

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Tadorsyo® 10 mg, film tableta

Tadorsyo® 20 mg, film tableta

INN: tadalafil

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 10 mg ili 20 mg tadalafila.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

	10 mg film tablete	20 mg film tablete
laktoza	1,43 mg	2,85 mg

Za kompletnu listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta

Lek Tadorsyo, 10 mg, film tablete: ovalne, bikonveksne film tablete, žute boje, sa podeonom linijom na jednoj strani i oznakom 10 na drugoj strani.

Podeona linija služi samo da olakša lomljenje radi lakšeg gutanja, a ne i za podelu na jednake doze.

Lek Tadorsyo, 20 mg, film tablete: ovalne, bikonveksne film tablete, žutosmeđe boje, sa podeonom linijom na jednoj strani i oznakom 20 na drugoj strani.

Podeona linija tablete služi za podelu na dve 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 Tadorsyo nije namenjen za primenu kod žena.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli muškarci:

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

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

Maksimalna učestalost doziranja je jednom dnevno.

Tadalafil 10 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 Tadorsyo (tj. najmanje dva puta nedeljno), a na osnovu odluke pacijenta i mišljenja lekara, može se, kao pogodan, razmotriti režim primene najnižih doza leka jednom dnevno.

Kod tih pacijenata, preporučuje se doza od 5 mg jednom dnevno u približno isto vreme tokom dana. Zavisno od podnošljivosti leka kod pojedinih pacijenata doza se može smanjiti na 2,5 mg jednom dnevno. Za postizanje doze od 2,5 mg mogu se koristiti tablete jačine 5mg, podeljene po podeonoj liniji.

Primenjivost kontinuirane svakodnevne primene leka, treba povremeno dodatno procenjivati.

Posebne populacije

Starije osobe

Podešavanje 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 kod terapije koja se uzima po potrebi. Primena tadalafila jedanput dnevno ne preporučuje se kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljke 4.4 i 5.2).

- Muškarci sa oštećenom funkcijom jetre

Preporučena doza leka Tadorsyo je 10 mg pre očekivane seksualne aktivnosti, a može se uzeti sa hranom ili bez nje. 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, treba pažljivo da proceni individualnu korist/rizik po svakog pacijenta. Nema dostupnih podataka o primeni tadalafila u dozama većim od 10 mg kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

Primena tadalafila jedanput na dan, nije procenjivana kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre; stoga ukoliko ordinirajući lekar namerava da propiše lek, treba pažljivo da proceni individualnu korist/rizik po svakog 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 leka Tadorsyo kod pedijatrijske populacije u terapiji erektilne disfunkcije.

Način primene

Lek Tadorsyo je dostupan u obliku film tablete za oralnu primenu od 10 mg i 20 mg.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu 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 azotni oksid/cGMP. Zbog toga je kontraindikovana upotreba leka Tadorsyo kod pacijenata koji uzimaju bilo koji oblik organskih nitrata (videti odeljak 4.5).

Tadalafil 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 preegzistirajućim kardiovaskularnim oboljenjima.

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

- pacijenti sa infarktom miokarda u prethodnih 90 dana,
- pacijenti sa nestabilnom anginom pectoris koja se javlja tokom seksualnog odnosa,
- pacijenti sa NYHA (*New York Heart Association*) Klasom 2 ili izraženijom srčnom insuficijencijom u prethodnih 6 meseci,
- pacijenti sa nekontrolisanim aritmijama, hipotenzijom (<90/50 mmHg), ili nekontrolisanom hipertenzijom,
- pacijenti koji su imali moždani udar u poslednjih 6 meseci.

Tadalafil je kontraindikovano 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 riocigutaf, je kontraindikovana 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 Tadorsyo

Pre nego što se razmotri farmakološka terapija, potrebno je pregledati pacijenta i njegovu medicinsku istoriju kako bi se dijagnostikovala erektilna disfunkcija i njeni eventualni skriveni uzroci.

Pre nego što se započne terapija erektilne disfunkcije lekar bi trebalo da razmotri kardiovaskularni status svojih pacijenata pošto postoji određeni kardiovaskularni rizik 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 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 operaciji karlice ili radikalnoj prostatektomiji sa uklanjanjem nerava.

