

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Tadilecto[®], 10 mg, film tablete

Tadilecto[®], 20 mg, film tablete

INN: tadalafil

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tadilecto, 10 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 10 mg tadalafila.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 1,43 mg laktoze.

Tadilecto, 20 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 20 mg tadalafila.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 2,85 mg laktoze.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Tadilecto, 10 mg, film tablete

Ovalne, bikonveksne film tablete, žute boje, sa oznakom „10“ na jednoj strani.

Tadilecto, 20 mg, film tablete

Ovalne, bikonveksne film tablete, žuto-smeđe boje, sa podeonom linijom na jednoj strani i oznakom „20“ na drugoj strani.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija erektilne disfunkcije kod odraslih muškaraca.

Da bi tadalafil bio efikasan neophodna je seksualna stimulacija.

Lek Tadilecto nije namenjen za primenu kod žena.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Uobičajeno, preporučuje se primena doze od 10 mg pre očekivane seksualne aktivnosti, uz obrok ili nezavisno od njega.

Kod onih pacijenata kod kojih tadalafil u dozi od 10 mg ne da odgovarajuće efekte, može se pokušati sa dozom od 20 mg. Može se uzeti najmanje 30 minuta pre seksualne aktivnosti.

Učestalost doziranja je jednom dnevno (ne češće od toga).

Tadalafil u dozi od 10 mg i 20 mg je namenjen za primenu pre očekivane seksualne aktivnosti i ne preporučuje se kontinuirana svakodnevna upotreba.

Kod pacijenata koji očekuju čestu primenu leka Tadilecto (tj. najmanje dva puta nedeljno), može se, kao pogodan, razmotriti režim primene najnižih doza leka Tadilecto, jednom dnevno, zavisno od odluke pacijenta i mišljenja lekara.

Kod tih pacijenata, preporučuje se doza od 5 mg, jednom dnevno, u približno isto vreme tokom dana. Doza se može smanjiti na 2,5 mg, jednom dnevno, što zavisi od individualne podnošljivosti.

Pogodnost kontinuirane svakodnevne primene leka treba periodično razmatrati.

Posebne populacije pacijenata

Stariji muškarci

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata

Muškarci sa oštećenom funkcijom bubrega

Dozu nije potrebno prilagođavati kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega, maksimalna preporučena doza je 10 mg.

Primena tadalafila jednom dnevno se ne preporučuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Muškarci sa oštećenom funkcijom jetre

Preporučena doza leka Tadilecto je 10 mg pre očekivane seksualne aktivnosti, uz obrok ili nezavisno od njega.

Klinički podaci o bezbednosti primene tadalafila kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klase C) su ograničeni; ukoliko ordinirajući lekar namerava da propiše lek, potrebno je da pažljivo proceni odnos koristi i rizika za svakog pacijenta pojedinačno. Nema dostupnih podataka o primeni tadalafila u dozama većim od 10 mg kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre.

Primena tadalafila jednom dnevno nije procenjivana kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre; ukoliko ordinirajući lekar namerava da propiše tadalafil, treba pažljivo da proceni odnos koristi i rizika za svakog pacijenta pojedinačno (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Muškarci sa dijabetesom

Kod pacijenata sa dijabetesom nije potrebno prilagođavanje doze.

Pedijatrijska populacija

Ne postoji relevantan razlog za primenu leka Tadilecto u pedijatrijskoj populaciji za terapiju erektilne disfunkcije.

Način primene

Lek Tadilecto je namenjen za oralnu primenu.

Lek Tadilecto je dostupan u obliku film tableta od 5 mg, 10 mg i 20 mg.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

U kliničkim studijama je pokazano da tadalafil pojačava hipotenzivni efekat nitrata. Smatra se da je to posledica kombinovanog efekta nitrata i tadalafila na metabolički put azot-oksidi/cGMP. Zbog toga je kontraindикована upotreba leka Tadilecto kod pacijenata koji uzimaju bilo koji oblik organskih nitrata (videti odeljak 4.5).

Lek Tadilecto ne smeju da koriste pacijenti sa srčanim oboljenjima kod kojih seksualna aktivnost nije preporučljiva. Lekari bi trebalo da razmotre potencijalni rizik od seksualne aktivnosti kod pacijenata sa postojećim kardiovaskularnim oboljenjima.

Sledeće grupe pacijenata sa kardiovaskularnim oboljenjima nisu bile uključene u kliničke studije pa je upotreba tadalafila kod njih kontraindикована:

- pacijenti koji su u prethodnih 90 dana imali infarkt miokarda,
- pacijenti sa nestabilnom anginom pectoris ili ukoliko se ona javlja tokom seksualnog odnosa,
- pacijenti kod kojih je u prethodnih 6 meseci došlo do srčane insuficijencije klase 2 po NYHA (engl. *New York Heart Association*) klasifikaciji ili izraženije srčane insuficijencije,
- pacijenti sa nekontrolisanim aritmijama, hipotenzijom (<90/50 mmHg), ili nekontrolisanom hipertenzijom,
- pacijenti koji su imali moždani udar u poslednjih 6 meseci.

Lek Tadilecto je kontraindикован kod pacijenata koji su izgubili vid na jednom oku usled nearterijske prednje ishemijske optičke neuropatije, bez obzira na to da li je ta epizoda povezana s prethodnim izlaganjem inhibitorima PDE5 (videti odeljak 4.4).

