

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Tadalafil Krka 10 mg filmuhúðaðar töflur.

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 10 mg af tadalafili.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 1,5 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

10 mg filmuhúðaðar töflur: Gular, tvíkúptar, eggлага, filmuhúðaðar töflur, merktar með 10 á annarri hliðinni. Stærð töflu: u.þ.b. 12 mm að lengd og 7,5 mm að breidd.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Til meðferðar við rístruflunum hjá fullorðnum karlmönnum.

Til þess að tadalafil virki sem meðferð við rístruflunum þarf kynferðisleg örvun að koma til.

Tadalafil Krka 10 mg er ekki ætlað til notkunar hjá konum.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

##### Skammtar

##### *Fullorðnir karlmenn*

Almennt er ráðlagður skammtur 10 mg, tekinn inn fyrir væntanlegar samfarir, með eða án matar.

Hjá þeim sjúklingum sem ekki fá viðunandi verkun af 10 mg af tadalafili má prófa að nota 20 mg.

Taka skal lyfið minnst 30 mínútum fyrir samfarir.

Hámarksskammtur er einu sinni á dag.

Tadalafil Krka, 10 mg og 20 mg, er ætlað til notkunar fyrir væntanlegar samfarir og er ekki ráðlagt til samfelldrar daglegar notkunar.

Hjá sjúklingum sem gera ráð fyrir tíðri notkun Tadalafil Krka (þ.e. að minnsta kosti tvisvar í viku), getur skömmtun einu sinni á dag með minnsta skammti af Tadalafil Krka hugsanlega verið hentugri, byggt á vali sjúklingsins og mati læknisins.

Hjá þessum sjúklingum er ráðlagður skammtur 5 mg einu sinni á dag, tekinn á u.þ.b. sama tíma dags.

Skammtinn má minnka í 2,5 mg einu sinni á dag, byggt á þoli einstaklingsins.

Endurmeta skal reglulega hvort þessi skömmtun einu sinni á dag sé viðeigandi.

## Sérstakir sjúklingahópar

### *Aldraðir karlmenn*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá öldruðum sjúklingum.

### *Karlmenn með skerta nýrnastarfsemi*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga til miðlungi mikið skerta nýrnastarfsemi. Ráðlagður hámarksskammtur hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi er 10 mg eftir þörfum. Skömmtun einu sinni á dag er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

### *Karlmenn með skerta lifrarstarfsemi*

Ráðlagður skammtur 10 mg, tekinn inn fyrir væntanlegar samfarir, með eða án matar. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi notkunar tadalafils hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh Class C); því skal lækurinn sem ávísar meðferðinni meta vandlega ávinning og áhættu fyrir hvern einstakling fyrir sig. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun stærri skammta en 10 mg af tadalafili hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi. Skömmtun einu sinni á dag hefur ekki verið metin hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi; þ.a.l. skal lækurinn sem ávísar meðferðinni meta vandlega ávinning og áhættu slíkrar meðferðar fyrir hvern einstakling fyrir sig. (sjá kafla 4.4 og 5.2).

### *Karlmenn með sykursýki*

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með sykursýki.

### *Börn*

Notkun Tadalafil Krka 10 mg við ristruflunum hjá börnum á ekki við.

## Lyfjagjöf

Tadalafil Krka er fáanlegt sem 2,5 mg, 5 mg, 10 mg og 20 mg filmuhúðaðar töflur til inntöku.

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Í klínískum rannsóknum jók tadalafil blóðþrýstingslækkandi áhrif nítrata. Þetta er talið stafa af þeim samanlögðu áhrifum sem nítröt og tadalafil hafa á nituroxíð/cGMP ferilinn. Því má ekki nota Tadalafil Krka samhliða neinni tegund lífrænna nítrata (sjá kafla 4.5).

Ekki má nota tadalafil hjá karlmönnum með hjartasjúkdóm sem ráðið hefur verið frá því að stunda kynlíf. Læknar skulu íhuga hugsanlega áhættu sem fylgir kynlífi hjá sjúklingum með undirliggjandi hjartasjúkdóm.

Eftirtaldir sjúklingahópar með hjarta- og æðasjúkdóm voru ekki þátttakendur í klínískum rannsóknum og því eru þessir sjúkdómar frábending fyrir notkun tadalafils:

- sjúklingar sem fengið hafa hjartadrep á síðustu 90 dögum,
- sjúklingar með óstöðuga hjartaöng eða hjartaöng við samfarir,
- sjúklingar sem fengið hafa hjartabilun í flokki II eða hærrí samkvæmt flokkun NYHA (New York Heart Association) á síðustu 6 mánuðum,
- sjúklingar með taktruflanir sem ekki hafa svarað meðferð, lágþrýsting (<90/50 mmHg), eða háþrýsting sem ekki hefur svarað meðferð,
- sjúklingar sem fengið hafa slag á síðustu 6 mánuðum.

Ekki má nota tadalafil hjá sjúklingum sem hafa tapað sjón á öðru auga vegna framlægs sjóntaugarkvilla vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION)), hvort sem það er talið tengjast notkun fosfódíesterasahemla af gerð 5 (PDE5 hemla) eða ekki (sjá kafla 4.4).

Ekki má gefa PDE5 hemla, þ.m.t. tadalafil, samhliða guanýlat-cýklasaörvum (guanylate cyclase stimulators), eins og riociguat, þar sem það getur leitt til lágþrýstings með einkennum (sjá kafla 4.5).

