

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tadalafil Krka 2,5 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 2,5 mg di tadalafil.

Eccipiente con effetto noto:

Ogni compressa rivestita con film contiene 0,375 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

2,5 mg compresse rivestite con film: compresse rivestite con film arancio chiaro, rotonde, leggermente biconvesse, con bordi smussati. Diametro compressa: circa 5 mm.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della disfunzione erettile nei maschi adulti.

Affinché tadalafil sia efficace, è necessario lo stimolo sessuale.

Tadalafil Krka 2,5 mg non è indicato per l'uso nelle donne.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

##### *Uomini adulti*

In generale, la dose raccomandata è 10 mg presa prima della prevista attività sessuale con o senza cibo.

Nei pazienti in cui la dose di tadalafil 10 mg non produce un effetto adeguato, può essere provato il dosaggio da 20 mg.

Deve essere assunto almeno 30 minuti prima dell'attività sessuale.

La frequenza massima di dosaggio è una volta al giorno.

Tadalafil 10 e 20 mg è indicato per l'uso prima della prevista attività sessuale e non è raccomandato per un uso continuo giornaliero.

Nei pazienti che prevedono un frequente uso di Tadalafil Krka (per es. almeno due volte a settimana), la somministrazione una volta al giorno delle dosi più basse di Tadalafil Krka potrebbe essere considerata adeguata, in base alla scelta del paziente e il giudizio del medico.

In questi pazienti la dose raccomandata è di 5 mg assunta una volta al giorno approssimativamente alla stessa ora del giorno. La dose può essere diminuita a 2,5 mg una volta al giorno sulla base della tollerabilità individuale.

L'adeguatezza di un uso continuato dello schema di somministrazione giornaliero deve essere rivalutata periodicamente.

#### Popolazioni speciali

### *Uomini anziani*

Non è richiesto un adeguamento della dose nei pazienti anziani.

### *Uomini con danno renale*

L'adeguamento della dose non è richiesto nei pazienti con danno renale da lieve a moderato.

Per i pazienti con grave danno renale la dose massima raccomandata è 10 mg. La dose di tadalafil una volta al giorno non è raccomandata nei pazienti con grave danno renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

### *Uomini con compromissione epatica*

La dose raccomandata di Tadalafil Krka è 10 mg presa prima della prevista attività sessuale e con o senza cibo. Ci sono dati clinici limitati sulla sicurezza di tadalafil nei pazienti con grave compromissione epatica (Child-Pugh di Classe C); se prescritto, deve essere eseguita da parte del medico un'attenta valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio. Non ci sono dati disponibili circa la somministrazione di dosi superiori a 10 mg di tadalafil in pazienti con insufficienza epatica. Il dosaggio giornaliero non è stato valutato nei pazienti con insufficienza epatica; pertanto, se prescritto, deve essere eseguita da parte del medico un'attenta valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

### *Uomini con il diabete*

Non è richiesto l'adeguamento della dose nei pazienti diabetici.

### *Popolazione pediatrica*

Non esiste alcuna indicazione per uso specifico di Tadalafil Krka nella popolazione pediatrica in relazione al trattamento della disfunzione erettile.

### Modo di somministrazione

Tadalafil Krka è disponibile in compresse rivestite con film da 2,5, 5, 10, e 20 mg per uso orale.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Negli studi clinici, è stato dimostrato che il tadalafil aumenta gli effetti ipotensivi dei nitrati. Si ritiene che ciò possa derivare dagli effetti combinati dei nitrati e del tadalafil sulla via ossido nitrico/cGMP. Pertanto la somministrazione di Tadalafil Krka in pazienti che stanno assumendo una qualunque forma di nitrato organico è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

Tadalafil non deve essere usato negli uomini con malattia cardiaca per i quali l'attività sessuale è sconsigliata.

I medici devono considerare il potenziale rischio cardiaco dell'attività sessuale in pazienti con malattia cardiovascolare preesistente.

I seguenti gruppi di pazienti con malattia cardiovascolare non sono stati inclusi negli studi clinici e, pertanto, l'uso di tadalafil è controindicato in:

- pazienti con infarto del miocardio negli ultimi 90 giorni,
- pazienti con angina instabile o angina verificatasi durante il rapporto sessuale,
- pazienti con insufficienza cardiaca di Classe 2 o superiore secondo classificazione della New York Heart Association negli ultimi 6 mesi,
- pazienti con aritmia non controllata, ipotensione (< 90/50 mm Hg), o ipertensione non controllata,
- pazienti che hanno avuto ictus negli ultimi 6 mesi.

Tadalafil è controindicato nei pazienti che hanno perso la vista ad un occhio a causa di una neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION), indipendentemente dal fatto che questo evento sia stato o meno correlato al precedente impiego di un inibitore della PDE5 (vedere paragrafo 4.4).

La co-somministrazione di inibitori della PDE5, compreso il tadalafil, con stimolatori guanilato ciclasi, come riociguat, è controindicato in quanto può potenzialmente causare ipotensione sintomatica (vedere paragrafo 4.5).

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

### Prima del trattamento con Tadalafil Krka

Prima di prendere in considerazione il trattamento farmacologico con Tadalafil Krka dovrebbe essere valutata l'anamnesi ed effettuato l'esame fisico per diagnosticare la disfunzione erettile e determinare le cause che possono essere alla base della patologia.

Prima di iniziare qualsiasi trattamento per la disfunzione erettile, i medici dovranno valutare le condizioni cardiovascolari dei pazienti, poiché esiste un grado di rischio cardiaco associato all'attività sessuale. Il tadalafil ha proprietà vasodilatatrici che determinano riduzioni lievi e transitorie della pressione sanguigna (vedere paragrafo 5.1) e pertanto potenzia l'effetto ipotensivo dei nitrati (vedere paragrafo 4.3).

La valutazione della disfunzione erettile deve includere l'identificazione delle potenziali cause che stanno alla base della patologia e l'individuazione di un trattamento adeguato a seguito di una valutazione medica appropriata.

Non è noto se tadalafil sia efficace nei pazienti che sono stati sottoposti a chirurgia pelvica o prostatectomia radicale senza conservazione di fasci vascolo-nervosi (non nerve-sparing).

### Cardiovascolare

Sono stati riportati sia nel post-marketing che negli studi clinici gravi eventi cardiovascolari, inclusi infarto del miocardio, morte cardiaca improvvisa, angina pectoris instabile, aritmia ventricolare, ictus, attacchi ischemici transitori, dolore toracico, palpitazioni e tachicardia. La maggior parte dei pazienti in cui sono stati riportati questi eventi presentava fattori di rischio cardiovascolare preesistenti. Tuttavia, non è possibile determinare definitivamente se questi eventi siano direttamente correlati a questi fattori di rischio, al tadalafil, all'attività sessuale, o ad una combinazione di questi o di altri fattori.

Nei pazienti che ricevono medicinali antipertensivi in concomitanza, tadalafil può indurre una riduzione della pressione arteriosa. Quando si inizia il trattamento giornaliero con tadalafil, dovrebbero essere fornite valutazioni cliniche adeguate per un possibile adeguamento della dose della terapia antipertensiva.

Nei pazienti che stanno assumendo bloccanti alfa-1, la somministrazione concomitante di tadalafil può causare ipotensione sintomatica in alcuni pazienti (vedere paragrafo 4.5). La combinazione di tadalafil e doxazosin non è raccomandata.

### Vista

Sono stati segnalati disturbi della vista e casi di NAION in relazione all'assunzione di tadalafil e altri inibitori della PDE5. Le analisi dei dati osservazionali suggeriscono un aumento del rischio di NAION acuta in uomini con disfunzione erettile dopo l'esposizione a tadalafil o altri inibitori PDE5. Poiché questo può essere rilevante per tutti i pazienti esposti a tadalafil, il paziente deve essere avvertito che in caso di improvvisi problemi alla vista, deve interrompere l'assunzione di Tadalafil Krka e consultare immediatamente un medico (vedere paragrafo 4.3).

### Diminuzione o perdita improvvisa dell'udito

Sono stati riportati casi di improvvisa perdita dell'udito dopo l'uso di tadalafil. Sebbene in alcuni casi siano presenti altri fattori di rischio (come età, diabete, ipertensione e precedente storia di perdita dell'udito), i pazienti devono essere avvisati di interrompere la somministrazione di tadalafil e richiedere immediata assistenza medica in caso di improvviso calo o perdita dell'udito.

### Danno renale e compromissione epatica

A causa dell'aumentata esposizione al tadalafil (AUC), la limitata esperienza clinica e la mancanza di capacità di influenzare la clearance con la dialisi, la somministrazione una volta al giorno di tadalafil non è raccomandata nei pazienti con danno renale grave.

Ci sono dati clinici limitati sulla sicurezza di somministrazione di una singola dose di tadalafil in pazienti con insufficienza epatica grave (classe C secondo la classificazione di Child Pugh). La somministrazione giornaliera non è stata valutata in pazienti con insufficienza epatica. Se tadalafil viene prescritto, deve essere eseguita un'attenta valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio da parte del medico.

### Priapismo e deformazioni anatomiche del pene

I pazienti che manifestano erezioni per 4 ore o più devono essere informati di cercare assistenza medica

immediata. Se il priapismo non viene trattato immediatamente, si possono verificare danni ai tessuti del pene e perdita permanente di potenza.

Tadalafil deve essere usato con cautela nei pazienti con deformazioni anatomiche del pene (come angolazione, fibrosi cavernosa o malattia di Peyronie), o nei pazienti che presentano patologie che possano predisporre al priapismo (come l'anemia falciforme, mieloma multiplo o leucemia) .

#### Uso con inibitori del CYP3A4

Deve essere usata cautela nel prescrivere tadalafil a pazienti che utilizzano potenti inibitori del CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazolo, itraconazolo, eritromicina) in quanto è stato osservato un aumento dell'esposizione a tadalafil (AUC) quando i medicinali sono somministrati in combinazione (vedere paragrafo 4.5).

#### Tadalafil e altri trattamenti per la disfunzione erettile

Non sono state studiate la sicurezza e l'efficacia di combinazioni di tadalafil e di altri inibitori della PDE5 o di altri trattamenti per la disfunzione erettile. I pazienti devono essere informati di non assumere Tadalafil Krka in combinazione con tali medicinali.

#### Lattosio

Tadalafil Krka contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

#### Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Sono stati condotti studi di interazione con 10 mg e/o 20 mg di tadalafil, come di seguito indicato. Per quanto riguarda quegli studi di interazione in cui è stato utilizzato solo il dosaggio da 10 mg di tadalafil, le interazioni clinicamente significative a dosi più elevate non possono essere completamente escluse.

#### Effetti delle altre sostanze su tadalafil

##### *Inibitori del citocromo P450*

Il tadalafil viene metabolizzato principalmente dal CYP3A4. Un inibitore selettivo del CYP3A4, il ketoconazolo (200 mg al giorno), ha aumentato l'esposizione di tadalafil (10 mg) (AUC) di 2 volte e la  $C_{max}$  del 15%, rispetto ai valori di AUC e  $C_{max}$  del tadalafil da solo. Il ketoconazolo (400 mg al giorno) ha aumentato l'esposizione di tadalafil (20 mg) (AUC) di 4 volte e la  $C_{max}$  del 22%.

Ritonavir, un inibitore della proteasi (200 mg due volte al giorno), che è un inibitore del CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6, ha aumentato l'esposizione tadalafil (20 mg) (AUC) di 2 volte, senza variazione della  $C_{max}$ .

Anche se non sono state studiate interazioni specifiche, altri inibitori della proteasi, come il saquinavir, e altri inibitori del CYP3A4, come eritromicina, claritromicina, itraconazolo e il succo di pompelmo devono essere co-somministrati con cautela in quanto ci si dovrebbe aspettare un incremento delle concentrazioni plasmatiche del tadalafil (vedere paragrafo 4.4).

Di conseguenza, l'incidenza delle reazioni avverse elencate nel paragrafo 4.8 potrebbero aumentare

##### *Transportatori*

Non è noto il ruolo dei trasportatori (per es. P-glicoproteina) nella cessione del tadalafil.

Pertanto vi è il potenziale di interazioni farmacologiche mediate dall'inibizione di trasportatori.

##### *Induttori del citocromo P450*

Un induttore del CYP3A4, la rifampicina, ha ridotto l'AUC del tadalafil dell'88%, rispetto ai valori di AUC del tadalafil da solo (10 mg). Questa esposizione ridotta può essere anticipata per diminuire l'efficacia di tadalafil; l'entità della riduzione dell'efficacia è sconosciuta.

Altri induttori del CYP3A4, come il fenobarbital, fenitoina e carbamazepina, possono anche ridurre le

concentrazioni plasmatiche del tadalafil.

### Effetti di tadalafil su altri medicinali

#### *Nitrati*

Negli studi clinici è stato osservato che il tadalafil (5, 10 e 20 mg) aumenta gli effetti ipotensivi dei nitrati. Pertanto, la somministrazione di tadalafil a pazienti che stanno assumendo qualsiasi forma di nitrato organico è controindicata (vedere paragrafo 4.3). In base ai risultati di uno studio clinico in cui 150 soggetti hanno ricevuto una dose giornaliera di 20 mg di tadalafil per 7 giorni e 0,4 mg di nitroglicerina sublinguale in tempi diversi, questa interazione è durata per più di 24 ore e non è stata più rilevata quando erano trascorse 48 ore dopo l'ultima dose di tadalafil. Perciò, in un paziente cui è stato prescritto un qualsiasi dosaggio di tadalafil (2,5 mg-20 mg), e nel quale la somministrazione di nitrato è considerata necessaria da un punto vista medico per una situazione di pericolo di vita, devono trascorrere almeno 48 ore dopo l'ultima dose di tadalafil prima di prendere in considerazione la somministrazione di nitrato. In tali circostanze, i nitrati devono essere somministrati solo sotto stretto controllo medico con un appropriato monitoraggio della situazione emodinamica.

#### *Antipertensivi (inclusi i calcio-antagonisti)*

La somministrazione contemporanea di doxazosin (4 e 8 mg al giorno) e tadalafil (5 mg come dose giornaliera e 20 mg come singola dose) aumenta l'effetto ipotensivo degli alfa-bloccanti in maniera significativa. Questo effetto dura almeno dodici ore e può essere associato a sintomi che includono sincope. Pertanto questa combinazione non è raccomandata (vedere il paragrafo 4.4).

Negli studi d'interazione con alfuzosin e tamsulosin, condotti su un numero limitato di volontari sani non sono stati riportati questi effetti. Comunque deve essere usata cautela quando tadalafil viene usato in pazienti trattati con qualsiasi alfa-bloccante e in particolare nei pazienti anziani. I trattamenti devono essere iniziati al minimo dosaggio e aggiustati progressivamente.

In studi clinico-farmacologici è stato valutato il potenziale del tadalafil di aumentare gli effetti ipotensivi dei medicinali antipertensivi. Sono state studiate le maggiori classi di medicinali antipertensivi, inclusi i calcio-antagonisti (amlodipina), gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) (enalapril), i bloccanti dei recettori beta-adrenergici (metoprololo), i diuretici tiazidici (bendrofluazide) e gli antagonisti dell'angiotensina II (varie tipologie e a vari dosaggi, da soli o in combinazione con tiazidici, calcio-antagonisti, beta-bloccanti e/o alfa-bloccanti). Il tadalafil (10 mg, eccetto che per gli studi con gli antagonisti dell'angiotensina II e l'amlodipina in cui è stata impiegata una dose di 20 mg) non ha avuto un'interazione clinicamente significativa con nessuna di queste classi. In un altro studio clinico-farmacologico, il tadalafil (20 mg) è stato studiato in associazione con fino a 4 classi di antipertensivi. Nei soggetti che assumevano più antipertensivi, le variazioni della pressione sanguigna controllata ambulatorialmente apparivano correlabili al grado di controllo della pressione sanguigna. A tale proposito, in questo studio, nei soggetti con pressione sanguigna ben controllata, la riduzione della pressione sanguigna era minima e simile a quella osservata nei soggetti sani. In questo studio, nei soggetti con pressione sanguigna non controllata, la riduzione era più grande, sebbene nella maggior parte dei soggetti questa riduzione non fosse associata ad una sintomatologia ipotensiva. In pazienti che hanno ricevuto contemporaneamente medicinali antipertensivi, 20 mg di tadalafil possono indurre una riduzione della pressione sanguigna, che (ad eccezione degli alfa-bloccanti - vedi sopra) è generalmente minore e probabilmente clinicamente non rilevante. La valutazione dei dati degli studi clinici di fase 3 non ha mostrato nessuna differenza degli eventi avversi in pazienti che hanno assunto il tadalafil con o senza medicinali antipertensivi. Tuttavia, un'adeguata informazione clinica deve essere fornita ai pazienti in trattamento con medicinali antipertensivi riguardo ad una possibile diminuzione della pressione sanguigna.

#### *Riociguat*

Studi preclinici hanno mostrato un effetto sistemico additivo di riduzione della pressione sanguigna quando gli inibitori della PDE5 sono stati associati a riociguat. Studi clinici, hanno mostrato che riociguat aumenta l'effetto ipotensivo dei PDE 5 inibitori. Non c'era evidenza di un effetto clinico favorevole dell'associazione nella popolazione studiata. L'uso concomitante di riociguat con gli inibitori della PDE5, compreso tadalafil, è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

#### *Inibitori della 5-alfa reduttasi*

In uno studio clinico di confronto tra tadalafil 5 mg somministrato insieme a finasteride 5 mg e placebo più finasteride 5 mg nel trattamento dei sintomi dell'iperplasia prostatica benigna, non sono state identificate nuove reazioni avverse. Tuttavia, poiché non è stato effettuato uno studio formale di interazione tra farmaci che valutasse gli effetti di tadalafil e gli inibitori della 5-alfa reduttasi (5-ARIs) deve essere utilizzata cautela quando tadalafil è somministrato insieme a inibitori della 5-alfa reduttasi.

#### *Substrati del CYP1A2 (per es. teofillina)*

In uno studio clinico farmacologico, quando 10 mg di tadalafil sono stati somministrati insieme alla teofillina (un inibitore non selettivo delle fosfodiesterasi), non si è verificata nessuna interazione farmacocinetica. L'unico effetto farmacodinamico è stato un piccolo aumento (3,5 bpm) della frequenza cardiaca. Sebbene questo effetto sia minore e non sia di alcuna rilevanza clinica in questo studio, dovrebbe essere considerato quando questi medicinali sono somministrati contemporaneamente.

#### *Etinilestradiolo e terbutalina*

E' stato dimostrato che il tadalafil determina un aumento della biodisponibilità orale dell'etinilestradiolo; un aumento simile può essere atteso con la somministrazione orale di terbutalina, sebbene la conseguenza clinica di ciò sia incerta.

#### *Alcool*

Le concentrazioni di alcool (massima concentrazione ematica media di 0,08 %) non sono state alterate dalla somministrazione contemporanea di tadalafil (10 mg o 20 mg). Inoltre, non è stata osservata nessuna variazione delle concentrazioni del tadalafil 3 ore dopo la somministrazione con alcool. L'alcool è stato somministrato in modo da rendere massima la percentuale di assorbimento dell'alcool (a digiuno durante la notte e senza assunzione di cibo fino a due ore dopo la somministrazione di alcool). Il tadalafil (20 mg) non ha aumentato la diminuzione media della pressione sanguigna indotta dall'alcool (0,7 g/kg o circa 180 ml di alcool [vodka] al 40 % in un uomo di 80 kg), ma in alcuni soggetti sono state osservate capogiri posturali ed ipotensione ortostatica. Quando il tadalafil è stato somministrato con dosi inferiori di alcool (0,6 g/kg), non è stata osservata ipotensione e i capogiri si sono verificati con una frequenza simile a quella osservata somministrando alcool da solo. L'effetto dell'alcool sulla funzione cognitiva non è stato aumentato dal tadalafil (10 mg).

#### *Medicinali metabolizzati dal citocromo P450*

Non si ritiene che tadalafil determini un'inibizione clinicamente significativa o un'induzione della clearance dei medicinali metabolizzati dagli isoenzimi CYP450. Gli studi hanno confermato che tadalafil non inibisce né induce gli isoenzimi CYP450, inclusi i CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 e CYP2C19.