Istovremena primena PDE5 inhibitora, uključujući tadalafil, sa stimulatorima gvanilat ciklaze, kao što je riocigutat je kontraindикована jer potencijalno može dovesti do simptomatske hipotenzije (videti odeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pre početka terapije lekom Tadilecto

Pre nego što se razmotri farmakološka terapija, potrebno je pregledati pacijenta i uzeti anamnezu kako bi se dijagnostikovala erektilna disfunkcija i njeni potencijalni osnovni uzroci.

Pre nego što se započne bilo koja terapija erektilne disfunkcije lekar bi trebalo da razmotri kardiovaskularni status svojih pacijenata pošto postoji određeni stepen kardiovaskularnog rizika koji je povezan sa seksualnom aktivnošću. Tadalafil ima vazodilatatorna svojstva, što za posledicu ima blago i prolazno sniženje krvnog pritiska (videti odeljak 5.1) i kao takav potencira hipotenzivni efekat nitrata (videti odeljak 4.3).

Procena erektilne disfunkcije treba da uključi određivanje potencijalnih uzroka i određivanje adekvatne terapije nakon odgovarajućeg medicinskog pregleda. Nije poznato da li je tadalafil delotvoran kod pacijenata podvrgnutih operaciji karlice ili radikalnoj prostatektomiji pri kojoj nisu očuvani nervi.

Kardiovaskularni sistem

Ozbiljni kardiovaskularni događaji, uključujući infarkt miokarda, iznenadnu srčanu smrt, nestabilnu anginu pectoris, ventrikularne aritmije, moždani udar, tranzitorne ishemijske napade, bol u grudima, palpitacije i tahikardije su prijavljivani kako nakon stavljanja leka u promet tako i u kliničkim ispitivanjima. Kod većine pacijenata kod kojih su prijavljeni ovi događaji, već su postojali kardiovaskularni faktori rizika. Međutim, nije moguće definitivno utvrditi da li su ovi događaji direktno povezani sa ovim faktorima rizika, sa primenom tadalafila, sa seksualnom aktivnošću ili kombinacijom ovih ili drugih faktora.

Kod pacijenata koji istovremeno uzimaju blokatore alfa-1 receptora i tadalafil, može u nekim slučajevima

doći do simptomatske hipotenzije (videti odeljak 4.5). Ne preporučuje se istovremena primena tadalafila i doksazosina.

Vid

Poremećaji vida, uključujući centralnu seroznu horioretinopatiju (CSH), i slučajevi nearterijske prednje ishemijske optičke neuropatije (engl. *non-arteric anterior ischemic optic neuropathy*, NAION) zabeleženi su tokom primene tadalafila i drugih PDE5 inhibitora. Većina slučajeva CSH se spontano povlači nakon prestanka upotrebe tadanafila. Analize podataka dobijenih opservaciono ukazuju na povišeni rizik od pojave akutne NAION kod muškaraca sa erektilnom disfunkcijom, nakon izlaganja tadalafilu ili drugim PDE5 inhibitorima. Kako ovo može biti značajno za sve pacijente izložene delovanju tadalafila, treba ih savetovati da u slučaju iznenadnog poremećaja vida, smanjenja oštine vida i/ili vizualne distorzije, prestanu sa upotrebom leka Tadilecto i odmah se obrate svom lekaru (videti odeljak 4.3).

Oslabljen sluh ili iznenadni gubitak sluha

Prijavljeni su slučajevi iznenadnog gubitka sluha nakon primene tadalafila. Iako su u nekim prijavljenim slučajevima bili prisutni drugi faktori rizika (kao što su starost, dijabetes, hipertenzija i prethodni gubitak sluha), potrebno je pacijente savetovati da prestanu sa uzimanjem tadalafila i zatraže hitnu medicinsku pomoć, ukoliko iznenada dođe do oštećenja ili gubitka sluha.

Oštećenje funkcije jetre

Postoje ograničeni klinički podaci o bezbednosti primene pojedinačne doze tadalafila, kod pacijenata sa teškom hepatičkom insuficijencijom (*Child-Pugh* klase C). Ukoliko lekar namerava da propiše lek Tadilecto, treba pažljivo da proceni individualnu korist/rizik po pacijenta.

Prijapizam i anatomske deformacije penisa

Pacijente kod kojih postignuta erekcija traje 4 sata ili duže, treba uputiti da odmah potraže hitnu medicinsku pomoć. Ako se priapizam odmah ne leči može doći do oštećenja tkiva penisa i trajnog gubitka potencije.

Lek Tadilecto treba koristiti sa oprezom kod pacijenata koji imaju anatomske deformacije penisa (kao što su angulacija, fibroza kavenoznog tela ili Pejronijeva bolest), ili kod pacijenata sa oboljenjima koja predstavljaju predispoziciju za priapizam (kao što je srpasta anemija, multipli mijelom ili leukemija).

Primena sa CYP3A4 inhibitorima

Treba biti oprezan pri propisivanju tadalafila pacijentima koji koriste snažne inhibitore CYP3A4 enzima (ritonavir, sakvinavir, ketokonazol, itrakonazol i eritromicin) pošto je uočeno povećanje izloženosti tadalafilu (PIK) kod kombinacije sa navedenim lekovima (videti odeljak 4.5).

Lek Tadilecto i drugi lekovi za terapiju erektilne disfunkcije

Bezbednost i efikasnost zajedničke primene tadalafila i drugih PDE5 inhibitora ili drugih lekova za terapiju erektilne disfunkcije nije ispitivana. Pacijente treba upozoriti da ne uzimaju lek Tadilecto u takvim kombinacijama.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Laktoza

Lek Tadilecto sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

Natrijum

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po tableti, tj. suštinski je "bez natrijuma".