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Áður en meðferð með Tadalafil Krka er hafin

Taka skal sjúkrasögu og læknir skal skoða sjúklinginn til greiningar á því hvort um rístruflanir sé að ræða og ganga úr skugga um hugsanlega undirliggjandi orsök áður en ákvörðun er tekin um notkun lyfsins.

Áður en nokkur meðferð við rístruflunum er hafin skal læknirinn kanna ástand hjarta- og æðakerfis sjúklingsins, þar sem nokkur áhætta er til staðar hvað varðar hjartað í tengslum við samfarir. Tadalafil hefur æðavíkkandi eiginleika sem valda vægri og tímabundinni lækkun á blóðþrýstingi (sjá kafla 5.1) og eykur því blóðþrýstingslækkandi áhrif nítrata (sjá kafla 4.3).

Við mat á rístruflunum skal einnig kannað hvort undirliggjandi sjúkdómar geta verið orsakavaldur og velja síðan viðeigandi meðferð að lokinni sjúkdómsgreiningu. Ekki er vitað hvort tadalafil virkar hjá sjúklingum sem gengist hafa undir grindarholsskurðaðgerð eða algert brott nám blöðruhálskirtils án þess að reynt hafi verið að hlífa taugum.

##### Hjarta og æðar

Tilkynnt hefur verið um alvarlega hjarta- og æðasjúkdóma, þ.m.t. hjartadrep, skyndilegan hjartadauða, óstöðuga hjartaöng, taktruflanir í sleglum, slag, skammvinn blóðþurrðarköst, brjóstverk, hjartsláttarónot og hraðtakt eftir markaðssetningu og/eða í klínískum rannsóknum. Flestir sjúklingar sem fengu þessar aukaverkanir voru með undirliggjandi áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdóma. Hins vegar er ekki hægt að ákvarða með vissu hvort þessi tilvik tengjast með beinum hætti þessum áhættuþáttum, notkun tadalafils, ástundun kynlífs eða blöndu þessara eða annarra þátta.

Samhliðagjöf tadalafils hjá sjúklingum sem nota alfa<sub>1</sub>-blokka getur valdið lágþrýstingi með einkennum hjá sumum sjúklingum (sjá kafla 4.5). Notkun tadalafils samhliða doxazosini er ekki ráðlögð.

##### Sjón

Tilkynnt hefur verið um sjónskerðingu og tilvik framlægs sjóntaugarkvilla vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION)), í tengslum við notkun tadalafils og annarra PDE5 hemla. Greining niðurstaðna úr áhorfsrannsókn bendir til aukinnar hættu á bráðum framlægum sjóntaugarkvilla vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu hjá körlum með stinningarvanda eftir útsetningu fyrir tadalafili eða öðrum PDE5 hemlum. Þar sem þetta getur átt við alla sjúklinga sem útsettir eru fyrir tadalafili, skal ráðleggja sjúklingnum að hætta notkun Tadalafil Krka og hafa strax samband við lækni ef hann verður var við skyndilega sjónskerðingu (sjá kafla 4.3).

##### Skyndileg heyrnarskerðing eða heyrnartap

Tilkynnt hefur verið um skyndilegt heyrnartap eftir notkun tadalafils. Þó aðrir áhættuþættir hafi verið til staðar í sumum þessara tilvika (s.s. aldur, sykursýki, háþrýstingur og saga um heyrnartap) skal ráðleggja sjúklingum að hætta notkun tadalafils og leita læknishjálpar tafarlaust ef þeir verða varir við skyndilega heyrnarskerðingu eða heyrnartap.

##### Skert lifrarstarfsemi

Takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um öryggi af notkun stakra skammta af tadalafili hjá sjúklingum með mikið skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh Class C). Ef tadalafili er ávísað skal læknirinn sem ávísar lyfinu vandlega meta ávinning og áhættu fyrir hvern einstakling fyrir sig.

##### Sístaða reðurs og vansköpun getnaðarlíms

Ráðleggja skal sjúklingum að leita samstundis til læknis ef þeir fá stinningu sem varir í 4 klst. eða lengur. Sé sístaða reðurs ekki meðhöndluð strax geta vefir í getnaðarlim skemmst og það getur valdið varanlegu getuleysi.

Nota skal tadalafil með varúð hjá sjúklingum með vanskapaðan getnaðarlim (s.s. beygðan lim,

bandvefshersli í lim (cavernosal fibrosis) eða Peyronies sjúkdóm) eða hjá sjúklingum með sjúkdóma sem geta valdið sístöðu reðurs (s.s. sigðfrumublóðleysi, mergæxlisger (multiple myeloma) eða hvítblæði).

#### Notkun með CYP3A4 hemlum

Gæta skal varúðar þegar tadalafili er ávísað handa sjúklingum sem nota öfluga CYP3A4 hemla (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol og erythromycin) því aukin útsetning tadalafils (AUC) hefur sést þegar þessi lyf eru gefin saman (sjá kafla 4.5).

#### Tadalafil og aðrar meðferðir við ristuflunum

Öryggi og áhrif þess að nota tadalafil samhliða öðrum PDE5 hemlum eða öðrum meðferðum við ristuflunum hefur ekki verið rannsakað. Upplýsa skal sjúklinga um að ekki megi nota Tadalafil Krka í slíkum samsetningum.

