

САЖЕТАК КАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКА

1. ИМЕ ЛЕКА

Kasario[®], 10 mg, филм таблете

Kasario[®], 20 mg, филм таблете

ИНН: tadalafil

2. КВАЛИТАТИВНИ И КВАНТИТАТИВНИ САСТАВ

Kasario, 10 mg, филм таблете:

Једна филм таблета садржи 10 mg тадалафила.

Помоћна супстанца са потврђеним дејством:

Једна филм таблета садржи 124,50 mg лактозе, монохидрат.

Kasario, 20 mg, филм таблете:

Једна филм таблета садржи 20 mg тадалафила.

Помоћна супстанца са потврђеним дејством:

Једна филм таблета садржи 249 mg лактозе, монохидрат.

За листу свих помоћних супстанци видети одељак 6.1.

3. ФАРМАЦЕУТСКИ ОБЛИК

Филм таблета.

Kasario, 10 mg, филм таблете:

Дугуљасте, филм таблете, тамно-жуте боје, 10,0 mm $\pm$ 0,2 mm дужине и 5,5 mm $\pm$ 0,2 mm ширине.

Kasario, 20 mg, филм таблете:

Дугуљасте, филм таблете, тамно-жуте боје, 12,0 mm $\pm$ 0,2 mm дужине и 6,5 mm $\pm$ 0,2 mm ширине.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАЦИ

4.1. Терапијске индикације

Терапија еректилне дисфункције код одраслих мушкараца.

Да би тадалафил био ефикасан неопходна је сексуална стимулација.

Лек Kasario није намењен за примену код жена.

4.2. Дозирање и начин примене

Дозирање

Одрасли мушкарци:

Уобичајено, препоручује се примена дозе од 10 mg пре очекиване сексуалне активности, независно од уноса хране.

Код оних пацијената код којих тадалафил у дози 10 mg не да одговарајуће дејство може се пробати са дозом од 20 mg. Лек Kasario се може узети најмање 30 минута пре сексуалне активности.

Максимална учесталост дозирања је једном дневно.

Лек Kasario у дози од 10 mg и 20 mg је намењен за примену пре очекиване сексуалне активности и не препоручује се континуирана свакодневна употреба.

Код пацијената код којих се очекује честа примена лека Kasario (тј. најмање два пута недељно), може се, као погодан, размотрити режим примене најмањих доза лека Kasario једном дневно зависно од одлуке пацијента и процене лекара.

Код ових пацијената, препоручује се доза од 5 mg једном дневно у приближно исто време током дана. Доза се може смањити на 2,5 mg једном дневно, што зависи од индивидуалне подношљивости.

Погодност континуиране свакодневне примене лека треба периодично размотрити.

Посебне популације пацијената

Старији мушкарци

Прилагођавање дозе није потребно код старијих пацијената.

Мушкарци са оштећењем функције бубрега

Дозу није потребно прилагођавати код пацијената са благим или умереним оштећењем функције бубрега. Код пацијената са тешким оштећењем функције бубрега, максимална препоручена доза је 10 mg. Дозирање тадалафила једном дневно се не препоручује код пацијената са тешким оштећењем функције бубрега (видети одељке 4.4 и 5.2).

Мушкарци са оштећењем функције јетре

Препоручена доза лека Kasario је 10 mg пре очекиване сексуалне активности и независно од уноса хране. Клинички подаци о безбедности примене тадалафила код пацијената са тешким оштећењем функције јетре (*Child-Pugh* класе C) су ограничени; уколико ординирајући лекар намерава да пропише лек, код ових пацијената мора се пажљиво проценити индивидуални однос користи и ризика. Нема доступних података о примени доза већих од 10 mg тадалафила код пацијената са оштећеном функцијом јетре. Режим примене лека тадалафил једном дневно није испитиван код пацијената са оштећењем функције јетре; уколико ординирајући лекар намерава да пропише тадалафил, треба пажљиво да процени индивидуални однос користи и ризика за сваког пацијента појединачно (видети одељке 4.4 и 5.2).

Мушкарци са дијабетесом

Код пацијената са дијабетесом није потребно прилагођавање дозе.

Педијатријска популација

Не постоји оправдани разлог за примену лека Kasario код педијатријске популације у терапији еректилне дисфункције.

Начин примене

Лек Kasario је намењен за оралну употребу.

Лек Kasario је доступан у дозама од 5 mg, 10 mg и 20 mg у облику филм таблета.

4.3. Контраиндикације

Преосетљивост на активну супстанцу или било коју од помоћних супстанци наведених у одељку 6.1.

У клиничким студијама је показано да тадалафил повећава хипотензивно дејство нитрата. Сматра се да је то резултат комбинованог дејства нитрата и тадалафила на метаболички пут азот оксида/cGMP. Због тога је контраиндикована употреба лека Kasario код пацијената који узимају било који облик органских нитрата (видети одељак 4.5).

Лек Kasario не смеју да користе пацијенти са срчаним обољењима којима се не препоручује сексуална активност.

Лекари би требало да размотре потенцијални ризик од сексуалне активности код пацијената са постојећом кардиоваскуларном болешћу.