#### *Substrati del CYP2C9 (per es. R-warfarin)*

Tadalafil (10 mg e 20 mg) non ha avuto un effetto clinicamente significativo sull'esposizione (AUC) al S-warfarin o R-warfarin (substrato del CYP2C9), né ha avuto effetto sulle variazioni del tempo di protrombina indotte dal warfarin.

#### *Acido acetilsalicilico*

Tadalafil (10 mg e 20 mg) non ha potenziato l'aumento del tempo di sanguinamento dovuto all'acido acetilsalicilico.

#### *Medicinali antidiabetici*

Non sono stati eseguiti studi di interazione specifica con medicinali antidiabetici.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Tadalafil Krka 2,5 mg non è indicato per l'uso nelle donne.

### Gravidanza

I dati disponibili riguardanti l'uso di tadalafil in donne in gravidanza sono limitati. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, il parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Come misura precauzionale è preferibile evitare l'uso di tadalafil durante

la gravidanza.

#### Allattamento

I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili sugli animali hanno mostrato l'escrezione di tadalafil nel latte. Non può essere escluso un rischio per il lattante. Tadalafil non deve essere usato durante l'allattamento.

#### Fertilità

Sono stati osservati nei cani effetti che potrebbero indicare compromissione della fertilità. Due successivi studi clinici suggeriscono che questo effetto è improbabile negli esseri umani, anche se è stata osservata una diminuzione della concentrazione di spermatozoi in alcuni uomini (vedere paragrafi 5.1 e 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Tadalafil altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Anche se la frequenza di episodi di capogiri nel corso degli studi clinici è risultata simile per il placebo ed il tadalafil, i pazienti devono essere consapevoli di come reagiscono al tadalafil prima di guidare o di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Sommario del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente riportate nei pazienti che assumono tadalafil per il trattamento della disfunzione erettile o per l'iperplasia prostatica benigna sono stati cefalea, dispepsia, dolore alla schiena e mialgia, in cui l'incidenza aumenta con l'aumentare della dose di tadalafil. Le reazioni avverse riportate sono state transitorie e generalmente lievi o moderate. I maggiori casi di cefalea riportati con tadalafil con dosaggio giornaliero si sono verificati entro i primi 10 -30 giorni dall'inizio del trattamento

#### Tabella riepilogativa delle reazioni avverse

La tabella sottostante elenca le reazioni avverse osservate in segnalazioni spontanee e in studi clinici controllati con placebo (comprendenti un totale di 8022 pazienti trattati con tadalafil e 4422 pazienti trattati con placebo) per il trattamento su richiesta e una volta al giorno della disfunzione erettile e per il trattamento una volta al giorno dell'iperplasia prostatica benigna.

Convenzione sulla frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ) e molto raro ( $< 1/10,000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Molto comune	Comune	Non comune	Raro
<i>Disturbi del Sistema immunitario</i>			
		Reazioni di ipersensibilità	Angioedema <sup>2</sup>
<i>Patologie del sistema nervoso</i>			
	Cefalea	Capogiri	Ictus <sup>1</sup> (inclusi gli eventi emorragici), sincope, attacchi ischemici transitori <sup>1</sup> , Emicrania <sup>2</sup> , Convulsioni <sup>2</sup> , Amnesia transitoria
<i>Patologie dell'occhio</i>			
		Visione offuscata, Sensazioni descritte come dolore oculare	Alterazione del campo visivo, Gonfiore delle palpebre, Iperemia congiuntivale, Neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica (NAION) <sup>2</sup> , Occlusione vascolare della retina <sup>2</sup>
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>			
		Tinnito	Improvvisa perdita dell'udito

<i>Patologie cardiache<sup>1</sup></i>			
		Tachicardia, Palpitazioni	Infarto del miocardio, Angina pectoris instabile <sup>2</sup> , Aritmia ventricolare <sup>2</sup>
<i>Patologie vascolari</i>			
	Vampate	Ipotensione <sup>3</sup> , Ipertensione	
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>			
	Congestione nasale	Dispnea, Epistassi	
<i>Patologie gastrointestinali</i>			
	Dispepsia	Dolore addominale, Reflusso gastro- esofageo, Nausea, Vomito	
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>			
		Eruzione cutanea	Iperidrosi (sudorazione), Orticaria, Sindrome di Stevens-Johnson <sup>2</sup> , Dermatite esfoliativa <sup>2</sup>
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>			
	Mal di schiena, Mialgia, Dolore alle estremità		
<i>Patologie renali e urinarie</i>			
		Ematuria	
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>			
		Erezione prolungata	Emorragia del pene, Ematospermia, Priapismo
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>			
		Dolore toracico <sup>t</sup> , Stanchezza, Edema periferico	Edema facciale <sup>2</sup> , Morte cardiaca improvvisa <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> La maggior parte dei pazienti presentava fattori di rischio cardiovascolare pre-esistenti (vedere paragrafo 4.4).

<sup>2</sup> La sorveglianza post-marketing ha riportato reazioni avverse non osservate negli studi clinici controllati con placebo

<sup>3</sup> Più comunemente riportati quando tadalafil è somministrato a pazienti che stanno già assumendo medicinali antipertensivi.

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Un'incidenza leggermente più alta di anomalie dell'ECG, in primo luogo bradicardia sinusale, è stata riportata nei pazienti trattati con tadalafil una volta al giorno rispetto ai pazienti trattati con placebo. La maggior parte di queste anomalie dell'ECG non sono state associate a reazioni avverse.

#### Altre popolazioni speciali

I dati nei pazienti di età superiore ai 65 anni che hanno ricevuto tadalafil negli studi clinici, sia per il trattamento della disfunzione erettile o per il trattamento della iperplasia prostatica benigna, sono limitati. Negli studi clinici con tadalafil su richiesta per il trattamento della disfunzione erettile, la diarrea è stata riportata più frequentemente nei pazienti con più di 65 anni di età. Negli studi clinici con tadalafil 5 mg assunto una volta al giorno per il trattamento della iperplasia prostatica benigna, capogiri e diarrea sono stati



riportati più frequentemente nei pazienti con più di 75 anni di età.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

### **4.9 Sovradosaggio**

Sono state somministrate singole dosi fino a 500 mg a pazienti sani, e dosi multiple giornaliere fino a 100 mg a pazienti. Le reazioni avverse sono risultate simili a quelle osservate a dosi più basse.

In caso di sovradosaggio, devono essere adottate le necessarie misure standard di supporto. L'emodialisi contribuisce in modo trascurabile all'eliminazione del tadalafil.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmaco terapeutica: urologici, farmaci usati nella disfunzione erettile, codice ATC: G04B E08.

#### Meccanismo di azione

Il tadalafil è un inibitore selettivo e reversibile della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5) guanosin monofosfato ciclico (cGMP)-specifico. Quando la stimolazione sessuale determina il rilascio locale di ossido nitrico, l'inibizione della PDE5 da parte del tadalafil provoca un aumento dei livelli di cGMP nel corpo cavernoso. Questo determina il rilassamento della muscolatura liscia e l'afflusso di sangue nel tessuto del pene, producendo così un'erezione. Il tadalafil non ha effetto nel trattamento della disfunzione erettile in assenza di stimolazione sessuale.

#### Effetti farmacodinamici

Studi *in vitro* hanno dimostrato che il tadalafil è un inibitore selettivo della PDE5. La PDE5 è un enzima presente nella muscolatura liscia del corpo cavernoso, nella muscolatura liscia viscerale e vascolare, nella muscolatura scheletrica, nelle piastrine, nei reni, nei polmoni e nel cervelletto.

L'effetto del tadalafil è più potente sulla PDE5 che sulle altre fosfodiesterasi. Il tadalafil è 10.000 volte più potente per la PDE5 che per la PDE1, PDE2 e PDE4, enzimi che sono presenti nel cuore, nel cervello, nei vasi sanguigni, nel fegato e in altri organi. Il tadalafil è 10.000 volte più potente per la PDE5 che per la PDE3, un enzima presente nel cuore e nei vasi sanguigni. Questa selettività per la PDE5 rispetto alla PDE3 è importante perché la PDE3 è un enzima coinvolto nella contrattilità cardiaca. Inoltre, il tadalafil è circa 700 volte più potente per la PDE5 che per la PDE6, un enzima presente nella retina e responsabile della foto-trasduzione. Il tadalafil, inoltre, è 10.000 volte più potente per la PDE5 che per la PDE7 attraverso la PDE10.

#### Efficacia e sicurezza clinica

Per definire il periodo di risposta a tadalafil assunto al bisogno sono stati condotti tre studi clinici su 1.054 pazienti in trattamento domiciliare. Tadalafil ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della funzione erettile e della capacità di avere un rapporto sessuale ad esito positivo fino a 36 ore dopo la somministrazione della dose così come ha dimostrato, rispetto al placebo, un miglioramento della capacità dei pazienti di raggiungere e mantenere erezioni per un rapporto sessuale ad esito positivo fin da 16 minuti dopo la somministrazione della dose.

Tadalafil somministrato a soggetti sani, rispetto al placebo non ha causato differenze significative della pressione sanguigna sistolica e diastolica in posizione supina (massima riduzione media rispettivamente di 1,6/0,8 mm Hg), della pressione sanguigna sistolica e diastolica in posizione eretta (massima riduzione media rispettivamente di 0,2/4,6 mm Hg) e nessuna variazione significativa della frequenza cardiaca.

In uno studio per valutare gli effetti del tadalafil sulla funzione visiva con l'ausilio del test di Farnsworth-Munsell 100 hue, non sono state rilevate alterazioni della percezione cromatica (blu/verde). Questo dato è in linea con la bassa affinità del tadalafil per la PDE6 rispetto alla PDE5.

Nel corso di tutti gli studi clinici le segnalazioni di alterazioni della visione cromatica sono state rare (< 0,1 %).

Sono stati eseguiti tre studi clinici su uomini per valutare il potenziale effetto sulla spermatogenesi di tadalafil, somministrato a dosi di 10 mg al giorno (uno studio a 6 mesi) e 20 mg al giorno (uno studio a 6 mesi e uno studio a 9 mesi). In due di questi studi sono state osservate, in relazione al trattamento con tadalafil, riduzioni della conta e della concentrazione spermatica di improbabile rilevanza clinica. Questi effetti non sono stati associati a variazioni di altri parametri come la motilità, la morfologia spermatica e l'ormone FSH.

Il tadalafil a dosi di 2,5, 5 e 10 mg, assunto una volta al giorno, è stato valutato inizialmente in 3 studi clinici che hanno coinvolto 853 pazienti di varie età (21-82 anni) ed etnia, con disfunzione erettile di diversa gravità (lieve, moderata, grave) ed eziologia. Nei due studi di efficacia primaria sulla popolazione generale, la percentuale media per soggetto dei tentativi di rapporto sessuale ad esito positivo è stata del 57% e del 67% con tadalafil 5 mg, del 50% con tadalafil 2,5 mg rispetto al 31% ed al 37% con il placebo. Nello studio su pazienti con disfunzione erettile secondaria al diabete, la percentuale media per soggetto di tentativi ad esito positivo è stata del 41% e del 46% rispettivamente, con tadalafil 5 mg e 2,5 mg, rispetto al 28% ottenuto con il placebo. La maggior parte dei pazienti in questi tre studi clinici avevano risposto al precedente trattamento di somministrazione al bisogno con inibitori della PDE5. In uno studio successivo, 217 pazienti che sono stati trattati per la prima volta con inibitori della PDE5, sono stati randomizzati a tadalafil 5 mg una volta al giorno vs. placebo. La percentuale media per soggetto dei tentativi di rapporto sessuale ad esito positivo è stata del 68% per i pazienti trattati con tadalafil rispetto al 52% dei pazienti trattati con placebo.

In uno studio di 12 settimane condotto su 186 pazienti (142 trattati con tadalafil, 44 con placebo) con disfunzione erettile secondaria ad una lesione del midollo spinale, il tadalafil ha migliorato in maniera significativa la funzione erettile portando ad una percentuale di rapporti sessuali ad esito positivo per soggetto, in media, del 48% nei pazienti trattati con tadalafil 10 o 20 mg (dosaggio flessibile, al bisogno) rispetto al 17% osservato nei pazienti trattati con placebo.

#### Popolazione pediatrica

È stato condotto un singolo studio in pazienti pediatrici con Distrofia Muscolare Duchenne (DMD) in cui non è stata rilevata alcuna prova di efficacia. Lo studio randomizzato, a doppio cieco, controllato con placebo e parallelo a 3 bracci del tadalafil è stato condotto in 331 ragazzi di età compresa tra 7 e 14 anni con DMD trattati con terapia concomitante con corticosteroidi. Lo studio ha incluso un periodo di doppio cieco di 48 settimane in cui i pazienti sono stati randomizzati a tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg, o placebo al giorno. Il tadalafil non ha mostrato efficacia nel rallentare la diminuzione della deambulazione misurata con l'endpoint primario di 6 minuti (6MWD): il cambiamento medio di LS a 6MWD a 48 settimane era -51,0 metri (m) nel gruppo placebo, rispetto a -64,7 m nel gruppo tadalafil 0,3 mg / kg ( $p = 0,307$ ) e -59,1 m nel gruppo trattato con tadalafil 0,6 mg / kg ( $p = 0,538$ ). Inoltre, non è risultata alcuna prova di efficacia da alcuna analisi secondaria eseguita in questo studio. I risultati complessivi di sicurezza di questo studio sono stati generalmente coerenti con il profilo di sicurezza noto di tadalafil e con effetti indesiderati (AEs) attesi in una popolazione pediatrica DMD che ha ricevuto i corticosteroidi.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con il medicinale di riferimento contenente tadalafil in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della disfunzione erettile. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### Assorbimento

Il tadalafil è prontamente assorbito dopo somministrazione orale e la massima concentrazione plasmatica media osservata ( $C_{max}$ ) è ottenuta ad un tempo medio di 2 ore dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta del tadalafil, dopo somministrazione orale, non è stata determinata.

La velocità e la durata dell'assorbimento del tadalafil non sono influenzate dal cibo, pertanto può essere assunto indipendentemente dai pasti. Il momento della somministrazione (la mattina rispetto alla sera) non ha un effetto clinicamente rilevante sulla velocità e sulla durata dell'assorbimento.

#### Distribuzione

Il volume medio di distribuzione è approssimativamente di 63 l, indicando che il tadalafil si distribuisce nei tessuti. Alle concentrazioni terapeutiche, il 94% del tadalafil si lega alle proteine plasmatiche. Il legame con le proteine non è modificato da una compromessa funzionalità renale. Meno dello 0,0005 % della dose somministrata è apparsa nello sperma dei soggetti sani.

#### Biotrasformazione

Il tadalafil è metabolizzato principalmente da parte del citocromo P450 (CYP) isoenzima 3A4. Il principale metabolita circolante è il metilcatecolglucuronide. Questo metabolita è almeno 13.000 volte meno potente del tadalafil per la PDE5. Di conseguenza, non è atteso che sia clinicamente attivo alle concentrazioni osservate del metabolita.

#### Eliminazione

La clearance media del tadalafil, dopo somministrazione orale, è 2,5 l/ora e l'emivita media è 17,5 ore nei soggetti sani.

Il tadalafil è eliminato prevalentemente come metabolita inattivo, principalmente nelle feci (circa il 61 % della dose) ed in misura minore nelle urine (circa il 36 % della dose).

#### Linearità/non linearità

I profili farmacocinetici del tadalafil nei soggetti sani sono lineari rispetto al tempo e alla dose. A dosi superiori a 2,5-20 mg, l'esposizione (AUC) al tadalafil aumenta in proporzione alla dose. Le concentrazioni plasmatiche all'equilibrio sono raggiunte entro 5 giorni dalla somministrazione giornaliera.

I profili farmacocinetici determinati con uno studio di popolazione in pazienti con disfunzione erettile sono simili a quelli rilevati nei soggetti senza disfunzione erettile.

#### Popolazioni speciali

##### *Anziani*

Soggetti sani anziani (65 anni o più), dopo somministrazione orale, hanno avuto una clearance del tadalafil inferiore, determinando un'esposizione (AUC) più alta del 25% rispetto a quella osservata nei soggetti sani di età compresa tra i 19 e 45 anni. Questo effetto dovuto all'età non è clinicamente significativo e non richiede un aggiustamento del dosaggio.

##### *Insufficienza renale*

In studi di farmacologia clinica, utilizzando una singola dose di tadalafil (da 5 a 20 mg), l'esposizione (AUC) al tadalafil è approssimativamente raddoppiata nei soggetti con danno renale lieve (clearance della creatinina da 51 a 80 ml/min) o moderato (clearance della creatinina da 31 a 50 ml/min) e nei soggetti con malattia renale in fase terminale sottoposti a dialisi. Nei pazienti in emodialisi la  $C_{max}$  è stata del 41 % più alta di quella osservata nei pazienti sani. L'emodialisi contribuisce in modo trascurabile all'eliminazione del tadalafil.

##### *Insufficienza epatica*

L'esposizione (AUC) al tadalafil nei soggetti con insufficienza epatica lieve e moderata (Classi A e B secondo la classificazione di Child-Pugh) è confrontabile all'esposizione nei soggetti sani quando viene somministrata una dose di 10 mg. Esistono dati clinici limitati sulla sicurezza di tadalafil in pazienti con insufficienza epatica grave (classe C secondo la classificazione di Child-Pugh). Non ci sono dati disponibili sulla somministrazione di dosi di tadalafil una volta al giorno a pazienti con compromissione epatica. Se tadalafil viene prescritto una volta al giorno, deve essere eseguita un'attenta valutazione caso per caso del rapporto beneficio-rischio da parte del medico che lo prescrive.

##### *Pazienti diabetici*

L'esposizione (AUC) a tadalafil nei pazienti diabetici è stata inferiore di circa il 19 % del valore dell'AUC nei soggetti sani. Questa differenza dell'esposizione non richiede un aggiustamento del dosaggio.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale carcinogeno, e tossicità riproduttiva. Non c'è stata evidenza di teratogenicità, embriotossicità o fetotossicità nei ratti o topi che hanno ricevuto fino a 1000 mg/kg/giorno di tadalafil. In uno studio prenatale e di sviluppo postnatale sui rattini è stato osservato nessun effetto con il dosaggio 30mg/kg/giorno. Nel ratto femmina gravida, l'AUC calcolata per

principio attivo libero a questo dosaggio, è di circa 18 volte l'AUC calcolata nell'uomo alladose di 20 mg. Non c'è stata compromissione della fertilità nei ratti maschi e femmine. In cani trattati con tadalafil somministrato giornalmente da 6 a 12 mesi a dosi di 25 mg/kg/giorno (con conseguente esposizione almeno 3 volte maggiore [gamma 3,7-18,6] di quella osservata negli esseri umani trattati con una singola dose di 20 mg) e, soprattutto, c'è stata regressione dell'epitelio del tubulo seminifero che ha determinato una diminuzione della spermatogenesi in alcuni cani. Vedere anche paragrafo 5.1.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa:

Ipromellosa ftalato  
Mannitolo  
Croscarmellosa di sodio  
Sodio laurilsulfato  
Magnesio stearato (E470b)

#### Rivestimento:

Lattosio monoidrato  
Ipromellosa  
Talco (E553b)  
Titanio diossido (E171)  
Ferro ossido giallo (E172)  
Triacetina (E1518)  
Ferro ossido rosso (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Confezioni (Blister OPA/Al/PVC/foglio Al): 2, 4, 8, 12, 14, 28, 56 e 84 compresse rivestite con film, in una scatola.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 044978017 - "2,5 mg compresse rivestite con film " 2 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044978029 - "2,5 mg compresse rivestite con film" 4 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044978031 - "2,5 mg compresse rivestite con film" 8 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044978043 - "2,5 mg compresse rivestite con film" 12 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044978056 - "2,5 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044978068 - "2,5 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044978070 - "2,5 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044978082 - "2,5 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 01/10/2017

Data dell'ultimo rinnovo: 21/02/2022

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web di AIFA [www.aifa.gov.it](http://www.aifa.gov.it).

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tadalafil Krka 5 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di tadalafil.

Eccipiente con effetto noto:

Ogni compressa rivestita con film contiene 0,750 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

5 mg compresse rivestite con film: compresse rivestite con film giallo chiaro, ovali, biconvesse, incise su un lato e con 5 sull'altro lato. La compressa può essere divisa in dosi uguali. Dimensioni della compressa: approssimativamente 9 mm di lunghezza e 6 mm di larghezza.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della disfunzione erettile nei maschi adulti.