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ispitivanja interakcija su sprovedena sa tadalafilom u dozi od 10 i/ili 20 mg, kao što je navedeno u nastavku. Uzimajući u obzir one studije interakcija koje su rađene samo sa 10 mg tadalafila, ne mogu se potpuno isključiti klinički značajne interakcije pri većim dozama.

Uticaji drugih lekova na tadalafil

Inhibitori citohroma P450

Tadalafil se uglavnom metaboliše preko sistema CYP3A4. Selektivni inhibitor izoenzima CYP3A4, ketokonazol (u dozi od 200 mg dnevno), povećava izloženost (vrednost PIK) tadalafilu (primenjenom u dozi od 10 mg) dva puta i C_{max} za 15% u odnosu na PIK i C_{max} vrednosti samostalno primenjenog tadalafila. Ketokonazol (u dozi od 400 mg dnevno) povećava izloženost (vrednost PIK) tadalafilu (primenjenom u dozi od 20 mg) četiri puta i C_{max} za 22%. Ritonavir, proteazni inhibitor (200 mg primenjen dva puta dnevno), koji je inhibitor CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6 povećava izloženost (vrednost PIK) tadalafilu (primenjenom u dozi od 20 mg) dva puta bez promena C_{max} . Iako specifične interakcije nisu ispitivane, treba pažljivo primenjivati druge inhibitore proteaze, kao što je sakvinavir i druge inhibitore CYP3A4, poput eritromicina, klaritromicina, itrakonazola i soka od grejpfruta, pošto se od njih očekuje da mogu dovesti do povećanja koncentracije tadalafila u plazmi (videti odeljak 4.4). To može dovesti do povećanja incidence neželjenih efekata navedenih u odeljku 4.8.

Transportni mehanizmi

Uloga transportera (npr. p-glikoproteina) u raspoloživosti tadalafila nije poznata. Zbog toga postoji mogućnost međusobnih interakcija sa lekovima usled inhibicije transportnih mehanizama.

Induktori citohroma P450

Induktor sistema CYP3A4, rifampicin (600 mg dnevno), smanjuje vrednost PIK tadalafila za 88 % u odnosu na PIK samostalno primenjenog tadalafila (primenjen u dozi od 10 mg). Može se pretpostaviti da će ovako smanjena koncentracija za posledicu imati manju efikasnost tadalafila; nije poznato u kojoj meri je njegova delotvornost umanjena. Drugi induktori CYP3A4 enzima kao što su fenobarbital, fenitoin i karbamazepin mogu takođe smanjiti koncentracije tadalafila u plazmi.

Uticaji tadalafila na druge lekove

Nitrati

U kliničkim studijama je pokazano da tadalafil (u dozi od 5 mg, 10 mg i 20 mg) pojačava hipotenzivni efekat nitrata. Zbog toga je kontraindikovana upotreba leka Tadilecto kod pacijenata koji koriste bilo koji oblik organskih nitrata (videti odeljak 4.3). Na osnovu rezultata kliničke studije koja je sprovedena kod 150 pacijenata koji su primali dozu od 20 mg tadalafila tokom 7 dana i 0,4 mg nitroglicerina sublingvalno u različito vreme, ova interakcija je trajala duže od 24 sata i nije više bila merljiva nakon 48 sati od poslednje doze tadalafila. Zbog toga, kod pacijenata kojima je propisana bilo koja doza tadalafila (2,5-20 mg), a kod kojih se primena nitrata smatra medicinski neophodnom u životno ugrožavajućim situacijama, treba da prođe najmanje 48 sati nakon poslednje doze tadalafila pre nego što se razmotri primena nitrata. U takvim okolnostima, nitrati treba primeniti pod strogim medicinskim nadzorom sa odgovarajućim praćenjem hemodinamskih parametara.

Antihipertenzivni lekovi (uključujući i blokatore kalcijumovih kanala)

Kod ispitanika koji istovremeno primaju doksazosin (4 mg i 8 mg dnevno) i tadalafil (5 mg dnevno i 20 mg kao pojedinačna doza), došlo je do značajnog pojačavanja efekta ovog alfa-blokatora na sniženje krvnog pritiska. Ovaj efekat traje najmanje 12 sati i može izazvati simptome, uključujući sinkopu. Zbog toga se ova kombinacija ne preporučuje (videti odeljak 4.4).

U studijama interakcija sprovedenim na ograničenom broju zdravih dobrovoljaca, ovi efekti nisu primećeni sa alfuzosinom i tamsulosinom. Ipak, treba biti oprezan kada se tadalafil primenjuje kod pacijenata koji primaju bilo koji alfa blokator, a pogotovo kod starijih pacijenata. Terapiju treba započeti najmanjom dozom i zatim je postepeno povećavati.

