

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Tadalafil HF, 10 mg, film tablete

Tadalafil HF, 20 mg, film tablete

INN: tadalafil

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tadalafil HF 10 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 10 mg tadalafila.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži laktozu, monohidrat: 114,6 mg.

Tadalafil HF 20 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 20 mg tadalafila.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži laktozu, monohidrat: 229,2 mg.

Za listu svih pomoćnih supstanci pogledati odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tadalafil HF 10 mg, film tablete

Žute, okrugle, bikonveksne film tablete, sa podeonom linijom sa jedne strane, bele na preseku, prečnika 8.1mm. Tableta se može podeliti na jednake doze.

Tadalafil HF 20 mg, film tablete

Žute, okrugle, bikonveksne film tablete, sa unakrsnom linijom sa obe strane, bele na preseku, prečnika 10.1mm. 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 u terapiji erektilne disfunkcije neophodna je seksualna stimulacija.

Lek Tadalafil HF nije namenjen za primenu kod žena.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli muškarci:

Generalno, preporučuje se primena doze od 10 mg pre očekivane seksualne aktivnosti, nezavisno od unosa hrane.

Kod onih pacijenata kod kojih tadalafil u dozi 10 mg ne da odgovarajući efekat može se probati sa dozom od 20 mg. Lek Tadalafil HF se može uzeti najmanje 30 minuta pre seksualne aktivnosti.

Maksimalna učestalost doziranja je jednom dnevno.

Lek Tadalafil HF 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 kod kojih se očekuje česta upotreba tadalafila (tj. najmanje dva puta nedeljno), može se, kao pogodan, razmotriti režim primene najmanjih doza tadalafila jednom dnevno zavisno od izbora pacijenta i procene 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 primene režima jednom dnevno treba periodično preispitati.

Posebne populacije pacijenata

Stariji muškarci

Prilagođavanje doze nije potrebno 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. Doziranje 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 tadalafil je 10 mg pre očekivane seksualne aktivnosti i nezavisno od unosa hrane. 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, kod ovih pacijenata mora se pažljivo proceniti individualni odnos koristi/rizika. Nema podataka o primeni doza većih od 10 mg tadalafila kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre.

Režim primene leka tadalafil jednom dnevno nije ispitivan kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre; ukoliko ordinirajući lekar namerava da propiše tadalafil, treba pažljivo da proceni individualni odnos koristi/rizika po pacijenta (*videti odeljke 4.4 i 5.2*).

Muškarci sa dijabetesom

Kod pacijenata sa dijabetesom nije potrebno prilagođavanje doze.

Pedijatrijska populacija

Ne postoji razlog za primenu tadalafila kod pedijatrijske populacije u terapiji erektilne disfunkcije.

Način primene

Lek Tadalafil HF je namenjen za oralnu upotrebu. Dostupan je u tabletama od 2,5 mg, 5 mg, 10 mg i 20 mg.

4.3. Kontraindikacije

Lek Tadalafil HF ne smeju da uzimaju pacijenti koji su preosetljivi na tadalafil ili 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 rezultat kombinovanog efekta nitrata i tadalafila na metabolički put azot oksida/cGMP. Zbog toga je kontraindikovana upotreba tadalafila kod pacijenata koji uzimaju bilo koji oblik organskih nitrata (*videti odeljak 4.5*).

Lek Tadalafil HF ne smeju da koriste pacijenti sa srčanim oboljenjima kojima se ne preporučuje seksualna aktivnost. Lekari moraju da razmotre potencijalni rizik od seksualne aktivnosti kod pacijenata sa postojećom kardiovaskularnom bolešću.

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

- pacijenti koji su u proteklih 90 dana doživeli infarkt miokarda,
- pacijenti sa nestabilnom anginom pektoris ili anginom pektoris koja se javlja tokom seksualnog odnosa,
- pacijenti sa NYHA (engl. *New York Heart Association*) klasom 2 ili izraženijom srčanom insuficijencijom u prethodnih 6 meseci,
- pacijenti sa nekontrolisanim aritmijama, hipotenzijom (<90/50 mm Hg) ili nekontrolisanom hipertenzijom,
- pacijenti koji su imali moždani udar u prethodnih 6 meseci.

Lek Tadalafil HF je kontraindikovan kod pacijenata koji su izgubili vid na jednom oku usled nearerijske prednje ishemijske optičke neuropatije (engl. *Non-Arteritic anterior ischaemic optic neuropathy*- NAION), nezavisno od toga da li je ova epizoda u vezi sa prethodnom upotrebom PDE5 inhibitora (*videti odeljak 4.4*).