Следеће групе пацијената са кардиоваскуларним обољењима нису биле укључене у клиничке студије па је употреба тадалафила код њих контраиндикована:

- пацијенти који су у протеклих 90 дана доживели инфаркт миокарда,
- пацијенти са нестабилном ангином пекторис или ангином пекторис која се јавља током сексуалног односа,
- пацијенти код којих је у претходних 6 месеци установљена срчана инсуфицијенција класе 2 према NYHA (енгл. New York Heart Association) класификацији или израженија срчана инсуфицијенција,
- пацијенти са неконтролисаним аритмијама, хипотензијом (< 90/50 mm Hg) или неконтролисаном хипертензијом,
- пацијенти који су имали мождани удар у претходних 6 месеци.

Лек Kasario је контраиндикован код пацијената који су изгубили вид на једном оку услед неартеријске предње исхемијске оптичке неуропатије (енгл. *Non-Arteritic anterior ischaemic optic neuropathy*- NAION), независно од тога да ли је ова епизода у вези са претходним излагањем PDE5 инхибиторима (видети одељак 4.4).

Контраиндикована је истовремена примена инхибитора PDE5, укључујући тадалафил, са стимулаторима гуанилат циклaze као што је риоцигуат, јер може довести до симптоматске хипотензије (видети одељак 4.5).

4.4. Посебна упозорења и мере опреза при употреби лека

Пре почетка терапије леком Kasario

Пре него што се размотри фармаколошка терапија, потребно је узети анамнезу и прегледати пацијента

како би се дијагностиковала еректилна дисфункција и њени могући узроци.

Пре него што се започне терапија еректилне дисфункције лекар би требало да процени кардиоваскуларни статус пацијената због постојања одређеног кардиоваскуларног ризика који је повезан са сексуалном активношћу. Тадалафил има вазодилататорна својства, што доводи до благог и пролазног снижења крвног притиска (видети одељак 5.1) и тако потенцира хипотензивни ефекат нитрата (видети одељак 4.3).

Процена еректилне дисфункције би требало да укључује одређивање потенцијалних узрока и одређивање адекватне терапије након одговарајућег медицинског прегледа. Није познато да ли је тадалафил делотворан код пацијената подвргнутих хируршкој интервенцији карлице или радикалној простатектомији при којој нису очувани нерви.

Кардиоваскуларни систем

Озбиљни кардиоваскуларни догађаји, укључујући инфаркт миокарда, изненадну срчану смрт, нестабилну ангину пекторис, вентрикуларне аритмије, мождани удар, транзиторне исхемијске нападе, бол у грудима, палпитације и тахикардије су пријављивани како постмаркетиншки, тако и/или у клиничким испитивањима. Већина пацијената код којих су пријављени ови догађаји већ је имала кардиоваскуларне факторе ризика. Ипак, није могуће са сигурношћу утврдити да ли су ови догађаји директно повезани са овим факторима ризика, са применом тадалафила, са сексуалном активношћу или комбинацијом ових или других фактора.

Код пацијената који истовремено примењују алфа₁-блокаторе и лек Kasario може доћи до појаве симптоматске хипотензије (видети одељак 4.5). Због тога се не препоручује истовремена примена тадалафила и доксасосина.

Вид

Примећено је да су поремећаји вида, укључујући централну серозну хориоретинопатију (енгл. *Central Serous Chorioretinopathy*, CSCR) и случајеви неартеријске предње исхемијске оптичке неуропатије (енгл. *Non-Arteritic anterior ischaemic optic neuropathy*- NAION), повезани са узимањем тадалафила и других PDE5 инхибитора. Већина случајева CSCR се повлачила спонтано након престанка примене тадалафила. Везано за NAION, анализа података опсервационих студија указује на повећан ризик од

настанка акутне NAION код мушкараца са еректилном дисфункцијом након употребе тадалафила или других PDE5 инхибитора. С обзиром да ово може бити значајно за све пацијенте који узимају тадалафил, пацијенте треба саветовати да у случају изненадног поремећаја вида, поремећаја оштрине вида и/или визуелне дисторзије престану са употребом лека Kasario и одмах се обратe лекару (видети одељак 4.3).

Ослабљен слух или изненадни губитак слуха

Пријављени су случајеви изненадног губитка слуха након примене тадалафила. Иако су у неким случајевима били присутни и други фактори ризика (као што су године старости, дијабетес, хипертензија и претходни губитак слуха у анамнези), треба саветовати пацијенте да престану са узимањем тадалафила и да одмах потраже хитну медицинску помоћ у случају изненадног слабљења или губитка слуха.

Оштећење функције јетре

Постоје ограничени клинички подаци о безбедности примене појединачне дозе лека тадалафил код пацијената са тешким оштећењем функције јетре (*Child-Pugh* стадијум C). Уколико је лек Kasario прописан, лекар који га прописује треба пажљиво да процени индивидуални однос користи и ризика.

Пријапизам и анатомске деформације пениса

Пацијенте код којих постигнута ерекција траје 4 сата или дуже, треба упутити да одмах потраже хитну медицинску помоћ. Ако се пријапизам одмах не лечи, може доћи до оштећења ткива пениса и трајног губитка потенције.

Лек Kasario треба користити са опрезом код пацијената који имају анатомску деформацију пениса (као што су ангулација, фиброза кавернозног тела или Пејронијева болест), или код пацијената са стањима која их предиспонирају на пријапизам (као што је српаста анемија, мултипли мијелом или леукемија).

Примена са CYP3A4 инхибиторима

Треба бити опрезан при прописивању лека Kasario пацијентима који користе снажне инхибиторе CYP3A4 ензима (ритонавир, саквинавир, кетоназол, итраконазол и еритромицин), јер је код примене комбинације ових лекова примећена повећана изложеност тадалафилу (ПИК) (видети одељак 4.5).

