

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZYRESTALI 5 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 5 mg di tadalafil. Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 140,87 mg di lattosio (come monoidrato).

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compresse oblunghe di colore da crema a giallo chiaro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della disfunzione erettile negli uomini adulti.

E' necessaria la stimolazione sessuale affinché tadalafil possa essere efficace nel trattamento della disfunzione erettile.

Trattamento dei segni e dei sintomi dell'iperplasia prostatica benigna negli uomini adulti. L'uso di ZYRESTALI nelle donne non è indicato.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

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

In generale, la dose raccomandata è 10 mg da assumere prima di una prevista attività sessuale e indipendentemente dai pasti.

In quei pazienti in cui una dose di 10 mg di tadalafil non produce un effetto adeguato, può essere provata una dose di 20 mg. Il medicinale può essere assunto almeno 30 minuti prima dell'attività sessuale.

La massima frequenza di somministrazione è una volta al giorno.

L'utilizzo di Tadalafil 10 mg e 20 mg è indicato prima di una prevista attività sessuale e non è consigliato per un continuo uso giornaliero.

Nei pazienti che prevedono un uso frequente di ZYRESTALI (ad esempio, almeno due volte a settimana) potrebbe essere considerato adatto uno schema di somministrazione una volta al giorno con i dosaggi più bassi di ZYRESTALI, in base alla scelta del paziente ed al giudizio del medico.

In questi pazienti la dose raccomandata è 5 mg assunta una volta al giorno all'incirca nello stesso momento della giornata. La dose può essere diminuita a 2,5 mg una volta al giorno in base alla tollerabilità individuale.

ZYRESTALI non è disponibile nel dosaggio di 2,5 mg; se questo dosaggio è richiesto, fare riferimento ad altri medicinali a base di tadalafil compresse rivestite.

L'adeguatezza di un uso continuato del regime posologico giornaliero deve essere rivalutata periodicamente.

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

La dose raccomandata è 5 mg da assumere ogni giorno all'incirca alla stessa ora indipendentemente dai pasti. Anche per gli uomini adulti in trattamento sia per l'iperplasia prostatica benigna che per la disfunzione erettile la dose raccomandata è 5 mg da assumere ogni giorno all'incirca alla stessa ora. I pazienti che non sono in grado di tollerare tadalafil 5 mg per il trattamento dell'iperplasia prostatica benigna devono considerare una terapia alternativa poiché l'efficacia di tadalafil 2,5 mg per il trattamento dell'iperplasia prostatica benigna non è stata dimostrata.

#### Popolazioni particolari

##### *Uomini anziani*

Nei pazienti anziani non sono richiesti aggiustamenti della dose.

##### *Uomini con compromissione renale*

Nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata non sono richiesti aggiustamenti della dose. Per i pazienti con grave compromissione renale la massima dose raccomandata è 10 mg nel trattamento al bisogno.

La somministrazione di tadalafil 2,5 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 compromissione renale. (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

##### *Uomini con compromissione epatica*

Quando ZYRESTALI è usato al bisogno per il trattamento della disfunzione erettile, la dose raccomandata di ZYRESTALI è 10 mg da assumere prima di una prevista attività sessuale e indipendentemente dai pasti. Esistono dati clinici limitati sulla sicurezza di ZYRESTALI in pazienti con compromissione epatica grave (classe C secondo la classificazione di Child-Pugh); se 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 circa la somministrazione di tadalafil a dosi maggiori di 10 mg a pazienti con compromissione epatica.

La somministrazione di ZYRESTALI una volta al giorno per il trattamento della disfunzione erettile e della iperplasia prostatica benigna non è stata valutata nei pazienti con compromissione epatica; pertanto, se prescritto, deve essere eseguita un'attenta valutazione caso per caso del rapporto beneficio-rischio da parte del medico che lo prescrive. (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

##### *Uomini diabetici*

Nei pazienti diabetici non sono richiesti aggiustamenti del dosaggio.

##### *Popolazione pediatrica*

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

#### Modo di somministrazione

ZYRESTALI è disponibile in compresse rivestite con film da 5 mg, 10 mg 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 osservato che il tadalafil aumenta gli effetti ipotensivi dei nitrati. Si ritiene che questo aumento derivi dagli effetti combinati dei nitrati e del tadalafil sulla via ossido di azoto/cGMP. Pertanto, la somministrazione di ZYRESTALI a pazienti che stanno assumendo qualsiasi forma di nitrato organico è controindicata. (vedere paragrafo 4.5).

ZYRESTALI non deve essere usato negli uomini con malattie cardiache per i quali è sconsigliabile l'attività sessuale. I medici devono considerare il potenziale rischio cardiaco associato all'attività sessuale in pazienti con una preesistente malattia cardiovascolare.

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

- pazienti che hanno avuto infarto del miocardio negli ultimi 90 giorni,
- pazienti con angina instabile o che hanno avuto episodi di angina durante rapporti sessuali,
- pazienti che negli ultimi 6 mesi hanno avuto insufficienza cardiaca di Classe 2 o maggiore secondo la classificazione della New York Heart Association,
  - pazienti con aritmie non controllate, ipotensione (< 90/50 mm Hg) o ipertensione non controllata,
  - pazienti che hanno avuto un ictus negli ultimi 6 mesi.

ZYRESTALI è controindicato nei pazienti che hanno perso la vista ad un occhio a causa della 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 degli inibitori della PDE5, compreso tadalafil, con stimolanti della guanilato ciclasi, come riociguat, è controindicata perché potrebbe portare a ipotensione sintomatica (vedere paragrafo 4.5).