Affinché tadalafil sia efficace per il trattamento della disfunzione erettile, è necessario lo stimolo sessuale.

Trattamento dei segni e sintomi dell'iperplasia prostatica benigna nei maschi adulti.

Tadalafil Krka 5 mg non è indicato per l'uso nelle donne.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

##### *Disfunzione erettile negli uomini adulti*

In generale, la dose raccomandata è 10 mg presa prima della prevista attività sessuale con o senza cibo.

Nei pazienti in cui la dose di tadalafil 10 mg non produce un effetto adeguato, potrebbe essere provato il dosaggio da 20 mg.

Deve essere assunto almeno 30 minuti prima dell'attività sessuale.

La frequenza massima di dosaggio è una volta al giorno.

Tadalafil 10 e 20 mg è indicato per l'uso prima della prevista attività sessuale e non è raccomandato per un uso continuo giornaliero.

Nei pazienti che prevedono un frequente uso di Tadalafil Krka (per es. almeno due volte a settimana), la somministrazione una volta al giorno delle dosi più basse di Tadalafil Krka potrebbe essere considerato adeguato, in base alla scelta del paziente e il giudizio del medico.

In questi pazienti la dose raccomandata è di 5 mg presi una volta al giorno approssimativamente alla stessa ora del giorno. La dose può essere diminuita a 2,5 mg una volta al giorno sulla base della tollerabilità individuale.

L'adeguatezza di un uso continuato dello schema di somministrazione giornaliero deve essere rivalutata periodicamente.

##### *Iperplasia prostatica benigna negli uomini adulti*

La dose raccomandata è di 5 mg, assunta approssimativamente alla stessa ora ogni giorno con o senza cibo.

Per gli uomini adulti in trattamento sia per iperplasia prostatica benigna che la disfunzione erettile la dose

raccomandata è anche 5 mg da assumere approssimativamente alla stessa ora ogni giorno.

I pazienti che non tollerano tadalafil 5 mg per il trattamento di iperplasia prostatica dovrebbero considerare una terapia alternativa poiché l'efficacia di tadalafil 2,5 mg per il trattamento di iperplasia prostatica benigna non è stata dimostrata.

#### Popolazioni speciali

##### *Uomini anziani*

Non è richiesto un adeguamento della dose nei pazienti anziani.

##### *Uomini con danno renale*

L'adeguamento della dose non è richiesto nei pazienti con danno renale da lieve a moderato.

Per i pazienti con grave danno renale la dose massima raccomandata per il trattamento al bisogno è di 10 mg.

La somministrazione di tadalafil 2,5 mg o 5 mg una volta al giorno per il trattamento della disfunzione erettile o dell'iperplasia prostatica benigna non è raccomandata nei pazienti con grave danno renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

##### *Uomini con compromissione epatica*

Per il trattamento della disfunzione erettile utilizzato al bisogno con Tadalafil Krka, la dose raccomandata di tadalafil è 10 mg assunta prima della prevista attività sessuale e con o senza cibo. Ci sono dati clinici limitati sulla sicurezza di tadalafil nei pazienti con grave compromissione epatica (Child-Pugh di Classe C); se prescritto, deve essere eseguita da parte del medico un'attenta valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio. Non ci sono dati disponibili circa la somministrazione di dosi superiori a 10 mg di tadalafil in pazienti con insufficienza epatica.

La somministrazione giornaliera di tadalafil per il trattamento della disfunzione erettile e dell'iperplasia prostatica benigna non è stata valutata nei pazienti con insufficienza epatica; pertanto, se prescritto, deve essere eseguita da parte del medico un'attenta valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

##### *Uomini con il diabete*

Non è richiesto l'adeguamento della dose nei pazienti diabetici.

##### *Popolazione pediatrica*

Non esiste alcuna indicazione per uso specifico di Tadalafil Krka nella popolazione pediatrica in relazione al trattamento della disfunzione erettile.

#### Modo di somministrazione

Tadalafil Krka è disponibile in compresse rivestite con film da 2,5, 5, 10, e 20 mg per uso orale.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Negli studi clinici, è stato dimostrato che il tadalafil aumenta gli effetti ipotensivi dei nitrati. Si ritiene che ciò possa derivare dagli effetti combinati dei nitrati e del tadalafil sulla via ossido nitrico/cGMP. Pertanto la somministrazione di Tadalafil Krka in pazienti che stanno assumendo una qualunque forma di nitrito organico è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

Tadalafil non deve essere usato negli uomini con malattia cardiaca per i quali l'attività sessuale è sconsigliata.

I medici devono considerare il potenziale rischio cardiaco dell'attività sessuale in pazienti con malattia cardiovascolare preesistente.

Il seguente gruppo di pazienti con malattia cardiovascolare non sono stati inclusi negli studi clinici e, pertanto, l'uso di tadalafil è controindicato in:

- pazienti con infarto del miocardio negli ultimi 90 giorni,
- pazienti con angina instabile o angina verificatasi durante il rapporto sessuale,

- pazienti con insufficienza cardiaca di Classe 2 o superiore secondo classificazione della New York Heart Association negli ultimi 6 mesi,
- pazienti con aritmia non controllata, ipotensione (< 90/50 mm Hg), o ipertensione non controllata,
- pazienti che hanno avuto ictus negli ultimi 6 mesi.

Tadalafil è controindicato nei pazienti che hanno perso la vista ad un occhio a causa di una neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION), indipendentemente dal fatto che questo evento sia stato o meno correlato al precedente impiego di un inibitore della PDE5 (vedere paragrafo 4.4).

La co-somministrazione di inibitori della PDE5, compreso il tadalafil, con stimolatori guanilato ciclastici, come riociguat, è controindicato in quanto può potenzialmente causare ipotensione sintomatica (vedere paragrafo 4.5).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### Prima del trattamento con Tadalafil Krka

Prima di prendere in considerazione il trattamento farmacologico con Tadalafil Krka dovrebbe essere valutata l'anamnesi ed effettuato l'esame fisico per diagnosticare la disfunzione erettile o l'iperplasia prostatica benigna e determinare le cause che possono essere alla base della patologia.

Prima di iniziare qualsiasi trattamento per la disfunzione erettile, i medici dovranno valutare le condizioni cardiovascolari dei pazienti, poiché non esiste un grado di rischio cardiaco associato all'attività sessuale. Il tadalafil ha proprietà vasodilatatrici, che determinano riduzioni lievi e transitorie della pressione sanguigna (vedere paragrafo 5.1) e pertanto potenzia l'effetto ipotensivo dei nitrati (vedere paragrafo 4.3).

Prima di iniziare qualsiasi trattamento con tadalafil per l'iperplasia prostatica benigna i pazienti devono essere sottoposti ad esami per escludere la presenza di un carcinoma della prostata e attentamente valutati per le condizioni cardiovascolari (vedere paragrafo 4.3).

La valutazione della disfunzione erettile deve includere un'identificazione delle potenziali cause che stanno alla base della patologia e l'individuazione di un trattamento adeguato a seguito di una valutazione medica appropriata. Non è noto se tadalafil sia efficace nei pazienti che sono stati sottoposti a chirurgia pelvica o prostatectomia radicale senza conservazione di fasci vascolo-nervosi (non nerve-sparing).

##### Cardiovascolare

Sono stati riportati sia nel post-marketing che negli studi clinici gravi eventi cardiovascolari, inclusi infarto del miocardio, morte cardiaca improvvisa, angina pectoris instabile, aritmia ventricolare, ictus, attacchi ischemici transitori, dolore toracico, palpitazioni e tachicardia. La maggior parte dei pazienti in cui sono stati riportati questi eventi presentava fattori di rischio cardiovascolare preesistenti. Tuttavia, non è possibile determinare definitivamente se questi eventi siano direttamente correlati a questi fattori di rischio, al tadalafil, all'attività sessuale, o ad una combinazione di questi o di altri fattori.

Nei pazienti che ricevono medicinali antipertensivi in concomitanza, tadalafil può indurre una riduzione della pressione arteriosa. Quando si inizia il trattamento giornaliero con tadalafil, dovrebbero essere fornite valutazioni cliniche adeguate per un possibile adeguamento della dose della terapia antipertensiva.

Nei pazienti che stanno assumendo bloccanti alfa-1, la somministrazione concomitante di tadalafil può causare ipotensione sintomatica in alcuni pazienti (vedere paragrafo 4.5). La combinazione di tadalafil e doxazosin non è raccomandata.

##### Vista

Sono stati segnalati disturbi della vista e casi di NAION in relazione all'assunzione di tadalafil e altri inibitori della PDE5. Le analisi dei dati osservazionali suggeriscono un aumento del rischio di NAION acuta in uomini con disfunzione erettile dopo l'esposizione a tadalafil o altri inibitori PDE5. Poiché questo può essere rilevante per tutti i pazienti esposti a tadalafil, il paziente deve essere avvertito che in caso di improvvisi problemi alla vista, deve interrompere l'assunzione di Tadalafil Krka e consultare immediatamente un medico (vedere paragrafo 4.3).

##### Diminuzione o perdita improvvisa dell'udito



Sono stati riportati casi di improvvisa perdita dell'udito dopo l'uso di tadalafil. Sebbene in alcuni casi siano presenti altri fattori di rischio (come età, diabete, ipertensione e precedente storia di perdita dell'udito), i pazienti devono essere avvisati di interrompere la somministrazione di tadalafil e richiedere immediata assistenza medica in caso di improvviso calo o perdita dell'udito.

#### Danno renale e compromissione epatica

A causa dell'aumentata esposizione a tadalafil (AUC), la limitata esperienza clinica e la mancanza di capacità di influenzare la clearance con la dialisi, la somministrazione una volta al giorno di tadalafil non è raccomandata nei pazienti con danno renale grave.

Ci sono dati clinici limitati sulla sicurezza di somministrazione di una singola dose di tadalafil in pazienti con insufficienza epatica grave (classe C secondo la classificazione di Child Pugh). La somministrazione giornaliera per il trattamento della disfunzione erettile o dell'iperplasia prostatica benigna non è stata valutata in pazienti con insufficienza epatica. Se tadalafil viene prescritto, deve essere eseguita un'attenta valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio da parte del medico.

#### Priapismo e deformazioni anatomiche del pene

I pazienti che manifestano erezioni per 4 ore o più devono essere informati di cercare assistenza medica immediata. Se il priapismo non viene trattato immediatamente, si possono verificare danni ai tessuti del pene e perdita permanente di potenza.

Tadalafil deve essere usato con cautela nei pazienti con deformazioni anatomiche del pene (come angolazione, fibrosi cavernosa o malattia di Peyronie), o nei pazienti che presentano patologie che possano predisporre al priapismo (come l'anemia falciforme, mieloma multiplo o leucemia).

#### Uso con inibitori del CYP3A4

Deve essere usata cautela nel prescrivere tadalafil a pazienti che utilizzano potenti inibitori del CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazolo, itraconazolo, eritromicina) in quanto è stato osservato un aumento dell'esposizione a tadalafil (AUC) quando i medicinali sono somministrati in combinazione (vedere paragrafo 4.5).

#### Tadalafil e altri trattamenti per la disfunzione erettile

Non sono state studiate la sicurezza e l'efficacia di combinazioni di tadalafil e di altri inibitori della PDE5 o di altri trattamenti per la disfunzione erettile. I pazienti devono essere informati di non assumere Tadalafil Krka in combinazioni con tali medicinali.

#### Lattosio

Tadalafil Krka contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

#### Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Sono stati condotti studi di interazione con 10 mg e/o 20 mg di tadalafil, come di seguito indicato. Per quanto riguarda quegli studi di interazione in cui è stato utilizzato solo il dosaggio da 10 mg di tadalafil, le interazioni clinicamente significative a dosi più elevate non possono essere completamente escluse.

#### Effetti delle altre sostanze su tadalafil

##### *Inibitori del citocromo P450*

Il tadalafil viene metabolizzato principalmente dal CYP3A4. Un inibitore selettivo del CYP3A4, il ketoconazolo (200 mg al giorno), ha aumentato l'esposizione di tadalafil (10 mg) (AUC) di 2 volte e la  $C_{max}$  del 15%, rispetto ai valori di AUC e  $C_{max}$  del tadalafil da solo. Il ketoconazolo (400 mg al giorno) ha aumentato l'esposizione di tadalafil (20 mg) (AUC) di 4 volte e la  $C_{max}$  del 22%.

Ritonavir, un inibitore della proteasi (200 mg due volte al giorno), che è un inibitore del CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6, ha aumentato l'esposizione tadalafil (20 mg) (AUC) di 2 volte, senza variazione della

$C_{max}$ .

Anche se non sono state studiate interazioni specifiche, altri inibitori della proteasi, come il saquinavir, e altri inibitori del CYP3A4, come eritromicina, claritromicina, itraconazolo e il succo di pompelmo devono essere co-somministrati con cautela in quanto ci si dovrebbe aspettare un incremento delle concentrazioni plasmatiche del tadalafil (vedere paragrafo 4.4).

Di conseguenza, l'incidenza delle reazioni avverse elencate nel paragrafo 4.8 potrebbero aumentare.

#### *Transportatori*

Non è noto il ruolo dei trasportatori (per es. P-glicoproteina) nella cessione del tadalafil.

Pertanto vi è il potenziale di interazioni farmacologiche mediate dall'inibizione di trasportatori.

#### *Induttori del citocromo P450*

Un induttore del CYP3A4, la rifampicina, ha ridotto l'AUC del tadalafil dell'88%, rispetto ai valori di AUC del tadalafil da solo (10 mg). Questa esposizione ridotta può essere anticipata per diminuire l'efficacia di tadalafil; l'entità della riduzione dell'efficacia è sconosciuta.

Altri induttori del CYP3A4, come il fenobarbital, fenitoina e carbamazepina, possono anche ridurre le concentrazioni plasmatiche del tadalafil.

#### Effetti di tadalafil su altri medicinali

##### *Nitrati*

Negli studi clinici è stato osservato che il tadalafil (5, 10 e 20 mg) aumenta gli effetti ipotensivi dei nitrati. Pertanto, la somministrazione di tadalafil a pazienti che stanno assumendo qualsiasi forma di nitrato organico è controindicata (vedere paragrafo 4.3). In base ai risultati di uno studio clinico in cui 150 soggetti hanno ricevuto una dose giornaliera di 20 mg di tadalafil per 7 giorni e 0,4 mg di nitroglicerina sublinguale in tempi diversi, questa interazione è durata per più di 24 ore e non è stata più rilevata quando erano trascorse 48 ore dopo l'ultima dose di tadalafil. Perciò, in un paziente cui è stato prescritto un qualsiasi dosaggio di tadalafil (2,5 mg-20 mg), e nel quale la somministrazione di nitrato è considerata necessaria da un punto vista medico per una situazione di pericolo di vita, devono trascorrere almeno 48 ore dopo l'ultima dose di tadalafil prima di prendere in considerazione la somministrazione di nitrato. In tali circostanze, i nitrati devono essere somministrati solo sotto stretto controllo medico con un appropriato monitoraggio della situazione emodinamica.

##### *Antipertensivi (inclusi i calcio-antagonisti)*

La somministrazione contemporanea di doxazosin (4 e 8 mg al giorno) e tadalafil (5 mg come dose giornaliera e 20 mg come singola dose) aumenta l'effetto ipotensivo degli alfa-bloccanti in maniera significativa. Questo effetto dura almeno dodici ore e può essere associato a sintomi che includono sincope. Pertanto questa combinazione non è raccomandata (vedere il paragrafo 4.4).

Negli studi d'interazione con alfuzosin e tamsulosin, condotti su un numero limitato di volontari sani non sono stati riportati questi effetti. Comunque deve essere usata cautela quando tadalafil viene usato in pazienti trattati con qualsiasi alfa-bloccante e in particolare nei pazienti anziani. I trattamenti devono essere iniziati al minimo dosaggio e aggiustati progressivamente.

In studi clinico-farmacologici è stato valutato il potenziale del tadalafil di aumentare gli effetti ipotensivi dei medicinali antipertensivi. Sono state studiate le maggiori classi di medicinali antipertensivi, inclusi i calcio-antagonisti (amlodipina), gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) (enalapril), i bloccanti dei recettori beta-adrenergici (metoprololo), i diuretici tiazidici (bendrofluazide) e gli antagonisti dell'angiotensina II (varie tipologie e a vari dosaggi, da soli o in combinazione con tiazidici, calcio-antagonisti, beta-bloccanti e/o alfa-bloccanti). Il tadalafil (10 mg, eccetto che per gli studi con gli antagonisti dell'angiotensina II e l'amlodipina in cui è stata impiegata una dose di 20 mg) non ha avuto un'interazione clinicamente significativa con nessuna di queste classi. In un altro studio clinico-farmacologico, il tadalafil (20 mg) è stato studiato in associazione con fino a 4 classi di antipertensivi. Nei soggetti che assumevano più antipertensivi, le variazioni della pressione sanguigna controllata ambulatorialmente apparivano correlabili al grado di controllo della pressione sanguigna. A tale proposito, in questo studio, nei soggetti con pressione sanguigna ben controllata, la riduzione della pressione sanguigna era minima e simile a quella osservata nei soggetti sani. In questo studio, nei soggetti con pressione sanguigna non controllata, la riduzione era più grande, sebbene nella maggior parte dei soggetti questa riduzione non fosse associata ad una sintomatologia

ipotensiva. In pazienti che hanno ricevuto contemporaneamente medicinali antipertensivi, 20 mg di tadalafil possono indurre una riduzione della pressione sanguigna, che (ad eccezione degli alfa-bloccanti - vedi sopra) è generalmente minore e probabilmente clinicamente non rilevante. La valutazione dei dati degli studi clinici di fase 3 non ha mostrato nessuna differenza degli eventi avversi in pazienti che hanno assunto il tadalafil con o senza medicinali antipertensivi. Tuttavia, un'adeguata informazione clinica deve essere fornita ai pazienti in trattamento con medicinali antipertensivi riguardo ad una possibile diminuzione della pressione sanguigna.

#### *Riociguat*

Studi preclinici hanno mostrato un effetto sistemico additivo di riduzione della pressione sanguigna quando gli inibitori della PDE5 sono stati associati a riociguat. Studi clinici, hanno mostrato che riociguat aumenta l'effetto ipotensivo dei PDE 5 inibitori. Non c'era evidenza di un effetto clinico favorevole dell'associazione nella popolazione studiata. L'uso concomitante di riociguat con gli inibitori della PDE5, compreso tadalafil, è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

#### *Inibitori della 5-alfa reduttasi*

In uno studio clinico di confronto tra tadalafil 5 mg somministrato insieme a finasteride 5 mg e placebo più finasteride 5 mg nel trattamento dei sintomi dell'iperplasia prostatica benigna, non sono state identificate nuove reazioni avverse. Tuttavia, poiché non è stato effettuato uno studio formale di interazione tra farmaci che valutasse gli effetti di tadalafil e gli inibitori della 5-alfa reduttasi (5-ARIs) deve essere usata cautela quando tadalafil somministrato insieme a inibitori della 5-alfa reduttasi.

#### *Substrati del CYP1A2 (per es. teofillina)*

In uno studio clinico farmacologico, quando 10 mg di tadalafil sono stati somministrati insieme alla teofillina (un inibitore non selettivo delle fosfodiesterasi), non si è verificata nessuna interazione farmacocinetica. L'unico effetto farmacodinamico è stato un piccolo aumento (3,5 bpm) della frequenza cardiaca. Sebbene questo effetto sia minore e non sia di alcuna rilevanza clinica in questo studio, dovrebbe essere considerato quando questi medicinali sono somministrati contemporaneamente.

#### *Etinilestradiolo e terbutalina*

È stato dimostrato che il tadalafil determina un aumento della biodisponibilità orale dell'etinilestradiolo; un aumento simile può essere atteso con la somministrazione orale di terbutalina, sebbene la conseguenza clinica di ciò sia incerta.