#### Laktósi

Tadalafil Krka inniheldur mjólkursykur (laktósa). Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

#### Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Rannsóknir á milliverkunum voru gerðar með 10 mg og/eða 20 mg af tadalafili, eins og fram kemur hér aftar. Í þeim rannsóknum á milliverkunum sem eingöngu voru gerðar með 10 mg af tadalafili er ekki hægt að útiloka milliverkanir með stærri skömmtum.

#### Áhrif annarra efna á tadalafil

##### *Cytochrom P450 hemlar*

Tadalafil er aðallega umbrotið fyrir tilstilli CYP3A4. Ketoconazol (200 mg daglega), sem er sértækur CYP3A4 hemill, tvöfaldaði útsetningu (AUC) tadalafils (10 mg) og jók  $C_{max}$  um 15% samanborið við AUC og  $C_{max}$  þegar tadalafil var gefið eitt sér. Ketoconazol (400 mg daglega) fjórfaldaði útsetningu (AUC) tadalafils (20 mg) og jók  $C_{max}$  um 22%.

Próteasahemillinn ritonavir (200 mg tvisvar á dag), sem er hemill á CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6, tvöfaldaði útsetningu (AUC) tadalafils (20 mg) en hafði engin áhrif á  $C_{max}$ . Þrátt fyrir að sérstakar rannsóknir á milliverkunum hafi ekki verið gerðar er ráðlagt að gæta varúðar þegar aðrir próteasahemlar, s.s. saquinavir og aðrir CYP3A4 hemlar eins og erythromycin, clarithromycin, itraconazol og greipaldinsafi, eru gefnir samhliða því líklegt er að þeir auki þéttni tadalafils í plasma (sjá kafla 4.4).

Þar af leiðandi gæti tíðni aukaverkana sem taldar eru upp í kafla 4.8 aukist.

##### *Flutningsprótein*

Ekki er þekkt hvaða hlutverki flutningsprótein (t.d. p-glykóprótein) gegna við útskilnað tadalafils. Því er möguleiki á milliverkunum við lyf sem hafa áhrif á flutningsprótein.

##### *Cytochrom P450 virkjar*

Rifampicin, sem er CYP3A4 virkjar, minnkaði AUC tadalafils um 88% samanborið við AUC þegar tadalafil var gefið eitt sér (10 mg). Gera má ráð fyrir að minnkuð útsetning dragi úr virkni tadalafils; ekki er vitað hversu mikil minnkun verður á virkni.

Aðrir CYP3A4 virkjar eins og phenobarbital, phenytoin eða carbamazepin gætu einnig minnkað plasmabéttni tadalafils.

#### Áhrif tadalafils á önnur lyf

##### *Nítröt*

Tadalafil (5, 10 og 20 mg) jók blóðþrýstingslækkandi áhrif nítrata í klínískum rannsóknum. Því má ekki gefa sjúklingum tadalafil samhliða neinum lífrænum nítrötum (sjá kafla 4.3).

Niðurstöður klínískrar rannsóknar, þar sem 150 einstaklingar fengu 20 mg af tadalafili daglega í 7 daga og 0,4 mg af nitroglycerini undir tungu á ýmsum tímum, staðfesta að þessi milliverkun varði lengur en í 24 klst. og ekki varð vart við hana 48 klst. eftir töku síðasta skammts af tadalafili. Þegar gjöf nítrata er talin nauðsynleg við aðstæður sem eru lífshættulegar fyrir sjúkling sem hefur fengið tadalafili ávísað í einhverjum skammti (2,5 mg-20 mg), skulu líða minnst 48 klst. frá síðasta skammti af tadalafili áður en gjöf nítrata er íhuguð. Við þessar kringumstæður á eingöngu að gefa nítröt undir eftirliti læknis og viðhafa viðeigandi vöktun á blóðþrýstingi.

#### *Blóðþrýstingslækkandi lyf (þ.m.t. kalsíumgangalokar)*

Samhliðagjöf doxazosins (4 og 8 mg á dag) og tadalafils (5 mg daglega og 20 mg sem stakur skammtur) eykur verulega blóðþrýstingslækkandi áhrif þessa alfa-blokka. Þessi áhrif vara í a.m.k. 12 klst. og geta valdið einkennum, þ.m.t. yfirliði. Því er þessi samsetning ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).

Í rannsóknum á milliverkunum sem gerðar voru á takmörkuðum hópi heilbrigðra sjálfboðaliða var ekki tilkynnt um þessi áhrif við notkun á alfuzosini eða tamsulosini. Samt sem áður skal gæta varúðar þegar tadalafil er notað hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með einhverjum alfa-blokka, og sérstaklega hjá öldruðum. Nota skal minnsta mögulega skammt í upphafi meðferðar og auka svo skammtinn smám saman.