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 postmarketinški tako i u kliničkim ispitivanjima. Većina pacijenata kod kojih su prijavljeni ovi događaji, već su postojali kardiovaskularni faktori rizika. Ipak, 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.

Tadalafil ima sistemske vazodilatatorne osobine koje mogu dovesti do prolaznog sniženja krvnog pritiska. Lekari bi trebalo pažljivo da razmotre da li bi na pacijente sa drugim bolestima moglo štetno uticati vazodilatatorno dejstvo tadalafila, npr. kod pacijenata sa teškom opstrukcijom protoka kroz levu komoru, kod pacijenata sa smanjenim volumenom tečnosti, sa autonomnom disfunkcijom ili sa hipotenzijom u miru.

Kod pacijenata koji istovremeno uzimaju blokatore alfa₁ receptora i tadalafil, može u nekim slučajevima doći do simptomatske hipotenzije (videti odeljak 4.5). Ne preporučuje se istovremena primena tadalafila i doksazosina.

Vid

Poremećaj vida i pojava NAION-a zabeleženi su tokom primene tadalafila i drugih PDE5 inhibitora. Analize podataka dobijenih opservaciono ukazuju na povišeni rizik od pojave akutne NAION kod muškaraca sa erektilnom disfunkcijom, usled izloženosti tadalafilu ili drugim PDE5 inhibitorima. Kako se ovo odnosi na sve pacijente izložene delovanju tadalafila, treba ih savetovati da u slučaju iznenadnog poremećaja vida prestanu sa upotrebom leka tadalafil i odmah se jave svom lekaru (videti odeljak 4.3).

Oslabljen sluh ili iznenadni gubitak sluha

Prijavljeni su slučajevi iznenadnog gubitka sluha nakon primene tadafila. 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 tadafila i zatraže hitnu medicinsku pomoć, ukoliko iznenada dođe do oštećenja ili gubitka sluha.

Oštećenje funkcije jetre

Postoje samo ograničeni klinički podaci o bezbednosti primene pojedinačne doze tadafila, kod pacijenata sa teškom hepatičkom insuficijencijom (*Child-Pugh Class C*). Ukoliko ordinirajući lekar namerava da propiše lek, 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 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 kavenoznog 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 tadafila pacijentima koji koriste snažne inhibitore CYP3A4 enzima (ritonavir, sakvinavir, ketokonazol, itrakonazol i eritromicin) pošto dolazi do povećanja koncentracije tadafila (PIK) ukoliko se lekovi kombinuju (videti odeljak 4.5).

Tadalafil i drugi lekovi za terapiju erektilne disfunkcije

Bezbednost i efikasnost zajedničke primene leka tadafila i drugih PDE5 inhibitora ili drugih lekova za terapiju erektilne disfunkcije nije ispitivana. Pacijenta treba upozoriti da ne uzima lek Tadorsyo u takvim kombinacijama.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Tadorsyo sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp 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 10 i/ili 20 mg, kao što je dole navedeno. Uzimajući u obzir one studije interakcija koje su rađene samo sa 10 mg tadafila, klinički značajne interakcije pri višim dozama ne mogu potpuno biti isključene.

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) tadalofilu (primenjenom u dozi od 10 mg) dva puta i C_{max} za 15% u odnosu na PIK i C_{max} vrednosti samog tadafila. Ketokonazol (u dozi od 400 mg dnevno) povećava sistemsku izloženost (PIK) tadalofilu (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) tadalofilu (primenjenom u dozi od 20 mg) dva puta bez promena C_{max}.

Iako specifične interakcije nisu proučavane, treba pažljivo davati druge inhibitore proteaze, kao sakvinavir i druge inhibitore CYP3A4, poput eritromicina, klaritromicina, itrakonazola i soka od grejpfruta, pošto se od njih očekuje da mogu dovesti do povećanja koncentracije tadafila u plazmi (videti odeljak 4.4). To može dovesti do povećanja incidence neželjenih efekata navedenih u odeljku 4.8. *Neželjena dejstva*.