#### *Alcool*

Le concentrazioni di alcool (massima concentrazione ematica media di 0,08 %) non sono state alterate dalla somministrazione contemporanea di tadalafil (10 mg o 20 mg). Inoltre, non è stata osservata nessuna variazione delle concentrazioni del tadalafil 3 ore dopo la somministrazione con alcool. L'alcool è stato somministrato in modo da rendere massima la percentuale di assorbimento dell'alcool (a digiuno durante la notte e senza assunzione di cibo fino a due ore dopo la somministrazione di alcool). Il tadalafil (20 mg) non ha aumentato la diminuzione media della pressione sanguigna indotta dall'alcool (0,7 g/kg o circa 180 ml di alcool [vodka] al 40 % in un uomo di 80 kg), ma in alcuni soggetti sono state osservate capogiri posturali ed ipotensione ortostatica. Quando il tadalafil è stato somministrato con dosi inferiori di alcool (0,6 g/kg), non è stata osservata ipotensione e i capogiri si sono verificati con una frequenza simile a quella osservata somministrando alcool da solo. L'effetto dell'alcool sulla funzione cognitiva non è stato aumentato dal tadalafil (10 mg).

#### *Medicinali metabolizzati dal citocromo P450*

Non si ritiene che tadalafil determini un'inibizione clinicamente significativa o un'induzione della clearance dei medicinali metabolizzati dagli isoenzimi CYP450. Gli studi hanno confermato che tadalafil non inibisce né induce gli isoenzimi CYP450, inclusi i CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 e CYP2C19.

#### *Substrati del CYP2C9 (per es. R-warfarin)*

Tadalafil (10 mg e 20 mg) non ha avuto un effetto clinicamente significativo sull'esposizione (AUC) al S-warfarin o R-warfarin (substrato del CYP2C9), né ha avuto effetto sulle variazioni del tempo di protrombina indotte dal warfarin.

#### *Acido acetilsalicilico*

Tadalafil (10 mg e 20 mg) non ha potenziato l'aumento del tempo di sanguinamento dovuto all'acido acetilsalicilico.

#### *Medicinali antidiabetici*

Non sono stati eseguiti studi di interazione specifica con medicinali antidiabetici.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Tadalafil Krka 5 mg non è indicato per l'uso nelle donne.

#### Gravidanza

I dati disponibili riguardanti l'uso di tadalafil in donne in gravidanza sono limitati. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di tadalafil durante la gravidanza.

#### Allattamento

I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili sugli animali hanno mostrato l'escrezione di tadalafil nel latte. Non può essere escluso un rischio per il lattante. Tadalafil non deve essere usato durante l'allattamento.

#### Fertilità

Sono stati osservati nei cani, effetti che potrebbero indicare compromissione della fertilità. Due successivi studi clinici suggeriscono che questo effetto è improbabile negli esseri umani, anche se è stata osservata una diminuzione della concentrazione di spermatozoi in alcuni uomini (vedere paragrafi 5.1 e 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Tadalafil altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Anche se la frequenza di episodi di capogiri nel corso degli studi clinici sia risultata simile per il placebo ed il tadalafil, i pazienti devono essere consapevoli di come reagiscono al tadalafil, prima di guidare o di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Sommario del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente riportate nei pazienti che assumono tadalafil per il trattamento della disfunzione erettile o per l'iperplasia prostatica benigna sono stati cefalea, dispepsia, dolore alla schiena e mialgia, in cui l'incidenza aumenta con l'aumentare della dose di tadalafil. Le reazioni avverse riportate sono state transitorie e generalmente lievi o moderate. I maggiori casi di cefalea riportati con tadalafil con dosaggio giornaliero si sono verificati entro i primi 10-30 giorni dall'inizio del trattamento

#### Tabella riepilogativa delle reazioni avverse

La tabella sottostante elenca le reazioni avverse osservate in segnalazioni spontanee e in studi clinici controllati con placebo (comprendenti un totale di 8022 pazienti trattati con tadalafil e 4422 pazienti trattati con placebo) per il trattamento su richiesta e una volta al giorno della disfunzione erettile e per il trattamento una volta al giorno dell'iperplasia prostatica benigna.

Convenzione sulla frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ) e molto raro ( $< 1/10,000$ ) e non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Molto comune	Comune	Non comune	Raro
<i>Disturbi del Sistema immunitario</i>			
		Reazioni di	Angioedema <sup>2</sup>

		ipersensibilità	
<i>Patologie del sistema nervoso</i>			
	Cefalea	Capogiri	Ictus <sup>1</sup> (inclusi gli eventi emorragici), sincope, attacchi ischemici transitori <sup>1</sup> , Emicrania <sup>2</sup> , Convulsioni <sup>2</sup> , Amnesia transitoria
<i>Patologie dell'occhio</i>			
		Visione offuscata, Sensazioni descritte come dolore oculare	Alterazione del campo visivo, Gonfiore delle palpebre, Iperemia congiuntivale, Neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica (NAION) <sup>2</sup> , Occlusione vascolare della retina <sup>2</sup>
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>			
		Tinnito	Improvvisa perdita dell'udito
<i>Patologie cardiache<sup>1</sup></i>			
		Tachicardia, Palpitazioni	Infarto del miocardio, Angina pectoris instabile <sup>2</sup> , Aritmia ventricolare <sup>2</sup>
<i>Patologie vascolari</i>			
	Vampate	Ipotensione <sup>3</sup> , Iperensione	
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>			
	Congestione nasale	Dispnea, Epistassi	
<i>Patologie gastrointestinali</i>			
	Dispepsia,	Dolore addominale, Reflusso gastro-esofageo, Nausea, Vomito	
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>			
		Eruzione cutanea	Iperidrosi (sudorazione), Orticaria, Sindrome di Stevens-Johnson <sup>2</sup> , Dermatite esfoliativa <sup>2</sup>
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>			
	Mal di schiena, Mialgia, Dolore alle estremità		
<i>Patologie renali e urinarie</i>			
		Ematuria	
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>			
		Erezione prolungata	Emorragia del pene, Ematospermia, Priapismo
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>			
		Dolore toracico <sup>1</sup> , Stanchezza, Edema periferico	Edema facciale <sup>2</sup> , Morte cardiaca improvvisa <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> La maggior parte dei pazienti presentava fattori di rischio cardiovascolare pre-esistenti (vedere paragrafo 4.4).

<sup>2</sup> La sorveglianza post-marketing ha riportato reazioni avverse non osservate negli studi clinici controllati con placebo.

<sup>3</sup> Più comunemente riportati quando tadalafil è somministrato a pazienti che stanno già assumendo farmaci antipertensivi.

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Un'incidenza leggermente più alta di anomalie dell'ECG, in primo luogo bradicardia sinusale, è stata riportata nei pazienti trattati con tadalafil una volta al giorno rispetto ai pazienti trattati con placebo. La maggior parte di queste anomalie dell'ECG non sono state associate a reazioni avverse.

#### Altre popolazioni speciali

I dati nei pazienti di età superiore ai 65 anni che hanno ricevuto tadalafil negli studi clinici, sia per il trattamento della disfunzione erettile o il trattamento della iperplasia prostatica benigna, sono limitati. Negli studi clinici con tadalafil su richiesta per il trattamento della disfunzione erettile, la diarrea è stata riportata più frequentemente nei pazienti con più di 65 anni di età. Negli studi clinici con tadalafil 5 mg assunto una volta al giorno per il trattamento della iperplasia prostatica benigna, capogiri e diarrea sono stati riportati più frequentemente nei pazienti con più di 75 anni di età.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

### **4.9 Sovradosaggio**

Sono state somministrate singole dosi fino a 500 mg a pazienti sani, e dosi multiple giornaliere fino a 100 mg a pazienti. Le reazioni avverse sono risultate simili a quelle osservate a dosi più basse.

In caso di sovradosaggio, devono essere adottate le necessarie misure standard di supporto. L'emodialisi contribuisce in modo trascurabile all'eliminazione del tadalafil.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmaco terapeutica: urologici, farmaci usati nella disfunzione erettile, codice ATC: G04B E08.

#### Meccanismo di azione

Il tadalafil è un inibitore selettivo e reversibile della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5) guanosin monofosfato ciclico (cGMP)-specifico. Quando la stimolazione sessuale determina il rilascio locale di ossido di azoto, l'inibizione della PDE5 da parte del tadalafil provoca un aumento dei livelli di cGMP nel corpo cavernoso. Questo determina il rilassamento della muscolatura liscia e l'afflusso di sangue nel tessuto del pene, producendo così un'erezione. Il tadalafil non ha effetto nel trattamento della disfunzione erettile in assenza di stimolazione sessuale.

L'effetto di inibizione della PDE5 sulla concentrazione di cGMP nel corpo cavernoso si osserva anche nella muscolatura liscia della prostata, della vescica e del loro sistema vascolare. Il rilassamento vascolare risultante aumenta la perfusione di sangue e questo potrebbe essere il meccanismo attraverso il quale sono ridotti i sintomi della iperplasia prostatica benigna. Questi effetti vascolari possono essere accompagnati dall'inibizione dell'attività del nervo afferente vescicale e dal rilassamento della muscolatura liscia della prostata e della vescica.

#### Effetti farmacodinamici

Studi *in vitro* hanno dimostrato che il tadalafil è un inibitore selettivo della PDE5. La PDE5 è un enzima presente nella muscolatura liscia del corpo cavernoso, nella muscolatura liscia viscerale e vascolare, nella muscolatura scheletrica, nelle piastrine, nei reni, nei polmoni e nel cervelletto.

L'effetto del tadalafil è più potente sulla PDE5 che sulle altre fosfodiesterasi. Il tadalafil è 10.000 volte più potente per la PDE5 che per la PDE1, PDE2 e PDE4, enzimi che sono presenti nel cuore, nel cervello, nei vasi sanguigni, nel fegato e in altri organi. Il tadalafil è 10.000 volte più potente per la PDE5 che per la PDE3, un enzima presente nel cuore e nei vasi sanguigni. Questa selettività per la PDE5 rispetto alla PDE3 è importante perché la PDE3 è un enzima coinvolto nella contrattilità cardiaca. Inoltre, il tadalafil è circa 700 volte più potente per la PDE5 che per la PDE6, un enzima presente nella retina e responsabile della foto-trasduzione. Il tadalafil, inoltre, è 10.000 volte più potente per la PDE5 che per la PDE7 attraverso la PDE10.

#### Efficacia e sicurezza clinica

Tadalafil somministrato a soggetti sani, rispetto al placebo non ha causato differenze significative della pressione sanguigna sistolica e diastolica in posizione supina (massima riduzione media rispettivamente di 1,6/0,8 mm Hg), della pressione sanguigna sistolica e diastolica in posizione eretta (massima riduzione media rispettivamente di 0,2/4,6 mm Hg) e nessuna variazione significativa della frequenza cardiaca.

In uno studio per valutare gli effetti del tadalafil sulla funzione visiva con l'ausilio del test di Farnsworth-Munsell 100 hue, non sono state rilevate alterazioni della percezione cromatica (blu/verde). Questo dato è in linea con la bassa affinità del tadalafil per la PDE6 rispetto alla PDE5.

Nel corso di tutti gli studi clinici le segnalazioni di alterazioni della visione cromatica sono state rare (< 0,1 %).

Sono stati eseguiti tre studi clinici su uomini per valutare il potenziale effetto sulla spermatogenesi di tadalafil, somministrato a dosi di 10 mg al giorno (uno studio a 6 mesi) e 20 mg al giorno (uno studio a 6 mesi e uno studio a 9 mesi). In due di questi studi sono state osservate, in relazione al trattamento con tadalafil, riduzioni della conta e della concentrazione spermatica di improbabile rilevanza clinica. Questi effetti non sono stati associati a variazioni di altri parametri come la motilità, la morfologia spermatica e l'ormone FSH.

#### *Disfunzione erettile*

Per il tadalafil assunto al bisogno, sono stati condotti tre studi clinici in 1054 pazienti in trattamento domiciliare per definire il periodo di risposta. Tadalafil ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della funzione erettile e della capacità di avere un rapporto sessuale con successo fino a 36 ore dopo la somministrazione, così come, ha mostrato rispetto al placebo, un miglioramento della capacità dei pazienti di raggiungere e mantenere l'erezione per un rapporto ad esito positivo fin da 16 minuti dopo la somministrazione della dose.

In uno studio di 12 settimane condotto su 186 pazienti (142 trattati con tadalafil, 44 con placebo) con disfunzione erettile secondaria ad una lesione del midollo spinale, il tadalafil ha migliorato in maniera significativa la funzione erettile portando ad una percentuale di rapporti sessuali ad esito positivo per soggetto, in media, del 48% nei pazienti trattati con tadalafil 10 o 20 mg (dosaggio flessibile, al bisogno) rispetto al 17% osservato nei pazienti trattati con placebo.

Il tadalafil a dosi di 2,5, 5 e 10 mg, assunto una volta al giorno, è stato valutato inizialmente in 3 studi clinici che hanno coinvolto 853 pazienti di varie età (21-82 anni) ed etnia, con disfunzione erettile di diversa gravità (lieve, moderata, grave) ed eziologia. Nei due studi di efficacia primaria sulla popolazione generale, la percentuale media per soggetto dei tentativi di rapporto sessuale ad esito positivo è stata del 57% e del 67% con tadalafil 5 mg, del 50% con tadalafil 2,5 mg rispetto al 31% ed al 37% con il placebo. Nello studio su pazienti con disfunzione erettile secondaria al diabete, la percentuale media per soggetto di tentativi ad esito positivo è stata del 41% e del 46% rispettivamente, con tadalafil 5 mg e 2,5 mg, rispetto al 28% ottenuto con il placebo. La maggior parte dei pazienti in questi tre studi clinici avevano risposto al precedente trattamento di somministrazione al bisogno con inibitori della PDE5. In uno studio successivo, 217 pazienti che sono stati trattati per la prima volta con inibitori della PDE5, sono stati randomizzati a tadalafil 5 mg una volta al giorno vs. placebo. La percentuale media per soggetto dei tentativi di rapporto sessuale ad esito positivo è stata del 68% per i pazienti trattati con tadalafil rispetto al 52% dei pazienti trattati con placebo.

#### *Iperplasia prostatica benigna*

Tadalafil è stato studiato in 4 studi clinici della durata di 12 settimane arruolando più di 1500 pazienti con segni e sintomi di iperplasia prostatica benigna. Il miglioramento del punteggio internazionale dei sintomi della prostata totale (IPSS) con tadalafil 5 mg nei quattro studi erano -4,8, -5,6, -6,1 e -6,3 rispetto a -2,2, -3,6, -3,8 e -4,2 con il placebo. I miglioramenti nel punteggio internazionale totale dei sintomi della prostata (IPSS) si sono verificati già a 1 settimana. In uno degli studi, che comprendeva anche tamsulosina 0,4 mg

come un comparatore attivo, il miglioramento del punteggio internazionale totale dei sintomi della prostata con tadalafil 5 mg, tamsulosina e placebo sono stati -6,3, -5,7 e -4,2, rispettivamente.

Uno di questi studi ha valutato i miglioramenti nella disfunzione erettile e i segni e sintomi della iperplasia prostatica benigna in pazienti con entrambe le condizioni. I miglioramenti della funzionalità erettile secondo l'indice internazionale della funzione erettile e il punteggio internazionale totale dei sintomi della prostata in questo studio sono stati 6,5 e -6,1 con tadalafil 5 mg rispetto a 1,8 e -3,8 con il placebo, rispettivamente. La percentuale media per soggetto di tentativi ad esito positivo di rapporto sessuale è stata del 71,9% con tadalafil 5 mg rispetto al 48,3% con il placebo.

Il mantenimento dell'effetto è stato valutato nella fase di estensione open-label di uno degli studi ed ha dimostrato che il miglioramento del punteggio internazionale totale dei sintomi della prostata (IPSS) osservato a 12 settimane è stato mantenuto per un ulteriore anno di trattamento con tadalafil 5 mg.

### Popolazione pediatrica

È stato condotto un singolo studio in pazienti pediatrici con Distrofia Muscolare Duchenne (DMD) in cui non è stata rilevata alcuna prova di efficacia. Lo studio randomizzato, a doppio cieco, controllato con placebo e parallelo a 3 bracci del tadalafil è stato condotto in 331 ragazzi di età compresa tra 7 e 14 anni con DMD trattati con terapia concomitante con corticosteroidi. Lo studio ha incluso un periodo di doppio cieco di 48 settimane in cui i pazienti sono stati randomizzati a tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg, o placebo al giorno. Il tadalafil non ha mostrato efficacia nel rallentare la diminuzione della deambulazione misurata con l'endpoint primario di 6 minuti (6MWD): il cambiamento medio di LS a 6MWD a 48 settimane era -51,0 metri (m) nel gruppo placebo, rispetto a -64,7 m nel gruppo tadalafil 0,3 mg / kg ( $p = 0,307$ ) e -59,1 m nel gruppo trattato con tadalafil 0,6 mg / kg ( $p = 0,538$ ). Inoltre, non è risultata alcuna prova di efficacia da alcuna analisi secondaria eseguita in questo studio. I risultati complessivi di sicurezza di questo studio sono stati generalmente coerenti con il profilo di sicurezza noto di tadalafil e con effetti indesiderati (AEs) attesi in una popolazione pediatrica DMD che ha ricevuto i corticosteroidi.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con il medicinale di riferimento contenente tadalafil in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della disfunzione erettile. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Il tadalafil è prontamente assorbito dopo somministrazione orale e la massima concentrazione plasmatica media osservata ( $C_{max}$ ) è ottenuta ad un tempo medio di 2 ore dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta del tadalafil, dopo somministrazione orale, non è stata determinata.

La velocità e la durata dell'assorbimento del tadalafil non sono influenzate dal cibo, pertanto può essere assunto indipendentemente dai pasti. Il momento della somministrazione (la mattina rispetto alla sera) non ha un effetto clinicamente rilevante sulla velocità e sulla durata dell'assorbimento.

### Distribuzione

Il volume medio di distribuzione è approssimativamente di 63 l, indicando che il tadalafil si distribuisce nei tessuti. Alle concentrazioni terapeutiche, il 94 % del tadalafil si lega alle proteine plasmatiche. Il legame con le proteine non è modificato da una compromessa funzionalità renale.

Meno dello 0,0005 % della dose somministrata è apparsa nello sperma dei soggetti sani.

### Biotrasformazione

Il tadalafil è metabolizzato principalmente da parte del citocromo P450 (CYP) isoenzima 3A4. Il principale metabolita circolante è il metilcatecolglucuronide. Questo metabolita è almeno 13.000 volte meno potente del tadalafil per la PDE5. Di conseguenza, non è atteso che sia clinicamente attivo alle concentrazioni osservate del metabolita.

### Eliminazione

La clearance media del tadalafil, dopo somministrazione orale, è 2,5 l/ora e l'emivita media è 17,5 ore nei soggetti sani.

Il tadalafil è eliminato prevalentemente come metabolita inattivo, principalmente nelle feci (circa il 61 % della dose) ed in misura minore nelle urine (circa il 36 % della dose).

### Linearità/non linearità

I profili farmacocinetici del tadalafil nei soggetti sani sono lineari rispetto al tempo e alla dose. A dosi



superiori a 2,5-20 mg, l'esposizione (AUC) al tadalafil aumenta in proporzione alla dose. Le concentrazioni plasmatiche all'equilibrio sono raggiunte entro 5 giorni dalla somministrazione giornaliera. I profili farmacocinetici determinati con uno studio di popolazione in pazienti con disfunzione erettile sono simili a quelli rilevati nei soggetti senza disfunzione erettile.

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

Soggetti sani anziani (65 anni o più), dopo somministrazione orale, hanno avuto una clearance del tadalafil inferiore, determinando un'esposizione (AUC) più alta del 25% rispetto a quella osservata nei soggetti sani di età compresa tra i 19 e 45 anni. Questo effetto dovuto all'età non è clinicamente significativo e non richiede un aggiustamento del dosaggio.

#### *Insufficienza renale*

In studi di farmacologia clinica, utilizzando una singola dose di tadalafil (da 5 a 20 mg), l'esposizione (AUC) al tadalafil è approssimativamente raddoppiata nei soggetti con danno renale lieve (clearance della creatinina da 51 a 80 ml/min) o moderato (clearance della creatinina da 31 a 50 ml/min) e nei soggetti con malattia renale in fase terminale sottoposti a dialisi. Nei pazienti in emodialisi la  $C_{max}$  è stata del 41 % più alta di quella osservata nei pazienti sani. L'emodialisi contribuisce in modo trascurabile all'eliminazione del tadalafil.