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

#### Prima del trattamento con ZYRESTALI

Prima di prendere in considerazione il trattamento farmacologico, dovranno essere effettuati un'anamnesi ed un esame obiettivo al fine di diagnosticare la disfunzione erettile o l'iperplasia prostatica benigna e determinare le cause che possono essere alla base della patologia.

Poiché esiste un grado di rischio cardiaco associato all'attività sessuale, prima di avviare qualsiasi trattamento per la disfunzione erettile, i medici dovranno valutare le condizioni cardiovascolari dei pazienti. Il tadalafil possiede proprietà vasodilatatorie 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 il 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 valutati attentamente per le condizioni cardiovascolari (vedere paragrafo 4.3).

La valutazione della disfunzione erettile deve includere una determinazione delle cause potenziali che sono alla base della patologia e l'identificazione del trattamento appropriato a seguito di un'adeguata valutazione medica. Non è noto se ZYRESTALI sia efficace in pazienti che sono stati sottoposti a chirurgia pelvica o a prostatectomia radicale senza conservazione dei fasci vascolo-nervosi.

### Cardiovascolare

Dopo la commercializzazione e/o nel corso degli studi clinici sono stati riportati gravi eventi cardiovascolari, comprendenti 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 in maniera definitiva se tali eventi siano direttamente correlati a questi fattori di rischio, a ZYRESTALI, all'attività sessuale o alla combinazione di questi od altri fattori.

Nei pazienti che ricevono contemporaneamente medicinali antipertensivi, il tadalafil può indurre una riduzione della pressione del sangue. Quando viene iniziato un trattamento giornaliero con tadalafil, deve essere eseguita un'appropriata valutazione clinica per un possibile aggiustamento del dosaggio della terapia antipertensiva.

Nei pazienti che stanno assumendo alfa1-bloccanti, la somministrazione contemporanea di ZYRESTALI può indurre ipotensione sintomatica in alcuni pazienti (vedere paragrafo 4.5). La combinazione di tadalafil e doxadosina non è raccomandata.

### Vista

Disturbi della vista e casi di NAION sono stati segnalati in associazione all'uso di ZYRESTALI ed altri inibitori della PDE5. Le analisi dei dati osservazionali suggeriscono un aumentato rischio di NAION acuta in uomini con disfunzione erettile dopo esposizione a tadalafil o altri inibitori della PDE5.

Poiché questo potrebbe 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 ZYRESTALI e consultare immediatamente un medico (vedere paragrafo 4.3).

### Riduzione o improvvisa perdita dell'udito

Sono stati riportati casi di improvvisa perdita dell'udito dopo l'uso di tadalafil. Sebbene in alcuni casi fossero presenti altri fattori di rischio (come l'età, il diabete, l'ipertensione e una precedente storia di perdita di udito) i pazienti devono essere avvertiti di interrompere l'assunzione di tadalafil e consultare immediatamente un medico in caso di improvvisa riduzione o perdita dell'udito.

### Compromissione renale ed epatica

A causa dell'aumentata esposizione (AUC) al tadalafil, della limitata esperienza clinica e della mancanza di possibilità di influire sulla clearance con la dialisi, la somministrazione di ZYRESTALI una volta al giorno non è raccomandata nei pazienti con grave compromissione renale.

Esistono dati clinici limitati sulla sicurezza di ZYRESTALI somministrato in dose singola in pazienti con compromissione epatica grave (classe C secondo la classificazione di Child-Pugh). La somministrazione una volta al giorno per il trattamento della disfunzione erettile o per l'iperplasia prostatica benigna non è stata valutata nei pazienti con compromissione

epatica. Se viene prescritto ZYRESTALI, deve essere eseguita un'attenta valutazione caso per caso del rapporto beneficio-rischio da parte del medico che lo prescrive.

#### Priapismo e deformazioni anatomiche del pene

Pazienti che hanno erezioni che durano 4 ore o più devono essere informati di cercare immediata assistenza medica. Se il priapismo non viene trattato immediatamente, può causare un danno al tessuto del pene e una perdita permanente di potenza.

ZYRESTALI deve essere impiegato con cautela nei pazienti con deformazioni anatomiche del pene (es. angolazione, fibrosi cavernosa o malattia di Peyronie) o nei pazienti che presentano patologie che possono predisporre al priapismo (come l'anemia falciforme, il mieloma multiplo o la leucemia).

#### Uso con inibitori del CYP3A4

Si consiglia cautela nella prescrizione di ZYRESTALI a pazienti che stanno usando potenti inibitori del CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazolo, itraconazolo ed eritromicina) poiché è stato osservato un aumento dell'esposizione (AUC) al tadalafil quando i medicinali sono somministrati in combinazione (vedere paragrafo 4.5).

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

La sicurezza e l'efficacia della combinazione del ZYRESTALI con altri inibitori della PDE5 o altri trattamenti per la disfunzione erettile non sono state studiate. I pazienti devono essere informati di non assumere ZYRESTALI in associazione con tali medicinali.

#### Lattosio

ZYRESTALI contiene lattosio. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

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

Come riportato di seguito, gli studi d'interazione sono stati condotti con 10 mg e/o 20 mg di tadalafil. Per quanto riguarda quegli studi d'interazione in cui è stata impiegata solo la dose di 10 mg di tadalafil, a dosi maggiori non possono essere completamente escluse interazioni clinicamente significative.