Transportni mehanizmi

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

Induktori citohroma P450

Induktor sistema CYP3A4, rifampicin (600 mg dnevno), smanjuje PIK tadalafila za 88 % i Cmax za 46%, u odnosu na PIK i Cmax samog tadalafila (primenjen u dozi od 10 mg). Može se pretpostaviti da će ovako snižena 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.

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 koriste bilo koji oblik organskih nitrata (videti odeljak 4.3). Na osnovu rezultata kliničke studije koja je sprovedena na 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. Stoga, kod pacijenata kojima je propisana bilo koja doza tadalafila (2,5-20 mg), a kod kojih se primena nitrata smatra medicinskom neophodnošću u životno ugrožavajućim situacijama, treba da prođe najmanje 48 sati nakon poslednje doze tadalafila pre nego što se razmotri primena nitrata. U takvim okolnostima, nitrate 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 jednom dnevno i 20 mg kao pojedinačna doza), došlo je do značajnog pojačavanja efekta ovog alfa(1)-blokatora na sniženje krvnog pritiska. Ovaj efekat traje najmanje 12 sati i može izazvati simptome, uključujući sinkopu. Stoga se ova kombinacije ne preporučuje (videti odeljak 4.4).

U studijama interakcija sprovedenim na ograničenom broju zdravih dobrovoljaca, ovi efekti nisu primećeni sa alfuzosinom i tamsulozinom. 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 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 čak 4 klase antihipertenzivnih lekova. Kod pacijenata koji uzimaju više antihipertenzivnih lekova, pokazano je da su promene krvnog pritiska pri automatskom kontinuiranom ambulantnom merenju tokom 24 h 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, koji je (osim u slučaju alfa-blokatora, videti gore) uopšteno gledano, 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 i 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 se PDE5 inhibitori kombinovali sa riociguatom. U kliničkim ispitivanjima se pokazalo da riociguat pojačava hipotenzivna dejstva PDE5 inhibitora. Nije bilo dokaza o povoljnim kliničkim dejstvima ove kombinacije u ispitivanoj populaciji. Istovremena primena riociguata sa PDE5 inhibitorima, uključujući tadalafil, je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Inhibitori 5-alfa reduktaze

U kliničkom ispitivanju u kojem je upoređivan tadalafil od 5 mg primenjen istovremeno sa finasteridom od 5 mg sa placebom uz dodatak finasterida 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 (5-ARI), treba biti oprezan kada se tadalafil primenjuje zajedno sa lekovima 5-ARI grupe.

Supstrati CYP1A2 (npr. teofilin)

Kada je tadalafil 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 [vodka] kod muškarca težine 80 kg), ali su kod nekih ispitanika primećene posturalna vrtoglavica i ortostatska hipotenzija. Kada je tadalafil primenjivan sa nižim dozama alkohola (0,6 g/kg) nije primećena hipotenzija, a vrtoglavica se javila sa jednakom učestalošću kao i kod primene alkohola samostalno. 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 Tadorsyo 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 na životinjama pokazali su da se tadalafil izlučuje u mleko majke. Ne može se isključiti rizik po dete koje sisa. Tadalafil se ne sme 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

Tadalafil ima zanemarljiv uticaj na sposobnost pravljanja vozilima ili rukovanja mašinama. Iako je učestalost zabeležene vrtoglavice u grupi sa placebom i grupi sa 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, a 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 pregled neželjenih reakcija

U sledećoj tabeli su navedene neželjene reakcije primećene u spontaniz 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) sa terapijom po potrebi i terapijom jednom dnevno za erektilnu disfunkciju i terapija jednom dnevno za benignu hiperplaziju 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
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>			
		reakcije preosetljivosti	angioedem ²
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>			
	glavobolja	vrtoglavica	moždani udar ¹ (uključujući slučajeve epizode krvarenja), sinkopa, prolazni ishemijski napadi ¹ , migrena ² , konvulzije, 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
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>			
		tinitus	iznenadni gubitak sluha
<i>Kardiološki poremećaji¹</i>			

		tahikardija, palpitacije	infarkt miokarda, nestabilna angina pectoris ³ , ventrikularna aritmija ³
<i>Vaskularni poremećaji</i>			
	naleti 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, <i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom ² , eksfolijativni dermatitis ² , hiperhidroza (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 ² , hemoragija penisa, hematospermija
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>			
		bol u grudima ¹ , periferni edemi, nesvestica	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 placebom.