#### *Insufficienza epatica*

L'esposizione (AUC) al tadalafil nei soggetti con insufficienza epatica lieve e moderata (Classi A e B secondo la classificazione di Child-Pugh) è confrontabile all'esposizione nei soggetti sani quando viene somministrata una dose di 10 mg. Esistono dati clinici limitati sulla sicurezza di tadalafil in pazienti con insufficienza epatica grave (classe C secondo la classificazione di Child-Pugh). Non ci sono dati disponibili sulla somministrazione di dosi di tadalafil una volta al giorno a pazienti con compromissione epatica. Se tadalafil viene prescritto una volta al giorno, deve essere eseguita un'attenta valutazione caso per caso del rapporto beneficio-rischio da parte del medico che lo prescrive.

#### *Pazienti diabetici*

L'esposizione (AUC) a tadalafil nei pazienti diabetici è stata inferiore di circa il 19% del valore dell'AUC nei soggetti sani. Questa differenza dell'esposizione non richiede un aggiustamento del dosaggio.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale carcinogeno, e tossicità riproduttiva. Non c'è stata evidenza di teratogenicità, embriotossicità o fetotossicità nei ratti o topi che hanno ricevuto fino a 1000 mg/kg/giorno di tadalafil. In uno studio prenatale e di sviluppo postnatale sui ratti, non è stato osservato nessun effetto con il dosaggio 30mg/kg/giorno. Nel ratto femmina gravida, l'AUC calcolata per principio attivo libero a questo dosaggio è di circa 18 volte l'AUC calcolata nell'uomo alla dose di 20 mg. Non c'è stata compromissione della fertilità nei ratti maschi e femmine. In cani trattati con tadalafil somministrato giornalmente da 6 a 12 mesi a dosi di 25 mg/kg/giorno (con conseguente esposizione almeno 3 volte maggiore [gamma 3,7-18,6] di quella osservata negli esseri umani trattati con una singola dose di 20 mg) e, soprattutto, c'è stata regressione dell'epitelio del tubulo seminifero che ha determinato una diminuzione della spermatogenesi in alcuni cani. Vedere anche paragrafo 5.1.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa:

Ipromellosa ftalato

Mannitolo

Croscarmellosa di sodio

Sodio laurilsulfato  
Magnesio stearato (E470b)

Rivestimento:

Lattosio monoidrato  
Ipromellosa  
Talco (E553b)  
Titanio diossido (E171)  
Ferro ossido giallo (E172)  
Triacetina (E1518)

## 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

## 6.3 Periodo di validità

3 anni

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni (Blister OPA/Al/PVC//foglio Al): 2, 4, 8, 12, 14, 28, 56 e 84 compresse rivestite con film, in una scatola.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 044978094 - "5 mg compresse rivestite con film" 2 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 044978106 - "5 mg compresse rivestite con film" 4 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 044978118 - "5 mg compresse rivestite con film" 8 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 044978120 - "5 mg compresse rivestite con film" 12 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 044978132 - "5 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 044978144 - "5 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 044978157 - "5 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 044978169 - "5 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 01/10/2017

Data dell'ultimo rinnovo: 21/02/2022

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web di AIFA [www.aifa.gov.it](http://www.aifa.gov.it).

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tadalafil Krka 10 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di tadalafil.

Eccipiente con effetto noto:

Ogni compressa rivestita con film contiene 1.5 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

10 mg compresse rivestite con film: compresse rivestite con film gialle, ovali, biconvesse, con il simbolo 10 su un lato. Dimensioni della compressa: approssimativamente 12 mm di lunghezza e 7,5 mm di larghezza.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della disfunzione erettile nei maschi adulti.

Affinché tadalafil sia efficace, è necessario lo stimolo sessuale.

Tadalafil Krka 10 mg non è indicato per l'uso nelle donne.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

##### *Uomini adulti*

In generale, la dose raccomandata è 10 mg presa prima della prevista attività sessuale con o senza cibo.

Nei pazienti in cui la dose di tadalafil 10 mg non produce un effetto adeguato, può essere provato il dosaggio da 20 mg.

Deve essere assunto almeno 30 minuti prima dell'attività sessuale.

La frequenza massima di dosaggio è una volta al giorno.

Tadalafil 10 e 20 mg è indicato per l'uso prima della prevista attività sessuale e non è raccomandato per un uso continuo giornaliero.

Nei pazienti che prevedono un frequente uso di Tadalafil Krka (per es. almeno due volte a settimana), la somministrazione una volta al giorno delle dosi più basse di Tadalafil Krka potrebbe essere considerato adeguato, in base alla scelta del paziente e il giudizio del medico.

In questi pazienti la dose raccomandata è di 5 mg assunta una volta al giorno approssimativamente alla stessa ora del giorno. La dose può essere diminuita a 2,5 mg una volta al giorno sulla base della tollerabilità individuale.

L' adeguatezza di un uso continuato dello schema di somministrazione giornaliero deve essere rivalutata periodicamente.

#### Popolazioni speciali

##### *Uomini anziani*

Non è richiesto un adeguamento della dose nei pazienti anziani.

##### *Uomini con danno renale*

L'adeguamento della dose non è richiesto nei pazienti con danno renale da lieve a moderato.

Per i pazienti con grave danno renale la dose massima raccomandata è di 10 mg. La dose giornaliera di tadalafil non è raccomandata nei pazienti con grave danno renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

##### *Uomini con compromissione epatica*

La dose raccomandata di tadalafil è 10 mg presa prima della prevista attività sessuale e con o senza cibo. Ci sono dati clinici limitati sulla sicurezza di tadalafil nei pazienti con grave compromissione epatica (Child-Pugh di Classe C); se prescritto, deve essere eseguita da parte del medico un'attenta valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio. Non ci sono dati disponibili circa la somministrazione di dosi superiori a 10 mg di tadalafil in pazienti con insufficienza epatica. Il dosaggio giornaliero non è stato valutato nei pazienti con insufficienza epatica; pertanto, se prescritto, deve essere eseguita da parte del medico un'attenta valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

##### *Uomini con il diabete*

Non è richiesto l'adeguamento della dose nei pazienti diabetici.

##### *Popolazione pediatrica*

Non esiste alcuna identificazione per uso specifico di Tadalafil Krka 10 mg nella popolazione pediatrica in relazione al trattamento della disfunzione erettile.

#### Metodo di somministrazione

Tadalafil Krka è disponibile in compresse rivestite con film da 2,5, 5, 10, e 20 mg per uso orale.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Negli studi clinici, è stato dimostrato che il tadalafil aumenta gli effetti ipotensivi dei nitrati. Si ritiene che ciò possa derivare dagli effetti combinati dei nitrati e del tadalafil sulla via ossido nitrico/cGMP. Pertanto la somministrazione di Tadalafil Krka in pazienti che stanno assumendo una qualunque forma di nitrato organico è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

Tadalafil non deve essere usato negli uomini con malattia cardiaca per i quali l'attività sessuale è sconsigliata.

I medici devono considerare il potenziale rischio cardiaco dell'attività sessuale in pazienti con malattia cardiovascolare preesistente.

I seguenti gruppi di pazienti con malattia cardiovascolare non sono stati inclusi negli studi clinici e, pertanto, l'uso di tadalafil è controindicato in:

- pazienti con infarto del miocardio negli ultimi 90 giorni,
- pazienti con angina instabile o angina verificatasi durante il rapporto sessuale,
- pazienti con insufficienza cardiaca di Classe 2 o superiore secondo classificazione della New York Heart Association negli ultimi 6 mesi,
- pazienti con aritmia non controllata, ipotensione (< 90/50 mm Hg), o ipertensione non controllata,
- pazienti che hanno avuto ictus negli ultimi 6 mesi.

Tadalafil è controindicato nei pazienti che hanno perso la vista ad un occhio a causa di una neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION), indipendentemente dal fatto che questo evento sia stato o meno correlato al precedente impiego di un inibitore della PDE5 (vedere paragrafo 4.4).

La co-somministrazione di inibitori della PDE5, compreso il tadalafil, con stimolatori guanilato ciclasi, come riociguat, è controindicato in quanto può potenzialmente causare ipotensione sintomatica (vedere paragrafo 4.5).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### Prima del trattamento con Tadalafil Krka

Prima di prendere in considerazione il trattamento farmacologico con Tadalafil Krka dovrebbe essere valutata l'anamnesi ed effettuato l'esame fisico per diagnosticare la disfunzione erettile e determinare le cause che possono essere alla base dell'epatologia.

Prima di iniziare qualsiasi trattamento per la disfunzione erettile, i medici dovranno valutare le condizioni cardiovascolari dei pazienti, poiché esiste un grado di rischio cardiaco associato all'attività sessuale. Il Tadalafil ha proprietà vasodilatatrici, che determinano riduzioni lievi e transitorie della pressione sanguigna (vedere paragrafo 5.1) e pertanto potenzia l'effetto ipotensivo dei nitrati (vedere paragrafo 4.3).

La valutazione della disfunzione erettile deve includere un'identificazione delle potenziali cause che stanno alla base della patologia e l'individuazione di un trattamento adeguato a seguito di una valutazione medica appropriata. Non è noto se tadalafil sia efficace nei pazienti che sono stati sottoposti a chirurgia pelvica o prostatectomia radicale senza conservazione di fasci vascolo-nervosi ( non nerve-sparing).

##### Cardiovascolare

Sono stati riportati sia nel post-marketing che negli studi clinici gravi eventi cardiovascolari, inclusi infarto del miocardio, morte cardiaca improvvisa, angina pectoris instabile, aritmia ventricolare, ictus, attacchi ischemici transitori, dolore toracico, palpitazioni e tachicardia. La maggior parte dei pazienti in cui sono stati riportati questi eventi presentava fattori di rischio cardiovascolare preesistenti. Tuttavia, non è possibile determinare definitivamente se questi eventi siano direttamente correlati a questi fattori di rischio, al tadalafil, all'attività sessuale, o ad una combinazione di questi o di altri fattori.

Nei pazienti che stanno assumendo bloccanti alfa-1, la somministrazione concomitante di tadalafil può causare ipotensione sintomatica in alcuni pazienti (vedere paragrafo 4.5). La combinazione di tadalafil e doxazosin non è raccomandata.

##### Vista

Sono stati segnalati disturbi della vista e casi di NAION in relazione all'assunzione di tadalafil e altri inibitori della PDE5. Le analisi dei dati osservazionali suggeriscono un aumento del rischio di NAION acuta in uomini con disfunzione erettile dopo l'esposizione a tadalafil o altri inibitori PDE5. Poiché questo può essere rilevante per tutti i pazienti esposti a tadalafil, il paziente deve essere avvertito che in caso di improvvisi problemi alla vista, deve interrompere l'assunzione di Tadalafil Krka e consultare immediatamente un medico (vedere paragrafo 4.3).

##### Diminuzione o perdita improvvisa dell'udito

Sono stati riportati casi di improvvisa perdita dell'udito dopo l'uso di tadalafil. Sebbene in alcuni casi siano presenti altri fattori di rischio (come età, diabete, ipertensione e precedente storia di perdita dell'udito), i pazienti devono essere avvisati di interrompere la somministrazione di tadalafil e richiedere immediata assistenza medica in caso di improvviso calo o perdita dell'udito.

##### Compromissione epatica

Ci sono dati clinici limitati sulla sicurezza di somministrazione di una singola dose di tadalafil in pazienti con insufficienza epatica grave (Child-Pugh di classe C). Se viene prescritto tadalafil, deve essere eseguita un'attenta valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio da parte del medico.

##### Priapismo e deformazioni anatomiche del pene

I pazienti che manifestano erezioni per 4 ore o più devono essere informati di cercare assistenza medica immediata. Se il priapismo non viene trattato immediatamente, si possono verificare danni ai tessuti del pene e perdita permanente di potenza.

Tadalafil deve essere usato con cautela nei pazienti con deformazioni anatomiche del pene (come

angolazione, fibrosi cavernosa o malattia di Peyronie), o nei pazienti che presentano patologie che possano predisporre al priapismo (come l'anemia falciforme, mieloma multiplo o leucemia).

#### Uso con inibitori del CYP3A4

Deve essere usata cautela nel prescrivere tadalafil a pazienti che utilizzano potenti inibitori del CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazolo, itraconazolo, eritromicina) in quanto è stato osservato un aumento dell'esposizione a tadalafil (AUC) quando i medicinali sono somministrati in combinazione. (vedere paragrafo 4.5).

#### Tadalafil e altri trattamenti per la disfunzione erettile

Non sono state studiate la sicurezza e l'efficacia di combinazioni di tadalafil e di altri inibitori della PDE5 o di altri trattamenti per la disfunzione erettile. I pazienti devono essere informati di non assumere Tadalafil Krka in combinazione con tali medicinali.

#### Lattosio

Tadalafil Krka contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi e da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

#### Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Sono stati condotti studi di interazione con 10 mg e/o 20 mg di tadalafil, come di seguito indicato. Per quanto riguarda quegli studi di interazione in cui è stato utilizzato solo il dosaggio da 10 mg di tadalafil, le interazioni clinicamente significative a dosi più elevate non possono essere completamente escluse.

#### Effetti delle altre sostanze su tadalafil

##### *Inibitori del citocromo P450*

Il tadalafil viene metabolizzato principalmente dal CYP3A4. Un inibitore selettivo del CYP3A4, il ketoconazolo (200 mg al giorno), ha aumentato l'esposizione di tadalafil (10 mg) (AUC) di 2 volte e la  $C_{max}$  del 15%, rispetto ai valori di AUC e  $C_{max}$  del tadalafil da solo. Il ketoconazolo (400 mg al giorno) ha aumentato l'esposizione di tadalafil (20 mg) (AUC) di 4 volte e la  $C_{max}$  del 22%.

Ritonavir, un inibitore della proteasi (200 mg due volte al giorno), che è un inibitore del CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6, ha aumentato l'esposizione a tadalafil (20 mg) (AUC) di 2 volte, senza variazione della  $C_{max}$ .

Anche se non sono state studiate interazioni specifiche, altri inibitori della proteasi, come il saquinavir, e altri inibitori del CYP3A4, come eritromicina, claritromicina, itraconazolo e il succo di pompelmo devono essere co-somministrati con cautela in quanto ci si dovrebbe aspettare un aumento delle concentrazioni plasmatiche del tadalafil (vedere paragrafo 4.4).

Di conseguenza, l'incidenza delle reazioni avverse elencate nel paragrafo 4.8 potrebbero aumentare.

##### *Transportatori*

Non è noto il ruolo dei trasportatori (per es. P-glicoproteina) nella cessione del tadalafil.

Pertanto vi è il potenziale di interazioni farmacologiche mediate dall'inibizione di trasportatori.

##### *Induttori del citocromo P450*

Un induttore del CYP3A4, la rifampicina, ha ridotto l'AUC del tadalafil dell'88%, rispetto ai valori di AUC del tadalafil da solo (10 mg). Questa esposizione ridotta può essere anticipata per diminuire l'efficacia di tadalafil; l'entità della riduzione dell'efficacia è sconosciuta.

Altri induttori del CYP3A4, come il fenobarbital, fenitoina e carbamazepina, possono anche ridurre le concentrazioni plasmatiche del tadalafil.

#### Effetti di tadalafil su altri medicinali

### *Nitrati*

Negli studi clinici è stato osservato che il tadalafil (5, 10 e 20 mg) aumenta gli effetti ipotensivi dei nitrati. Pertanto, la somministrazione di tadalafil a pazienti che stanno assumendo qualsiasi forma di nitrato organico è controindicata (vedere paragrafo 4.3). In base ai risultati di uno studio clinico in cui 150 soggetti hanno ricevuto una dose giornaliera di 20 mg di tadalafil per 7 giorni e 0,4 mg di nitroglicerina sublinguale in tempi diversi, questa interazione è durata per più di 24 ore e non è stata più rilevata quando erano trascorse 48 ore dopo l'ultima dose di tadalafil. Perciò, in un paziente cui è stato prescritto un qualsiasi dosaggio di tadalafil (2,5 mg-20 mg), e nel quale la somministrazione di nitrato è considerata necessaria da un punto vista medico per una situazione di pericolo di vita, devono trascorrere almeno 48 ore dopo l'ultima dose di tadalafil prima di prendere in considerazione la somministrazione di nitrato. In tali circostanze, i nitrati devono essere somministrati solo sotto stretto controllo medico con un appropriato monitoraggio della situazione emodinamica.

### *Antipertensivi (inclusi i calcio-antagonisti)*

La somministrazione contemporanea di doxazosin (4 e 8 mg al giorno) e tadalafil (5 mg come dose giornaliera e 20 mg come singola dose) aumenta l'effetto ipotensivo degli alfa-bloccanti in maniera significativa. Questo effetto dura almeno dodici ore e può essere associato a sintomi che includono sincope. Pertanto questa combinazione non è raccomandata (vedere il paragrafo 4.4).

Negli studi d'interazione con alfuzosin e tamsulosin, condotti su un numero limitato di volontari sani non sono stati riportati questi effetti. Comunque deve essere usata cautela quando tadalafil viene usato in pazienti trattati con qualsiasi alfa-bloccante e in particolare nei pazienti anziani. I trattamenti devono essere iniziati al minimo dosaggio e aggiustati progressivamente.

In studi clinico-farmacologici è stato valutato il potenziale del tadalafil di aumentare gli effetti ipotensivi dei medicinali antipertensivi. Sono state studiate le maggiori classi di medicinali antipertensivi, inclusi i calcio-antagonisti (amlodipina), gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) (enalapril), i bloccanti dei recettori beta-adrenergici (metoprololo), i diuretici tiazidici (bendrofluazide) e gli antagonisti dell'angiotensina II (varie tipologie e a vari dosaggi, da soli o in combinazione con tiazidici, calcio-antagonisti, beta-bloccanti e/o alfa-bloccanti). Il tadalafil (10 mg, eccetto che per gli studi con gli antagonisti dell'angiotensina II e l'amlodipina in cui è stata impiegata una dose di 20 mg) non ha avuto un'interazione clinicamente significativa con nessuna di queste classi. In un altro studio clinico-farmacologico, il tadalafil (20 mg) è stato studiato in associazione con fino a 4 classi di antipertensivi. Nei soggetti che assumevano più antipertensivi, le variazioni della pressione sanguigna controllata ambulatorialmente apparivano correlabili al grado di controllo della pressione sanguigna. A tale proposito, in questo studio, nei soggetti con pressione sanguigna ben controllata, la riduzione della pressione sanguigna era minima e simile a quella osservata nei soggetti sani. In questo studio, nei soggetti con pressione sanguigna non controllata, la riduzione era più grande, sebbene nella maggior parte dei soggetti questa riduzione non fosse associata ad una sintomatologia ipotensiva. In pazienti che hanno ricevuto contemporaneamente medicinali antipertensivi, 20 mg di tadalafil possono indurre una riduzione della pressione sanguigna, che (ad eccezione degli alfa-bloccanti - vedi sopra) è generalmente minore e probabilmente clinicamente non rilevante. La valutazione dei dati degli studi clinici di fase 3 non ha mostrato nessuna differenza degli eventi avversi in pazienti che hanno assunto il tadalafil con o senza medicinali antipertensivi. Tuttavia, un'adeguata informazione clinica deve essere fornita ai pazienti in trattamento con medicinali antipertensivi riguardo ad una possibile diminuzione della pressione sanguigna.

### *Riociguat*

Studi preclinici hanno mostrato un effetto sistemico additivo di riduzione della pressione sanguigna quando gli inibitori della PDE5 sono stati associati a riociguat. Studi clinici, hanno mostrato che riociguat aumenta l'effetto ipotensivo dei PDE 5 inibitori. Non c'era evidenza di un effetto clinico favorevole dell'associazione nella popolazione studiata. L'uso concomitante di riociguat con gli inibitori della PDE5, compreso tadalafil, è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

### *Inibitori della 5-alfa reduttasi*

In uno studio clinico di confronto tra tadalafil 5 mg somministrato insieme a finasteride 5 mg e placebo più finasteride 5 mg nel trattamento dei sintomi dell'iperplasia prostatica benigna, non sono state identificate nuove reazioni avverse. Tuttavia, poiché non è stato effettuato uno studio formale di interazione tra farmaci

che valutasse gli effetti di tadalafil e gli inibitori della 5-alfa reduttasi (5-ARIs) tadalafil deve essere usata con cautela quando tadalafil è somministrato insieme a inibitori della 5-alfa reduttasi.