#### Effetti di altre sostanze sul tadalafil

##### *Inibitori del citocromo P450*

Il tadalafil è metabolizzato principalmente dal CYP3A4. Un inibitore selettivo del CYP3A4, il ketoconazolo (200 mg al giorno), ha aumentato di 2 volte l'esposizione (AUC) e del 15 % la C<sub>max</sub> del tadalafil (10 mg) rispetto ai valori dell'AUC e della C<sub>max</sub> del tadalafil da solo. Il ketoconazolo (400 mg al giorno) ha aumentato di 4 volte l'esposizione (AUC) e del 22 % la C<sub>max</sub> del tadalafil (20 mg). Un inibitore delle proteasi, il ritonavir (200 mg due volte al giorno) che è un inibitore del CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6, ha aumentato di 2 volte l'esposizione (AUC) e non ha modificato la C<sub>max</sub> del tadalafil (20 mg). Sebbene le interazioni specifiche non siano state studiate, altri inibitori delle proteasi, come il saquinavir, e altri inibitori del CYP3A4, come l'eritromicina, la claritromicina, l'itraconazolo e il succo di pompelmo devono essere somministrati insieme con cautela poiché è prevedibile che aumentino le concentrazioni plasmatiche del tadalafil (vedere paragrafo 4.4). Di conseguenza, l'incidenza delle reazioni avverse elencate nel paragrafo 4.8 potrebbe aumentare.

#### *Trasportatori*

Il ruolo dei trasportatori (ad esempio la p-glicoproteina) nella distribuzione del tadalafil non è noto. Esiste, quindi, la possibilità di interazione farmacologica mediata dall'inibizione di trasportatori.

#### *Induttori del citocromo P450*

Un induttore del CYP3A4, la rifampicina, ha ridotto del 88 % l'AUC del tadalafil rispetto ai valori dell'AUC del tadalafil da solo (10 mg). Questa esposizione ridotta può far prevedere una riduzione dell'efficacia del tadalafil; non è noto il grado di riduzione dell'efficacia. Altri induttori del CYP3A4, come il fenobarbital, la fenitoina e la carbamazepina, possono anche ridurre le concentrazioni plasmatiche del tadalafil.

#### Effetti del 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 ZYRESTALI 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 ZYRESTALI (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 ZYRESTALI 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 doxadosina (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 alfuzosina e tamsulosina, condotti su un numero limitato di volontari sani non sono stati riportati questi effetti. Si raccomanda comunque 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 usato con cautela quando somministrato insieme a inibitori della 5-alfa reduttasi.

#### *Substrati del CYP1A2 (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 insieme ad 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 vertigini 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 le vertigini si sono verificate 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 (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.

#### *Aspirina*

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

#### *Medicinali antidiabetici*

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

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

L'uso di ZYRESTALI nelle donne non è indicato.

#### Gravidanza

I dati relativi all'uso di tadalafil in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di ZYRESTALI durante la gravidanza.

#### Allattamento

Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di tadalafil nel latte. Il rischio per i bambini in allattamento non può essere escluso. ZYRESTALI non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

#### Fertilità

Sono stati osservati nei cani effetti che potrebbero indicare un'alterazione della fertilità. Due studi clinici successivi suggeriscono che questo effetto è improbabile negli uomini, sebbene in alcuni uomini sia stata osservata una riduzione della concentrazione spermatica (vedere paragrafi 5.1 e 5.3).

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

ZYRESTALI altera in modo trascurabile la capacità di guidare e di usare macchinari. Prima di guidare e di usare macchinari, i pazienti devono essere consapevoli di come reagiscono al ZYRESTALI, sebbene nel corso degli studi clinici la frequenza di episodi di capogiri sia stata simile per il placebo ed il tadalafil.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse riportate più comunemente nei pazienti che hanno assunto tadalafil per il trattamento della disfunzione erettile o dell'iperplasia prostatica benigna sono state cefalea, dispepsia, mal di schiena e mialgia con un'incidenza che aumenta con l'aumento della dose di tadalafil. Le reazioni avverse riportate sono state transitorie, e generalmente lievi o moderate. Il maggior numero di casi di cefalea riportati con tadalafil somministrato una volta al giorno si è verificato entro i primi 10- 30 giorni dall'inizio del trattamento.

### Tabella delle reazioni avverse

La tabella di seguito elenca le reazioni avverse osservate nelle segnalazioni spontanee e negli studi clinici controllati con placebo (comprendenti un totale di 8022 pazienti trattati con tadalafil e 4422 pazienti trattati con placebo) per il trattamento della disfunzione erettile con somministrazione al bisogno e giornaliera e per il trattamento dell'iperplasia prostatica benigna con somministrazione giornaliera.

Convenzione sulla frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$  fino a  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$  fino a  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10,000$  fino a  $< 1/1,000$ ), molto raro ( $< 1/10,000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>
<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 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 retinica <sup>2</sup>
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>			
		Tinnitus	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 di calore	Ipotensione <sup>3</sup> , Ipertensione	
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>			
	Congestione nasale	Dispnea, Epistassi	

<i>Patologie gastrointestinali</i>			
	Dispepsia	Dolore addominale, Vomito, Nausea, Malattia da reflusso gastro-esofageo	
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>			
		Eruzione cutanea	Orticaria, Sindrome di Stevens-Johnson <sup>2</sup> , Dermatite esfoliativa <sup>2</sup> , Iperidrosi (sudorazione)
<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>			
		Erezioni prolungate	Priapismo, Emorragia del pene, Ematospermia
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>			
		Dolore toracico <sup>1</sup> , Edema periferico, Affaticamento	Edema facciale <sup>2</sup> , Morte cardiaca improvvisa <sup>1,2</sup>

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

(2) La sorveglianza postmarketing ha segnalato reazioni avverse non osservate negli studi clinici controllati con placebo.

(3) Riportata più comunemente quando tadalafil è somministrato a pazienti che stanno già assumendo medicinali antipertensivi.