Kontraindikovana je istovremena primena inhibitora PDE5, uključujući tadalafil, sa stimulatorima guanilat ciklaze kao što je riociquat, jer može dovesti do simptomatske hipotenzije (*videti odeljak 4.5*).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pre početka terapije tadalafilom

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

Pre nego što se započne terapija erektilne disfunkcije lekar bi trebalo da proceni kardiovaskularni status pacijenata zbog postojanja određenog kardiovaskularnog rizika koji je povezan sa seksualnom aktivnošću. Tadalafil ima vazodilatatorna svojstva, što dovodi do blagog i prolaznog sniženja krvnog pritiska (*videti odeljak 5.1*) i tako potencira hipotenzivni efekat nitrata (*videti odeljak 4.3*).

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

Kardiovaskularni sistem

Ozbiljni kardiovaskularni događaji, uključujući infarkt miokarda, iznenadnu srčanu smrt, nestabilnu anginu pektoris, ventrikularne aritmije, moždani udar, tranzitorne ishemijske napade, bol u grudima, palpitacije i tahikardije su prijavljivani kako postmarketinški tako i/ili u kliničkim ispitivanjima. Većina pacijenata kod kojih su prijavljeni ovi događaji već je imala kardiovaskularne faktore rizika. Ipak, nije moguće sa sigurnošću 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 koriste alfa1-blokatore, istovremeno uzimanje tadalafila može dovesti do simptomatske hipotenzije (*videti odeljak 4.5*). Zbog toga se ne preporučuje istovremena primena tadalafila i doksazosina

Vid

Primećeno je da su poremećaji vida i slučajevi nearerijske prednje ishemijske optičke neuropatije (engl. *Non-Arteritic anterior ischaemic optic neuropathy*- NAION), povezani sa uzimanjem tadalafila i drugih

PDE5 inhibitora. Analiza podataka opservacionih studija ukazuje na povećan rizik od nastanka akutne NAION kod muškaraca sa erektilnom disfunkcijom nakon upotrebe tadalafilila ili drugih PDE5 inhibitora. S obzirom na to da ovo može biti relevantno za sve pacijente koji uzimaju tadalafil, pacijente treba savetovati da u slučaju iznenadnog poremećaja vida prestanu sa upotrebom tadalafilila i odmah se obrate lekaru (*videti odeljak 4.3.*)

Smanjen ili iznenadni gubitak sluha

Prijavljeni su slučajevi iznenadnog gubitka sluha nakon upotrebe tadalafilila. Iako su u nekim slučajevima bili prisutni i drugi faktori rizika (kao što su godine starosti, dijabetes, hipertenzija i prethodni gubitak sluha u anamnezi), treba savetovati pacijente da prestanu sa uzimanjem tadalafilila i da odmah potraže hitnu medicinsku pomoć u slučaju iznenadnog smanjenja ili gubitka sluha.

Oštećenje funkcije jetre

Postoje malobrojni klinički podaci o bezbednosti primene pojedinačne doze leka tadalafil kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* stadijum C). Ako se propisuje tadalafil, lekar koji ga propisuje mora pažljivo proceniti odnos koristi/rizika lečenja za svakog pacijenata pojedinačno.

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 prijavizam odmah ne leči, može doći do oštećenja tkiva penisa i trajnog gubitka potencije.

Tadalafil treba koristiti sa oprezom kod pacijenata koji imaju anatomske deformacije penisa (kao što su angulacija, fibroza kavernoznog tela ili Pejronijeva bolest), ili kod pacijenata sa stanjima koja ih predisponiraju na prijavizam (kao što je srpasta anemija, multipli mijelom ili leukemija).

Primena sa CYP3A4 inhibitorima

Treba biti oprezan pri propisivanju tadalafilila pacijentima koji koriste snažne inhibitore CYP3A4 enzima (ritonavir, sakvinavir, ketokonazol, itrakonazol i eritromicin) jer je kod kombinacije ovih lekova primećena povećana izloženost tadalafilu (PIK) (*videti odeljak 4.5.*)

Tadalafil i drugi lekovi za terapiju erektilne disfunkcije

Bezbednost i efikasnost istovremene primene tadalafilila i drugih PDE5 inhibitora ili drugih lekova za terapiju erektilne disfunkcije nije ispitivana. Pacijenta treba upozoriti da ne uzima tadalafil u takvim kombinacijama.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

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

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Studije interakcija su sprovedene sa tadalafilom u dozi od 10 i/ili 20 mg, kao što je opisano u nastavku.

U ispitivanjima interakcija u kojima je tadalafil uziman samo u dozi od 10 mg, ne mogu se u potpunosti isključiti klinički značajne interakcije pri većim dozama.