#### *Substrati del CYP1A2 (per es. teofillina)*

In uno studio clinico farmacologico, quando 10 mg di tadalafil sono stati somministrati insieme alla teofillina (un inibitore non selettivo delle fosfodiesterasi), non si è verificata nessuna interazione farmacocinetica. L'unico effetto farmacodinamico è stato un piccolo aumento (3,5 bpm) della frequenza cardiaca. Sebbene questo effetto sia minore e non sia di alcuna rilevanza clinica in questo studio, dovrebbe essere considerato quando questi medicinali sono somministrati contemporaneamente.

#### *Etinilestradiolo e terbutalina*

E' stato dimostrato che il tadalafil determina un aumento della biodisponibilità orale dell'etinilestradiolo; un aumento simile può essere atteso con la somministrazione orale di terbutalina, sebbene la conseguenza clinica di ciò sia incerta.

#### *Alcool*

Le concentrazioni di alcool (massima concentrazione ematica media di 0,08 %) non sono state alterate dalla somministrazione contemporanea di tadalafil (10 mg o 20 mg). Inoltre, non è stata osservata nessuna variazione delle concentrazioni del tadalafil 3 ore dopo la somministrazione con alcool. L'alcool è stato somministrato in modo da rendere massima la percentuale di assorbimento dell'alcool (a digiuno durante la notte e senza assunzione di cibo fino a due ore dopo la somministrazione di alcool). Il tadalafil (20 mg) non ha aumentato la diminuzione media della pressione sanguigna indotta dall'alcool (0,7 g/kg o circa 180 ml di alcool [vodka] al 40 % in un uomo di 80 kg), ma in alcuni soggetti sono state osservate capogiri posturali ed ipotensione ortostatica. Quando il tadalafil è stato somministrato con dosi inferiori di alcool (0,6 g/kg), non è stata osservata ipotensione e i capogiri si sono verificati con una frequenza simile a quella osservata somministrando alcool da solo. L'effetto dell'alcool sulla funzione cognitiva non è stato aumentato dal tadalafil (10 mg).

#### *Medicinali metabolizzati dal citocromo P450*

Non si ritiene che tadalafil determini un'inibizione clinicamente significativa o un'induzione della clearance dei medicinali metabolizzati dagli isoenzimi CYP450. Gli studi hanno confermato che tadalafil non inibisce né induce gli isoenzimi CYP450, inclusi i CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 e CYP2C19.

#### *Substrati del CYP2C9 (per es. R-warfarin)*

Tadalafil (10 mg e 20 mg) non ha avuto un effetto clinicamente significativo sull'esposizione (AUC) al S-warfarin o R-warfarin (substrato del CYP2C9), né ha avuto effetto sulle variazioni del tempo di protrombina indotte dal warfarin.

#### *Acido acetilsalicilico*

Tadalafil (10 mg e 20 mg) non ha potenziato l'aumento del tempo di sanguinamento dovuto all'acido acetilsalicilico.

#### *Medicinali antidiabetici*

Non sono stati eseguiti studi di interazione specifica con medicinali antidiabetici.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Tadalafil Krka 10 mg non è indicato per l'uso nelle donne.

### Gravidanza

Idati disponibili riguardanti l'uso di tadalafil in donne in gravidanza sono limitati. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di tadalafil durante la gravidanza.

### Allattamento



I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili sugli animali hanno mostrato l'escrezione di tadalafil nel latte. Non può essere escluso un rischio per il lattante. Tadalafil non deve essere usato durante l'allattamento.

#### Fertilità

Sono stati osservati nei cani, effetti che potrebbero indicare compromissione della fertilità. Due successivi studi clinici suggeriscono che questo effetto è improbabile negli esseri umani, anche se è stata osservata una diminuzione della concentrazione di spermatozoi in alcuni uomini (vedere paragrafi 5.1 e 5.3).

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Tadalafil altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Anche se la frequenza di episodi di capogiri nel corso degli studi clinici sia risultata simile per il placebo ed il tadalafil, i pazienti devono essere consapevoli di come reagiscono al tadalafil, prima di guidare o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Sommario del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente riportate nei pazienti che assumono tadalafil per il trattamento della disfunzione erettile o per l'iperplasia prostatica benigna sono stati cefalea, dispepsia, dolore alla schiena e mialgia, in cui l'incidenza aumenta con l'aumentare della dose di tadalafil. Le reazioni avverse riportate sono state transitorie e generalmente lievi o moderate. I maggiori casi di cefalea riportati con tadalafil con dosaggio giornaliero si sono verificati entro i primi 10-30 giorni dall'inizio del trattamento

##### Tabella riepilogativa delle reazioni avverse

La tabella sottostante elenca le reazioni avverse osservate in segnalazioni spontanee e in studi clinici controllati con placebo (comprendenti un totale di 8022 pazienti trattati con tadalafil e 4422 pazienti trattati con placebo) per il trattamento su richiesta e una volta al giorno della disfunzione erettile e per il trattamento una volta al giorno dell'iperplasia prostatica benigna.

Convenzione sulla frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ) e molto raro ( $< 1/10,000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Molto comune	Comune	Non comune	Raro
<i>Disturbi del Sistema immunitario</i>			
		Reazioni di ipersensibilità	Angioedema <sup>2</sup>
<i>Patologie del sistema nervoso</i>			
	Cefalea	Capogiri	Ictus <sup>1</sup> (inclusi gli eventi emorragici), sincope, attacchi ischemici transitori <sup>1</sup> , Emicrania <sup>2</sup> , Convulsioni <sup>2</sup> , Amnesia transitoria
<i>Patologie dell'occhio</i>			
		Visione offuscata, Sensazioni descritte come dolore oculare	Alterazione del campo visivo, Gonfiore delle palpebre, Iperemia congiuntivale, Neuropatia ottica ischemica anteriore non arteritica (NAION) <sup>2</sup> , Occlusione vascolare della retina <sup>2</sup>
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>			
		Tinnito	Improvvisa perdita dell'udito
<i>Patologie cardiache<sup>1</sup></i>			
		Tachicardia, Palpitazioni	Infarto del miocardio, Angina pectoris instabile <sup>2</sup> , Aritmia ventricolare <sup>2</sup>

<i>Patologie vascolari</i>			
	Vampate	Ipotensione <sup>3</sup> , Ipertensione	
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>			
	Congestione nasale	Dispnea, Epistassi	
<i>Patologie gastrointestinali</i>			
	Dispepsia	Dolore addominale, Reflusso gastro- esofageo, Nausea, Vomito	
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>			
		Rash	Iperidrosi (sudorazione), Orticaria, Sindrome di Stevens-Johnson <sup>2</sup> , Dermatite esfoliativa <sup>2</sup>
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>			
	Mal di schiena, Mialgia, Dolore alle estremità		
<i>Patologie renali e urinarie</i>			
		Ematuria	
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>			
		Erezione prolungata	Emorragia del pene, Ematospermia, Priapismo
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>			
		Dolore toracico <sup>1</sup> , Stanchezza, Edema periferico	Edema facciale <sup>2</sup> , Morte cardiaca improvvisa <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> La maggior parte dei pazienti presentava fattori di rischio cardiovascolare pre-esistenti (vedere paragrafo 4.4).

<sup>2</sup> La sorveglianza post marketing ha riportato reazioni avverse non osservate negli studi clinici controllati-placebo.

<sup>3</sup> Più comunemente riportati quando tadalafil è somministrato a pazienti che stanno già assumendo farmaci antipertensivi.

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Un'incidenza leggermente più alta di anomalie dell'ECG, in primo luogo bradicardia sinusale, è stata riportata nei pazienti trattati con tadalafil una volta al giorno rispetto ai pazienti trattati con placebo. La maggior parte di queste anomalie dell'ECG non sono state associate a reazioni avverse.

#### Altre popolazioni speciali

I dati nei pazienti di età superiore ai 65 anni che hanno ricevuto tadalafil negli studi clinici, sia per il trattamento della disfunzione erettile o per il trattamento della iperplasia prostatica benigna, sono limitati. Negli studi clinici con tadalafil su richiesta per il trattamento della disfunzione erettile, la diarrea è stata riportata più frequentemente nei pazienti con più di 65 anni di età. Negli studi clinici con tadalafil 5 mg assunto una volta al giorno per il trattamento della iperplasia prostatica benigna, capogiri e diarrea sono stati riportati più frequentemente nei pazienti con più di 75 anni di età.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### 4.9 Sovradosaggio

Sono state somministrate singole dosi fino a 500 mg a pazienti sani, e dosi multiple giornaliere fino a 100 mg a pazienti. Le reazioni avverse sono risultate simili a quelle osservate a dosi più basse.

In caso di sovradosaggio, devono essere adottate le necessarie misure standard di supporto. L'emodialisi contribuisce in modo trascurabile all'eliminazione del tadalafil.

### 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: urologici, farmaci usati nella disfunzione erettile, codice ATC: G04B E08.

##### Meccanismo di azione

Il tadalafil è un inibitore selettivo e reversibile della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5) guanosin monofosfato ciclico (cGMP)-specifico.

Quando la stimolazione sessuale determina il rilascio locale di ossido nitrico, l'inibizione della PDE5 da parte del tadalafil provoca un aumento dei livelli di cGMP nel corpo cavernoso. Questo determina il rilassamento della muscolatura liscia e l'afflusso di sangue nel tessuto del pene, producendo così un'erezione. Il tadalafil non ha effetto nel trattamento della disfunzione erettile in assenza di stimolazione sessuale.

##### Effetti farmacodinamici

Studi *in vitro* hanno dimostrato che il tadalafil è un inibitore selettivo della PDE5. La PDE5 è un enzima presente nella muscolatura liscia del corpo cavernoso, nella muscolatura liscia viscerale e vascolare, nella muscolatura scheletrica, nelle piastrine, nei reni, nei polmoni e nel cervello.

L'effetto del tadalafil è più potente sulla PDE5 che sulle altre fosfodiesterasi. Il tadalafil è 10.000 volte più potente per la PDE5 che per la PDE1, PDE2 e PDE4, enzimi che sono presenti nel cuore, nel cervello, nei vasi sanguigni, nel fegato e in altri organi. Il tadalafil è 10.000 volte più potente per la PDE5 che per la PDE3, un enzima presente nel cuore e nei vasi sanguigni. Questa selettività per la PDE5 rispetto alla PDE3 è importante perché la PDE3 è un enzima coinvolto nella contrattilità cardiaca. Inoltre, il tadalafil è circa 700 volte più potente per la PDE5 che per la PDE6, un enzima presente nella retina e responsabile della fototrasduzione. Il tadalafil, inoltre, è inoltre 10.000 volte più potente per la PDE5 che per la PDE7 attraverso la PDE10.

##### Efficacia e sicurezza clinica

Sono stati condotti tre studi clinici su 1054 pazienti in un ambiente casalingo per definire il periodo di risposta a tadalafil. Tadalafil ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della funzione erettile e la capacità di avere un rapporto sessuale con successo fino a 36 ore dopo la somministrazione, così come la capacità dei pazienti di raggiungere e mantenere l'erezione per un rapporto sessuale soddisfacente rispetto a placebo già 16 minuti dopo la somministrazione.

Tadalafil somministrato a soggetti sani, rispetto al placebo non ha causato differenze significative della pressione sanguigna sistolica e diastolica in posizione supina (massima riduzione media rispettivamente di 1,6/0,8 mm Hg), della pressione sanguigna sistolica e diastolica in posizione eretta (massima riduzione media rispettivamente di 0,2/4,6 mm Hg) e nessuna variazione significativa della frequenza cardiaca.

In uno studio per valutare gli effetti del tadalafil sulla funzione visiva con l'ausilio del test di Farnsworth-Munsell 100 hue, non sono state rilevate alterazioni della percezione cromatica (blu/verde). Questo dato è in linea con la bassa affinità del tadalafil per la PDE6 rispetto alla PDE5.

Nel corso di tutti gli studi clinici le segnalazioni di alterazioni della visione cromatica sono state rare (< 0,1 %).

Sono stati eseguiti tre studi clinici su uomini per valutare il potenziale effetto sulla spermatogenesi di tadalafil, somministrato a dosi di 10 mg al giorno (uno studio a 6 mesi) e 20 mg al giorno (uno studio a 6

mesi e uno studio a 9 mesi). In due di questi studi sono state osservate, in relazione al trattamento con tadalafil, riduzioni della conta e della concentrazione spermatica di improbabile rilevanza clinica. Questi effetti non sono stati associati a variazioni di altri parametri come la motilità, la morfologia spermatica e l'ormone FSH.

Tadalafil a dosi da 2 a 100 mg è stato valutato in 16 studi clinici che hanno coinvolto 3250 pazienti, inclusi quelli con disfunzione erettile di diversa gravità (lieve, moderata, grave), eziologia, età (range 21-86 anni), ed etnie. La maggior parte dei pazienti ha riportato la disfunzione erettile di almeno 1 anno di durata. Negli studi di efficacia primaria sulla popolazione generale, l'81% dei pazienti ha riportato che il tadalafil ha migliorato le erezioni rispetto al 35% con il placebo. Inoltre, i pazienti con disfunzione erettile in tutte le categorie di gravità hanno riportato un miglioramento delle erezioni tenendo tadalafil (86%, 83% e 72% per lieve, moderata e grave, rispettivamente, rispetto al 45%, 42%, e il 19% con il placebo). Negli studi di efficacia primaria, il 75% dei tentativi di rapporto sessuale avuto successo nei pazienti trattati tadalafil rispetto al 32% con il placebo.

In uno studio di 12 settimane condotto su 186 pazienti (142 trattati con tadalafil, 44 con placebo) con disfunzione erettile secondaria ad una lesione del midollo spinale, il tadalafil ha migliorato in maniera significativa la funzione erettile portando ad una percentuale di rapporti sessuali ad esito positivo per soggetto, in media, del 48% nei pazienti trattati con tadalafil 10 o 20 mg (dosaggio flessibile, al bisogno) rispetto al 17% osservato nei pazienti trattati con placebo.

### Popolazione pediatrica

E' stato condotto un singolo studio in pazienti pediatrici con Distrofia Muscolare Duchenne (DMD) in cui non è stata rilevata alcuna prova di efficacia. Lo studio randomizzato, a doppio cieco, controllato con placebo e parallelo a 3 bracci del tadalafil è stato condotto in 331 ragazzi di età compresa tra 7 e 14 anni con DMD trattati con terapia concomitante con corticosteroidi. Lo studio ha incluso un periodo di doppio cieco di 48 settimane in cui i pazienti sono stati randomizzati a tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg, o placebo al giorno. Il tadalafil non ha mostrato efficacia nel rallentare la diminuzione della deambulazione misurata con l'endpoint primario di 6 minuti (6MWD): il cambiamento medio di LS a 6MWD a 48 settimane era -51,0 metri (m) nel gruppo placebo, rispetto a -64,7 m nel gruppo tadalafil 0,3 mg / kg ( $p = 0,307$ ) e -59,1 m nel gruppo trattato con tadalafil 0,6 mg / kg ( $p = 0,538$ ). Inoltre, non è risultata alcuna prova di efficacia da alcuna analisi secondaria eseguita in questo studio. I risultati complessivi di sicurezza di questo studio sono stati generalmente coerenti con il profilo di sicurezza noto di tadalafil e con effetti indesiderati (AEs) attesi in una popolazione pediatrica DMD che ha ricevuto i corticosteroidi.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con il medicinale di riferimento contenente tadalafil in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della disfunzione erettile. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Il tadalafil è prontamente assorbito dopo somministrazione orale e la massima concentrazione plasmatica media osservata ( $C_{max}$ ) è ottenuta ad un tempo medio di 2 ore dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta del tadalafil, dopo somministrazione orale, non è stata determinata.

La velocità e la durata dell'assorbimento del tadalafil non sono influenzate dal cibo, pertanto può essere assunto indipendentemente dai pasti. Il momento della somministrazione (la mattina rispetto alla sera) non ha un effetto clinicamente rilevante sulla velocità e sulla durata dell'assorbimento.

### Distribuzione

Il volume medio di distribuzione è approssimativamente di 63 l, indicando che il tadalafil si distribuisce nei tessuti. Alle concentrazioni terapeutiche, il 94 % del tadalafil si lega alle proteine plasmatiche. Il legame con le proteine non è modificato da una compromessa funzionalità renale.

Meno dello 0,0005 % della dose somministrata è apparsa nello sperma dei soggetti sani.

### Biotrasformazione

Il tadalafil è metabolizzato principalmente da parte del citocromo P450 (CYP) isoenzima 3A4. Il principale metabolita circolante è il metilcatecolglucuronide. Questo metabolita è almeno 13.000 volte meno potente del tadalafil per la PDE5. Di conseguenza, non è atteso che sia clinicamente attivo alle concentrazioni osservate del metabolita.

### Eliminazione

La clearance media del tadalafil, dopo somministrazione orale, è 2,5 l/ora e l'emivita media è 17,5 ore nei soggetti sani.

Il tadalafil è eliminato prevalentemente come metabolita inattivo, principalmente nelle feci (circa il 61 % della dose) ed in misura minore nelle urine (circa il 36 % della dose).

### Linearità/non linearità

I profili farmacocinetici del tadalafil nei soggetti sani sono lineari rispetto al tempo e alla dose. A dosi superiori a 2,5-20 mg, l'esposizione (AUC) al tadalafil aumenta in proporzione alla dose. Le concentrazioni plasmatiche all'equilibrio sono raggiunte entro 5 giorni dalla somministrazione giornaliera.

I profili farmacocinetici determinati con uno studio di popolazione in pazienti con disfunzione erettile sono simili a quelli rilevati nei soggetti senza disfunzione erettile.

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

Soggetti sani anziani (65 anni o più), dopo somministrazione orale, hanno avuto una clearance del tadalafil inferiore, determinando un'esposizione (AUC) più alta del 25% rispetto a quella osservata nei soggetti sani di età compresa tra i 19 e 45 anni. Questo effetto dovuto all'età non è clinicamente significativo e non richiede un aggiustamento del dosaggio.

#### *Insufficienza renale*

In studi di farmacologia clinica, utilizzando una singola dose di tadalafil (da 5 a 20 mg), l'esposizione (AUC) al tadalafil è approssimativamente raddoppiata nei soggetti con danno renale lieve (clearance della creatinina da 51 a 80 ml/min) o moderato (clearance della creatinina da 31 a 50 ml/min) e nei soggetti con malattia renale in fase terminale sottoposti a dialisi. Nei pazienti in emodialisi la  $C_{max}$  è stata del 41 % più alta di quella osservata nei pazienti sani. L'emodialisi contribuisce in modo trascurabile all'eliminazione del tadalafil.

#### *Insufficienza epatica*

L'esposizione (AUC) al tadalafil nei soggetti con insufficienza epatica lieve e moderata (Classi A e B secondo la classificazione di Child-Pugh) è confrontabile all'esposizione nei soggetti sani quando viene somministrata una dose di 10 mg. Esistono dati clinici limitati sulla sicurezza di tadalafil in pazienti con insufficienza epatica grave (classe C secondo la classificazione di Child-Pugh). Se tadalafil è prescritto, deve essere eseguita un'attenta valutazione caso per caso del rapporto beneficio-rischio da parte del medico che lo prescrive. Non ci sono dati disponibili sulla somministrazione di dosi maggiori di 10 mg di tadalafil a pazienti con compromissione epatica.

#### *Pazienti diabetici*

L'esposizione (AUC) a tadalafil nei pazienti diabetici è stata inferiore di circa il 19% del valore dell'AUC nei soggetti sani. Questa differenza dell'esposizione non richiede un aggiustamento del dosaggio.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale carcinogeno, e tossicità riproduttiva. Non c'è stata evidenza di teratogenicità, embriotossicità o fetotossicità nei ratti o topi che hanno ricevuto fino a 1000 mg/kg/giorno di tadalafil. In uno studio prenatale e di sviluppo postnatale sui ratti, non è stato osservato nessun effetto con il dosaggio 30mg/kg/giorno. Nel ratto femmina gravida, l'AUC calcolata per principio attivo libero a questo dosaggio è di circa 18 volte l'AUC umana calcolata nell'uomo alla dose di 20 mg.

Non c'è stata compromissione della fertilità nei ratti maschi e femmine. In cani trattati con tadalafil somministrato giornalmente da 6 a 12 mesi a dosi di 25 mg/kg/giorno (con conseguente esposizione almeno 3 volte maggiore [gamma 3,7-18,6] di quella osservata negli esseri umani trattati con una singola dose di 20 mg) e, soprattutto, c'è stata regressione dell'epitelio del tubulo seminifero che ha determinato una diminuzione della spermatogenesi in alcuni cani. Vedere anche paragrafo 5.1.