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 placebom. Većina ovih poremećaja na EKG-u nisu bile povezane sa neželjenim reakcijama.

Druge posebne populacije

Podaci iz kliničkih studija sprovedenih na pacijentima starijim 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 na zahtev pacijenata 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 jedanput na dan 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 sa erektilnom disfunkcijom. 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 snažan i selektivan reverzibilni inhibitor fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5), specifičnog enzima koji je odgovoran za razgradnju cikličnog guanozin monofosfata (cGMP). Kada seksualna stimulacija izazove lokalno oslobađanje azotnog oksida, tadalafil inhibira PDE5 i tako dovodi do povećanja koncentracije cGMP u kavernoznim telima. Posledica ovoga je opuštanje glatkih mišića i povećanog dotok krvi u tkivo penisa, što dovodi do erekcije. U lečenju erektilne disfunkcije tadalafil nije imao uticaja u odsustvu seksualne stimulacije.

Farmakodinamski efekti

Ispitivanja *in vitro* uslovima pokazala su da je tadalafil selektivni inhibitor PDE5. PDE5 je enzim pronađen u kavernoznim telima glatkog mišića, vaskularnog i visceralnog glatkog mišića, skeletnog mišića, trombocita, bubrega, pluća i mozga. Dejstvo tadalafila je snažnije na PDE5 nego na ostale fosfodiesteraze. Tadalafil je >10 000 puta snažniji za enzim PDE5 nego za enzime PDE1, PDE2 i PDE4, koji su pronađeni u srcu, mozgu, krvnim sudovima, jetri i drugim organima. Tadalafil je >10 000 puta snažniji za enzim PDE5 nego za PDE3, enzim koji je pronađen u srcu i krvnim sudovima. Ova selektivnost za PDE5 u odnosu na PDE3 važna je zato što je PDE3 enzim koji je uključen u kontrolu srčanih kontrakcija. Osim toga, tadalafil je >700 puta snažniji za enzim PDE5 nego za PDE6, enzim koji je pronađen u retini i odgovoran je za fototransdukciju. Tadalafil takođe deluje >10 000 puta snažniji na enzim PDE5 nego na enzime PDE7 do PDE10.

Klinička efikasnost i bezbednost

Sprovedena su tri klinička ispitivanja u kojima je učestvovalo 1 054 pacijenta u kućnim uslovima 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 mogućnost pacijenata, kao i mogućnost postizanja i održavanja erekcije potrebne za uspešan polni odnos već 16 minuta nakon doziranja.

Tadalafil primenjen na zdravim ispitanicima nije proizveo značajnu razliku u poređenju sa placebom u

sistolnom i dijastolnom krvnom pritisku u ležećem položaju (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 ispitivanju za procenu efekata tadalafila na vid nije otkriveno nikakvo pogoršanje razlikovanja boja (plavo/zeleno) pomoću *Farnsvort-Mansel* testa sa 100 nijansi. Ovaj nalaz je u saglasnosti sa niskim afinitetom tadalafila za PDE6 u poređenju sa PDE5. U svim kliničkim ispitivanjima izveštaji o promenama u opažanju boja bili su retki (< 0,1%).

Kod muškaraca su sprovedena tri ispitivanja kako bi se procenio mogući uticaj tadalafila u dozi od 10 mg (jedno 6-mesečno ispitivanje) i u dozi od 20 mg (jedno 6-mesečno i jedno 9-mesečno ispitivanje) na spermatogenezu. U dva od ova tri ispitivanja uočena su smanjenja broja i koncentracije spermatozoida povezanih sa lečenjem tadalafilom, mada nije verovatno da bi to moglo imati klinički značaj, koja imaju mali klinički značaj. Ovi efekti nisu bili povezani sa promenama drugih parametara kao što su motilitet, morfologija i FSH.