Efekti 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 sistemsku izloženost (PIK) tadalafilu (primenjenom u dozi od 10 mg) dva puta i C_{max} za 15% u odnosu na PIK i C_{max} vrednosti samog tadalafilila. Ketokonazol (u dozi od 400 mg dnevno) povećava sistemsku izloženost (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 sistemsku izloženost (PIK) tadalafilu (primenjenom u dozi od 20 mg) dva puta bez promena C_{max} . Iako specifične interakcije nisu proučavane, treba pažljivo davati druge proteazne inhibitore, kao sakvinavir i ostale CYP3A4 inhibitore, eritromicin, klaritromicin, itrakonazol i sok od grejpfruta pošto se od njih očekuje da povećaju koncentracije tadalafilila u plazmi (*videti odeljak 4.4.*)

To može dovesti do povećanja incidence neželjenih efekata navedenih u odeljku 4.8.

Transportni mehanizmi

Uloga transportnih mehanizama (npr. p-glikoproteina) u raspoloživosti tadalafila nije poznata. Zbog toga postoji mogućnost međusobnih interakcija sa lekovima koji inhibiraju transportne mehanizme.

Induktori citohroma P450

Induktor sistema CYP3A4, rifampicin, smanjuje PIK tadalafila za 88% u odnosu na sam tadalafil (primenjen u dozi od 10 mg). Može se očekivati da će ovako smanjena koncentracija za posledicu imati manju efikasnost tadalafila; mada nije poznato u kojoj meri je njegova efikasnost umanjena. Na smanjenje koncentracije tadalafila u plazmi mogu da utiču i drugi induktori CYP3A4, kao što su fenobarbiton, fenitoin i karbamazepin.

Efekti tadalafila na druge lekove

Nitrati

U kliničkim studijama je pokazano da tadalafil (5 mg, 10 mg i 20 mg) pojačava hipotenzivni efekat nitrata. Zbog toga je kontraindikovana upotreba tadalafila kod pacijenata koji uzimaju bilo koji oblik organskih nitrata (*videti odeljak 4.3*). Na osnovu rezultata kliničke studije koja je sprovedena na 150 pacijenata koji su uzimali 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 propisan tadalafil (u dozi 2,5-20 mg), a kod kojih se davanje nitrata smatra medicinskom neophodnošću u životno ugrožavajućim situacijama, treba da prođe najmanje 48 sati nakon poslednje doze tadalafila pre nego što se davanje nitrata uzme u obzir. Pod tim uslovima, nitrata treba dati pod strogim medicinskim nadzorom sa odgovarajućim praćenjem hemodinamskih parametara.

Antihipertenzivni lekovi (uključujući i blokatore kalcijumovih kanala)

Istovremena primena doksazosina (4 mg i 8 mg dnevno) i tadalafila (5 mg jednom dnevno i 20 mg kao pojedinačna doza), značajno pojačava efikasnost ovog alfa(1)-blokatora na smanjenje krvnog pritiska. Ovaj efekat traje najmanje 12 sati i može biti simptomatski, uključujući sinkopu. Zbog toga se ova kombinacija ne preporučuje (*videti odeljak 4.4*).

U studijama interakcija sprovedenim na ograničenom broju zdravih ispitanika, ovi efekti nisu primećeni sa alfuzosinom ili tamsulozinom. Ipak, treba biti oprezan kada se tadalafil primenjuje kod pacijenata koji uzimaju bilo koji alfa blokator, a posebno kod starijih osoba. Terapiju treba započeti minimalnom 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 angiotenzina II (različiti tipovi i doze, sami 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 u kojima je korišćena 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 čak 4 klase antihipertenzivnih lekova. Kod pacijenata koji uzimaju više antihipertenzivnih lekova, pokazano je da su promene krvnog pritiska pri kontinuiranom 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 sa neregulisanim krvnim pritiskom, smanjenje je bilo veće, iako nije bilo povezano sa simptomima hipotenzije kod većine ispitanika. Kod pacijenata koji istovremeno uzimaju antihipertenzivnu terapiju, 20 mg tadalafila može dovesti do smanjenja krvnog pritiska, koje je (osim u slučaju alfa-blokatora, *videti gore*) uopšteno gledano, manje i verovatno nije klinički značajano. Analiza podataka 3. faze kliničkih ispitivanja je pokazala da nema razlike u ispoljavanju neželjenih dejstava kod pacijenata koji uzimaju tadalafil sa i bez antihipertenzivnih lekova. Ipak, pacijentima bi trebalo dati odgovarajući klinički savet u vezi sa mogućim smanjenjem krvnog pritiska kada su na terapiji antihipertenzivnim lekovima.