Í klínískum rannsóknum á lyfhrifum (clinical pharmacology studies) var kannað hvort tadalafil yki blóðþrýstingslækkandi áhrif blóðþrýstingslækkandi lyfja. Helstu flokkar blóðþrýstingslækkandi lyfja voru rannsakaðir, þ.m.t. kalsíumgangalokar (amlodipin), ACE-hemlar (enalapril), beta-adrenvirkir viðtakablokkar (metoprolol), tíazíð-þvagræsilyf (bendrofluazid) og angíótensín II viðtakablokkar (ýmsar tegundir og skammtar, einir sér eða samhliða tíazíðum, kalsíumgangalokum, beta-blokkum og/eða alfa-blokkum). Tadalafil (10 mg ef frá eru taldar rannsóknir með angíótensín II viðtakablokkum og amlodipini, en þá var 20 mg skammtur notaður) hafði engar klínískt marktækar milliverkanir við neinn þessara lyfjaflokka. Í annarri klínískri rannsókn á lyfhrifum tadalafils (20 mg) var samhliðameðferð rannsökuð með allt að 4 flokkum blóðþrýstingslækkandi lyfja. Hjá einstaklingum sem notuðu mörg blóðþrýstingslækkandi lyf virtust breytingar á blóðþrýstingi við komu á göngudeild tengjast því hversu góð blóðþrýstingsstjórnunin var. Hjá þeim einstaklingum í rannsókninni sem náð höfðu góðri stjórn á blóðþrýstingnum, var blóðþrýstingslækkunin í lágmarki og svipuð því sem sést hjá heilbrigðum einstaklingum. Hjá einstaklingum í rannsókninni sem ekki höfðu náð stjórn á blóðþrýstingi, var lækkunin meiri þó svo að hún tengdist ekki blóðþrýstingslækkandi einkennum hjá meirihluta sjúklinganna. Samhliðameðferð með 20 mg af tadalafili og blóðþrýstingslækkandi lyfjum getur valdið blóðþrýstingslækkun, sem (undantekning alfa-blokkar - sjá hér framar) er venjulega væg og hefur líklega engin klínísk áhrif. Greining á gögnum úr fasa III rannsóknum sýndi engan mun á aukaverkunum hjá sjúklingum sem notuðu tadalafil með eða án blóðþrýstingslækkandi lyfja. Hins vegar skal veita þessum sjúklingum viðeigandi upplýsingar um hugsanlega blóðþrýstingslækkun ef þeir eru meðhöndlaðir með blóðþrýstingslækkandi lyfjum.

#### *Riociguat*

Í forklínískum rannsóknum hafa komið fram viðbótar blóðþrýstingslækkandi áhrif þegar PDE5 hemlar eru notaðir ásamt riociguati. Í klínískum rannsóknum hefur komið í ljós að riociguat eykur blóðþrýstingslækkandi áhrif PDE5 hemla. Engar vísbendingar komu fram sem bentu til þess að notkun lyfjanna saman hefði gagnleg klínísk áhrif hjá rannsóknarþýðinu. Ekki má nota riociguat samhliða PDE5 hemlum, þ.m.t. tadalafili (sjá kafla 4.3).

#### *5-alfa redúktasahemlar*

Í klínískri rannsókn þar sem 5 mg af tadalafili voru gefin ásamt 5 mg af finasteridi og borið saman við lyfleysu sem gefin var ásamt 5 mg af finasteridi, við einkennum góðkynja stækkunar blöðruhálskirtils (BPH), komu ekki fram neinar nýjar aukaverkanir. Samt sem áður skal gæta varúðar þegar tadalafil er gefið með 5-alfa redúktasahemlum (5-ARIs), þar sem ekki hefur farið fram formleg rannsókn á milliverkunum talafils og 5-ARIs.

#### *CYP1A2 hvarfefni (t.d. theophyllin)*

Þegar 10 mg af tadalafili voru gefin samhliða theophyllini (ósértækur fosfódíesterasahemill) í rannsókn á lyfhrifum fannst engin milliverkun við lyfjahvörf. Einungis varð vart við væga aukningu á

hjartslætti (3,5 slög/mín.). Þrátt fyrir að þessi áhrif séu væg og hafi ekki haft klíniska þýðingu í þessari rannsókn skal hafa þau í huga þegar þessi lyf eru gefin samhliða.

#### *Ethinylestradiol og terbutalin*

Sýnt hefur verið fram á að tadalafil eykur aðgengi ethinylestradiols til inntöku; gera má ráð fyrir svipaðri aukningu á aðgengi terbutalins til inntöku, þó klínísk áhrif séu óþekkt.

#### *Áfengi*

Tadalafil (10 og 20 mg) hafði engin áhrif á þéttni áfengis í blóði (hámarks meðalþéttni í blóði 0,08%). Að auki sást engin breyting á þéttni tadalafilis 3 klst. eftir að það var gefið samhliða gjöf áfengis. Áfengið var gefið þannig að frásogshraði þess var hámarkaður (fastandi að morgni og engin fæðuinntaka heimiluð fyrr en 2 klst. eftir gjöf áfengis).

Tadalafil (20 mg) jók ekki meðal blóðþrýstingslækkandi áhrif áfengis (0,7 g/kg eða um 180 ml af 40% áfengi [vodka] hjá 80 kg karlmanni) en sumir einstaklingar fundu fyrir stöðubundnum svima og réttstöðu blóðþrýstingslækkun. Þegar tadalafil var gefið ásamt minni skömmtum af áfengi (0,6 g/kg) varð ekki vart við blóðþrýstingslækkun, og tíðni svima var sambærileg við áfengi eitt sér.

Tadalafil (10 mg) jók ekki áhrif áfengis á skilvitlega starfsemi.

