilom zdravilo najmanj 6 mesecev, 293 pa 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.

Pediatrična populacija

Pri pediatričnih bolnikih z Duchennovo mišično distrofijo (DMD) je bila izvedena ena študija, v kateri niso opazili dokazov o učinkovitosti. Randomizirano, dvojno slepo, s placebom primerjano paralelno študijo tadalafila s tremi skupinami preiskovancev so opravili pri 331 dečkih, starih od 7 let do 14 let, ki so imeli DMD in so sočasno prejemali zdravljenje s kortikosteroidi. Študija je vključevala 48-tedensko dvojno slepo obdobje, v katerem so bili bolniki randomizirani v skupine, ki so vsakodnevno prejemale ali tadalafil v odmerku 0,3 mg/kg ali tadalafil v odmerku 0,6 mg/kg ali placebo. Tadalafil ni pokazal učinkovitosti pri upočasnjevanju upada sposobnosti hoje, kar so merili s primarnim končnim ciljem – 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 z referenčnim zdravilom, ki vsebuje tadalafil, za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje erektilne disfunkcije in pljučne arterijske hipertenzije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija
Tadalafil se po peroralnem dajanju hitro absorbira, povprečna maksimalna opažena plazemska koncentracija (C_{max}) je dosežena ob medianem času 2 uri po odmerjanju. Absolutna biološka uporabnost tadalafila po peroralnem odmerjanju ni bila določena.
Ker hrana ne vpliva na stopnjo in obseg absorpcije tadalafila, se lahko tadalafil 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 v stanju dinamičnega ravnovesja je približno 77 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 presnovek v obtoku 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 v stanju dinamičnega ravnovesja je pri zdravih osebah 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
Farmakokinetika tadalafila pri zdravih osebah je linearna glede na čas in odmerek. V razponu odmerkov od 2,5 mg do 20 mg izpostavljenost tadalafilu (AUC) pri zdravih osebah raste sorazmerno z odmerkom. Pri odmerkih med 20 mg in 40 mg so opazili manjše povečanje izpostavljenosti kot je bila opažena pri sorazmerni rasti. Plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so pri odmerkih 20 mg do 40 mg dosežene v petih dneh po začetku odmerjanja, izpostavljenost 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.
Pri bolnikih s pljučno hipertenzijo, ki se sočasno niso zdravili z bosentanom, je bila povprečna izpostavljenost tadalafilu v stanju dinamičnega ravnovesja po prejetju odmerka 40 mg 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 po odmerku 10 mg povzročilo 25 % višjo 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 (5 mg do 20 mg) se je izpostavljenost tadalafilu (AUC) 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 izpostavljenosti tadalafilu (AUC), malo kliničnih izkušenj in ne vplivanja na očistek z dializo, uporaba tadalafila pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ni priporočljiva.

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. Če zdravnik predpiše tadalafil, mora skrbno ovrednotiti razmerje med koristmi in tveganjem pri posamezniku. Podatkov o dajanju odmerkov tadalafila, večjih od 10 mg, bolnikom z okvaro jeter ni. Podatkov o odmerjanju tadalafila 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.
Pri bolnikih s hudo jetrno cirozo (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 % 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; niso opazili razlik z za tadalafil značilno izpostavljenostjo. Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Spol
Pri zdravih moških in ženskah, po dajanju enkratnega in večkratnih odmerkov tadalafila, klinično pomembnih sprememb v izpostavljenosti 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 in razvoja 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 odmerku 20 mg.

Pri samcih in samicah podgan ni bilo škodljivega vpliva na plodnost. Pri psih, ki so tadalafil prejemali dnevno 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 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 lavrilsulfat
povidon K-12
krospovidon (vrsta B)
natrijev stearilfumarat

Filmska obloga:
polivinilalkohol
makrogol 3350
titanov dioksid (E171)
smukec
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz Al-Al (Al-OPA/Al/PVC)
Pretisni omoti iz PVC/ACLAR/PVC – Al
Pretisni omoti iz PVC/ACLAR/PVdC/PVC – Al

Velikosti pakiranj:

Tadalafil Lek 2,5 mg:
28 filmsko obloženih tablet

Tadalafil Lek 5 mg:

14, 24, 28, 84 filmsko obloženih tablet

Tadalafil Lek 10 mg:
4, 12, 24 filmsko obloženih tablet

Tadalafil Lek 20 mg:
4, 8, 12, 24, 56 filmsko obloženih 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

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

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

H/17/02322/001-039

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 4. 4. 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

29. 5. 2020