#### Descrizione di selezionate reazioni avverse

Un'incidenza lievemente più alta di alterazioni dell'ECG, principalmente 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 alterazioni dell'ECG non sono state associate con reazioni avverse.

#### Altre popolazioni particolari

I dati nei pazienti di età superiore ai 65 anni che hanno ricevuto tadalafil negli studi clinici, per il trattamento della disfunzione erettile o per il trattamento dell'iperplasia prostatica benigna, sono limitati. Negli studi clinici con tadalafil assunto al bisogno per il trattamento della disfunzione erettile, 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 dell'iperplasia prostatica benigna, capogiri e diarrea sono stati riportati più frequentemente nei pazienti di età superiore ai 75 anni.

#### Segnalazione di 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

Dosi singole fino a 500 mg sono state somministrate in soggetti sani e dosi multiple giornaliere fino a 100 mg sono state somministrate in pazienti. Gli eventi avversi sono stati simili a quelli osservati a dosaggi più bassi.

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

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Urologici, Farmaci impiegati per la disfunzione erettile, Codice ATC: G04BE08.

##### 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 dell'inibizione della PDE5 sulla concentrazione di cGMP nel corpo cavernoso è stato osservato anche sulla muscolatura liscia della prostata, della vescica e del loro sistema vascolare. L'effetto di rilassamento vascolare che ne deriva aumenta la perfusione di sangue e questo potrebbe essere il meccanismo sulla base del quale i sintomi dell'iperplasia prostatica benigna sono ridotti.

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 più di

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 più di 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 più di 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 definire il periodo di risposta a tadalafil assunto al bisogno sono stati condotti tre studi clinici su 1054 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 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.

Per valutare il tadalafil a dosi di 2,5, 5 e 10 mg, assunto una volta al giorno, sono stati condotti inizialmente 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 che hanno coinvolto oltre 1500 pazienti con segni e sintomi di iperplasia prostatica benigna. Il miglioramento in termini di international prostate symptom score con tadalafil 5 mg è stato pari a -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 in termini di international prostate symptom score si sono verificati già ad 1 settimana. In uno degli studi che includeva anche tamsulosina 0,4 mg come comparatore attivo, il miglioramento in termini di punteggio totale dell'international prostate symptom score con tadalafil 5 mg, tamsulosina e placebo è stato rispettivamente -6.3, -5.7 e -4.2.

Uno di questi studi ha valutato i miglioramenti della disfunzione erettile e dei segni e sintomi dell'iperplasia prostatica benigna nei pazienti con entrambe queste patologie. I miglioramenti della funzione erettile in termini di punteggio dell'international index of erectile function e dell'international prostate symptom score in questo studio sono stati rispettivamente 6.5 e -6.1 con tadalafil 5 mg rispetto a 1.8 e -3.8 con il placebo. La percentuale media per soggetto dei tentativi di rapporto sessuale ad esito positivo è stata del 71,9% con tadalafil 5 mg rispetto al 48,3% con placebo.

Il mantenimento dell'effetto è stato valutato nella fase di estensione open-label di uno degli studi ed ha mostrato che il miglioramento in termini di international prostate symptom score osservato a 12 settimane è stato mantenuto per un ulteriore anno di trattamento con tadalafil 5 mg.

### Popolazione pediatrica

In pazienti pediatrici con Distrofia Muscolare di Duchenne (DMD) è stato condotto un singolo studio in cui non è stata osservata alcuna evidenza di efficacia. Lo studio con tadalafil a 3 bracci, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, in parallelo è stato eseguito su 331 ragazzi con DMD, di 7-14 anni di età, che assumevano contemporaneamente terapia corticosteroidica. Lo studio ha incluso un periodo di 48 settimane in doppio cieco in cui i pazienti sono stati randomizzati a tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg o placebo, somministrati giornalmente. Tadalafil non ha mostrato efficacia nel rallentare il declino della deambulazione, valutata con l'endpoint primario della distanza percorsa a piedi in 6 minuti (6MWD): la variazione media dei minimi quadrati (LS) della 6MWD a 48 settimane è stata di -51,0 metri (m) nel gruppo trattato con placebo, rispetto a -64,7 m nel gruppo trattato con tadalafil 0,3 mg/kg ( $p = 0.307$ ) e -59,1 m nel gruppo trattato con tadalafil 0,6 mg/kg ( $p = 0.538$ ). Non vi sono state inoltre evidenze di efficacia dalle analisi secondarie effettuate in questo studio. I risultati complessivi sulla sicurezza di questo studio in generale sono stati in linea con il profilo di sicurezza noto di tadalafil e con gli eventi avversi attesi nella popolazione pediatrica con DMD in trattamento con corticosteroidi.

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nel 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 ZYRESTALI 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 particolari

##### *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 compromissione renale lieve (clearance della creatinina da 51 a 80 ml/min) o moderata (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<sub>max</sub> 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 compromissione 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 compromissione 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 ZYRESTALI è 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) al 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 mostrano nessun rischio particolare per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di sicurezza, farmacologia, tossicità per dosaggi ripetuti, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità per la riproduzione.

Non c'è stata evidenza di teratogenicità, embriotossicità o fetotossicità nei ratti o nei topi che avevano ricevuto fino a 1.000 mg/kg/die di tadalafil. In uno studio sullo sviluppo prenatale e postnatale nei ratti, non fu osservato nessun effetto con un dosaggio di 30 mg/kg/die. Nei ratti femmina in gravidanza, l'AUC per il farmaco libero calcolato a questo dosaggio fu circa 18 volte l'AUC nell'uomo ad un dosaggio di 20 mg.