#### *Lyf sem umbrotin eru fyrir tilstilli cytochrom P450*

Ekki er talið að tadalafil hafi klínísk áhrif til hömlunar eða virkjunar á úthreinsun lyfja sem eru umbrotin fyrir tilstilli CYP450 ísóforma. Rannsóknir hafa staðfest að tadalafil hvorki hemur né virkjar CYP450 ísóform, þar með talin CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 og CYP2C19.

#### *CYP2C9 hvarfefni (t.d. R-warfarin)*

Tadalafil (10 mg og 20 mg) hafði engin klínísk marktæk áhrif á AUC S-warfarins eða R-warfarins (CYP2C9 hvarfefni) og tadalafil hafði engin áhrif á þá lengingu á prótrombín tíma sem warfarin veldur.

#### *Acetylsalicylsýra*

Tadalafil (10 mg og 20 mg) hafði engin áhrif á lengingu blæðingartíma af völdum acetylsalicylsýru.

#### *Sykursýkislyf*

Rannsóknir á milliverkunum við sykursýkislyf hafa ekki verið gerðar.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

Tadalafil Krka 10 mg er ekki ætlað til notkunar hjá konum.

#### Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun tadalafilis hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísi-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3). Til öryggis á að forðast notkun tadalafilis á meðgöngu.

#### Brjóstgjöf

Þau gögn sem liggja fyrir um lyfhrif/eituráhrif hjá dýrum hafa sýnt að tadalafil berst yfir í mjólk. Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir börn á brjósti. Ekki á að nota tadalafil á meðan á brjóstgjöf stendur.

#### Frjósemi

Áhrif sem sáust hjá hundum gætu bent til skerðingar á frjósemi. Tvær síðari klínískar rannsóknir benda til þess að slík áhrif séu ólíkleg hjá mönnum, þó fækkun sáðfrumna hafi sést hjá sumum karlmönnum (sjá kafla 5.1 og 5.3).

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Tadalafil hefur óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þrátt fyrir að tíðni tilkynninga um svima hafi verið svipuð hjá þeim hópum sem fengu lyfleysu og þeim hópum sem fengu tadalafil í klínískum rannsóknum, skulu sjúklingar vera meðvitaðir um hvaða áhrif tadalafil hefur á þá áður en

þeir aka eða stjórna vélum.

## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanir sem tilkynntar hafa verið hjá sjúklingum sem nota tadalafil, við rístruflunum eða góðkynja stækkun blöðruhálskirtils, eru höfuðverkur, meltingartruflanir, bakverkur og vöðvaverkir, þar sem tíðnin eykst með vaxandi skammti af tadalafili. Aukaverkanir sem tilkynnt var um voru tímabundnar og yfirleitt vægar eða í miðlungi miklar. Flest tilfelli höfuðverkjar sem tilkynnt var um þegar tadalafil var notað einu sinni á dag komu fram á fyrstu 10 til 30 dögum meðferðar.

### Tafla yfir aukaverkanir

Taflan hér á eftir sýnir þær aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu og í rannsóknnum með samanburði við lyfleysu (sem samanstóð af 8.022 sjúklingum sem fengu tadalafil og 4.422 sjúklingum sem fengu lyfleysu) hjá sjúklingum sem fengu meðferð eftir þörfum og meðferð einu sinni á dag við rístruflunum og meðferð einu sinni á dag við góðkynja stækkun á blöðruhálskirtli.

Tíðniflokkar: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
<i>Ónæmiskerfi</i>			
		Ofnæmisviðbrögð	Ofnæmisbjúgur <sup>2</sup>
<i>Taugakerfi</i>			
	Höfuðverkur	Sundl	Slag <sup>1</sup> (þ.m.t. blæðingatilvik) Yfirlíð, Skammvinnt blóðþurrðarkast <sup>1</sup> , Mígreni <sup>2</sup> , Flog, Tímabundið minnisleysi
<i>Augu</i>			
		Þokusjón, Tilfinning sem lýst er sem augnverkur	Skert sjónsvið, Þroti í augnlokum, Blóðsókni í tárur, Framlægur sjónkvilli vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu (Nonarteritic anterior ischaemic optic neuropathy ((NAION)) <sup>2</sup> , Æðaprengingar í sjónhimnu <sup>2</sup>
<i>Eyru og völundarhús</i>			
		Eyrnasuð	Skyndilegt heyrnartap
<i>Hjarta</i>			
		Hraðtaktur, Hjartsláttarónot	Hjartadrep, Óstöðug hjartaöng <sup>2</sup> , Takttruflanir frá sleglum <sup>2</sup>
<i>Æðar</i>			
	Andlitsroði	Lágþrýstingur <sup>3</sup> , Háþrýstingur	
<i>Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti</i>			
	Nefstífla	Mæði, Blóðnasir	
<i>Meltingarfæri</i>			
	Meltingartruflanir	Kviðverkur, Vélindabakflæði, Ógleði, Uppköst	
<i>Húð og undirhúð</i>			
		Útbrot	Ofsvitnun, Ofsakláði, Stevens- Johnson heilkenni <sup>2</sup> , Skindflagningsbólga <sup>2</sup>

Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
<i>Stoðkerfi og bandvefur</i>			
	Bakverkur, Vöðvaverkir, Verkur í útlimum		
<i>Nýru og þvagfæri</i>			
		Blóðmiga	
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>			
		Lengd stinning	Reðurb læðing, Blóðsæði, Sístaða reðurs <sup>2</sup>
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>			
		Brjóstverkur <sup>1</sup> , Þreyta, Bjúgur á útlimum	Bjúgur í andliti <sup>2</sup> , Skyndilegur hjartadauði <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Flestir sjúklingar voru með undirliggjandi áhættuþætti tengda hjarta- og æðasjúkdómum (sjá kafla 4.4).