Лек Kasario и други лекови за терапију еректилне дисфункције

Безбедност и ефикасност истовремене примене тадалафила и других PDE5 инхибитора или других лекова за терапију еректилне дисфункције нису испитиване. Пацијента треба упозорити да не узима лек Kasario у таквим комбинацијама.

Помоћне супстанце са потврђеним дејством

Лек Kasario садржи лактозу, монохидрат. Пацијенти са ретким наследним обољењем интолеранције на галактозу, недостатком лактазе или глукозно-галактозном малапсорпцијом, не смеју користити овај лек.

Лек Kasario садржи мање од 1 mmol (23 mg) натријума по филм таблети, односно суштински је „без натријума“.

4.5. Интеракције са другим лековима и друге врсте интеракција

Студије интеракција су спроведене са тадалафилом у дози од 10 и/или 20 mg, као што је описано у наставку. У испитивањима интеракција у којима је тадалафил узиман само у дози од 10 mg, не могу се у потпуности искључити клинички значајне интеракције при већим дозама.

Ефекти других лекова на тадалафил

Инхибитори цитохрома P450

Тадалафил се углавном метаболише преко система CYP3A4. Селективни инхибитор изоензима CYP3A4, кетоназол (у дози од 200 mg дневно), повећава системску изложеност (ПИК) тадалафилу

(примењеном у дози од 10 mg) два пута и $C_{\max}$ за 15% у односу на ПИК и $C_{\max}$ вредности самостално примењеног тадалафила. Кетоназол (у дози од 400 mg дневно) повећава системску изложеност (ПИК) тадалафилу (примењеном у дози од 20 mg) четири пута и $C_{\max}$ за 22%. Ритонавир, инхибитор протеаза (у дози од 200 mg примењен два пута дневно), који је инхибитор CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6 повећава системску изложеност (ПИК) тадалафилу (примењеном у дози од 20 mg) два пута без промена вредности $C_{\max}$. Иако специфичне интеракције нису проучаване, треба пажљиво прописивати друге инхибиторе протеаза, као саквинавир и остале CYP3A4 инхибиторе, као што су еритромицин, кларитромицин, итраконазол и сок од грејпфрута пошто се од њих очекује да повећају концентрације тадалафила у плазми (видети одељак 4.4). То може довести до повећања инциденце нежељених дејстава наведених у одељку 4.8.

Транспортни механизми

Улога транспортних механизма (нпр. р-гликопротеина) у расположивости тадалафила није позната. Због тога постоји могућност међусобних интеракција са лековима који инхибирају транспортне механизме.

Индуктори цитохрома P450

Индуктор система CYP3A4, рифампицин, смањује ПИК вредност тадалафила за 88% у односу на самостално примењен тадалафил (примењен у дози од 10 mg). Може се очекивати да ће овако смањена изложеност леку за последицу имати мању ефикасност тадалафила; мада није познато у којој мери је његова ефикасност умањена. На смањење концентрације тадалафила у плазми могу да утичу и други индуктори CYP3A4, као што су фенобарбитал, фенитоин и карбамазепин.

Утицај тадалафила на друге лекове

Нитрати

У клиничким студијама је показано да тадалафил (у дози од 5 mg, 10 mg и 20 mg) појачава хипотензивни ефекат нитрата. Због тога је контраиндикована употреба лека Kasario код пацијената који узимају било који облик органских нитрата (видети одељак 4.3). На основу резултата клиничке студије која је спроведена на 150 испитаника који су узимали дозу од 20 mg тадалафила током 7 дана и 0,4 mg нитроглицерина сублингвално у различито време, ова интеракција је трајала дуже од 24 сата и није више била мерљива након 48 сати од последње дозе тадалафила. Због тога, код пацијената којима је прописан лек Kasario (у дози 2,5-20 mg), а код којих се употреба нитрата сматра медицинском неопходношћу у животно угрожавајућим ситуацијама, треба да прође најмање 48 сати након последње дозе лека Kasario пре него што се примена нитрата узме у обзир. Под тим условима, нитрате треба применити под строгим медицинским надзором са одговарајућим праћењем хемодинамских параметара.

Антихипертензивни лекови (укључујући и блокаторе калцијумових канала)

Истовремена примена доказосина (4 mg и 8 mg дневно) и тадалафила (5 mg једном дневно и 20 mg као појединачна доза), значајно појачава ефикасност овог алфа₁-блокатора на смањење крвног притиска. Овај ефекат траје најмање 12 сати и може бити симптоматски, укључујући синкопу. Због тога се ова комбинација не препоручује (видети одељак 4.4).

У студијама интеракција спроведеним код ограниченог броја здравих добровољаца, ови ефекти нису примећени са алфузосином или тамсулозином. Ипак, треба бити опрезан када се тадалафил примењује код пацијената који узимају било који алфа-блокатор, а посебно код старијих особа. Терапију треба започети минималном дозом и затим је постепено повећавати.