U kliničkim farmakološkim studijama je ispitivan potencijal tadalafila da pojačava hipotenzivni efekat antihipertenzivnih lekova. Ispitivane su najveće klase antihipertenzivnih lekova, uključujući blokatore kalcijumovih kanala (amlodipin), inhibitore angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE) (enalapril), blokatore beta-adrenergičkih receptora (metoprolol), tiazidne diuretike (bendrofluazid) i blokatore receptora angiotenzina II (različite vrste i doze, samostalno ili u kombinaciji sa tiazidima, blokatorima kalcijumskih kanala, beta-blokatorima, i/ili alfa blokatorima). Tadalafil (u dozi od 10 mg, izuzev u studijama sa

blokatorima angiotenzina II i amlodipinom gde je primenjena doza od 20 mg) nije imao klinički značajnih interakcija ni sa jednom od ovih klasa lekova. U drugoj farmakološkoj kliničkoj studiji tadalafil (primenjen u dozi od 20 mg) je ispitivan u kombinaciji sa do 4 klase antihipertenzivnih lekova. Kod pacijenata koji uzimaju više antihipertenzivnih lekova, pokazano je da su promene krvnog pritiska pri ambulantnom merenju povezane sa stepenom kontrole krvnog pritiska. U vezi sa ovim, kod pacijenata sa dobro kontrolisanim krvnim pritiskom smanjenje je bilo minimalno i slično onom kod zdravih ispitanika. Kod pacijenata kod kojih krvni pritisak nije bio kontrolisan, smanjenje je bilo veće, iako nije bilo povezano sa simptomima hipotenzije kod većine ispitanika. Kod pacijenata koji istovremeno primaju antihipertenzivnu terapiju, tadalafil u dozi od 20 mg može dovesti do smanjenja krvnog pritiska koje je (osim u slučaju alfa-blokatora, videti u prethodnom tekstu), uopšteno gledano, malo i nije verovatno da će biti klinički značajno. Analiza podataka 3. faze kliničkih ispitivanja je pokazala da nema razlike u ispoljavanju neželjenih dejstava kod pacijenata koji uzimaju tadalafil sa ili bez antihipertenzivnih lekova. Međutim, pacijentima bi trebalo dati odgovarajuće kliničke preporuke u vezi sa mogućim sniženjem krvnog pritiska kada su na terapiji antihipertenzivnim lekovima.

Riociguat

U pretkliničkim ispitivanjima se pokazalo aditivno sistemsko dejstvo na sniženje krvnog pritiska kada su PDE5 inhibitori primenjivani u kombinaciji sa riociguatom. U kliničkim ispitivanjima se pokazalo da riociguat pojačava hipotenzivna dejstva PDE5 inhibitora. Nije bilo dokaza o povoljnom kliničkom dejstvu ove kombinacije u ispitivanoj populaciji. Istovremena primena riociguata sa PDE5 inhibitorima, uključujući tadalafil, je kontraindикована (videti odeljak 4.3).

Inhibitori 5-alfa reduktaze

U kliničkom ispitivanju u kojem je upoređivan tadalafil u dozi od 5 mg primenjen istovremeno sa finasteridom u dozi od 5 mg sa placebom uz dodatak finasterida u dozi od 5 mg za ublažavanje simptoma benigne hiperplazije prostate, nisu bile identifikovane nove neželjene reakcije. Međutim, kako nisu sprovedene zvanične studije interakcije lek-lek, koje bi procenile delovanje tadalafila i inhibitora 5-alfa reduktaze (engl. *alpha reductase inhibitors* 5-ARI), treba biti oprezan kada se tadalafil primenjuje zajedno sa lekovima 5-ARI grupe.

Supstrati CYP1A2 (npr. teofilin)

Kada je tadalafil u dozi od 10 mg bio istovremeno primenjen sa teofilinom (neselektivnim inhibitorom fosfodiesteraze) u kliničkoj farmakološkoj studiji, nije bilo farmakokinetičkih interakcija. Jedino farmakodinamsko dejstvo bilo je malo povećanje (3,5 otkucaja/minuti) srčane frekvence. Iako je ovo kliničko dejstvo malo i nije bilo klinički značajno u studiji, trebalo bi ga uzeti u obzir kada se istovremeno primenjuju ova dva leka.

Etinilestradiol i terbutalin

Pokazalo se da tadalafil dovodi do povećanja bioraspoloživosti etinilestradiola nakon oralne primene; slično povećanje može se očekivati i kod oralne primene terbutalina, iako klinički značaj ovog nalaza nije siguran.

Alkohol

Na koncentracije alkohola (prosečna maksimalna koncentracija u krvi 0,08%) nije uticala istovremena primena tadalafila (10 mg ili 20 mg). Osim toga, nisu primećene promene u koncentraciji tadalafila 3 sata nakon istovremene primene sa alkoholom. Alkohol je bio primenjen tako da stopa resorpcije bude maksimalna (neuzimanje hrane preko noći i 2 sata nakon unosa alkohola).

Tadalafil (20 mg) nije povećao prosečno smanjenje krvnog pritiska izazvano alkoholom (0,7 g/kg ili približno 180 mL 40% alkohola [votka] kod muškarca telesne mase 80 kg), ali su kod nekih ispitanika primećene posturalna vrtoglavica i ortostatska hipotenzija. Kada je tadalafil primenjivan sa manjim dozama alkohola (0,6 g/kg) nije primećena hipotenzija, a vrtoglavica se javila sa jednakom učestalošću kao i kod samostalne primene alkohola. Dejstvo alkohola na kognitivne funkcije nije bilo uvećano primenom tadalafila u dozi od 10 mg.

Lekovi koji se metabolišu citohromom P450

Ne očekuje se da će tadalafil izazvati klinički značajnu inhibiciju ni indukciju klirensa lekova koji se metabolišu izoformama CYP450. Ispitivanja su potvrdila da tadalafil ne inhibira niti indukuje izoforme

CYP450, uključujući CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 i CYP2C19.