<sup>2</sup>Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu en hafa ekki komið fram í klínískum rannsóknum með samanburði við lyfleysu.

<sup>3</sup>Algengara þegar tadalafil er gefið sjúklingum sem einnig eru á blóðþrýstingslækkandi lyfjum.

#### Lýsing á völdum aukaverkunum

Tilkynnt hefur verið um lítillega hærri tíðni frávíka á hjartalínuriti, sérstakleg hægan sínustakt, hjá sjúklingum sem fengu tadalafil einu sinni á dag samanborið við lyfleysu. Flest þessara frávíka á hjartalínuriti tengdust ekki aukaverkunum.

#### Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Takmarkaðar niðurstöður liggja fyrir hjá sjúklingum eldri en 65 ára sem fengið hafa tadalafil í klínískum rannsóknum, annað hvort sem meðferð við ristruflunum eða sem meðferð við góðkynja stækkun á blöðruhálskirtli. Í klínískum rannsóknum þar sem 5 mg af tadalafili voru tekin einu sinni á dag, við góðkynja stækkun á blöðruhálskirtli, var oftast tilkynnt um sundl og niðurgang hjá sjúklingum eldri en 75 ára.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

## 4.9 Ofskömmun

Heilbrigðum einstaklingum hafa verið gefnir allt að 500 mg stakir skammtar og sjúklingum hafa verið gefin allt að 100 mg daglega í endurteknum skömmum. Aukaverkanir voru svipaðar og sést hafa með minni skömmum. Við ofskömmum skal veita viðeigandi stuðningsmeðferð eftir þörfum. Blóðskilun kemur að takmörkuðum notum við brotthvarf tadalafils.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Þvagfæralyf, lyf við ristruflunum, ATC flokkur: G04BE08

#### Verkunarháttur

Tadalafil er sértækur, afturkræfur hemill á hringlaga guanósín-einfosfat (cGMP)-sértækan fosfódíesterasa af tegund 5 (PDE5).

Þegar kynferðisleg örvun veldur staðbundinni losun á nituroxíði, eykur hömlun á PDE5, af völdum tadalafils, magn cGMP í reðurgröppu. Það leiðir til slökunar í mjúkvefjum og innstreymi blóðs í



stinningarvef getnaðarlíms, sem veldur stinningu.  
Tadalafil hefur engin áhrif án kynferðislegrar örvunar.

### Lyfhrif

*In vitro* rannsóknir hafa sýnt að tadalafil er sértækur hemill á PDE5. PDE5 er ensím sem finnst í mjúkvæf reðurgröppu, mjúkvæf í æðum og innyflum, vöðvæf, blóðflögum, nýrum, lungum og í litla heila. Tadalafil hefur meiri verkun á PDE5 en aðra fosfódíesterasa. Tadalafil er >10.000 sinnum sértækara á PDE5 en á PDE1, PDE2 og PDE4 ensímin, sem finnast í hjarta, heila, æðum, lifur og öðrum líffærum. Tadalafil er >10.000 sinnum sértækara á PDE5 en á PDE3, sem er ensím í hjarta og æðum. Þessi sértækni á PDE5 umfram PDE3 er mikilvæg þar sem PDE3 er ensím sem hefur áhrif á samdráttarhæfni hjartavöðva. Að auki er tadalafil um 700 sinnum sértækara á PDE5 en á PDE6, sem er ensím í sjónhimnu sem hefur áhrif á skynjun ljóss. Tadalafil er einnig >10.000 sinnum sértækara á PDE5 en á PDE7 til og með PDE10.

### Klínísk verkun og öryggi

Þrjár klínískar rannsóknir voru gerðar á 1.054 sjúklingum á heimilum þeirra til að ákvarða verkunar lengd tadalafils. Tadalafil sýndi tölfraðilega marktæka bót á stinningu og getu til að stunda kynlíf í allt að 36 klst. eftir inntöku, ásamt getu sjúklinga til að ná og viðhalda stinningu allt niður í 16 mínútum eftir inntöku, samanborið við lyfleysu.

Samanburður á tadalafili og lyfleysu hjá heilbrigðum einstaklingum sýndi ekki marktækan mun á slagbils- og þanbilsblóðþrýstingi (meðal hámarksþrýstingur hvors um sig var 1,6/0,8 mmHg) í liggjandi stöðu, samsvarandi mælingar í standandi stöðu á slagbils- og þanbilsblóðþrýstingi (meðal hámarksþrýstingur hvors um sig var 0,2/4,6 mmHg) og engin áhrif á hjartsláttartíðni.

Í rannsókn þar sem áhrif tadalafils á sjón voru metin, sáust engin áhrif á hæfni til að greina á milli lita (blár/grænn) við mælingar með Farnsworth-Munsell 100 litaprófi. Þessar niðurstöður eru í samræmi við litla sækni tadalafils í PDE6 samanborið við PDE5. Tilkynningar um breytingu á hæfni til að greina á milli lita voru mjög sjaldgæfar í klínískum rannsóknum (<0,1%).