У клиничким фармаколошким студијама је испитиван потенцијал тадалафила да повећа хипотензивни ефекат антихипертензивних лекова. Испитиване су највеће класе антихипертензивних лекова, укључујући блокаторе калцијумових канала (амлодипин), инхибиторе ангиотензин конвертујућег ензима (АСЕ) (еналаприл), блокаторе бета-адренергичких рецептора (метопролол), тиазидне диуретике (бендрофлуазид) и блокаторе ангиотензина II (различити типови и дозе, самостално или у комбинацији са тиазидима, блокаторима калцијумских канала, бета блокаторима, и/или алфа-блокаторима). Тадалафил (у дози од 10 mg, изузев у студијама са блокаторима ангиотензина II и амлодипином у којима је коришћена доза од 20 mg) није имао клинички значајних

интеракција ни са једном од ових класа лекова. У другој фармаколошкој клиничкој студији тадалафил (примењен у дози од 20 mg) је испитиван у комбинацији са чак 4 класе антихипертензивних лекова. Код испитаника који узимају више антихипертензивних лекова, показано је да су промене крвног притиска при континуираном амбулантном мерењу повезане са степеном контроле крвног притиска. У вези са овим, код испитаника са добро контролисаним крвним притиском смањење је било минимално и слично оном код здравих испитаника. Код испитаника са нерегулисаним крвним притиском, смањење је било веће, иако није било повезано са симптомима хипотензије код већине испитаника. Код испитаника који истовремено примењују антихипертензивну терапију, доза од 20 mg тадалафила може довести до смањења крвног притиска, које је (осим у случају алфа-блокатора, видети у претходно наведеном) уопштено гледано, мање и вероватно није клинички значајано. Анализа података треће фазе клиничких испитивања је показала да нема разлике у испољавању нежељених дејстава код пацијената који узимају тадалафил са и без антихипертензивних лекова. Ипак, пацијентима би требало дати одговарајући клинички савет у вези са могућим смањењем крвног притиска када су на терапији антихипертензивним лековима.

Риоцигуат

Претклиничке студије су показале адитивни учинак на смањење системског крвног притиска када су се инхибитори PDE5 примењивали у комбинацији са риоцигуатом. У клиничким испитивањима се показало да риоцигуат повећава хипотензивне учинке инхибитора PDE5. Није било доказа о повољном клиничком дејству ове комбинације у испитиваној популацији. Истовремена примена риоцигуата са инхибиторима PDE5, укључујући тадалафил је контраиндикована (видети одељак 4.3).

Инхибитори 5-алфа редуктазе

У клиничкој студији која је поредила тадалафил у дози од 5 mg примењен заједно са финастеридом у дози од 5 mg у односу на плацебо и финастерид у дози од 5 mg у ублажавању симптома бенигне хиперплазије простате, нису откривене нове нежељене реакције. Међутим, пошто нису спроведене званичне студије које би испитале интеракције лек-лек између тадалафила и инхибитора 5-алфа редуктазе, потребан је опрез када се тадалафил узима са овом групом лекова.

CYP1A2 супстрати (нпр. теофилин)

Када се тадалафил у дози од 10 mg узима са теофилином (неселективни фосфодиестеразни инхибитор) у клиничкој фармаколошкој студији није било фармакокинетичких интеракција. Једино фармакодинамско дејство је било мало повећање срчане фреквенције (за 3,5 откуцаја у минути). Иако је ово дејство мало и није било од клиничког значаја у овој студији, треба га узети у обзир када се ови лекови примењују истовремено.

Етинил-естрадиол и тербуталин

Показано је да тадалафил доводи до повећања оралне биорасположивости етинилестрадиола; слично повећање се може очекивати и код оралне примене тербуталина, иако клиничке последице овога нису са сигурношћу утврђене.

Алкохол

Није било утицаја на концентрацију алкохола (просечна максимална концентрација у крви 0,08%) када је коришћен заједно са тадалафилом (у дози од 10 mg или 20 mg). Уз то, нису примећене промене концентрације тадалафила 3 сата након истовремене примене са алкохолом. Алкохол је примењен тако да се максимално повећа степен његове ресорпције (ноћно гладовање без узимања хране до 2 сата након уноса алкохола). Тадалафил (примењен у дози од 20 mg) није повећано просечно смањење крвног притиска проузроковано алкохолом (0,7 g/kg или приближно 180 mL 40% алкохола (вотке) код мушкарца телесне масе од 80 kg), али код неких испитаника је примећена вртоглавица приликом устајања (ортостатска хипотензија). Када је тадалафил примењен са мањим дозама алкохола (0,6 g/kg), хипотензија није примећена, а вртоглавица се јављала са сличном учесталостју као када је примењен алкохол самостално. Дејство алкохола на когнитивне функције није било повећано тадалафилом (примењеним у дози од 10 mg).

Лекови који се метаболишу преко цитохрома P450

Не очекује се да тадалафил доведе до клинички значајне инхибиције или индукције клиренса лекова који се метаболишу преко CYP450 изоформи. Студије су потврдиле да тадалафил не инхибише нити индукује изоформе CYP450, укључујући CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 и CYP2C19.

CYP2C9 супстрати (нпр. R-варфарин)

Тадалафил (примењен у дозама од 10 mg и 20 mg) није имао клинички значајано дејство на изложеност (ПИК) S-варфарина или R-варфарина (супстрат CYP2C9), нити је тадалафил утицао на промену протромбинског времена индукованог варфарином.

Ацетилсалицилна киселина

Тадалафил (примењен у дозама од 10 mg и 20 mg) није потенцирао продужење времена крварења изазвано применом ацетилсалицилне киселине.

Антидијабетици

Студије специфичних интеракција са оралним антидијабетикима нису спроведене.

4.6. Плодност, трудноћа и дојење

Лек Kasario није индикован за примену код жена.

Трудноћа

Подаци о примени тадалафила код жена током трудноће су ограничени. Студије спроведене на животињама нису показале директан или индиректан штетни утицај на трудноћу, ембрионални/фетални развој, порођај или постнатални развој (видети одељак 5.3). Као мера предострожности потребно је избегавати употребу лека Kasario током трудноће.