Riociguat

Pretkliničke studije su pokazale aditivni učinak na smanjenje sistemskog krvnog pritiska kada su se inhibitori PDE5 primenjivali u kombinaciji sa riociguatom. U kliničkim ispitivanjima se pokazalo da riociguat pojačava hipotenzivne učinke inhibitora PDE5. Nije bilo dokaza o povoljnom kliničkom efektu ove kombinacije u ispitivanoj populaciji. Istovremena primena riociguata sa inhibitorima PDE5, uključujući tadalafil je kontraindikovana (*videti odeljak 4.3*).

Inhibitori 5-alfa reduktaze

U kliničkoj studiji koja je poredila tadalafil u dozi od 5 mg primenjen zajedno sa finasteridom u dozi od 5 mg u odnosu na placebo i finasterid u dozi od 5 mg u terapiji simptoma benigne hiperplazije prostate, nisu otkrivene nove neželjene reakcije. Međutim, pošto nisu sprovedene zvanične studije interakcija za procenu efekata tadalafila na inhibitore 5-alfa reduktaze, potreban je oprez kada se tadalafil uzima sa ovom grupom lekova.

CYP1A2 supstrati (npr. teofilin)

Kada se tadalafil u dozi od 10 mg uzima sa teofilinom (neselektivni fosfodiesterazni inhibitor) u kliničkoj farmakološkoj studiji nije bilo farmakokinetičkih interakcija. Jedini farmakodinamski efekat je bio malo povećanje srčane frekvencije (za 3,5 otkucaja u minuti). Iako je ovaj efekat mali i nije bio od kliničkog značaja u ovoj studiji, treba ga uzeti u obzir kada se ovi lekovi uzimaju istovremeno.

Etinil-estradiol i terbutalin

Pokazano je da tadalafil dovodi do povećanja oralne bioraspoloživosti etinilestradiola; slično povećanje se može očekivati i kod oralne primene terbutalina, iako kliničke posledice ovoga nisu sa sigurnošću utvrđene.

Alkohol

Nije bilo uticaja na koncentraciju alkohola (prosečna maksimalna koncentracija u krvi 0,08%) kada je korišćen zajedno sa tadalafilom (10 mg ili 20 mg). Uz to, nisu primećene promene koncentracije tadalafila 3 sata nakon uzimanja zajedno sa alkoholom. Alkohol je primenjen tako da se maksimalno poveća stepen njegove resorpcije (noćno gladovanje bez uzimanja hrane do 2 sata nakon unosa alkohola). Tadalafil (primenjen u dozi od 20 mg) nije pojačao prosečno smanjenje krvnog pritiska prouzrokovano alkoholom (0,7 g/kg ili približno 180 mL 40% alkohola (votke) kod muškarca telesne mase od 80 kg), ali kod nekih ispitanika je primećena vrtoglavica prilikom ustajanja (ortostatska hipotenzija). Kada je tadalafil uziman sa manjim dozama alkohola (0,6 g/kg), hipotenzija nije primećena a vrtoglavica se javljala sa sličnom učestalošću kao kada je primenjen samo alkohol. Efekat alkohola na kognitivne funkcije nije bio pojačan tadalafilom (primenjenim u dozi od 10 mg).

Lekovi koji se metabolišu preko citohroma P450

Ne očekuje se da tadalafil dovede do klinički značajne inhibicije ili indukcije klirensa lekova koji se metabolišu preko CYP450 izoformi. Studije su potvrdile da tadalafil ne inhibiše niti indukuje izoforme CYP450, uključujući CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 i CYP2C19.

CYP2C9 supstrati (npr. R-varfarin)

Tadalafil (primenjen u dozama od 10 mg i 20 mg) nije imao klinički značajan efekat na koncentraciju (PIK) S-varfarina ili R-varfarina (supstrat CYP2C9), niti je tadalafil uticao na promenu protrombinskog vremena indukovano varfarinom.

Acetilsalicilna kiselina

Tadalafil (primenjen u dozama od 10 mg i 20 mg) nije potencirao produženje vremena krvarenja izazvano davanjem acetilsalicilne kiseline.

Antidijabetici

Studije specifičnih interakcija sa oralnim antidijabeticima nisu sprovedene.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Lek Tadalafil HF nije indikovano za primenu kod žena.

Trudnoća

Podaci o primeni tadalafila kod žena tokom trudnoće su ograničeni. Studije sprovedene na životinjama nisu pokazale direktan ili indirektan štetni uticaj na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3). Kao mera predostrožnosti potrebno je izbegavati upotrebu tadalafila tokom trudnoće.