Non c'è stata compromissione della fertilità nei ratti maschi e femmina. In cani trattati da 6 a 12 mesi con tadalafil a dosi giornaliere pari o superiori a 25 mg/kg/die (che determina un'esposizione almeno 3 volte maggiore [intervallo 3,7-18,6] di quella osservata negli uomini con una singola dose di 20 mg), si è verificata una regressione dell'epitelio del tubulo seminifero che in alcuni cani ha determinato una riduzione della spermatogenesi. Vedere anche paragrafo 5.1.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Compresa:

lattosio monoidrato,  
amido di mais,  
amido pregelatinizzato (mais),  
crosprovidone,  
sodio laurilsolfato,  
magnesio stearato.

#### Rivestimento con film:

lattosio monoidrato,  
ipromellosa,  
biossido di titanio (E171),  
triacetina,  
ossido di ferro giallo (E172),  
ossido di ferro rosso (E172).

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

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

Questo medicinale non richiede speciali condizioni di conservazione.

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

Blister di Alluminio/PVC in astucci di 28 compresse rivestite con film.

### **6.6 Precauzioni particolari 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**

Elleva Pharma S.r.l.  
Via S. Francesco 5  
80034 Marigliano (NA)  
Italy

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

050363011 - "5 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC

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

Data della prima autorizzazione:

Data dell'ultimo rinnovo:

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

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZYRESTALI 10 mg compresse rivestite con film  
ZYRESTALI 20 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### ZYRESTALI 10 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 10 mg di tadalafil.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 124,5 mg di lattosio (come monoidrato).

### ZYRESTALI 20 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 20 mg di tadalafil.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 249 mg di lattosio (come monoidrato).

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).  
Compresse oblunghe di colore giallo scuro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della disfunzione erettile negli uomini adulti.

E' necessaria la stimolazione sessuale affinché tadalafil possa essere efficace. L'uso di ZYRESTALI nelle donne non è indicato.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

##### *Uomini adulti*

In generale, la dose raccomandata è 10 mg da assumere prima di una prevista attività sessuale e indipendentemente dai pasti.

In quei pazienti in cui una dose di 10 mg di tadalafil non produce un effetto adeguato, può essere provata una dose da 20 mg. Il medicinale può essere assunto almeno 30 minuti prima dell'attività sessuale.

La massima frequenza di somministrazione è una volta al giorno.

L'utilizzo di Tadalafil 10 mg e 20 mg è indicato prima di una prevista attività sessuale e non è consigliato per un continuo uso giornaliero.

Nei pazienti che prevedono un uso frequente di ZYRESTALI (ad esempio, almeno due volte a settimana) potrebbe essere considerato adatto uno schema di somministrazione una volta al giorno con i dosaggi più bassi di ZYRESTALI, in base alla scelta del paziente ed al giudizio del medico.

In questi pazienti la dose raccomandata è 5 mg assunta una volta al giorno all'incirca nello stesso momento della giornata. La dose può essere diminuita a 2,5 mg una volta al giorno in base alla tollerabilità individuale.

ZYRESTALI non è disponibile nel dosaggio di 2,5 mg; se questo dosaggio è richiesto, fare riferimento ad altri medicinali a base di tadalafil compresse rivestite.

L'adeguatezza di un uso continuato del regime posologico giornaliero deve essere rivalutata periodicamente.

### Popolazioni particolari

#### *Uomini anziani*

Nei pazienti anziani non sono richiesti aggiustamenti della dose.

#### *Uomini con compromissione renale*

Nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata non sono richiesti aggiustamenti della dose. Per i pazienti con grave compromissione renale la dose massima raccomandata è 10 mg. La somministrazione di tadalafil una volta al giorno non è raccomandata nei pazienti con grave compromissione renale. (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### *Uomini con compromissione epatica*

La dose raccomandata di ZYRESTALI è 10 mg da assumere prima di una prevista attività sessuale e indipendentemente dai pasti. Esistono dati clinici limitati sulla sicurezza di ZYRESTALI in pazienti con compromissione epatica grave (classe C secondo la classificazione di Child-Pugh); se 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 circa la somministrazione di tadalafil a dosi maggiori di 10 mg a pazienti con compromissione epatica. La somministrazione una volta al giorno non è stata valutata nei pazienti con compromissione epatica; pertanto, se prescritto, deve essere eseguita un'attenta valutazione caso per caso del rapporto beneficio-rischio da parte del medico che lo prescrive. (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### *Uomini diabetici*

Nei pazienti diabetici non sono richiesti aggiustamenti del dosaggio.

#### *Popolazione pediatrica*

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

### Modo di somministrazione

ZYRESTALI è disponibile in compresse rivestite con film da 2,5 mg, 5 mg, 10 mg 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 osservato che il tadalafil aumenta gli effetti ipotensivi dei nitrati. Si ritiene che questo aumento derivi dagli effetti combinati dei nitrati e del tadalafil sulla via

ossido di azoto/cGMP. Pertanto, la somministrazione di ZYRESTALI a pazienti che stanno assumendo qualsiasi forma di nitrato organico è controindicata. (vedere paragrafo 4.5).

ZYRESTALI non deve essere usato negli uomini con malattie cardiache per i quali è sconsigliabile l'attività sessuale. I medici devono considerare il potenziale rischio cardiaco associato all'attività sessuale in pazienti con una preesistente malattia cardiovascolare.

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

- pazienti che hanno avuto infarto del miocardio negli ultimi 90 giorni,
- pazienti con angina instabile o che hanno avuto episodi di angina durante rapporti sessuali,
- pazienti che negli ultimi 6 mesi hanno avuto insufficienza cardiaca di Classe 2 o maggiore secondo la classificazione della New York Heart Association,
- pazienti con aritmie non controllate, ipotensione (< 90/50 mm Hg) o ipertensione non controllata,
- pazienti che hanno avuto un ictus negli ultimi 6 mesi.