Supstrati CYP2C9 (npr. R-varfarin)

Tadalafil (10 mg i 20 mg) nije imao klinički značajno dejstvo na izloženost (PIK) S-varfarinu ni R-varfarinu (supstrat CYP2C9), niti je tadalafil uticao na promene protrombinskog vremena indukovano varfarinom.

Acetilsalicilna kiselina

Tadalafil (10 mg i 20 mg) nije potencirao dejstvo acetilsalicilne kiseline na produžetak vremena krvarenja.

Antidijabetički lekovi

Nisu sprovedene specifične studije interakcije sa antidijabeticima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Lek Tadilecto nije indikovano za primenu kod žena.

Trudnoća

Podaci o upotrebi tadalafila kod trudnica su ograničeni. Studije na životinjama nisu pokazale ni direktna ni indirektna štetna dejstva na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3). Kao mera predostrožnosti, potrebno je izbegavati primenu tadalafila tokom trudnoće.

Dojenje

Dostupni farmakodinamski/toksikološki podaci dobijeni iz ispitivanja sprovedenih na životinjama pokazali su da se tadalafil izlučuje u mleko. Ne može se isključiti rizik po dete koje doji. Lek Tadilecto ne treba koristiti tokom dojenja.

Plodnost

Kod pasa su uočeni efekti koji mogu upućivati na poremećaj plodnosti. Dva klinička ispitivanja koja su usledila nakon toga, ukazala su na činjenicu da navedeno dejstvo nije verovatno kod ljudi, iako je kod nekih muškaraca primećeno smanjenje koncentracije spermatozoida (videti odeljke 5.1 i 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Tadilecto ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama. Iako je učestalost zabeležene vrtoglavice u grupi koja je primala placebo i grupi na terapiji tadalafilom bila slična, pacijenti moraju znati kako reaguju na tadalafil pre upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće zabeležena neželjena dejstva kod pacijenata koji uzimaju tadalafil u terapiji erektilne disfunkcije ili benigne hiperplazije prostate bila su glavobolja, dispepsija, bol u leđima i mialgija, i njihova incidenca se povećavala sa povećanjem doze tadalafila. Zabeležene neželjene reakcije su bile prolazne i generalno blage ili umerene. Većina zabeleženih glavobolja sa tadalafilom primenjenim u doziranju jednom dnevno javila se tokom prvih 10 do 30 dana od početka terapije.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U sledećoj tabeli su navedene neželjene reakcije primećene u spontanim izveštajima i u kliničkim placebo-kontrolisanim ispitivanjima (u koje je bilo uključeno ukupno 8022 pacijenata koji su primali tadalafil i 4422 pacijenta koji su primali placebo) primene leka po potrebi i primene jednom dnevno za lečenje erektilne disfunkcije i primene jednom dnevno za lečenje benigne hiperplazije prostate.

Konvencija za kategorije učestalosti: veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retka ($< 1/10000$) i nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Veoma česta	Česta	Povremena	Retka	Nepoznata
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>				
		reakcije preosetljivosti	angioedem ²	
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>				
	glavobolja	vrtočlavica	moždani udar ¹ (uključujući slučajeve epizoda krvarenja), sinkopa, prolazni ishemijski napadi ¹ , migrena ² , konvulzije ² , prolazna amnezija	
<i>Poremećaji oka</i>				
		zamućen vid, osećaj opisan kao bol u oku	poremećaj vidnog polja, otok očnih kapaka, konjunktivalna hiperemija, nearterijska anteriorna ishemična optička neuropatija (NAION) ² , retinalna vaskularna okluzija ²	Centralna serozna horioretinopatija
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>				
		tinitus	iznenadni gubitak sluha	
<i>Kardiološki poremećaji¹</i>				
		tahikardija, palpitacije	infarkt miokarda, nestabilna angina pectoris ² , ventrikularna aritmija ³	
<i>Vaskularni poremećaji</i>				
	Crvenilo praćeno naletima vrućine	hipotenzija ³ , hipertenzija		
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>				
	kongestija nosa	dispneja, epistaksa		
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>				
	dispepsija	bol u abdomenu, povraćanje, mučnina, gastroezofagealni refluks		
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>				
		osip	urtikarija, Stevens-Johnson -ov sindrom ² , ekfolijativni dermatitis ² , hiperhidroza (pojačano znojenje)	
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>				
	bol u leđima, mialgija, bol u ekstremitetima			
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>				
		hematurija		
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>				
		produžena erekcija	prijapizam, hemoragija penisa, hematospermija	
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>				
		bol u grudima ¹ , periferni edemi, zamor	facijalni edem ² , iznenadna srčana smrt ^{1,2}	

¹ Većina pacijenata je imala ranije postojeće kardiovaskularne faktore rizika (videti odeljak 4.4).

² U post-marketingškom periodu zabeležene su neželjene reakcije koje nisu primećene u kliničkim ispitivanjima kontrolisanim placebo.

³ Češće je zabeleženo kada se tadalafil primenjuje pacijentima koji su već uzimali antihipertenzivne lekove.

Opis pojedinih neželjenih reakcija

Nešto veća incidenca poremećaja na EKG-u, pre svega sinusne bradikardije, zabeležena je kod pacijenata lečenih tadalafilom jednom dnevno u poređenju sa placebo. Većina ovih poremećaja na EKG-u nisu bile povezane sa neželjenim reakcijama.