Dojenje

Raspoloživi farmakodinamski/toksikološki podaci pokazuju da se tadalafil izlučuje u majčino mleko. Rizik po odojče ne može se isključiti. Tadalafil se ne sme upotrebljavati tokom perioda dojenja.

Plodnost

Kod pasa su primećeni efekti koji mogu ukazivati na poremećaj plodnosti. Dve kliničke studije koje su usledile nakon toga, ukazuju da ovaj efekat nije izvestan kod ljudi, iako je kod nekih muškaraca uočeno smanjenje koncentracije spermatozoida (videti odeljke 5.1 i 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Tadalafil ima zanemarljiv efekat na psihofizičke sposobnosti upravljanja vozilom ili rukovanja mašinama. Iako je učestalost vrtoglavice u placebo i tadalafil grupi bila slična u kliničkim ispitivanjima, pacijenti moraju biti svesni toga kako reaguju na tadalafil pre upravljanja vozilom ili rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljivana neželjena dejstva kod pacijenata koji su koristili tadalafil u terapiji erektilne disfunkcije ili benigne hiperplazije prostate su glavobolja, dispepsija, bol u leđima i mijalgija, kod kojih je incidenca rasla sa povećanjem doze tadalafila. Prijavljene neželjene reakcije su bile prolazne i uopšte posmatrano, blage ili umerene. Većina prijavljenih slučajeva glavobolje prilikom svakodnevne primene tadalafila su se javljale u prvih 10 do 30 dana od početka terapije.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U tabeli u nastavku su prikazane neželjene reakcije zabeležene spontanim prijavljivanjem i tokom placebo kontrolisanih kliničkih ispitivanja (koja su obuhvatila ukupno 8022 pacijenta koji su uzimali tadalafil i 4422 pacijenta koji su uzimali placebo) pri doziranju po potrebi i jednom dnevno u terapiji erektilne disfunkcije i doziranju jednom dnevno u terapiji benigne hiperplazije prostate.

Procena učestalosti: veoma česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retke ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retke ($< 1/10000$) i nepoznate (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Veoma česta	Česta	Povremena	Retka
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>			
		reakcije preosetljivosti	angioedem ²
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>			
	glavobolja	vrtoglavica	moždani udar ¹ (uključujući epizode krvarenja); sinkopa;

			tranzitorni ishemijski napadi ¹ ; migrena ² ; konvulzije ² ; prolazna amnezija
Poremećaji oka			
		zamućen vid ; senzacije opisane kao bol u očima;	poremećaji vidnog polja; otok očnih kapaka; hiperemija konjunktive, nearterijska prednja ishemijska optička neuropatija (NAION) ² retinalna vaskularna okluzija ²
Poremećaji uha i labirinta			
		tinitus	iznenadni gubitak sluha
Kardiološki poremećaji¹			
		tahikardija; palpitacije	infarkt miokarda; nestabilna angina pectoris ² , ventrikularna aritmija ²
Vaskularni poremećaji			
	Crvenilo, praćeno naletima vrućine	hipotenzija ³ ; hipertenzija	
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			
	nazalna kongestija	dispneja, epistaksa	
Gastrointestinalni poremećaji			
	dispepsija	abdominalni bol, povraćanje, mučnina, gastroezofagealni refluks	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
		Osip	urtikarija; Stevens-Johnson-ov sindrom ² ; ekfolijativni dermatitis ² , hiperhidroza (znojenje)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva			
	bol u leđima; mijalgija, bol u ekstremitetima		
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			
		hematurija	
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			
		produžena erekcija	prijapizam, hemoragija penisa, hematospermija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene			

		bol u grudima ¹ periferni edem, zamor	otok lica ² ; iznenadna smrt usled prestanka rada srca ^{1,2}
--	--	--	--

(1) Kod većine pacijenata kod kojih su prijavljeni ovi događaji već su postojali kardiovaskularni faktori rizika (*videti odeljak 4.4*).

(2) Neželjene reakcije prijavljene na osnovu postmarketinškog praćenja, koje nisu primećene u placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima.

(3) Češće prijavljivana kada je tadalafil primenjen kod pacijenata koji već uzimaju antihipertenzivnu terapiju.

Opis pojedinih neželjenih reakcija

Nešto veća incidencija poremećaja EKG-a, pre svega sinusne bradikardije, prijavljena je kod pacijenata koji su uzimali tadalafil jednom dnevno u poređenju sa placebo grupom. Većina ovih poremećaja EKG-a nije bila povezana sa neželjenim reakcijama.