ZYRESTALI è controindicato nei pazienti che hanno perso la vista ad un occhio a causa della 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 degli inibitori della PDE5, compreso tadalafil, con stimolanti della guanilato ciclasi, come riociguat, è controindicata perché potrebbe portare a ipotensione sintomatica (vedere paragrafo 4.5).

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

##### Prima del trattamento con ZYRESTALI

Prima di prendere in considerazione il trattamento farmacologico dovranno essere effettuati un'anamnesi ed un esame obiettivo al fine di diagnosticare la disfunzione erettile e determinare le cause che possono essere alla base della patologia.

Poiché esiste un grado di rischio cardiaco associato all'attività sessuale, prima di avviare qualsiasi trattamento per la disfunzione erettile, i medici dovranno valutare le condizioni cardiovascolari dei pazienti. Il tadalafil possiede proprietà vasodilatatorie 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 una determinazione delle cause potenziali che sono alla base della patologia e l'identificazione del trattamento appropriato a seguito di un'adeguata valutazione medica. Non è noto se ZYRESTALI sia efficace in pazienti che sono stati sottoposti a chirurgia pelvica o a prostatectomia radicale senza conservazione dei fasci vascolo-nervosi.

##### Cardiovascolare

Dopo la commercializzazione e/o nel corso degli studi clinici sono stati riportati gravi eventi cardiovascolari, comprendenti 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 in maniera definitiva se tali eventi siano direttamente correlati a questi fattori di rischio, a ZYRESTALI, all'attività sessuale o alla combinazione di questi od altri fattori.

Nei pazienti che stanno assumendo alfa1-bloccanti, la somministrazione contemporanea di ZYRESTALI può indurre ipotensione sintomatica in alcuni pazienti (vedere paragrafo 4.5). La combinazione di tadalafil e doxadosina non è raccomandata.

#### Vista

Disturbi della vista e casi di NAION sono stati segnalati in associazione all'uso di ZYRESTALI ed altri inibitori della PDE5. Le analisi dei dati osservazionali suggeriscono un aumentato rischio di NAION acuta in uomini con disfunzione erettile dopo esposizione a tadalafil o altri inibitori della PDE5.

Poiché questo potrebbe 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 ZYRESTALI e consultare immediatamente un medico (vedere paragrafo 4.3).

#### Riduzione o improvvisa perdita dell'udito

Sono stati riportati casi di improvvisa perdita dell'udito dopo l'uso di tadalafil. Sebbene in alcuni casi fossero presenti altri fattori di rischio (come l'età, il diabete, l'ipertensione e una precedente storia di perdita di udito) i pazienti devono essere avvertiti di interrompere l'assunzione di tadalafil e consultare immediatamente un medico in caso di improvvisa riduzione o perdita dell'udito.

#### Compromissione epatica

Esistono dati clinici limitati sulla sicurezza di ZYRESTALI somministrato in dose singola in pazienti con insufficienza epatica grave (classe C secondo la classificazione di Child-Pugh). Se viene prescritto ZYRESTALI, deve essere eseguita un'attenta valutazione caso per caso del rapporto beneficio-rischio da parte del medico che lo prescrive.

#### Priapismo e deformazioni anatomiche del pene

Pazienti che hanno erezioni che durano 4 ore o più devono essere informati di cercare immediata assistenza medica. Se il priapismo non viene trattato immediatamente, può causare un danno al tessuto del pene e una perdita permanente di potenza.

ZYRESTALI deve essere impiegato con cautela nei pazienti con deformazioni anatomiche del pene (es. angolazione, fibrosi cavernosa o malattia di Peyronie) o nei pazienti che presentano patologie che possono predisporre al priapismo (es. anemia falciforme, mieloma multiplo o leucemia).

#### Uso con inibitori del CYP3A4

Si consiglia cautela nella prescrizione di ZYRESTALI a pazienti che stanno usando potenti inibitori del CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazolo, itraconazolo ed eritromicina) poiché è stato osservato un aumento dell'esposizione (AUC) al tadalafil quando i medicinali sono somministrati in combinazione (vedere paragrafo 4.5).

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

La sicurezza e l'efficacia della combinazione del ZYRESTALI con altri inibitori della PDE5 o altri trattamenti per la disfunzione erettile non sono state studiate. I pazienti devono essere informati di non assumere ZYRESTALI in associazione con tali medicinali.

#### Lattosio

ZYRESTALI contiene lattosio. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, carenza da Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

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

Come riportato di seguito, gli studi d'interazione sono stati condotti con 10 mg e/o 20 mg di tadalafil. Per quanto riguarda quegli studi d'interazione in cui è stata impiegata solo la dose di 10 mg di tadalafil, a dosi maggiori non possono essere completamente escluse interazioni clinicamente significative.

### Effetti di altre sostanze sul tadalafil

#### *Inibitori del citocromo P450*

Il tadalafil è metabolizzato principalmente dal CYP3A4. Un inibitore selettivo del CYP3A4, il ketoconazolo (200 mg al giorno), ha aumentato di 2 volte l'esposizione (AUC) e del 15 % la C<sub>max</sub> del tadalafil (10 mg) rispetto ai valori dell'AUC e della C<sub>max</sub> del tadalafil da solo. Il ketoconazolo (400 mg al giorno) ha aumentato di 4 volte l'esposizione (AUC) e del 22 % la C<sub>max</sub> del tadalafil (20 mg). Un inibitore delle proteasi, il ritonavir (200 mg due volte al giorno) che è un inibitore del CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6, ha aumentato di 2 volte l'esposizione (AUC) e non ha modificato la C<sub>max</sub> del tadalafil (20 mg). Sebbene le interazioni specifiche non siano state studiate, altri inibitori delle proteasi, come il saquinavir, e altri inibitori del CYP3A4, come l'eritromicina, la claritromicina, l'itraconazolo e il succo di pompelmo devono essere somministrati insieme con cautela poiché è prevedibile che aumentino le concentrazioni plasmatiche del tadalafil (vedere paragrafo 4.4). Di conseguenza, l'incidenza delle reazioni avverse elencate nel paragrafo 4.8 potrebbe aumentare.