Дојење

Расположиви фармакодинамски/токсиколошки подаци показују да се тадалафил излучује у мајчино млеко. Ризик по одојче не може се искључити. Лек Kasario се не сме употребљавати током периода дојења.

Плодност

У испитивањима спроведеним на псима су примећени ефекти који могу указивати на поремећај плодности. Две клиничке студије које су уследиле након тога указују да овај ефекат није изванредан код људи, иако је код неких мушкараца уочено смањење концентрације сперматозоида (видети одељке 5.1 и 5.3).

4.7. Утицај лека на способност управљања возилима и руковања машинама

Лек Kasario има занемарљив утицај на способност управљања возилима или руковања машинама. Иако је учесталост вртоглавице у групи која је узимала плацебо и групи која је примењивала тадалафил била слична у клиничким испитивањима, пацијенти морају бити свесни тога како реагују на лек Kasario пре управљања возилом или руковања машинама.

4.8. Нежељена дејства

Сажетак безбедносног профила

Најчешће пријављивана нежељена дејства код пацијената који су користили тадалафил у терапији еректилне дисфункције или бенигне хиперплазије простате су главобоља, диспепсија, бол у леђима и мијалгија, код којих се инциденца повећавала са повећањем дозе тадалафила. Пријављене нежељене реакције су биле пролазне и уопште посматрано, благе или умерене. Већина пријављених случајева главобоље приликом свакодневне примене тадалафила једном дневно се јављала у првих 10 до 30 дана од почетка терапије.

Табеларни приказ нежељених реакција

У табели у наставку су приказане нежељене реакције забележене спонтаним пријављивањем и током плацебо контролисаних клиничких испитивања (која су обухватила укупно 8022 пацијента који су примењивали тадалафил и 4422 пацијента који су узимали плацебо) при дозирању по потреби и једном дневно у терапији еректилне дисфункције и дозирању једном дневно у терапији бенигне хиперплазије простате.

Класификација учесталости: веома често ($\geq 1/10$), често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), повремено ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), ретко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), веома ретко ($< 1/10000$) и непознато (не може се проценити на основу доступних података).

Веома често	Често	Повремено	Ретко	Непознато
<i>Поремећаји имунског система</i>				
		реакције преосетљивости	ангиоедем ²	
<i>Поремећаји нервног система</i>				
	главобоља	вртоглавица	мождани удар ¹ (укључујући хеморагијске догађаје); синкопа; транзиторни исхемијски напади ¹ ; мигрена ² ; конвулзије ² ; пролазна амнезија	
<i>Поремећаји ока</i>				
		замућен вид, сензације описане као бол у оку	поремећаји видног поља, оток очних капака, хиперемија коњу ктиве, неартеријска предња исхемијска оптичка неуропатија (NAION) ² , ретинална васкуларна оклузија ²	централна серозна хориоретинопатија
<i>Поремећаји уха и лабиринта</i>				
		тинитус	изненадни губитак слуха	
<i>Кардиолошки поремећаји¹</i>				
		тахикардија, палпитације	инфаркт миокарда, нестабилна ангина пекторис ² , вентрикуларне аритмије ²	
<i>Васкуларни поремећаји</i>				
	црвенило праћено налетима врућине	хипотензија ³ , хипертензија		

<i>Респираторни, торакални и медијастинални поремећаји</i>				
	назална конгестија	диспнеја, епистакса		
<i>Гастроинтестинални поремећаји</i>				
	диспепсија	бол у абдомену, повраћање, мучнина, гастроезофагеални рефлукс		
<i>Поремећаји коже и поткожног ткива</i>				
		осип	уртикарија, <i>Stevens-Johnson</i> -ов синдром ² , ексфолијативни дерматитис ² , хиперхидроза (знојење)	
<i>Поремећаји мишићно-коштаног система и везивног ткива</i>				
	бол у леђима, мијалгија, бол у екстремитетима			
<i>Поремећаји бубрега и уринарног система</i>				
		хематурија		
<i>Поремећаји репродуктивног система и дојки</i>				
		продужена ерекција	пријапизам, хеморагија пениса, хематоспермија	
<i>Општи поремећаји и реакције на месту примене</i>				
		бол у грудима ¹ , периферни едем, замор	фацијални едем ² , изненадна смрт услед престанка рада срца ^{1, 2}	

(1) Код већине пацијената код којих су пријављени ови нежељени догађаји већ су постојали кардиоваскуларни фактори ризика (видети одељак 4.4).

(2) Нежељене реакције пријављене на основу постмаркетиншког праћења, које нису примећене у плацебо контролисаним клиничким испитивањима.

(3) Чешће пријављивана када је тадалафил примењен код пацијената који већ узимају антихипертензивну терапију.

Опис појединих нежељених реакција

Нешто већа инциденца поремећаја ЕКГ-а, пре свега синусне брадикардије, пријављена је код пацијената који су примењивали тадалафил једном дневно у поређењу са плацебо групом. Већина ових поремећаја ЕКГ-а није била повезана са нежељеним реакцијама.