Þrjár rannsóknir hjá karlmönnum voru gerðar til að meta hugsanleg áhrif á sæðisframleiðslu við daglega notkun á 10 mg af tadalafili (ein 6 mánaða rannsókn) og 20 mg (ein 6 mánaða og ein 9 mánaða rannsókn). Í tveimur af þessum rannsóknum varð vart við fækkun sæðisfrumna og minnkun á þéttni þeirra sem tengdist meðferð með tadalafili en ólíklegt er að þetta hafi klíníska þýðingu. Þessi áhrif voru ekki tengd breytingum á öðrum breytum eins og hreyfingu, útliti sæðisfrumna og FSH (follicle stimulating hormón).

Tadalafil í skömmtum frá 2 mg og upp í 100 mg hefur verið metið í 16 klínískum rannsóknum með 3.250 sjúklingum, þ.m.t. sjúklingum með mismiklar ristuflanir (vægar, miðlungi miklar, verulegar), ýmsar sjúkdómsorsakir, á mismunandi aldri (aldursbil 21-86 ár) og af mismunandi þjóðaruppruna. Flestir sjúklingar greindu frá stinningarvandamálum sem höfðu varað í a.m.k. 1 ár.

Í rannsóknum á virkni hjá almennu þýði tilkynntu 81% sjúklinga að tadalafil hefði bætt reisn getnaðarlíms samanborið við 35% þeirra sem fengu lyfleysu.

Að auki greindu sjúklingar með ristuflanir í öllum alvarleikaflokkum frá bættri reisn getnaðarlíms á meðan þeir notuðu tadalafil (86%, 83% og 72% við vægum, miðlungi miklum og verulegum, í þessari röð, samanborið við 45%, 42% og 19% hjá þeim sem fengu lyfleysu). Í rannsóknum á virkni báru 75% af tilraunum til samfara árangur hjá sjúklingum sem fengu tadalafil samanborið við 32% hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Í 12 vikna rannsókn hjá 186 sjúklingum (142 fengu tadalafil, 44 fengu lyfleysu), með ristuflanir vegna mænuskaða, bætti tadalafil marktækt ristuflanirnar og var meðalhlutfall tilrauna til samfara sem tókust hjá sjúklingum sem fengu 10 mg eða 20 mg af tadalafili (sveigjanlegir skammtar, eftir þörfum) 48% samanborið við 17% hjá þeim sem fengu lyfleysu.

### Börn

Ein rannsókn hefur verið gerð hjá börnum með Duchenne vöðvarýrning (Duchenne muscular dystrophy) en engar vísbendingar um verkun sáust í henni. Slembiröðuð, tvíblind, þriggja hópa

rannsókn með samanburði við lyfleysu var gerð á notkun tadalafils hjá 331 dreng á aldrinum 7-14 ára með Duchenne vöðvarýrnun, sem fengu samhliða meðferð með barksterum. Í rannsókninni var 48 vikna tvíblint tímabil þar sem þátttakendum var slembiraðað til að fá daglega 0,3 mg/kg af tadalafili, 0,6 mg/kg af tadalafili eða lyfleysu. Tadalafil sýndi enga virkni við að hægja á minnkandi hreyfigetu, sem var aðalendapunktur rannsóknarinnar, mæld með 6 mínútna gönguvegalengd (6MWD): breyting á 6MWD eftir 48 vikur var að meðaltali -51,0 metrar (m) hjá hópnum sem fékk lyfleysu, samanborið við -64,7 m hjá hópnum sem fékk 0,3 mg/kg af tadalafili ( $p=0,307$ ) og -59,1 m hjá hópnum sem fékk 0,6 mg/kg af tadalafili ( $p=0,538$ ) (aðferð minnstu fervika (least squares)). Ekki voru heldur neinar vísbendingar um verkun í neinni af viðbótargreiningunum sem gerðar voru í rannsókninni. Heildarniðurstöður varðandi öryggi í þessari rannsókn voru í góðu samræmi við þekkt öryggissnið tadalafils og þær aukaverkanir sem búast má við hjá börnum með Duchenne vöðvarýrnun sem fá barkstera.

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Tadalafil Krka hjá öllum undirhópum barna sem meðferð við rístruflunum. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásög

Tadalafil frásogast hratt eftir inntöku og nær meðaltals hámarksþéttni í plasma ( $C_{max}$ ) að miðgildi 2 klst. eftir inntöku. Nýting (absolute bioavailability) tadalafils eftir inntöku hefur ekki verið mæld. Frásogshraði og heildarfrásög er óháð fæðuinntöku, því má taka tadalafil án tillits til máltíða. Tímasetning skömmtunar (að morgni samanborið við að kvöldi) hafði engin klínísk marktæk áhrif á frásogshraða eða heildarfrásög.

### Dreifing

Meðaldreifirúmmál er um 63 l, sem bendir til þess að tadalafil dreifist um vafi. Við virka þéttni (therapeutic concentrations) í plasma eru 94% tadalafils próteinbundin. Próteinbinding er óháð skerðingu á nýrnastarfsemi.

Mínna en 0,0005% af innteknum skammti finnst í sæðisvökva heilbrigðra einstaklinga.