Ostale specijalne populacije

Podaci o primeni tadalafila kod pacijenata starijih od 65 godina koji su uzimali tadalafil u kliničkim studijama, bilo u terapiji erektilne disfunkcije ili u terapiji benigne hiperplazije prostate, su ograničeni. U kliničkim ispitivanjima sa tadalafilom pri primeni po potrebi u terapiji erektilne disfunkcije, prijavljena je dijareja češće kod pacijenata preko 65 godina starosti. U kliničkim studijama primena tadalafila u dozi od 5mg primenjenog jednom dnevno u terapiji benigne hiperplazije prostate, češće su prijavljene vrtoglavica i dijareja 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

website: www.alims.gov.rs

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

4.9. Predoziranje

Pojedinačna doza do 500 mg je primenjena kod zdravih ispitanika, a kod pacijenata sa erektilnom disfunkcijom su primenjivane višestruke dnevne doze do 100 mg. Neželjene reakcije su bile slične onima koje su primećene pri manjim dozama. U slučaju predoziranja treba po potrebi primeniti standardne suportivne mere. Hemodijaliza zanemarljivo doprinosi eliminaciji tadalafila.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa:

Urološki lekovi, lekovi koji se koriste kod erektilne disfunkcije

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 nivoa cGMP u *corpus cavernosum*-u. Ovo dovodi do relaksacije glatkih mišića i povećanog dotoka krvi u tkivo penisa, što dovodi do erekcije. Tadalafil nema terapijskog efekta u lečenju erektilne disfunkcije ukoliko nema 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 *corpus cavernosum*-a, 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 PDE5 nego na PDE3, enzim koji se nalazi u srcu i krvnim sudovima. Ova selektivnost za PDE5 u odnosu na PDE3 je važna zbog toga što je PDE3 enzim koji ima ulogu u kontraktilnosti srca. Uz to, tadalafil 700 puta snažnije deluje na PDE5 nego na PDE6, enzim koji se nalazi u retini i odgovoran je za fototransdukciju. Tadalafil, takođe deluje više od 10000 puta snažnije na PDE5 nego na klasu enzima PDE7 do PDE10.

Klinička efikasnost i bezbednost

Sprovedene su tri kliničke studije na 1054 pacijenta u kućnom okruženju kako bi se definisao period odgovora na tadalafil kada se uzima po potrebi. Tadalafil je pokazao statistički značajno poboljšanje erektilne funkcije i sposobnosti da se ostvari uspešan seksualni odnos i do 36 sati nakon uzimanja leka, kao i sposobnosti pacijenta da postigne i održi erekciju za uspešan odnos već nakon 16 minuta 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 mm Hg odnosno 4,6 mm Hg) i ne dovodi do značajnih promena srčanog ritma.

U studiji koja je ispitivala uticaj tadalafila na vid, nije primećena smanjena sposobnost razlikovanja boja (plava/zelena) koristeći *Farnsworth-Munsell* 100 gradacioni test. Ovaj nalaz je u skladu sa malim afinitetom tadalafila za PDE6 u poređenju sa PDE5. Tokom svih kliničkih studija izveštaji o promenama sposobnosti razlikovanja boja su bili retki (<0,1%).

Tri studije su sprovedene kod muškaraca kako bi se ispitao potencijalni efekat leka tadalafil u dozi od 10 mg na spermatogenezu (jedna šestomesečna studija) i leka tadalafil u dozi od 20 mg (jedna šestomesečna i jedna devetomesečna studija) koji je primenjivan svakodnevno. U dve od ovih studija je praćeno smanjenje broja i koncentracije spermatozoida i povezanost sa lečenjem tadalafilom nije bilo klinički značajno. Ovi efekti nisu bili povezani sa promenom drugih parametara kao što je pokretljivost, morfologija i koncentracija FSH.

Primena tadalafila u dozama od 2 do 100 mg je evaluirana u 16 kliničkih studija u kojima je učestvovalo 3250 pacijenata, uključujući pacijente sa erektilnom disfunkcijom različite težine (blage, srednje, teške) etiologije, različitog životnog doba (opseg od 21-86 godina) i različitog etničkog porekla. Većina pacijenata je prijavila erektilnu disfunkciju u trajanju od najmanje jedne godine. U studijama primarne efikasnosti opšte populacije, 81 % pacijenata je prijavilo da je tadalafil poboljšao erekciju u poređenju sa 35% pacijenata koji su uzimali placebo. Takođe, pacijenti sa erektilnom disfunkcijom u svim kategorijama težine ovog poremećaja su prijavili poboljšanje erekcije nakon uzimanja tadalafila (kod blagog poremećaja 86% u poređenju sa placebom kod kojih je do poboljšanja došlo kod 45% pacijenata, kod umerenog 83% u poređenju sa placebom kod kojih je do poboljšanja došlo kod 42% pacijenata i kod teškog 72% u poređenju sa placebom kod kojih je do poboljšanja došlo kod 19% pacijenata). U studijama primarne efikasnosti, 75% pokušaja odnosa su bili uspešni kod pacijenata lečenih tadalafilom u poređenju sa 32 % kod placebo grupe.