Остале специјалне популације

Подаци о примени тадалафила код пацијената старијих од 65 година који су примењивали тадалафил у клиничким студијама, било у терапији еректилне дисфункције или у терапији бенигне хиперплазије простате, су ограничени. У клиничким испитивањима примене тадалафила при примени по потреби у терапији еректилне дисфункције, пријављена је дијареја чешће код пацијената старијих од 65 година. У клиничким студијама примена тадалафила у дози од 5 mg примењеног једном дневно у терапији бенигне хиперплазије простате, пријављене су вртоглавица и дијареја чешће код пацијената старијих од 75 година.

Пријављивање нежељених реакција

Пријављивање сумњи на нежељене реакције после добијања дозволе за лек је важно. Тиме се омогућава континуирано праћење односа користи и ризика лека. Здравствени радници треба да пријаве сваку сумњу на нежељене реакције на овај лек Агенцији за лекове и медицинска средства Србије (АЛИМС):

Агенција за лекове и медицинска средства Србије

Национални центар за фармаковигиланцу

Војводе Степе 458, 11221 Београд

Република Србија

факс: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

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

4.9. Предозирање

Појединачна доза до 500 mg је примењена код здравих испитаника, а код пацијената су примењиване вишеструке дневне дозе до 100 mg. Нежељене реакције су биле сличне онима које су примењене при мањим дозама. У случају предозирања треба по потреби применити стандардне супортивне мере. Хемодијализа занемарљиво доприноси елиминацији тадалафила.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАЦИ

5.1. Фармакодинамски подаци

Фармакотерапијска група: уролошки лекови, лекови који се користе код еректилне дисфункције
АТЦ шифра: G04BE08

Механизам дејства

Тадалафил је селективни, реверзибилни инхибитор цикличног гванозин монофосфата (сGMP)-специфичне фосфодиестеразе типа 5 (PDE5). Када сексуална стимулација доведе до локалног ослобађања азот оксида, инхибиција PDE5 тадалафилом доводи до повећања нивоа сGMP у кавернозном телу (енгл. *corpus cavernosum*). Ово доводи до релаксације глатких мишића и повећаног дотока крви у ткиво пениса, што доводи до ерекције. Тадалафил нема терапијског дејства уколико нема сексуалне стимулације.

Фармакодинамски ефекти

Испитивања у *in vitro* условима су показала да је тадалафил селективни инхибитор PDE5. PDE5 је ензим који се налази у глатким мишићима *corpus cavernosum*-а, васкуларним и висцералним глатко мишићним ћелијама, скелетним мишићима, тромбоцитима, бубрегу, плућима, и малом мозгу. Ефекат тадалафила је већи на PDE5 него на остале фосфодиестеразе. Тадалафил више од 10000 пута снажније делује на PDE5 него на PDE1, PDE2 и PDE4, ензиме који се налазе у срцу, мозгу, крвним судовима, јетри и другим органима. Тадалафил више од 10000 пута снажније делује на PDE5 него на PDE3, ензим који се налази у срцу и крвним судовима. Ова селективност за PDE5 у односу на PDE3 је важна због тога што је PDE3 ензим који има улогу у контрактилности срца. Уз то, тадалафил 700 пута

снажније делује на PDE5 него на PDE6, ензим који се налази у ретини и одговоран је за фототрансдукцију. Тадалафил, такође делује више од 10000 пута снажније на PDE5 него на класу ензима PDE7 до PDE10.

Клиничка ефикасност и безбедност

Спроведене су три клиничке студије на 1054 пацијента у кућним условима како би се дефинисао период одговора на тадалафил. Тадалафил је показао статистички значајно побољшање ерекtilне функције и способности да се оствари успешан сексуални однос и до 36 сати након узимања лека, као и способности пацијента да постигне и одржи ерекцију за успешан сексуални однос већ након 16 минута од примене дозе у поређењу са плацебом.

Када се примени код здравих испитаника, тадалафил не доводи до значајних промена систолног и дијастолног крвног притиска у лежећем положају у поређењу са плацебом (средња вредност максималног смањења од 1,6 mm Hg односно 0,8 mm Hg, датим редоследом), у систолном и дијастолном крвном притиску у стојећем положају (средња вредност максималног смањења од 0,2 mm Hg односно 4,6 mm Hg, датим редоследом) и не доводи до значајних промена у срчаној фреквенци.

У студији која је испитивала утицај тадалафила на вид, није примећена смањена способност разликовања боја (плава/зелена) користећи *Farnsworth-Munsell* 100 градациони тест. Овај налаз је у складу са малим афинитетом тадалафила за PDE6 у поређењу са PDE5. Током свих клиничких студија извештаји о променама способности разликовања боја су били ретки (< 0,1%).

Три студије су спроведене код мушкараца како би се испитао потенцијални ефекат лека тадалафил у дози од 10 mg на сперматогенезу (једна шестомесечна студија) и лека тадалафил у дози од 20 mg (једна шестомесечна и једна деветомесечна студија) који је примењиван свакодневно. У две од ове три студије је праћено смањење броја и концентрације сперматозоида у вези са лечењем тадалафилом које није било клинички значајно. Ови ефекти нису били повезани са променом других параметара као што је покретљивост, морфологија и концентрација фоликулостимулирајућег хормона.