Tadalafil u dozama od 2 do 100 mg praćen u 16 kliničkih studija sa 3250 pacijenata, uključujući i pacijente sa erektilnom disfunkcijom različitih stepena oštećenja (blaga, umerena, srednja) i etiologije, različite starosti (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, poboljšanje erekcije tokom uzimanja tadalafila prijavili su pacijenti sa pacijenti sa erektilnom disfunkcijom svih stepena težine (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 izvršenom na 186 pacijenata (142 su primali tadalafil, a 44 placebo) sa erektilnom disfunkcijom kao posledicom povrede kičmene moždine, tadalafil je značajno poboljšao erektilnu funkciju što je dovelo do prosečnog udela uspešnih pokušaja polnog odnosa po ispitaniku kod pacijenata lečenih tadalafilom od 10 ili 20 mg (fleksibilne doze uzimanja po potrebi) bio 48%, dok je primenom placeba ta vrednost bila 17%.

Pedijatrijska populacija

Pojedinačna studija sprovedena na pedijatrijskim pacijentima sa Dišenovom mišićnom distrofijom (engl. *Duchenne Muscular Dystrophy* (DMD)) nije pokazala efikasnost primene tadalafila. Randomizovana, dvostruko-slepa, placebo-kontrolisana, paralelna, trostruka studija sa tadalafilom sprovedena je na 331 dečaka, uzrasta 7-14 godina sa DMD i na istovremenoj terapiji kortikosteroidima. Ispitivanje je obuhvatilo period u trajanju od 48 nedelja dvostruko-slepe probe tokom koje su nasumično odabrani pacijenti uzimali dnevno po 0,3 mg/kg tadalafila, 0,6 mg/kg tadalafila ili placebo. Tadalafil se nije pokazao kao efikasan u usporavanju opadanja ambulacije, prilikom merenja pređene distance nakon 6 minuta hoda (6MWD): srednja vrednost promene najmanjeg kvadrata (least square-LS) u 48. nedelji testa 6MWD bila je -51,2 m u placebo grupi, u poređenju sa -64,7m kod grupe ispitanika koji su uzimali 0,3 mg/kg tadalafila ($p=0,307$), i -59,1m 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 ukinula je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja sa referentnim lekom koji sadrži tadalafil kod jedne ili više podgrupa pedijatrijske populacije u terapiji plućne arterijske hipertenzije (videti odeljak 4.2 o informacijama o primeni kod pedijatrijskih pacijenata).

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 doziranja. Apsolutna bioraspoloživost tadalafila nakon oralnog doziranja nije utvrđena.

Hrana ne utiče na brzinu i stepen resorpcije tadalafila, zbog čega se on može uzimati nezavisno od hrane. Vreme doziranja (ujutro ili uveče nakon pojedinačne primene 10 mg) nije imalo klinički značajne efekte na brzinu i stepen resorpcije.

Distribucija

Prosečni volumen distribucije je 63 L u stanju ravnoteže, što ukazuje da se tadalafil distribuira u tkiva. Pri terapijskim koncentracijama 94% tadalafila se vezuje za proteine plazme. Oštećenje funkcije bubrega ne utiče na vezivanje tadalafila za proteine plazme.

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

Biotransformacija

Tadalafil se prevashodno metaboliše uz pomoć citohroma P450, izoformom (CYP) 3A4. Glavni metabolit u cirkulaciji je metilkatehol-glukuronid. Ovaj metabolit je najmanje 13 000 puta manje potentan za PDE5 od tadalafila. Stoga se ne očekuje da će u ustanovljenim koncentracijama biti klinički aktivan.

Izlučivanje

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

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika tadalafila kod zdravih dobrovoljaca je linearna i zavise 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 jedanput na dan. 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 tadalafila, nakon oralne primene, što je dovelo do 25% veće izloženosti (PIK) u poređenju sa zdravim ispitanicima starosti između 19 i 45 godina. Ovaj uticaj starosti nije klinički značajan i ne zahteva prilagođavanje doze.