Agenzia Italiana del Farmaco

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Nucleo della compressa:  
Ipromellosa ftalato  
Mannitolo  
Croscarmellosa di sodio  
Sodio laurilsulfato  
Magnesio stearato (E470b)

Rivestimento:  
Lattosio monoidrato  
Ipromellosa  
Talco (E553b)  
Titanio diossido (E171)  
Ferro ossido giallo (E172)  
Triacetina (E1518)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Confezioni (Blister OPA/Al/PVC//foglio Al): 2, 4, 8, 12, 14, 28, 56 e 84 compresse rivestite con film, in una scatola.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 044978171 - "10 mg compresse rivestite con film" 2 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044978183 - "10 mg compresse rivestite con film" 4 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044978195 - "10 mg compresse rivestite con film" 8 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044978207 - "10 mg compresse rivestite con film" 12 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

AIC n. 044978219 - "10 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044978221 - "10 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044978233 - "10 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044978245 - "10 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 01/10/2017

Data dell'ultimo rinnovo: 21/02/2022

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web di AIFA [www.aifa.gov.it](http://www.aifa.gov.it).

Agenzia Italiana del Farmaco



## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Tadalafil Krka 20 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di tadalafil.

Eccipiente con effetto noto:

Ogni compressa rivestita con film contiene 3,0 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

20 mg compresse rivestite con film: compresse rivestite con film di colore giallo-marrone, ovali, biconvesse, incise su un lato e con 20 sull'altro lato. La compressa può essere divisa in dosi uguali. Dimensioni della compressa: approssimativamente 14 mm di lunghezza e 9,5 mm di larghezza.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della disfunzione erettile nei maschi adulti.

Affinché tadalafil sia efficace è necessaria una stimolazione sessuale.

Tadalafil Krka non è indicato per l'uso nelle donne.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

##### *Uomini adulti*

In generale, la dose raccomandata è 10 mg assunta prima della prevista attività sessuale con o senza cibo.

Nei pazienti in cui la dose di tadalafil 10 mg non produce un effetto adeguato, potrebbe essere provato il dosaggio da 20 mg.

Deve essere assunto almeno 30 minuti prima dell'attività sessuale.

La frequenza massima di dosaggio è una volta al giorno.

Tadalafil 10 e 20 mg è indicato per l'uso prima della prevista attività sessuale e non è raccomandato per un uso continuo giornaliero.

Nei pazienti che prevedono un frequente uso di Tadalafil Krka (per es. almeno due volte a settimana), la somministrazione una volta al giorno delle dosi più basse di Tadalafil Krka potrebbe essere considerato adeguato, in base alla scelta del paziente e il giudizio del medico.

In questi pazienti la dose raccomandata è di 5 mg presa una volta al giorno approssimativamente alla stessa ora del giorno. La dose può essere diminuita a 2,5 mg una volta al giorno sulla base della tollerabilità individuale.

L'adeguatezza di un uso continuato dello schema di somministrazione giornaliero deve essere rivalutata

periodicamente.

### Popolazioni speciali

#### *Uomini anziani*

Non è richiesto un adeguamento della dose nei pazienti anziani.

#### *Uomini adulti con danno renale*

L'adeguamento della dose non è richiesto nei pazienti con danno renale da lieve a moderato. Per i pazienti con grave danno renale la dose massima raccomandata è di 10 mg. La dose giornaliera di tadalafil non è raccomandata nei pazienti con grave danno renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### *Uomini con compromissione epatica*

La dose raccomandata di tadalafil è 10 mg presa prima della prevista attività sessuale e con o senza cibo. Ci sono dati clinici limitati sulla sicurezza di tadalafil nei pazienti con grave compromissione epatica (Child-Pugh di Classe C); se prescritto, deve essere eseguita da parte del medico un'attenta valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio. Non ci sono dati disponibili circa la somministrazione di dosi superiori a 10 mg di tadalafil in pazienti con compromissione epatica. Il dosaggio giornaliero non è stato valutato nei pazienti con compromissione epatica; pertanto, se prescritto, deve essere eseguita da parte del medico un'attenta valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### *Uomini con il diabete*

Non è richiesto l'adeguamento del dosaggio nei pazienti diabetici.

#### *Popolazione pediatrica*

Non esiste alcuna indicazione per uso specifico di Tadalafil Krka nella popolazione pediatrica in relazione al trattamento della disfunzione erettile.

### Metodo di somministrazione

Tadalafil Krka è disponibile in compresse rivestite con film da 2,5, 5, 10, e 20 mg per uso orale.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Negli studi clinici, è stato dimostrato che il tadalafil aumenta gli effetti ipotensivi dei nitrati. Si ritiene che ciò possa derivare dagli effetti combinati dei nitrati e del tadalafil sulla via ossido nitrico/cGMP. Pertanto la somministrazione di Tadalafil Krka in pazienti che stanno assumendo una qualunque forma di nitrato organico è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

Tadalafil non deve essere usato negli uomini con malattia cardiaca per i quali l'attività sessuale è sconsigliata.

I medici devono prendere in considerazione il potenziale rischio cardiaco dell'attività sessuale in pazienti con una malattia cardiovascolare preesistente.

I seguenti gruppi di pazienti con malattia cardiovascolare non sono stati inclusi negli studi clinici e, pertanto, l'uso di tadalafil è controindicato nei:

- pazienti con infarto del miocardio negli ultimi 90 giorni,
- pazienti con angina instabile o angina verificatasi durante il rapporto sessuale,
- pazienti con insufficienza cardiaca di Classe 2 o superiore secondo la classificazione New York Heart Association negli ultimi 6 mesi,
- pazienti con aritmia non controllata, ipotensione (< 90/50 mm Hg), o ipertensione non controllata,
- pazienti che hanno avuto ictus negli ultimi 6 mesi.

Tadalafil è controindicato nei pazienti che hanno perso la vista ad un occhio a causa di una neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION), indipendentemente dal fatto che questo evento sia stato o meno correlato al precedente impiego di un inibitore della PDE5 (vedere paragrafo 4.4).

La co-somministrazione di inibitori della PDE5, compreso il tadalafil, con stimolatori guanilato ciclasi, come riociguat, è controindicato in quanto può potenzialmente causare ipotensione sintomatica (vedere paragrafo 4.5).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### Prima del trattamento con Tadalafil Krka

Prima di prendere in considerazione il trattamento farmacologico dovrebbe essere valutata l'anamnesi del paziente ed effettuato l'esame fisico per diagnosticare la disfunzione erettile e determinare le cause che possono essere alla base della patologia.

Prima di iniziare qualsiasi trattamento per la disfunzione erettile, i medici dovranno valutare le condizioni cardiovascolari dei pazienti, poiché non esiste un grado di rischio cardiaco associato all'attività sessuale. Il tadalafil ha proprietà vasodilatatrici, che determinano riduzioni lievi e transitorie della pressione sanguigna (vedere paragrafo 5.1) e pertanto potenzia l'effetto ipotensivo dei nitrati (vedere paragrafo 4.3).

La valutazione della disfunzione erettile deve includere un'identificazione delle potenziali cause che stanno alla base della patologia e l'individuazione di un trattamento adeguato a seguito di una valutazione medica appropriata. Non è noto se tadalafil sia efficace nei pazienti che sono stati sottoposti a chirurgia pelvica o prostatectomia radicale senza conservazione di fasci vascolo-nervosi (non nerve-sparing).

##### Cardiovascolare

Sono stati riportati sia nel post-marketing che negli studi clinici gravi eventi cardiovascolari, inclusi infarto del miocardio, morte cardiaca improvvisa, angina pectoris instabile, aritmia ventricolare, ictus, attacchi ischemici transitori, dolore toracico, palpitazioni e tachicardia. La maggior parte dei pazienti in cui sono stati riportati questi eventi presentava fattori di rischio cardiovascolare preesistenti. Tuttavia, non è possibile determinare definitivamente se questi eventi siano direttamente correlati a questi fattori di rischio, al sildenafil, all'attività sessuale, o ad una combinazione di questi o di altri fattori.

Nei pazienti che stanno assumendo bloccanti alfa-1, la somministrazione concomitante di tadalafil può causare ipotensione sintomatica in alcuni pazienti (vedere paragrafo 4.5). La combinazione di tadalafil e doxazosin non è raccomandata.

##### Vista

Sono stati segnalati disturbi della vista e casi di NAION in relazione all'assunzione di tadalafil e altri inibitori della PDE5. Le analisi dei dati osservazionali suggeriscono un aumento del rischio di NAION acuta in uomini con disfunzione erettile dopo l'esposizione a tadalafil o altri inibitori PDE5. Poiché questo può essere rilevante per tutti i pazienti esposti a tadalafil, il paziente deve essere avvertito che in caso di improvvisi problemi alla vista, deve interrompere l'assunzione di Tadalafil Krka e consultare immediatamente un medico (vedere paragrafo 4.3).

##### Diminuzione o perdita improvvisa dell'udito

Sono stati riportati casi di improvvisa perdita dell'udito dopo l'uso di tadalafil. Sebbene in alcuni casi siano presenti altri fattori di rischio (come età, diabete, ipertensione e precedente storia di perdita dell'udito), i pazienti devono essere avvisati di interrompere la somministrazione di tadalafil e richiedere immediata assistenza medica in caso di improvviso calo o perdita dell'udito.

##### Compromissione epatica

Ci sono dati clinici limitati sulla sicurezza di somministrazione di una singola dose di tadalafil in pazienti con insufficienza epatica grave (Child-Pugh di classe C). Se tadalafil è prescritto, deve essere eseguita un'attenta valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio da parte del medico.

##### Priapismo e deformazioni anatomiche del pene

I pazienti che manifestano un'erezione per 4 ore o più devono essere informati di cercare assistenza medica immediata. Se il priapismo non viene trattato immediatamente, si possono verificare danni ai tessuti del pene

e perdita permanente di potenza.

Tadalafil deve essere usato con cautela nei pazienti con deformazioni anatomiche del pene (come angolazione, fibrosi cavernosa o malattia di Peyronie), o nei pazienti che presentano patologie che possano predisporre al priapismo (come l'anemia falciforme, mieloma multiplo o leucemia) .

#### Uso con inibitori del CYP3A4

Deve essere usata cautela nel prescrivere tadalafil a pazienti che utilizzano potenti inibitori del CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazolo, itraconazolo, eritromicina) in quanto è stato osservato un aumento dell'esposizione al tadalafil (AUC) quando i medicinali sono somministrati in combinazione. (vedere paragrafo 4.5).

#### Tadalafil e altri trattamenti per la disfunzione erettile

Non sono state studiate la sicurezza e l'efficacia di combinazioni di tadalafil e di altri inibitori della PDE5 o di altri trattamenti per la disfunzione erettile. I pazienti devono essere informati di non assumere Tadalafil Krka in combinazione con tali medicinali.

#### Lattosio

Tadalafil Krka contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

#### Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Sono stati condotti studi di interazione con 10 mg e/o 20 mg di tadalafil, come di seguito indicato. Per quanto riguarda gli studi di interazione in cui è stato utilizzato solo il dosaggio da 10 mg di tadalafil, le interazioni clinicamente significative a dosi più elevate non possono essere completamente escluse.

#### Effetti delle altre sostanze su tadalafil

##### *Inibitori del citocromo P450*

Tadalafil viene metabolizzato principalmente dal CYP3A4. Un inibitore selettivo del CYP3A4, il ketoconazolo (200 mg al giorno), ha aumentato l'esposizione di tadalafil (10 mg) (AUC) di 2 volte e la  $C_{max}$  del 15%, rispetto ai valori di AUC e la  $C_{max}$  del tadalafil da solo. Il ketoconazolo (400 mg al giorno) ha aumentato l'esposizione di tadalafil (20 mg) (AUC) di 4 volte e la  $C_{max}$  del 22%.

Ritonavir, un inibitore della proteasi (200 mg due volte al giorno), che è un inibitore del CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6, ha aumentato l'esposizione del tadalafil (20 mg) (AUC) di 2 volte, senza variazione della  $C_{max}$ .

Anche se non sono state studiate interazioni specifiche, altri inibitori della proteasi, come il saquinavir, e altri inibitori del CYP3A4, come eritromicina, claritromicina, itraconazolo e il succo di pompelmo devono essere co-somministrati con cautela in quanto ci si dovrebbe aspettare un incremento delle concentrazioni plasmatiche del tadalafil (vedere paragrafo 4.4). Di conseguenza, l'incidenza delle reazioni avverse elencate nel paragrafo 4.8 potrebbero aumentare.

##### *Transportatori*

Non è noto il ruolo dei trasportatori (per es. P-glicoproteina) nella cessione del tadalafil.

Pertanto vi è il potenziale di interazioni farmacologiche mediate dall'inibizione di trasportatori.

##### *Induttori del citocromo P450*

Un induttore del CYP3A4, la rifampicina, ha ridotto l'AUC del tadalafil dell'88% rispetto ai valori di AUC del tadalafil da solo (10 mg). Questa esposizione ridotta può essere anticipata per diminuire l'efficacia di tadalafil; l'entità della riduzione dell'efficacia è sconosciuta.

Altri induttori del CYP3A4, come il fenobarbital, fenitoina e carbamazepina, possono anche ridurre le

concentrazioni plasmatiche del tadalafil.

### Effetti di tadalafil su altri medicinali

#### *Nitrati*

Negli studi clinici è stato osservato che il tadalafil (5, 10 e 20 mg) aumenta gli effetti ipotensivi dei nitrati. Pertanto, la somministrazione di tadalafil a pazienti che stanno assumendo qualsiasi forma di nitrato organico è controindicata (vedere paragrafo 4.3). In base ai risultati di uno studio clinico in cui 150 soggetti hanno ricevuto una dose giornaliera di 20 mg di tadalafil per 7 giorni e 0,4 mg di nitroglicerina sublinguale in tempi diversi, questa interazione è durata per più di 24 ore e non è stata più rilevata quando erano trascorse 48 ore dopo l'ultima dose di tadalafil. Perciò, in un paziente cui è stato prescritto un qualsiasi dosaggio di tadalafil (2,5 mg-20 mg), e nel quale la somministrazione di nitrato è considerata necessaria da un punto vista medico per una situazione di pericolo di vita, devono trascorrere almeno 48 ore dopo l'ultima dose di tadalafil prima di prendere in considerazione la somministrazione di nitrato. In tali circostanze, i nitrati devono essere somministrati solo sotto stretto controllo medico con un appropriato monitoraggio della situazione emodinamica.

#### *Antipertensivi (inclusi i calcio-antagonisti)*

La somministrazione contemporanea di doxazosin (4 e 8 mg al giorno) e tadalafil (5 mg come dose giornaliera e 20 mg come singola dose) aumenta l'effetto ipotensivo degli alfa-bloccanti in maniera significativa. Questo effetto dura almeno dodici ore e può essere associato a sintomi che includono sincope. Pertanto questa combinazione non è raccomandata (vedere il paragrafo 4.4).

Negli studi d'interazione con alfuzosin e tamsulosin, condotti su un numero limitato di volontari sani non sono stati riportati questi effetti. Comunque deve essere usata cautela quando tadalafil viene usato in pazienti trattati con qualsiasi alfa-bloccante e in particolare nei pazienti anziani. I trattamenti devono essere iniziati al minimo dosaggio e aggiustati progressivamente.

In studi clinico-farmacologici è stato valutato il potenziale del tadalafil di aumentare gli effetti ipotensivi dei medicinali antipertensivi. Sono state studiate le maggiori classi di medicinali antipertensivi, inclusi i calcio-antagonisti (amlodipina), gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) (enalapril), i bloccanti dei recettori beta-adrenergici (metoprololo), i diuretici tiazidici (bendrofluametiazide) e gli antagonisti dell'angiotensina II (varie tipologie e a vari dosaggi, da soli o in combinazione con tiazidici, calcio-antagonisti, beta-bloccanti e/o alfa-bloccanti). Il tadalafil (10 mg, eccetto che per gli studi con gli antagonisti dell'angiotensina II e l'amlodipina in cui è stata impiegata una dose di 20 mg) non ha avuto un'interazione clinicamente significativa con nessuna di queste classi. In un altro studio clinico-farmacologico, il tadalafil (20 mg) è stato studiato in associazione con fino a 4 classi di antipertensivi. Nei soggetti che assumevano più antipertensivi, le variazioni della pressione sanguigna controllata ambulatorialmente apparivano correlabili al grado di controllo della pressione sanguigna. A tale proposito, in questo studio, nei soggetti con pressione sanguigna ben controllata, la riduzione della pressione sanguigna era minima e simile a quella osservata nei soggetti sani. In questo studio, nei soggetti con pressione sanguigna non controllata, la riduzione era più grande, sebbene nella maggior parte dei soggetti questa riduzione non fosse associata ad una sintomatologia ipotensiva. In pazienti che hanno ricevuto contemporaneamente medicinali antipertensivi, 20 mg di tadalafil possono indurre una riduzione della pressione sanguigna, che (ad eccezione degli alfa-bloccanti, vedi sopra) è generalmente minore e probabilmente clinicamente non rilevante. La valutazione dei dati degli studi clinici di fase 3 non ha mostrato nessuna differenza degli eventi avversi in pazienti che hanno assunto il tadalafil con o senza medicinali antipertensivi. Tuttavia, un'adeguata informazione clinica deve essere fornita ai pazienti in trattamento con medicinali antipertensivi riguardo ad una possibile diminuzione della pressione sanguigna.

#### *Riociguat*

Studi preclinici hanno mostrato un effetto sistemico additivo di riduzione della pressione sanguigna quando gli inibitori della PDE5 sono stati associati a riociguat. Studi clinici, hanno mostrato che riociguat aumenta l'effetto ipotensivo dei PDE 5 inibitori. Non c'era evidenza di un effetto clinico favorevole dell'associazione nella popolazione studiata. L'uso concomitante di riociguat con gli inibitori della PDE5, compreso tadalafil, è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

#### *Inibitori della 5-alfa reduttasi*

In uno studio clinico di confronto tra tadalafil 5 mg somministrato insieme a finasteride 5 mg e placebo più finasteride 5 mg nel trattamento dei sintomi dell'iperplasia prostatica benigna, non sono state identificate nuove reazioni avverse. Tuttavia, poiché non è stato effettuato uno studio formale di interazione tra farmaci che valutasse gli effetti di tadalafil e gli inibitori della 5-alfa reduttasi (5-ARIs) deve essere usata cautela quando tadalafil è somministrato insieme a inibitori della 5-alfa reduttasi.

#### *Substrati del CYP1A2 (per es. teofillina)*

In uno studio clinico farmacologico, quando 10 mg di tadalafil sono stati somministrati insieme alla teofillina (un inibitore non selettivo delle fosfodiesterasi), non si è verificata nessuna interazione farmacocinetica. L'unico effetto farmacodinamico è stato un piccolo aumento (3,5 bpm) della frequenza cardiaca. Sebbene questo effetto sia minore e non sia di alcuna rilevanza clinica in questo studio, dovrebbe essere considerato quando questi medicinali sono somministrati contemporaneamente.

#### *Etinilestradiolo e terbutalina*

E' stato dimostrato che il tadalafil determina un aumento della biodisponibilità orale di etinilestradiolo, un simile aumento può essere atteso con la somministrazione orale di terbutalina anche se la conseguenza clinica è incerta.

#### *Alcool*

Le concentrazioni di alcool (massima concentrazione ematica media di 0,08 %) non sono state alterate dalla somministrazione contemporanea di tadalafil (10 mg o 20 mg). Inoltre, non è stata osservata nessuna variazione delle concentrazioni del tadalafil 3 ore dopo la co- somministrazione con alcool. L'alcool è stato somministrato in modo da rendere massima la percentuale di assorbimento dell'alcool (a digiuno durante la notte e senza assunzione di cibo fino a due ore dopo la somministrazione di alcool). Il tadalafil (20 mg) non ha aumentato la diminuzione media della pressione sanguigna indotta dall'alcool (0,7 g/kg o circa 180 ml di alcool [vodka] al 40 % in un uomo di 80 kg), ma in alcuni soggetti sono state osservate capogiri posturali ed ipotensione ortostatica. Quando il tadalafil è stato somministrato con dosi inferiori di alcool (0,6 g/kg), non è stata osservata ipotensione e i capogiri si sono verificati con una frequenza simile a quella osservata somministrando alcool da solo. L'effetto dell'alcool sulla funzione cognitiva non è stato aumentato dal tadalafil (10 mg).