#### *Trasportatori*

Il ruolo dei trasportatori (ad esempio la p-glicoproteina) nella distribuzione del tadalafil non è noto. Esiste, quindi, la possibilità di interazione farmacologica mediata dall'inibizione di trasportatori.

#### *Induttori del citocromo P450*

Un induttore del CYP3A4, la rifampicina, ha ridotto del 88 % l'AUC del tadalafil rispetto ai valori dell'AUC del tadalafil da solo (10 mg). Questa esposizione ridotta può far prevedere una riduzione dell'efficacia del tadalafil; non è noto il grado di riduzione dell'efficacia. Altri induttori del CYP3A4, come il fenobarbital, la fenitoina e la carbamazepina, possono anche ridurre le concentrazioni plasmatiche del tadalafil.

### Effetti del 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 ZYRESTALI 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 ZYRESTALI (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 ZYRESTALI 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 doxadosina (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 alfuzosina e tamsulosina, condotti su un numero limitato di volontari sani non sono stati riportati questi effetti. Si raccomanda comunque 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 (bendrofluzide) 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 usato con cautela quando somministrato insieme a inibitori della 5-alfa reduttasi.

#### *Substrati di CYP1A2 (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 insieme ad 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 vertigini 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 le vertigini si sono verificate 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 (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.

#### *Aspirina*

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

#### *Medicinali antidiabetici*

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

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

L'uso di ZYRESTALI nelle donne non è indicato.

### Gravidanza

I dati relativi all'uso di tadalafil in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi su animali

non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di ZYRESTALI durante la gravidanza.

#### Allattamento

Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di tadalafil nel latte. Il rischio per i bambini in allattamento non può essere escluso. ZYRESTALI non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

#### Fertilità

Sono stati osservati nei cani effetti che potrebbero indicare un'alterazione della fertilità. Due studi clinici successivi suggeriscono che questo effetto è improbabile negli uomini, sebbene in alcuni uomini sia stata osservata una riduzione della concentrazione spermatica (vedere paragrafi 5.1 e 5.3).

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

ZYRESTALI altera in modo trascurabile la capacità di guidare e di usare macchinari. Prima di guidare e di usare macchinari i pazienti devono essere consapevoli di come reagiscono al ZYRESTALI, sebbene nel corso degli studi clinici la frequenza di episodi di capogiri sia stata simile per il placebo ed il tadalafil.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse riportate più comunemente nei pazienti che hanno assunto tadalafil per il trattamento della disfunzione erettile o dell'iperplasia prostatica benigna sono state cefalea, dispepsia, mal di schiena e mialgia con un'incidenza che aumenta con l'aumento della dose di tadalafil. Le reazioni avverse riportate sono state transitorie, e generalmente lievi o moderate. Il maggior numero di casi di cefalea riportati con tadalafil somministrato una volta al giorno si è verificato entro i primi 10- 30 giorni dall'inizio del trattamento.

#### Tabella delle reazioni avverse

La tabella di seguito elenca le reazioni avverse osservate nelle segnalazioni spontanee e negli studi clinici controllati con placebo (comprendenti un totale di 8022 pazienti trattati con tadalafil e 4422 pazienti trattati con placebo) per il trattamento della disfunzione erettile con somministrazione al bisogno e giornaliera e per il trattamento dell'iperplasia prostatica benigna con somministrazione giornaliera.

Convenzione sulla frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>
<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 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 retinica <sup>2</sup>
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>			
		Tinnitus	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 di calore	Ipotensione <sup>3</sup> , Ipertensione	
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>			
	Congestione nasale	Dispnea, Epistassi	
<i>Patologie gastrointestinali</i>			
	Dispepsia	Dolore addominale, Vomito, Nausea, Malattia da reflusso gastro-esofageo	
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>			
		Eruzione cutanea	Orticaria, Sindrome di Stevens-Johnson <sup>2</sup> , Dermatite esfoliativa <sup>2</sup> , Iperidrosi (sudorazione)
<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>			
		Erezioni prolungate	Priapismo, Emorragia del pene, Ematospermia
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>			

		Dolore toracico <sup>1</sup> , Edema periferico, Affaticamento	Edema facciale <sup>2</sup> , Morte cardiaca improvvisa <sup>1,2</sup>
--	--	---	---

(1) La maggior parte dei pazienti presentava preesistenti fattori di rischio cardiovascolare (vedere paragrafo 4.4).

(2) La sorveglianza postmarketing ha segnalato reazioni avverse non osservate negli studi clinici controllati con placebo.

(3) Riportata più comunemente quando tadalafil è somministrato a pazienti che stanno già assumendo medicinali antipertensivi.

#### Des crizione di selezionate reazioni avverse

Un'incidenza lievemente più alta di alterazioni dell'ECG, principalmente 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 alterazioni dell'ECG non sono state associate con reazioni avverse.

#### Altre popolazioni particolari

I dati nei pazienti di età superiore ai 65 anni che hanno ricevuto tadalafil negli studi clinici, per il trattamento della disfunzione erettile o per il trattamento dell'iperplasia prostatica benigna, sono limitati. Negli studi clinici con tadalafil assunto al bisogno per il trattamento della disfunzione erettile, 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 dell'iperplasia prostatica benigna, capogiri e diarrea sono stati riportati più frequentemente nei pazienti di età superiore ai 75 anni.