U studiji koja je trajala 12 nedelja i koja je izvedena na 186 pacijenata (142 pacijenta su uzimala tadalafil a 44 placebo) sa sekundarnom erektilnom disfunkcijom usled povrede kičmene moždine, tadalafil je značajno popravio erektilnu funkciju što je dovelo do porasta proporcije srednjeg broja uspešnih pokušaja od 48% kod pacijenata lečenih tadalafilom u dozi od 10 mg ili 20 mg (fleksibilno doziranje po potrebi) u odnosu na 17% ispitanika iz placebo grupe.

Pedijatrijska populacija

Sprovedena je studija kod pedijatrijskih pacijenata sa Dušenovom mišićnom distrofijom (engl. *Duchenne Muscular Dystrophy* (DMD) u kojoj nisu zabeleženi dokazi o efikasnosti 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. Studija je bila dvostruko slepa i trajala je 48 nedelja tokom kojih su pacijenti randomizovani na 0,3 mg/kg tadalafila, 0,6 mg/kg tadalafila ili placebo dnevno. Tadalafil nije pokazao efikasnost u usporavanju opadanja ambulacije, prilikom merenja pređene distance nakon 6 minuta hoda (engl. 6 minute walk distance -6MWD): srednja vrednost promene najmanjeg kvadrata (*least squares*-LS) u 48. nedelji testa 6MWD bila je -51,0 metara u placebo grupi, u poređenju sa -64,7 metara kod grupe ispitanika koji su uzimali 0,3 mg/kg tadalafila ($p=0,307$), i -59,1 metara u grupi ispitanika 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 tadalafila i očekivanim neželjenim reakcijama u pedijatrijskoj DMD populaciji na terapiji kortikosteroidima.

Evropska agencija za lekove je obustavila obavezu podnošenja rezultata studija u svim podgrupama pedijatrijske populacije u terapiji erektilne disfunkcije. Za informacije o primeni kod pedijatrijskih pacijenata videti odeljak 4.2

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

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

Brzina i stepen resorpcije tadalafila ne zavisi od unosa hrane, zbog čega se tadalafil može uzeti nezavisno od unosa hrane. Vreme doziranja (ujutro ili uveče) nije imalo klinički značajan efekat na brzinu i stepen resorpcije.

Distribucija

Prosečni volumen distribucije od približno 63 L, pokazuje da se tadalafil distribuira u tkiva. Pri terapijskim koncentracijama, 94% tadalafila u plazmi je vezano za proteine. Vezivanje za proteine plazme nije smanjeno kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega.

Manje od 0,0005% primenjene doze se pojavljuje u semenoj tečnosti kod zdravih ispitanika.

Biotransformacija

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

Eliminacija

Prosečni klirens tadalafila nakon oralne primene je 2,5 L/sat i prosečno poluvreme eliminacije je 17,5 sati kod zdravih ispitanika. Tadalafil se uglavnom izlučuje kao neaktivni metabolit, uglavnom fecesom (približno 61% doze) i u manjoj meri urinom (približno 36% doze).

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika tadalafila je linearna kod zdravih ispitanika i zavisna od vremena i doze. U doznom intervalu od 2,5 do 20 mg, izloženost leku (PIK) raste proporcionalno dozi. Ravnotežne plazma koncentracije se postižu nakon 5 dana doziranja jednom dnevno.

Farmakokinetički parametri određeni na populaciji pacijenata sa erektilnom disfunkcijom su slični farmakokinetičkim parametrima ispitanika bez erektilne disfunkcije.

Posebne grupe pacijenata

Stariji pacijenti

Zdravi stariji pacijenti (65 i više godina) su imali manji klirens tadalafila nakon oralne primene, što je dovelo do povećanja sistemske izloženosti leku (PIK) za 25% u odnosu na zdrave ispitanike od 19 do 45 godina. Uticaj godina pacijenta nije klinički značajan i ne zahteva prilagođavanje doze.