Примена тадалафила у дозама од 2 до 100 mg је била испитивана у 16 клиничких студија у којима је учествовало 3250 пацијената, укључујући пацијенте са ерекtilном дисфункцијом различитог степена тежине (благе, средње, тешке) етиологије, различитог животног доба (опсег од 21 до 86 година) и различитог етничког порекла. Већина пацијената је пријавила ерекtilну дисфункцију у трајању од најмање једне године. У примарним студијама ефикасности опште популације, 81% пацијената је пријавило да је примена тадалафила побољшала ерекtilну функцију у поређењу са 35% пацијената који су узимали плацебо. Такође, пацијенти свих степена тежине ерекtilне дисфункције су пријавили побољшање ерекtilне функције након узимања тадалафила (код благог поремећаја 86% у поређењу са плацебом код којих је до побољшања дошло код 45% пацијената, код умереног 83% у поређењу са плацебом код којих је до побољшања дошло код 42% пацијената и код тешког 72% у поређењу са плацебом код којих је до побољшања дошло код 19% пацијената). У примарним студијама ефикасности, 75% покушаја сексуалног односа су били успешни код пацијената лечених тадалафилом у поређењу са 32 % код плацебо групе.

У студији која је трајала 12 недеља и која је изведена код 186 пацијената (142 пацијената су примењивали тадалафил, а 44 плацебо) са секундарном ерекtilном дисфункцијом услед повреде кичмене мождине, тадалафил је значајно побољшао ерекtilну функцију што је довело до повећања удела средњег броја успешних покушаја од 48% код пацијената лечених тадалафилом у дози од 10 mg или 20 mg (флексибилно дозирање по потреби) у односу на 17% испитаника из плацебо групе.

Педијатријска популација

Спроведена је студија код педијатријских пацијената са Душеновом мишићном дистрофијом (енгл. *Duchenne Muscular Dystrophy*, DMD) у којој нису забележени докази о ефикасности примене тадалафила. Рандомизована, двоструко-слепа, плацебо-контролисана, паралелна, трострука студија са тадалафилом спроведена је код 331 дечака, узраста 7 до 14 година са DMD и на истовременој терапији кортикостероидима. Студија је била двоструко-слепа и трајала је 48 недеља током којих су пацијенти рандомизовани на групе које су примењивале дневно 0,3 mg/kg тадалафила, 0,6 mg/kg тадалафила или плацебо. Тадалафил није показао ефикасност у успоравању опадања амбулације,

приликом мерења пређене дистанце након 6 минута хода (енгл. *6 minute walk distance* -6MWD): средња вредност промене најмањег квадрата (енгл. *least squares* - LS) у 48. недељи теста 6MWD била је -51,0 метара у плацебо групи, у поређењу са -64,7 метара код групе испитаника који су узимали 0,3 mg/kg тадалафила ($p=0,307$), и -59,1 метара у групи испитаника који су узимали 0,6 mg/kg ($p=0,538$). Додатно, није било доказа о ефикасности ни у секундарним анализама ове студије. Свеобухватни резултати безбедности из ове студије су били генерално доследни већ познатом безбедносном профилу тадалафила и очекиваним нежељеним реакцијама у педијатријској DMD популацији на терапији кортикостероидима.

Европска агенција за лекове је изузела од обавезе подношења резултата студија у свим подгрупама педијатријске популације у терапији еректилне дисфункције. За информације о примени код педијатријских пацијената видети одељак 4.2.

5.2. Фармакокинетички подаци

Ресорпција

Тадалафил се брзо ресорбује након оралне примене и забележене просечне максималне концентрације у плазми C_{max} се постижу за 2 сата (медијана времена) након примене. Апсолутна биорасположивост тадалафила након оралне употребе није утврђена.

Брзина и степен ресорпције тадалафила не зависи од уноса хране, због чега се тадалафил може узети независно од уноса хране. Време дозирања (ујутро или увече) није имало клинички значајан ефекат на брзину и степен ресорпције.

Дистрибуција

Просечни волумен дистрибуције од приближно 63 L, показује да се тадалафил дистрибуира у ткива. При терапијским концентрацијама, 94% тадалафила у плазми је везано за протеине. Везивање за протеине плазме није смањено код пацијената са оштећеном функцијом бубрега.

Мање од 0,0005% примењене дозе се појављује у семеној течности код здравих испитаника.

Биотрансформација

Тадалафил се предоминантно метаболише преко цитохрома P450 изоформом (CYP) 3A4. Главни метаболит у циркулацији је метилкатехол глукуронид. Овај метаболит је најмање 13000 пута мање потентан од тадалафила за PDE5. Због тога се не очекује да ће у установљеним концентрацијама бити клинички активан.

Елиминација

Просечни клиренс тадалафила након оралне примене је 2,5 L/sat и просечно полувреме елиминације је 17,5 сати код здравих испитаника. Тадалафил се углавном излучује као неактивни метаболит, углавном путем фецеса (приближно 61% дозе) и у мањој мери урином (приближно 36% дозе).

Линеарност/нелинеарност

Фармакокинетика тадалафила је линеарна код здравих испитаника и зависна од времена и дозе. У дозном интервалу од 2,5 до 20 mg, изложеност леку (ПИК) расте пропорционално дози. Концентрација у плазми у стању динамичке равнотеже се постиже након 5 дана дозирања једном дневно. Фармакокинетички параметри одређени на популацији пацијената са еректилном дисфункцијом су слични фармакокинетичким параметрима испитаника без еректилне дисфункције.

Посебне групе пацијената

Старији пацијенти

Здрави старији пацијенти (65 година и старији) су имали мањи клиренс тадалафила након оралне примене, што је довело до повећања системске изложености леку (ПИК) за 25% у односу на здраве испитанике узраста од 19 до 45 година. Утицај животне доби пацијента није клинички значајан и не захтева прилагођавање дозе.