Insuficijencija bubrega

U kliničkim farmakološkim studijama sa pojedinačnom dozom tadalafila (5 do 20 mg), izloženost tadalafilu (PIK) približno se udvostručila kod ispitanika sa blagim (klirens kreatinina 5L do 80 mL/min) ili umerenim (klirens kreatinina 3L do 50 mL/min) oštećenjem funkcije bubrega i kod ispitanika sa terminalnoj fazi bubrežne bolesti na dijalizi. Kod pacijenata na hemodijalizi, vrednost C_{max} bila je 41% veća od one koja je bila primećena 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) približno je uporediva izloženosti kod zdravih dobrovoljaca sa primenjenom dozom od 10 mg. Mali su klinički podaci o bezbednosti primene tadalafila kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije (*Child Pugh* klasa C). Nema dostupnih podataka o primeni tadalafila jednom dnevno kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Ako se tadalafil propisuje za korišćenje jednom dnevno, lekar mora pažljivo da proceni odnos koristi i rizika. Nema dostupnih podataka o primeni doza većih od 10 mg tadalafila kod pacijenata sa smanjenom funkcijom jetre.

Pacijenti sa dijabetesom

Izloženost (PIK) tadalafilu kod pacijenata sa dijabetesom bila je približno 19% manja nego vrednost PIK kod

zdravih ispitanika. Ova razlika u izloženosti ne uslovljava prilagođavanje doze.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nijedan klinički podatak dobijen na osnovu konvencionalnih studija o farmakološkoj bezbednosti, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenom potencijalu i toksičnom efektu na reprodukciju ne ukazuje na posebnu opasnost za ljude.

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 primećena dejstva kada je doza bila 30 mg/kg/dan. Kod gravidnih ženki pacova PIK za preračunatu slobodnu aktivnu supstancu pri ovoj dozi bila je približno 18 puta veća od PIK za dozu od 20 mg kod ljudi.

Plodnost kod mužjaka i kod ženki pacova nije bila smanjena. 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 pri primeni jedne doze od 20 mg) i većim, dovelo do regresije semenog tubularnog epitela što je za posledicu imalo smanjene spermatogeneze kod nekih pasa. Videti i odeljak 5.1.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Tadorsyo, film tableta, 10 mg

Jezgro tablete:

Hipromelozaftalat

Manitol (E421)

Kroskarmeloza-natrijum

Natrijum-laurilsulfat

Magnezijum-stearat (E572)

Film tablete:

Laktoza, monohidrat

Hipromeloza (E464)

Talk (E553b)

Titan-dioksid (E171)

Triacetin (E1518)

Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)

Tadorsyo, film tableta, 20 mg

Jezgro tablete:

Hipromelozaftalat

Manitol (E421)

Kroskarmeloza-natrijum

Natrijum-laurilsulfat

Magnezijum-stearat (E572)

Film tablete:

Laktoza, monohidrat

Hipromeloza (E464)

Talk (E553b)

Triacetin (E1518)

Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

2 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Lek Tadorsyo, 10 mg, film tablete:

Unutrašnje pakovanje je blister deljiv na pojedinačne doze (OPA/Al/PVC//Al) sa 2 ili 4 film tablete.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa 2 blistera po 2 film tablete ili 1 blister sa 4 film tablete (ukupno 4 x 1 film tableta) i Uputstvo za lek.

Lek Tadorsyo, 20 mg, film tablete:

Unutrašnje pakovanje je blister deljiv na pojedinačne doze (OPA/Al/PVC//Al) sa 2 ili 4 film tablete.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa 1 blisterom sa 2 film tablete (ukupno 2 x 1 film tableta), 2 blistera sa 2 film tablete ili 1 blister sa 4 film tablete (ukupno 4 x 1 film tableta) 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, Juriša Gagarina 26/V/II, Beograd

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

515-01-04597-16-001	Tadorsyo, film tableta, 10 mg, 2 x (2 x 1) film tableta
515-01-04598-16-001	Tadorsyo, film tableta, 10 mg, 1 x (4 x 1) film tableta
515-01-04596-16-001	Tadorsyo, film tableta, 20 mg, 1 x (4 x 1) film tableta
515-01-04594-16-001	Tadorsyo, film tableta, 20 mg, 1 x (2 x 1) film tableta
515-01-04595-16-001	Tadorsyo, film tableta, 20 mg, 2 x (2 x 1) film tableta

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

Datum prve dozvole:
08.02.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2018.