Druge posebne populacije

Podaci iz kliničkih studija sprovedenih kod pacijenata starijih od 65 godina koji su uzimali tadalafil, za lečenje erektilne disfunkcije ili benigne hiperplazije prostate, su ograničeni. U kliničkim studijama u kojima je tadalafil uziman po potrebi za lečenje erektilne disfunkcije, slučajevi dijareje su prijavljeni češće kod pacijenata starijih od 65 godina. U kliničkim ispitivanjima u kojima se tadalafil u dozi od 5 mg primenjivao jednom dnevno za lečenje benigne hiperplazije prostate, vrtoglavica i dijareja su prijavljivani češće kod pacijenata starijih od 75 godina.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

veb lokacija: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Pojedinačne doze do 500 mg primenjivane su zdravim ispitanicima, a višestruke dnevne doze do 100 mg primenjivane su pacijentima. Neželjena dejstva bila su slična onima koja su primećena kod manjih doza. U slučaju predoziranja, prema potrebi treba primeniti standardne suportivne mere. Hemodijaliza neznatno doprinosi eliminaciji tadalafila.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: urološki lekovi, lekovi koji se koriste za erektilnu disfunkciju

ATC šifra: G04BE08

Mehanizam dejstva:

Tadalafil je selektivni, reverzibilni inhibitor cikličnog guanozin monofosfat (cGMP) – specifične fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5). Kada seksualna stimulacija dovede do lokalnog oslobađanja azot-oksida, inhibicija PDE5 tadalafilom dovodi do povećanja koncentracije cGMP u kavernoznim telima (*corpus cavernosum*). Ovo dovodi do relaksacije glatkih mišića i povećanog dotoka krvi u tkivo penisa, što dovodi do erekcije. Tadalafil nema efekta u odsustvu seksualne stimulacije.

Farmakodinamski efekti

Ispitivanja u *in vitro* uslovima su pokazala da je tadalafil selektivni inhibitor PDE5. PDE5 je enzim koji se nalazi u glatkim mišićima kavernoznog tela, vaskularnim i visceralnim glatko mišićnim ćelijama, skeletnim mišićima, trombocitima, bubregu, plućima i malom mozgu. Efekat tadalafila je jači na PDE5 nego na ostale fosfodiesteraze. Tadalafil više od 10000 puta jače deluje na PDE5 nego na PDE1, PDE2 i PDE4 enzime, koji se nalaze u srcu, mozgu, krvnim sudovima, jetri i drugim organima. Tadalafil više od 10000 puta jače deluje na enzim PDE5 nego na PDE3, enzim koji se nalazi u srcu i krvnim sudovima. Ova selektivnost za PDE5 u odnosu na PDE3 važna je zato što je PDE3 enzim koji ima ulogu u kontraktilnosti srca. Osim toga, tadalafil oko 700 puta snažnije deluje na enzim PDE5 nego na PDE6, enzim koji se nalazi u retini i odgovoran je za fototransdukciju. Takođe, tadalafil deluje više od 10000 puta jače na enzim PDE5 nego na klasu enzima PDE7 do PDE10.

Klinička efikasnost i bezbednost

Sprovedene su tri kliničke studije kod 1 054 pacijenta u kućnom okruženju kako bi se odredio period reagovanja na tadalafil. Tadalafil je pokazao statistički značajno poboljšanje erektilne funkcije i mogućnost obavljanja uspešnog seksualnog odnosa do 36 sati nakon doziranja kao i sposobnost pacijenata da postignu i održe erekciju potrebnu za uspešan polni odnos već 16 minuta nakon primene leka u poređenju sa placebom.

Kada se primeni kod zdravih ispitanika, tadalafil ne dovodi do značajnih promena sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska u ležećem položaju u poređenju sa placebom (srednja vrednost maksimalnog smanjenja od 1,6 mm Hg, odnosno 0,8 mm Hg), u sistolnom i dijastolnom krvnom pritisku u stojećem položaju (srednja vrednost maksimalnog smanjenja od 0,2 odnosno 4,6 mm Hg), kao ni do značajne promene u srčanoj frekvenci.

U studiji u kojoj je ispitivan uticaj tadalafila na vid pomoću *Farnsvort-Mansel* testa sa 100 nijansi, nije uočena smanjena sposobnost razlikovanja boja (plavo/zeleno). Ovaj nalaz je u skladu sa malim afinitetom tadalafila za PDE6 u poređenju sa PDE5. Tokom svih kliničkih ispitivanja, izveštaji o promenama sposobnosti razlikovanja boja su bili retki (< 0,1%).

Tri studije su sprovedene kod muškaraca kako bi se procenio mogući uticaj tadalafila u dozi od 10 mg (jedna 6-mesečna studija) i tadalafila u dozi od 20 mg (jedna 6-mesečna i jedna 9-mesečna studija) na spermatogenezu. U dve od ove tri studije, uočeno smanjenje broja i koncentracije spermatozoida povezanih sa lečenjem tadalafilom nije bilo klinički značajno. Ovi efekti nisu bili povezani sa promenama drugih parametara kao što su motilitet, morfologija i FSH.