Инсуфицијенција бубрега

У клиничким фармаколошким студијама где је примењивана појединачна доза тадалафила (5-20 mg), системска изложеност тадалафилу (ПИК) је била приближно два пута већа код испитаника са благим (клиренс креатинина 51-80 mL/min) или умереним (клиренс креатинина 31-50 mL/min) оштећењем функције бубрега, као и код испитаника са терминалним бубрежним обољењем на хемодијализи. Код пацијената на хемодијализи, вредност *St_{max}* је била 41% већа него вредност код здравих испитаника. Хемодијализа занемарљиво доприноси елиминацији тадалафила.

Инсуфицијенција јетре

Системска изложеност тадалафилу (ПИК) код испитаника са благим и умереним оштећењем функције јетре (*Child-Pugh* класе А и Б) је упоредива са изложеношћу код здравих испитаника када се примени доза од 10 mg. Клинички подаци о безбедности примене лека тадалафил код пацијената са тешком инсуфицијенцијом јетре (*Child-Pugh* класе С) су ограничени. Уколико намерава да пропише дневни режим дозирања тадалафила, ординирајући лекар треба пажљиво да процени индивидуални однос користи и ризика по пацијента. Нема доступних података о примени доза већих од 10 mg тадалафила код пацијената са оштећењем функције јетре.

Пацијенти са дијабетесом

Системска изложеност тадалафилу (ПИК) код пацијената са дијабетесом је била приближно 19% мања од вредности ПИК-а код здравих испитаника. Ова разлика у изложености не захтева прилагођавање дозе.

5.3. Претклинички подаци о безбедности лека

Претклинички подаци добијени на основу конвенционалних студија фармаколошке безбедности, токсичности поновљених доза, генотоксичности, карциногеног потенцијала и репродуктивне токсичности, не указују на посебне ризике након примене лека код људи.

Није било доказа о тератогености, ембриотоксичности или фетотоксичности код пацова или мишева који су примили и до 1000 mg/kg/дан тадалафила. У студији пренаталног и постнаталног развоја на пацовима, доза при којој нису уочени ефекти била је 30 mg/kg/дан. Код гравидних женки пацова ПИК вредност за прерачунату слободну фракцију лека при овој дози је била приближно 18 пута већа од ПИК вредности код људи при дози од 20 mg.

Није дошло до смањења фертилитета код мужјака и женки пацова. Код паса, који су током 6 до 12 месеци свакодневно примали тадалафил у дозама од 25 mg/kg/дан (што је довело до најмање 3 пута веће концентрације [у распону од 3,7- 18,6] него код људи код којих је примењена појединачна доза од 20 mg) и већим, дошло је до регресије семеног тубуларног епитела што је довело до смањења сперматогенезе код неких паса. Видети и одељак 5.1.

6. ФАРМАЦЕУТСКИ ПОДАЦИ

6.1. Листа помоћних супстанци

Језгро филм таблете:

Лактоза, монохидрат;
Скروب, кукурузни;
Скروب, кукурузни, прежелатинизован;
Кросповидон (Kollidon CL-SF);
Натријум-лаурилсулфат;
Магнезијум-стеарат.

Филм (облога) таблете:

Лактоза, монохидрат;
Хипромелоза (2910);

Титан-диоксид (Е171);
Триацетин;
Гвожђе(III)-оксид, жути (Е172).

6.2. Инкомпатибилност

Није примењиво.

6.3. Рок употребе

3 године.

6.4. Посебне мере опреза при чувању

Овај лек не захтева посебне услове чувања.

6.5. Природа и садржај паковања

Kasario, 10 mg, филм таблете:

Унутрашње паковање је PVC/PCTFE/PVC-Al блистер са 2 или 4 филм таблете.

Спољашње паковање је сложива картонска кутија у којој се налази 1 блистер (укупно 2 филм таблете) или 1 блистер (укупно 4 филм таблете) и Упутство за лек.

Kasario, 20 mg, филм таблете:

Унутрашње паковање је PVC/PCTFE/PVC-Al блистер са 2 или 4 филм таблете.

Спољашње паковање је сложива картонска кутија у којој се налази 1 блистер (укупно 2 филм таблете), 1 блистер (укупно 4 филм таблете) или 2 блистера (укупно 8 филм таблета) и Упутство за лек.

6.6. Посебне мере опреза при одлагању материјала који треба одбацити након примене лека (и друга упутства за руковање леком)

Сву неискоришћену количину лека или отпадног материјала након његове употребе треба уклонити, у складу са важећим прописима.

7. НОСИЛАЦ ДОЗВОЛЕ

АЛКАЛОИД Д.О.О. БЕОГРАД
Милентија Поповића 5а,
Београд – Нови Београд

8. БРОЈ(ЕВИ) ДОЗВОЛЕ(А) ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ

Број прве дозволе:

Kasario, 10 mg, филм таблете (1 x 2): 000461828 2023

Kasario, 10 mg, филм таблете (1 x 4): 000461829 2023

Kasario, 20 mg, филм таблете (1 x 2): 000461830 2023

Kasario, 20 mg, филм таблете (1 x 4): 000461831 2023

Kasario, 20 mg, филм таблете (2 x 4): 000461832 2023

9. ДАТУМ ПРВЕ ДОЗВОЛЕ И ДАТУМ ОБНОВЕ ДОЗВОЛЕ ЗА СТАВЉАЊЕ ЛЕКА У ПРОМЕТ

Датум прве дозволе: 03.04.2025.

10. ДАТУМ РЕВИЗИЈЕ ТЕКСТА

Април, 2025.