#### *Medicinali metabolizzati dal citocromo P450*

Non si ritiene che tadalafil determini un'inibizione clinicamente significativa o un'induzione della clearance dei medicinali metabolizzati dagli isoenzimi CYP450. Gli studi hanno confermato che tadalafil non inibisce né induce gli isoenzimi CYP450, inclusi i CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 e CYP2C19.

#### *Substrati del CYP2C9 (per es. R-warfarin)*

Tadalafil (10 mg e 20 mg) non ha avuto un effetto clinicamente significativo sull'esposizione (AUC) al S-warfarin o R-warfarin (substrato del CYP2C9), né ha avuto effetto sulle variazioni del tempo di protrombina indotte dal warfarin.

#### *Acido acetilsalicilico*

Tadalafil (10 mg e 20 mg) non ha potenziato l'aumento del tempo di sanguinamento dovuto all'acido acetilsalicilico.

#### *Medicinali antidiabetici*

Non sono stati eseguiti studi di interazione specifica con medicinali antidiabetici.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Tadalafil Krka non è indicato per l'uso nelle donne.

### Gravidanza

I dati disponibili riguardanti l'uso di tadalafil in donne in gravidanza sono limitati. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di tadalafil durante la

gravidanza.

#### Allattamento

I dati farmacodinamici/tossicologici disponibili sugli animali hanno mostrato l'escrezione di tadalafil nel latte. Non può essere escluso un rischio per il lattante. Tadalafil non deve essere usato durante l'allattamento.

#### Fertilità

Sono stati osservati neicani, effetti che potrebbero indicare compromissione della fertilità. Due successivi studi clinici suggeriscono che questo effetto è improbabile negli esseri umani, anche se è stata osservata una diminuzione della concentrazione di spermatozoi in alcuni uomini (vedere paragrafi 5.1 e 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Tadalafil altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e usare macchinari. Anche se la frequenza di episodi di capogiri nel corso degli studi clinici sia stata simile per il placebo e per il tadalafil, i pazienti devono essere consapevoli di come reagiscono al tadalafil, prima di guidare o di usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Sommario del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente riportate nei pazienti che assumono tadalafil per il trattamento della disfunzione erettile o per l'iperplasia prostatica benigna sono stati cefalea, dispepsia, dolore alla schiena e mialgia, in cui l'incidenza aumenta con l'aumentare della dose di tadalafil. Le reazioni avverse riportate sono state transitorie e generalmente lievi o moderate. I maggiori casi di cefalea riportati con tadalafil con dosaggio giornaliero si sono verificati entro i primi 10 -30 giorni dall'inizio del trattamento

#### Tabella riepilogativa delle reazioni avverse

La tabella sottostante elenca le reazioni avverse osservate in segnalazioni spontanee e in studi clinici controllati con placebo (comprendenti un totale di 8022 pazienti trattati con tadalafil e 4422 pazienti trattati con placebo) per il trattamento su richiesta e una volta al giorno della disfunzione erettile e per il trattamento una volta al giorno dell'iperplasia prostatica benigna.

Convenzione sulla frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ) e molto raro ( $< 1/10,000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Molto comune	Comune	Non comune	Raro
<i>Disturbi del Sistema immunitario</i>			
		Reazioni di ipersensibilità	Angioedema <sup>2</sup>
<i>Patologie del sistema nervoso</i>			
	Cefalea	Capogiri	Ictus <sup>1</sup> (inclusi gli eventi emorragici), sincope, attacchi ischemici transitori <sup>1</sup> , Emicrania <sup>2</sup> , Convulsioni <sup>2</sup> , Amnesia transitoria
<i>Patologie dell'occhio</i>			
		Visione offuscata, Sensazioni descritte come dolore oculare	Alterazione del campo visivo, Gonfiore delle palpebre, Iperemia congiuntivale, Neuropatia ischemica ottica anteriore non arteritica (NAION) <sup>2</sup> , Occlusione vascolare della retina <sup>2</sup>
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>			
		Tinnito	Improvvisa perdita dell'udito

<i>Patologie cardiache<sup>1</sup></i>			
		Tachicardia, Palpitazioni	Infarto del miocardio, Angina pectoris instabile <sup>2</sup> , Aritmia ventricolare <sup>2</sup>
<i>Patologie vascolari</i>			
	Vampate	Ipotensione <sup>3</sup> , Ipertensione	
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>			
	Congestione nasale	Dispnea, Epistassi	
<i>Patologie gastrointestinali</i>			
	Dispepsia,	Dolore addominale, Reflusso gastro- esofageo, Nausea, Vomito	
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>			
		Rash	Iperidrosi (sudorazione), Orticaria, Sindrome di Stevens-Johnson <sup>2</sup> , Dermatite esfoliativa <sup>2</sup>
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>			
	Mal di schiena, Mialgia, Dolore alle estremità		
<i>Patologie renali e urinarie</i>			
		Ematuria	
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>			
		Erezione prolungata	Emorragia del pene, Ematospermia, Priapismo
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>			
		Dolore toracico <sup>1</sup> , Stanchezza, Edema periferico	Edema facciale <sup>2</sup> , Morte cardiaca improvvisa <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> La maggior parte dei pazienti presentava fattori di rischio cardiovascolare pre-esistenti (vedere paragrafo 4.4).

<sup>2</sup> La sorveglianza post-marketing ha riportato reazioni avverse non osservate negli studi clinici controllati con placebo.

<sup>3</sup> Più comunemente riportati quando tadalafil è somministrato a pazienti che stanno già assumendo farmaci antipertensivi.

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Un'incidenza leggermente più alta di anomalie dell'ECG, in primo luogo bradicardia sinusale, è stata riportata nei pazienti trattati con tadalafil una volta al giorno rispetto al placebo. La maggior parte di queste anomalie dell'ECG non sono state associate a reazioni avverse.

#### Altre popolazioni speciali

I dati nei pazienti di età superiore ai 65 anni che hanno ricevuto tadalafil negli studi clinici, sia per il trattamento della disfunzione erettile o il trattamento della iperplasia prostatica benigna, sono limitati. Negli studi clinici con tadalafil assunta al bisogno per il trattamento della disfunzione erettile, la diarrea è stata riportata più frequentemente nei pazienti con più di 65 anni di età. Negli studi clinici con tadalafil 5 mg assunto una volta al giorno per il trattamento della iperplasia prostatica benigna, capogiri e diarrea sono stati



riportati più frequentemente nei pazienti con più di 75 anni di età.

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

Sono state somministrate singole dosi fino a 500 mg a pazienti sani, e dosi multiple giornaliere fino a 100 mg a pazienti. Le reazioni avverse sono risultate simili a quelle osservate a dosi più basse.

In caso di sovradosaggio, devono essere adottate le necessarie misure standard di supporto. L'emodialisi contribuisce in modo trascurabile all'eliminazione del tadalafil.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmaco terapeutica: urologici, farmaci usati nella disfunzione erettile, codice ATC: G04B E08.

#### **Meccanismo di azione**

Il tadalafil è un inibitore selettivo e reversibile del guanosin monofosfato ciclico (cGMP)-specifico fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5).

Quando la stimolazione sessuale determina il rilascio locale di ossido nitrico, l'inibizione della PDE5 da parte del tadalafil provoca un aumento dei livelli di cGMP nel corpo cavernoso. Questo determina il rilassamento della muscolatura liscia e l'afflusso di sangue nel tessuto del pene, producendo così un'erezione. Tadalafil non ha effetto in assenza di stimolazione sessuale.

#### **Effetti farmacodinamici**

Studi *in vitro* hanno dimostrato che il tadalafil è un inibitore selettivo della PDE5. La PDE5 è un enzima presente nella muscolatura liscia del corpo cavernoso, nella muscolatura liscia viscerale e vascolare, nella muscolatura scheletrica, nelle piastrine, nei reni, nei polmoni e nel cervelletto.

L'effetto del tadalafil è più potente sulla PDE5 che sulle altre fosfodiesterasi. Il tadalafil è 10.000 volte più potente per la PDE5 che per la PDE1, PDE2 e PDE4, enzimi che sono presenti nel cuore, nel cervello, nei vasi sanguigni, nel fegato e in altri organi. Il tadalafil è 10.000 volte più potente per la PDE5 che per la PDE3, un enzima presente nel cuore e nei vasi sanguigni. Questa selettività per la PDE5 rispetto alla PDE3 è importante perché la PDE3 è un enzima coinvolto nella contrattilità cardiaca. Inoltre, il tadalafil è circa 700 volte più potente per la PDE5 che per la PDE6, un enzima presente nella retina e responsabile della foto-trasduzione. Il tadalafil, inoltre, è 10.000 volte più potente per la PDE5 che per la PDE7 attraverso la PDE10.

#### **Efficacia e sicurezza clinica**

Sono stati condotti tre studi clinici su 1054 pazienti in un ambiente casalingo per definire il periodo di risposta a tadalafil. Tadalafil ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della funzione erettile e la capacità di avere un rapporto sessuale con successo fino a 36 ore dopo la somministrazione, così come la capacità dei pazienti di raggiungere e mantenere l'erezione per un rapporto sessuale soddisfacente rispetto al placebo già 16 minuti dopo la somministrazione.

Tadalafil somministrato a soggetti sani, rispetto al placebo non ha causato differenze significative della pressione sanguigna sistolica e diastolica in posizione supina (massima riduzione media rispettivamente di 1,6/0,8 mm Hg), della pressione sanguigna sistolica e diastolica in posizione eretta (massima riduzione media rispettivamente di 0,2/4,6 mm Hg) e nessuna variazione significativa della frequenza cardiaca.

In uno studio per valutare gli effetti del tadalafil sulla funzione visiva con l'ausilio del test di Farnsworth-Munsell 100 hue, non sono state rilevate alterazioni della percezione cromatica (blu/verde). Questo dato è in linea con la bassa affinità del tadalafil per la PDE6 rispetto alla PDE5.

Nel corso di tutti gli studi clinici le segnalazioni di alterazioni della visione cromatica sono state rare (< 0,1 %).

Sono stati eseguiti tre studi clinici su uomini per valutare il potenziale effetto sulla spermatogenesi di tadalafil, somministrato a dosi di 10 mg al giorno (uno studio a 6 mesi) e 20 mg al giorno (uno studio a 6 mesi e uno studio a 9 mesi). In due di questi studi sono state osservate, in relazione al trattamento con tadalafil, riduzioni della conta e della concentrazione spermatica di improbabile rilevanza clinica. Questi effetti non sono stati associati a variazioni di altri parametri come la motilità, la morfologia spermatica e l'ormone FSH.

Tadalafil a dosi da 2 a 100 mg è stato valutato in 16 studi clinici che hanno coinvolto 3250 pazienti, inclusi quelli con disfunzione erettile di diversa gravità (lieve, moderata, grave), eziologia, età (range 21-86 anni), ed etnie. La maggior parte dei pazienti presentava un'adfunzione erettile di almeno 1 anno di durata. Negli studi di efficacia primaria sulla popolazione generale, l'81% dei pazienti ha riportato che il tadalafil ha migliorato le erezioni rispetto al 35% dei pazienti trattati con il placebo. Inoltre, i pazienti con disfunzione erettile in tutte le categorie di gravità hanno riportato un miglioramento delle erezioni durante il trattamento con tadalafil (86%, 83% e 72% rispettivamente per le forme lieve, moderata e grave, rispetto al 45%, 42%, e il 19% del placebo). Negli studi di efficacia primaria, nei pazienti trattati con tadalafil il 75% dei tentativi di rapporto sessuale sono stati ad esito positivo rispetto al 32% dei pazienti trattati con placebo.

In uno studio di 12 settimane condotto su 186 pazienti (142 trattati con tadalafil, 44 con placebo) con disfunzione erettile secondaria ad una lesione del midollo spinale, il tadalafil ha migliorato in maniera significativa la funzione erettile portando ad una percentuale di rapporti sessuali ad esito positivo per soggetto, in media, del 48% nei pazienti trattati con tadalafil 10 o 20 mg (dosaggio flessibile, al bisogno) rispetto al 17% osservato nei pazienti trattati con placebo.

#### Popolazione pediatrica

È stato condotto un singolo studio in pazienti pediatrici con Distrofia Muscolare Duchenne (DMD) in cui non è stata rilevata alcuna prova di efficacia. Lo studio randomizzato, a doppio cieco, controllato con placebo e parallelo a 3 bracci del tadalafil è stato condotto in 331 ragazzi di età compresa tra 7 e 14 anni con DMD trattati con terapia concomitante con corticosteroidi. Lo studio ha incluso un periodo di doppio cieco di 48 settimane in cui i pazienti sono stati randomizzati a tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg, o placebo al giorno. Il tadalafil non ha mostrato efficacia nel rallentare la diminuzione della deambulazione misurata con l'endpoint primario di 6 minuti (6MWD): il cambiamento medio di LS a 6MWD a 48 settimane era -51,0 metri (m) nel gruppo placebo, rispetto a -64,7 m nel gruppo tadalafil 0,3 mg / kg ( $p = 0,307$ ) e -59,1 m nel gruppo trattato con tadalafil 0,6 mg / kg ( $p = 0,538$ ). Inoltre, non è risultata alcuna prova di efficacia da alcuna analisi secondaria eseguita in questo studio. I risultati complessivi di sicurezza di questo studio sono stati generalmente coerenti con il profilo di sicurezza noto di tadalafil e con effetti indesiderati (AEs) attesi in una popolazione pediatrica DMD che ha ricevuto i corticosteroidi.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati di studi con il medicinale di riferimento contenente tadalafil in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della disfunzione erettile (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### Assorbimento

Il tadalafil è prontamente assorbito dopo somministrazione orale e la massima concentrazione plasmatica media osservata ( $C_{max}$ ) è ottenuta ad un tempo medio di 2 ore dopo la somministrazione. La biodisponibilità assoluta del tadalafil, dopo somministrazione orale, non è stata determinata.

La velocità e la durata dell'assorbimento del tadalafil non sono influenzate dal cibo, pertanto può essere assunto indipendentemente dai pasti. Il momento della somministrazione (la mattina rispetto alla sera) non ha un effetto clinicamente rilevante sulla velocità e sulla durata dell'assorbimento.

#### Distribuzione

Il volume medio di distribuzione è approssimativamente di 63 l, indicando che il tadalafil si distribuisce nei tessuti. Alle concentrazioni terapeutiche, il 94 % del tadalafil si lega alle proteine plasmatiche. Il legame con le proteine non è modificato da una compromessa funzionalità renale.

Meno dello 0,0005 % della dose somministrata è apparsa nello sperma dei soggetti sani.

### Biotrasformazione

Il tadalafil è metabolizzato principalmente da parte del citocromo P450 (CYP) isoenzima 3A4. Il principale metabolita circolante è il metilcatecolglucuronide. Questo metabolita è almeno 13.000 volte meno potente del tadalafil per la PDE5. Di conseguenza, non è atteso che sia clinicamente attivo alle concentrazioni osservate del metabolita.

### Eliminazione

La clearance media del tadalafil, dopo somministrazione orale, è 2,5 l/ora e l'emivita media è 17,5 ore nei soggetti sani.

Il tadalafil è eliminato prevalentemente come metabolita inattivo, principalmente nelle feci (circa il 61 % della dose) ed in misura minore nelle urine (circa il 36 % della dose).

### Linearità/non linearità

I profili farmacocinetici del tadalafil nei soggetti sani sono lineari rispetto al tempo e alla dose. A dosi superiori a 2,5-20 mg, l'esposizione di tadalafil (AUC) al tadalafil aumenta in proporzione alla dose nei soggetti sani. Lo stato stazionario delle concentrazioni plasmatiche sono raggiunte entro 5 giorni dalla somministrazione giornaliera.

I profili farmacocinetici determinati con uno studio di popolazione in pazienti con disfunzione erettile sono simili a quelli rilevati nei soggetti senza disfunzione erettile.

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

Soggetti sani anziani (65 anni o più), dopo somministrazione orale, hanno avuto una clearance del tadalafil inferiore, determinando un'esposizione (AUC) più alta del 25% rispetto a quella osservata nei soggetti sani di età compresa tra i 19 e 45 anni. Questo effetto dovuto all'età non è clinicamente significativo e non richiede un aggiustamento del dosaggio.

#### *Insufficienza renale*

In studi di farmacologia clinica, utilizzando una singola dose di tadalafil (da 5 a 20 mg), l'esposizione (AUC) al tadalafil è approssimativamente raddoppiata nei soggetti con danno renale lieve (clearance della creatinina da 51 a 80 ml/min) o moderato (clearance della creatinina da 31 a 50 ml/min) e nei soggetti con malattia renale in fase terminale sottoposti a dialisi. Nei pazienti in emodialisi la  $C_{max}$  è stata del 41 % più alta di quella osservata nei pazienti sani. L'emodialisi contribuisce in modo trascurabile all'eliminazione del tadalafil.

#### *Insufficienza epatica*

L'esposizione (AUC) al tadalafil nei soggetti con insufficienza epatica lieve e moderata (Classi A e B secondo la classificazione di Child-Pugh) è confrontabile all'esposizione nei soggetti sani quando viene somministrata una dose di 10 mg. Esistono dati clinici limitati sulla sicurezza di tadalafil in pazienti con insufficienza epatica grave (classe C secondo la classificazione di Child-Pugh). Se viene prescritto tadalafil, deve essere eseguita un'attenta valutazione caso per caso del rapporto beneficio-rischio da parte del medico che lo prescrive. Non ci sono dati disponibili sulla somministrazione di dosi maggiori di 10 mg di tadalafil a pazienti con insufficienza epatica.

#### *Pazienti diabetici*

L'esposizione (AUC) a tadalafil nei pazienti diabetici è stata inferiore di circa il 19% del valore dell'AUC nei soggetti sani. Questa differenza dell'esposizione non richiede un aggiustamento del dosaggio.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale carcinogeno, e tossicità riproduttiva. Non c'è stata evidenza di teratogenicità, embriotossicità o fetotossicità nei ratti o topi che hanno ricevuto fino a 1000 mg/kg/giorno di tadalafil. In uno studio prenatale e di sviluppo postnatale sui ratti non è stato osservato nessun effetto con il dosaggio 30mg/kg/giorno. Nel ratto femmina gravida, l'AUC calcolata per principio attivo libero a questo dosaggio è di circa 18 volte l'AUC calcolata nell'uomo alladose di 20 mg. Non c'è stata compromissione della fertilità nei ratti maschi e femmine. In cani trattati con tadalafil somministrata giornalmente da 6 a 12 mesi a dosi di 25 mg/kg/giorno (con conseguente esposizione almeno

3 volte maggiore [gamma 3,7-18,6] di quella osservata negli esseri umani trattati con una singola dose di 20 mg) e, soprattutto, c'è stata regressione del tubulo seminifero che ha determinato una diminuzione della spermatogenesi in alcuni cani. Vedere anche paragrafo 5.1.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa:

Ipromellosa ftalato  
Mannitolo  
Croscarmellosa di sodio  
Sodio laurilsulfato  
Magnesio stearato (E470b)

#### Rivestimento:

Lattosio monoidrato  
Ipromellosa  
Talco (E553b)  
Titanio diossido (E171)  
Ferro ossido giallo (E172)  
Triacetina (E1518)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Confezioni (Blister OPA/Al/PVC//foglio Al): 2, 4, 8, 12, 14, 24, 28, 56 e 84 compresse rivestite con film, in una scatola.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 044978258 - "20 mg compresse rivestite con film" 2 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044978260 - "20 mg compresse rivestite con film" 4 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044978272 - "20 mg compresse rivestite con film" 8 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044978284 - "20 mg compresse rivestite con film" 12 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044978296 - "20 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044978334 - "20 mg compresse rivestite con film" 24 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044978308 - "20 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044978310 - "20 mg compresse rivestite con film" 56 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al  
AIC n. 044978322 - "20 mg compresse rivestite con film" 84 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 01/10/2017

Data dell'ultimo rinnovo: 21/02/2022

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web di AIFA [www.aifa.gov.it](http://www.aifa.gov.it).

Agenzia Italiana del Farmaco