#### Segnalazione di 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**

Dosi singole fino a 500 mg sono state somministrate in soggetti sani e dosi multiple giornaliere fino a 100 mg sono state somministrate in pazienti. Gli eventi avversi sono stati simili a quelli osservati a dosaggi più bassi.

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Urologici, Farmaci impiegati per la disfunzione erettile, Codice ATC: G04BE08.

#### Meccanismo d'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 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 più di

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 più di 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 più di 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 sono stati condotti tre studi clinici su 1054 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 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 da 2 a 100 mg, è stato valutato in 16 studi clinici che hanno coinvolto 3.250 pazienti, includendo pazienti con disfunzione erettile di diversa gravità (lieve, moderata, grave), eziologia, età (21-86 anni) ed etnia. La maggior parte dei pazienti riferiva di essere affetta da disfunzione erettile da almeno 1 anno. Negli studi di efficacia primaria sulla popolazione generale, l'81 % dei pazienti ha riportato che tadalafil ha migliorato le erezioni

rispetto al 35 % con il placebo. Inoltre, i pazienti con disfunzione erettile di tutti i livelli di gravità hanno riportato un miglioramento delle erezioni durante l'assunzione di tadalafil (del 86 %, 83 % e 72 %, rispettivamente per gravità lieve, moderata e grave, in confronto al 45 %, 42 % e 19 % con il 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 % 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

In pazienti pediatriche con Distrofia Muscolare di Duchenne (DMD) è stato condotto un singolo studio in cui non è stata osservata alcuna evidenza di efficacia. Lo studio con tadalafil a 3 bracci, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, in parallelo è stato eseguito su 331 ragazzi con DMD, di 7-14 anni di età, che assumevano contemporaneamente terapia corticosteroidica. Lo studio ha incluso un periodo di 48 settimane in doppio cieco in cui i pazienti sono stati randomizzati a tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg o placebo, somministrati giornalmente. Tadalafil non ha mostrato efficacia nel rallentare il declino della deambulazione, valutata con l'endpoint primario della distanza percorsa a piedi in 6 minuti (6MWD): la variazione media dei minimi quadrati (LS) della 6MWD a 48 settimane è stata di -51,0 metri (m) nel gruppo trattato con placebo, rispetto a -64,7 m nel gruppo trattato con tadalafil 0,3 mg/kg ( $p = 0.307$ ) e -59,1 m nel gruppo trattato con tadalafil 0,6 mg/kg ( $p = 0.538$ ). Non vi sono state inoltre evidenze di efficacia dalle analisi secondarie effettuate in questo studio. I risultati complessivi sulla sicurezza di questo studio in generale sono stati in linea con il profilo di sicurezza noto di tadalafil e con gli eventi avversi attesi nella popolazione pediatrica con DMD in trattamento con corticosteroidi.

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nel 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 ZYRESTALI 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 particolari

#### *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 compromissione renale lieve (clearance della creatinina da 51 a 80 ml/min) o moderata (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 compromissione 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 compromissione epatica grave (classe C secondo la classificazione di Child-Pugh). Se viene prescritto ZYRESTALI, 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 circa la somministrazione di tadalafil a dosi maggiori di 10 mg a pazienti con compromissione epatica.

#### *Pazienti diabetici*

L'esposizione (AUC) al 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 mostrano nessun rischio particolare per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di sicurezza, farmacologia, tossicità per dosaggi ripetuti, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità per la riproduzione.

Non c'è stata evidenza di teratogenicità, embriotossicità o fetotossicità nei ratti o nei topi che avevano ricevuto fino a 1.000 mg/kg/die di tadalafil. In uno studio sullo sviluppo prenatale e postnatale nei ratti, non fu osservato nessun effetto con un dosaggio di 30 mg/kg/die. Nei ratti femmina in gravidanza, l'AUC per il farmaco libero calcolato a questo dosaggio fu circa 18 volte l'AUC nell'uomo ad un dosaggio di 20 mg.

Non c'è stata compromissione della fertilità nei ratti maschi e femmina. In cani trattati da 6 a 12 mesi con tadalafil a dosi giornaliere pari o superiori a 25 mg/kg/die (che determina un'esposizione almeno 3 volte maggiore [intervallo 3,7-18,6] di quella osservata negli uomini con una singola dose di 20 mg), si è verificata una regressione dell'epitelio del tubulo seminifero che in alcuni cani ha determinato una riduzione della spermatogenesi. Vedere anche paragrafo 5.1.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Compressa:

lattosio monoidrato,  
amido di mais,  
amido pregelatinizzato (mais),  
crospovidone,  
sodio laurilsolfato,  
magnesio stearato.

#### Rivestimento con film:

lattosio monoidrato,  
ipromellosa,  
titanio diossido (E171),  
triacetina,  
ossido di ferro giallo (E172),

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede speciali condizioni di conservazione.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

#### ZYRESTALI 10 mg compresse rivestite con film

Blister di Alluminio/PVC in astucci di 4 o 8 compresse rivestite con film.

ZYRESTALI 20 mg compresse rivestite con film

Blister di Alluminio/PVC in astucci di 4 compresse rivestite con film.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6 Precauzioni particolari 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**

Elleva Pharma S.r.l.  
Via S. Francesco 5  
80034 Marigliano (NA)  
Italy

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

050363023 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 4 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC

050363035 - "10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 8 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC

050363047 - "20 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 4 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC

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

Data della prima autorizzazione:

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**