Insuficijencija bubrega

U kliničkim farmakološkim studijama gde je primenjivana pojedinačna doza tadalafila (5-20 mg), sistemska izloženost (PIK) je bila približno dva puta veća kod ispitanika sa blagom (klirens kreatinina 51-80 mL/min) ili umerenom (klirens kreatinina 31-50 mL/min) oštećenom funkcijom bubrega kao i kod ispitanika sa terminalnim bubrežnim oboljenjem na dijalizi. Kod pacijenata na hemodijalizi, vrednost C_{max} je bila 41% veća nego vrednost kod zdravih ispitanika. Hemodijaliza zanemarljivo doprinosi eliminaciji tadalafila.

Insuficijencija jetre

Sistemska izloženost tadalafilu (PIK) kod ispitanika sa blagim i umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klase A i B) je uporediva sa izloženošću kod zdravih ispitanika kada se primeni doza od 10 mg. Klinički podaci o bezbednosti primene leka tadalafil kod pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre (*Child-Pugh* klase C) su ograničeni. Ukoliko namerava da propiše dnevni režim doziranja tadalafila, ordinirajući lekar treba pažljivo da proceni individualni odnos koristi/rizika po pacijenta. Nema dostupnih podataka o primeni doza većih od 10 mg tadalafila kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre.

Pacijenti sa dijabetesom

Sistemska izloženost tadalafilu (PIK) kod pacijenata sa dijabetesom je bila približno 19% manja od vrednosti PIK-a kod zdravih ispitanika. Ova razlika u izloženosti ne zahteva prilagođavanje doze.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija farmakološke bezbednosti, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti, ne ukazuju na posebnu opasnost za ljude.

Nije bilo dokaza o teratogenosti, embriotoksičnosti ili fetotoksičnosti kod pacova ili miševa koji su primili i do 1000 mg/kg/dan tadalafila. U studiji pre- i postnatalnog razvoja na pacovima, doza pri kojoj nisu uočeni efekti bila je 30 mg/kg/dan. Kod gravidnih ženki pacova PIK vrednost za preračunatu slobodnu frakciju leka pri ovoj dozi je bila približno 18 puta veća od PIK vrednosti kod ljudi pri dozi od 20 mg.

Nije došlo do smanjenja fertiliteta kod mužjaka i ženki pacova. Kod pasa, koji su tokom 6-12 meseci svakodnevno primali tadalafil u dozama od 25 mg/kg/dan (što je dovelo do najmanje 3 puta veće koncentracije [u rasponu od 3,7- 18,6] nego kod ljudi kod kojih je primenjena pojedinačna doza od 20 mg) i većim, došlo je do regresije semenog tubularnog epitela što je rezultovalo smanjenjem spermatogeneze kod nekih pasa(*videti i odeljak 5.1*).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Tadalafil HF 10 mg film tablete

Jezgro tablete:

- laktoza, monohidrat
- kroskarmeloza-natrijum,
- natrijum-laurilsulfat,

- hidroksipropilceluloza,
- polisorbat 80,
- celuloza, mikrokristalna
- magnezijum-stearat

Film (obloga) tablete: Opadry® II yellow:

- hipromeloza 2910 (E464),
- laktoza, monohidrat
- titan-dioksid (E171)
- triacetin
- gvožđe (III)-oksid, žuti (E172),
- talk

Tadalafil HF 20 mg film tablete

Jezgro tablete:

- laktoza, monohidrat
- kroskarmeloza-natrijum,
- natrijum-laurilsulfat,
- hidroksipropilceluloza,
- polisorbat 80,
- celuloza, mikrokristalna
- magnezijum-stearat

Film (obloga) tablete: Opadry® II yellow:

- hipromeloza 2910 (E464),
- laktoza, monohidrat
- titan-dioksid (E171)
- triacetin
- gvožđe (III)-oksid, žuti (E172),
- talk

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

30 meseci.

Rok upotrebe tablete nakon deljenja: 4 nedelje.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Tadalafil HF 10 mg, film tablete

Unutrašnje pakovanje je blister od PVC/PCTFE/PVC folije i aluminijske folije.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi blister sa 4 film tablete i Uputstvo za lek.

Tadalafil HF 20 mg, film tablete

Unutrašnje pakovanje je blister od PVC/PCTFE/PVC folije i aluminijske folije.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi blister sa 2 film tablete 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

HEMOFARM AD VRŠAC
Beogradski put bb, Vršac

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

Broj dozvole:

515-01-00313-19-002 *Tadalafil HF, film tableta, 10 mg*

515-01-00314-19-002 *Tadalafil HF, film tableta, 20 mg*

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

Datum dozvole: 04.11.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2020.