### Umbrot

Umbrot tadalafils verða aðallega með cytochrom P450 (CYP) 3A4 ísóformi. Aðalumbrotsefnið er methylcatechol-glúkúróníð. Það hefur a.m.k. 13.000 sinnum minni virkni á PDE5 en tadalafil. Því er ekki gert ráð fyrir að umbrotsefnið hafi nein klínísk áhrif.

### Brotthvarf

Meðal úthreinsun tadalafils eftir inntöku er 2,5 l/klst. og meðal helmingunartími er 17,5 klst. hjá heilbrigðum einstaklingum. Tadalafil er að mestu skilið út sem óvirk umbrotsefni, einkum með hægðum (um 61% af skammti) og í minna mæli með þvagi (um 36% af skammti).

### Línulegur/ólínulegur útskilnaður

Lyfjahvörf tadalafils hjá heilbrigðum einstaklingum eru línuleg með tilliti til tíma og skammts. Á skammtabilinu 2,5 til 20 mg eykst útsetning (AUC) í hlutfalli við skammt. Plasmaþéttni nær jafnvægi innan 5 daga eftir inntöku einu sinni á dag.

Lyfjahvörf hjá hópnum með stinningarvandamál eru svipuð og hjá heilbrigðum einstaklingum sem hafa ekki stinningarvandamál.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Aldraðir*

Heilbrigðir aldraðir einstaklingar (65 ára og eldri) höfðu minni úthreinsun eftir inntöku tadalafils, sem leiddi til 25% meiri útsetningar (AUC) samanborið við hjá heilbrigðum einstaklingum á aldrinum 19 til 45 ára. Þessi áhrif aldurs eru ekki klínískt marktæk og gefa ekki tilefni til skammtaaðlögunar.

### *Skert nýrnastarfsemi*

Í klínískum rannsóknum á lyfhrifum þar sem einn stakur skammtur af tadalafili (5 til 20 mg) var gefinn einstaklingum með væga (kreatínínúthreinsun 51 til 80 ml/mín.) eða miðlungi mikla (kreatínínúthreinsun 31 til 50 ml/mín.) skerðingu á nýrnastarfsemi og hjá einstaklingum með nýrnabilun á lokastigi, sem voru í blóðskilun, var útsetning (AUC) tadalafils um tvöfalt meiri en hjá heilbrigðum einstaklingum. Hjá sjúklingum í blóðskilun var  $C_{max}$  41% meiri en hjá heilbrigðum einstaklingum. Blóðskilun kemur að takmörkuðum notum við brotthvarf tadalafils.

### *Skert lifrarstarfsemi*

Hjá einstaklingum með væga og miðlungi mikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh Class A og B) er útsetning (AUC) tadalafils sambærileg og hjá heilbrigðum einstaklingum eftir gjöf 10 mg skammts. Takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um öryggi tadalafils hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh Class C). Ef tadalafili er ávísað til notkunar einu sinni á dag skal lækurinn sem ávísar lyfinu vandlega meta ávinning og áhættu fyrir hvern einstakling fyrir sig. Ekki eru fyrirliggjandi upplýsingar um gjöf skammta stærri en 10 mg hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

### *Sjúklingar með sykursýki*

Útsetning (AUC) hjá sjúklingum með sykursýki er um 19% minni eftir inntöku tadalafils samanborið við hjá heilbrigðum einstaklingum. Þessi munur á útsetningu gefur ekki tilefni til skammtabreytinga.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkun eftir endurtekna skammta, eiturverkun á erfðaefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkun á æxlun.

Engar vísbendingar hafa sést um stökkbreytingar, eituráhrif á fósturvísi eða fóstur í rottum eða músnum sem fengu allt að 1.000 mg/kg/dag af tadalafili. Í rannsóknum á þroska á afkvæmum rotta, fyrir og eftir got, sáust engin áhrif við skammt sem var 30 mg/kg/dag. Við þennan skammt var reiknað AUC fyrir frítt tadalafili í ungangfullri rottu um 18 sinnum stærra en AUC hjá mönnum við 20 mg skammt. Engin skerðing var á frjósemi hjá karl- og kvenkyns rottum. Hjá hundum sem fengu frá 25 mg/kg/dag eða stærri skammt af tadalafili daglega í 6 til 12 mánuði (samsvarandi a.m.k. þrefaldri mestu blóðþéttni [á bilinu 3,7 – 18,6] sem sést hjá mönnum eftir einn 20 mg skammt) sást breyting á þekjuvef í sáðpíplum sem leiddi til minni sæðisframleiðslu hjá fáeinum hundum. Sjá einnig kafla 5.1.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarni:

Hýprómellósi-þalat

Mannitól

Natríumkroskarmellósi

Natríumlárylsúlfat

Magnesiumsterat (E470b)

#### Filmuhúð:

Laktósaeinhýdrat

Hýprómellósi

Talkúm

Títantvíoxíð (E171)

Gult járnnoxíð (E172)

Triasetín (E1518)

## **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

## **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

## **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

## **6.5 Gerð íláts og innihald**

Pakkningastærðir (OPA/ál/PVC/álþynnur): 2, 4, 8, 12, 14, 28, 56 og 84 filmuhúðaðar töflur í öskju. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Slóvenía

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/17/032/03

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 10. apríl 2017.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 17. janúar 2022.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

17. janúar 2022.