Primena tadalafila u dozama od 2 do 100 mg je ispitivana u 16 kliničkih studija u kojima je učestvovalo 3250 pacijenata, uključujući pacijente sa erektilnom disfunkcijom različitih stepena oštećenja (blaga, umerena, srednja) i etiologije, različitog životnog doba (u rasponu od 21 do 86 godina) i etničke pripadnosti. Većina pacijenata prijavila je erektilnu disfunkciju u trajanju od najmanje godinu dana. U primarnim ispitivanjima efikasnost u opštoj populaciji, 81% pacijenata prijavilo je poboljšanje erektilne funkcije primenom tadalafila u poređenju sa 35% pacijenata koji su primali placebo. Takođe, pacijenti sa erektilnom disfunkcijom svih stepena težine prijavili su poboljšanje erekcije nakon uzimanja tadalafila (86% sa blagom, 83% sa umerenom i 72% sa teškom disfunkcijom u poređenju sa 45%, 42% odnosno 19% kod primene placeba). U primarnim ispitivanjima efikasnost kod pacijenata lečenih tadalafilom 75% pokušaja polnog odnosa bilo je uspešno, u poređenju sa 32% kod primene placeba.

U dvanaestonedeljnom ispitivanju sprovedenom kod 186 pacijenata (142 pacijenta su primala tadalafil, a 44 placebo) sa erektilnom disfunkcijom kao posledicom povrede kičmene moždine, tadalafil je značajno poboljšao erektilnu funkciju što je dovelo do povećanja udela srednjeg broja uspešnih pokušaja od 48% kod pacijenata lečenih tadalafilom u dozi od 10 ili 20 mg (fleksibilno doziranje, uzimanja po potrebi), dok je u placebo grupi ta vrednost bila 17%.

Pedijatrijska populacija

Kod pedijatrijskih pacijenata sa Dišenovom mišićnom distrofijom (engl. *Duchenne Muscular Dystrophy*, DMD) sprovedena je studija koja nije pokazala efikasnost primene tadalafila. Randomizovana, dvostruko-slepa, placebo-kontrolisana, paralelna, trostruka studija sa tadalafilom sprovedena je kod 331 dečaka, uzrasta

7-14 godina sa DMD i na istovremenoj terapiji kortikosteroidima. Ispitivanje je obuhvatilo period od 48 nedelja dvostruko-slepog perioda tokom kojeg su randomizovani pacijenti uzimali dnevno po 0,3 mg/kg tadalafil, 0,6 mg/kg tadalafil ili placebo. Tadalafil se nije pokazao kao efikasan u usporavanju opadanja pokretljivosti, prilikom merenja pređene distance nakon 6 minuta hoda (engl. *6 minute walk distance*, 6MWD): srednja vrednost promene najmanjeg kvadrata (engl. *least square*, LS) u 48. nedelji testa 6MWD bila je -51,2 m u placebo grupi, u poređenju sa -64,7 m kod grupe pacijenata koji su uzimali 0,3 mg/kg tadalafil (p=0,307), i -59,1m u grupi pacijenata koji su uzimali 0,6 mg/kg (p=0,538). Dodatno, nije bilo dokaza o efikasnosti ni u sekundarnim analizama ove studije. Sveobuhvatni rezultati bezbednosti iz ove studije su bili generalno dosledni već poznatom bezbednosnom profilu tadalafil i očekivanim neželjenim događajima u pedijatrijskoj populaciji sa DMD na terapiji kortikosteroidima.

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja referentnog leka koji sadrži tadalafil u svim podgrupama pedijatrijske populacije u terapiji erektilne disfunkcije (videti odeljak 4.2 o informacijama o primeni kod pedijatrijskih pacijenata).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Tadalafil se brzo resorbuje nakon oralne primene i uočene prosečne maksimalne koncentracije u plazmi (C_{max}) se postižu za 2 sata (medijana vremena), nakon primene. Apsolutna bioraspoloživost tadalafil nakon oralne upotrebe nije utvrđena.

Hrana ne utiče na brzinu i stepen resorpcije tadalafil, zbog čega se on može uzimati uz obrok ili nezavisno od njega. Vreme doziranja (ujutro ili uveče) nije imalo klinički značajne efekte na brzinu i stepen resorpcije.

Distribucija

Prosečni volumen distribucije je približno 63 L, što ukazuje na to da se tadalafil distribuira u tkiva. Pri terapijskim koncentracijama, 94% tadalafil se vezuje za proteine plazme. Vezivanje za proteine plazme nije smanjeno kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega.

Manje od 0,0005% primenjene doze se pojavilo u semenoj tečnosti zdravih dobrovoljaca.

Biotransformacija

Tadalafil se prevashodno metaboliše preko citohroma P450, izoformom (CYP) 3A4. Glavni metabolit u cirkulaciji je metilkatehol-glukuronid. Ovaj metabolit je najmanje 13000 puta manje potentan za PDE5 od tadalafil. Zbog toga se ne očekuje da će u ustanovljenim koncentracijama biti klinički aktivan.

Eliminacija

Prosečna vrednost klirensa nakon oralne primene tadalafil je 2,5 L/sat i prosečno poluvreme eliminacije je 17,5 sati kod zdravih ispitanika. Tadalafil se predominantno izlučuje u obliku neaktivnih metabolita, uglavnom fecesom (približno 61% doze) i manje količine se izlučuju urinom (približno 36% unete doze).

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika tadalafil kod zdravih dobrovoljaca je linearna i zavisi od vremena i doze. U opsegu doza od 2,5 do 20 mg, izloženost (PIK) se kod zdravih dobrovoljaca povećava proporcionalno sa dozom. Koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postižu se unutar pet dana kod primene leka jednom dnevno.

Farmakokinetički parametri određeni populacionim pristupom kod pacijenata sa erektilnom disfunkcijom su slični kao i kod ispitanika bez erektilne disfunkcije.

Posebne populacije

Starije osobe

Zdravi stariji ispitanici (65 godina ili stariji) imali su manji klirens tadalafil, nakon oralne primene, što je dovelo do 25% veće izloženosti (PIK) u poređenju sa zdravim ispitanicima starosti između 19 i 45 godina. Ovaj uticaj životne dobi nije klinički značajan i ne zahteva prilagođavanje doze.

Insuficijencija bubrega

U kliničkim farmakološkim studijama u kojima je primenjivana pojedinačna doza tadalafila (5 do 20 mg), izloženost tadalafilu (PIK) približno se udvostručila kod pacijenata sa blagim (klirens kreatinina 5L do 80 mL/min) ili umerenim (klirens kreatinina 3 L do 50 mL/min) oštećenjem funkcije bubrega i kod pacijenata na dijalizi u terminalnoj fazi bolesti bubrega. Kod pacijenata na hemodijalizi, vrednost C_{max} bila je 41% veća od one koja je bila uočena kod zdravih dobrovoljaca. Hemodijaliza neznatno doprinosi eliminaciji tadalafila.

Insuficijencija jetre

Izloženost (PIK) tadalafilu kod ispitanika sa blagim i umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child Pugh* klase A i B) je uporediva izloženosti kod zdravih dobrovoljaca nakon primene dozom od 10 mg.

Klinički podaci o bezbednosti primene tadalafila kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child Pugh* klasa C) su ograničeni. Ukoliko ordinirajući lekar namerava da propiše tadalafil, treba pažljivo da proceni odnos koristi i rizika za svakog pacijenta pojedinačno. Nema dostupnih podataka o primeni doza većih od 10 mg tadalafila kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre.

Pacijenti sa dijabetesom

Izloženost (PIK) tadalafilu kod pacijenata sa dijabetesom bila je približno 19% manja nego kod zdravih ispitanika. Ova razlika u izloženosti ne uslovljava prilagođavanje doze.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

Nije bilo dokaza o teratogenosti, embriotoksičnosti niti fetotoksičnosti kod pacova i miševa koji su dobijali do 1000 mg/kg/dan tadalafila. U studiji prenatalnog i postnatalnog razvoja kod pacova, nisu uočeni efekti nakon primene doze od 30 mg/kg/dan. Kod gravidnih ženki pacova vrednost PIK za preračunatu frakciju leka pri ovoj dozi bila je približno 18 puta veća od PIK nakon primene doze od 20 mg kod ljudi.

Nije došlo do smanjenja plodnosti kod mužjaka i ženki pacova. Kod pasa kojima je tadalafil primenjivan svakodnevno 6 do 12 meseci u dozama od 25 mg/kg/dan (što je dovelo do najmanje 3 puta veće izloženosti [u opsegu 3,7 – 18,6] od one koja je primećena kod ljudi nakon primene jedne doze od 20 mg) i većim, došlo je do regresije semenog tubularnog epitela što je kod nekih pasa dovelo do smanjene spermatogeneze (videti i odeljak 5.1.).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Tadilecto, 10 mg, film tablete

Jezgro film tablete:

Hipromelozaftalat;
Manitol (E421);
Kroskarmeloza-natrijum;
Natrijum-laurilsulfat;
Magnezijum-stearat (E572).

Film obloga tablete:

Laktoza, monohidrat;
Hipromeloza 6cP (E464);
Talk (E553b);
Titan-dioksid (E171);
Triacetin (E1518);
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172).

Tadilecto, 20 mg, film tablete

Jezgro film tablete:

Hipromelozaftalat;

Manitol (E421);

Kroskarmeloza-natrijum;

Natrijum-laurilsulfat;

Magnezijum-stearat (E572).

Film obloga tablete:

Laktoza, monohidrat;

Hipromeloza 6cP (E464);

Talk (E553b);

Titan-dioksid (E171);

Triacetin (E1518);

Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Lek Tadilecto, 10 mg, film tablete:

Unutrašnje pakovanje je OPA/Al/PVC//Al blister koji sadrži 4 film tablete.

Spoljnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 blister sa 4 film tablete (ukupno 4 film tablete, 1 x 4) i Uputstvo za lek.

Lek Tadilecto, 20 mg, film tablete, 2 x (20 mg):

Unutrašnje pakovanje je ili OPA/Al/PVC//Al blister deljiv na pojedinačne doze koji sadrži 2 film tablete (2 x 1).

Spoljnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 blister deljiv na pojedinačne doze sa 2 film tablete (ukupno 2 film tablete, 1 x (2 x 1)) i Uputstvo za lek.

Lek Tadilecto, 20 mg, film tablete, 4 x (20 mg):

Unutrašnje pakovanje je OPA/Al/PVC//Al blister koji sadrži 4 film tablete.

Spoljnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 blister sa 4 film tablete (ukupno 4 film tablete, 1 x 4) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Tadilecto, 10 mg, film tablete, 4 x (10 mg): 000457263 2023

Tadilecto, 20 mg, film tablete, 2 x (20 mg): 000457264 2023

Tadilecto, 20 mg, film tablete, 4 x (20 mg): 000457272 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 08.02.2018.

Datum poslednje obnove dozvole: 22.02.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2024.

Napomena: Ovaj Sažetak karakteristika leka je korigovan u skladu sa Rešenjima o ispravci br: 001197916 2024 59010 003 000 515 052 04 001, 001197793 2024 59010 003 000 515 052 04 001 i 001197652 2024 59010 003 000 515 052 04 001 od 10.05.2024.