

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Bilive<sup>®</sup>, film tablete, 10 mg  
Bilive<sup>®</sup>, film tablete, 20 mg

INN:    tadalafil

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Bilive, film tableta, 10 mg:  
Jedna film tableta sadrži 10 mg tadalafila.  
Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom laktoza, monohidrat.  
Jedna film tableta sadrži 127,75 mg laktoza, monohidrata.

Bilive, film tableta, 20 mg:  
Jedna film tableta sadrži 20 mg tadalafila.  
Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom laktoza, monohidrat.  
Jedna film tableta sadrži 255,50 mg laktoza, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci pogledati odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.  
Bilive, film tableta, 10 mg: okrugle, bikonveksne film tablete žute boje, prečnika 8 mm, sa podeonom linijom.  
Tableta se može podeliti na jednake doze.

Bilive, film tableta, 20 mg: izdužene film tablete žute boje, prečnika 15 mm, sa podeonom linijom.  
Tableta se može podeliti na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

- Terapija erektilne disfunkcije kod odraslih muškaraca.

Da bi lek Bilive bio efikasan u lečenju erektilne disfunkcije, neophodna je seksualna stimulacija.

Lek Bilive nije namenjen za primenu kod žena.

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### **Doziranje**

*Upotreba kod odraslih muškaraca sa erektilnom disfunkcijom*

Preporučena početna doza je 10 mg pre seksualne aktivnosti i nezavisno od unosa hrane. Kod onih pacijenata kod kojih tadalafil u dozi 10 mg ne proizvede adekvatan efekat može se probati sa dozom od 20 mg.

Lek Bilive se uzima najmanje 30 minuta pre seksualne aktivnosti.

Maksimalna učestalost primene je jednom dnevno.

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

Kod pacijenata kod kojih se očekuje česta upotreba (npr. najmanje dva puta nedeljno), režim odjednom dnevno primenom najniže doze leka Bilive bi bio najpogodniji i primenjuje se na osnovu izbora pacijenta i

procene lekara.

Preporučena doza kod ovih pacijenata je 5 mg jednom dnevno u približno isto vreme. Doza se može smanjiti na 2,5 mg primenjenih jednom dnevno na osnovu individualne podnošljivosti.

Prihvatljivost kontinuirane upotrebe u dnevnom režimu treba povremeno preispitati.

#### *Posebne populacije*

##### Upotreba kod starijih muškaraca

Prilagođavanje doze nije potrebno kod starijih pacijenata.

##### Upotreba kod muškaraca sa oštećenom funkcijom bubrega

Prilagođavanje doze nije potrebno kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega 10 mg je maksimalna preporučena doza.

Doziranje tadalafila od 2,5 mg i 5 mg jednom dnevno se ne preporučuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljke 4.4 i 5.2).

##### Upotreba kod muškaraca sa oštećenom funkcijom jetre

Preporučena doza leka Bilive je 10 mg pre predstojeće seksualne aktivnosti i nezavisno od unosa hrane. Postoje samo ograničeni klinički dokazi o bezbednosti primene tadalafila kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh klase C); u slučaju daje terapija propisana, potrebna je pažljiva procena koristi i rizika terapije. Ne postoje podaci o primeni doza većih od 10 mg tadalafila kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre.

Doziranje jednom dnevno nije ispitivano kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre u lečenju erektilne disfunkcije kao ni u lečenju benigne hiperplazije prostate. Ukoliko namerava da propiše lek, ordinirajući lekar treba pažljivo da proceni individualnu korist / rizik po pacijenta (videti odeljke 4.4 i 5.2).

##### Upotreba kod muškaraca sa dijabetesom

Prilagođavanje doze nije potrebno kod pacijenata sa dijabetesom.

##### Pedijatrijska populacija

Ne postoje relevantni podaci o primeni leka Bilive u pedijatrijskoj populaciji u lečenju erektilne disfunkcije.

#### **Način primene**

Lek je namenjen za oralnu upotrebu.

Lek Bilive, film tablete, pored jačina od 10 mg i 20 mg dostupan je i u jačini od 5 mg. Navedene jačine leka Bilive nisu pogodne za postizanje doze od 2,5 mg tadalafila.

#### **4.3. Kontraindikacije**

Lek Bilive ne smeju da upotrebljavaju 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 azotni oksid/cGMP. Zbog toga je kontraindikovana upotreba leka Bilive kod pacijenata koji koriste bilo koji oblik organskih nitrata (videti odeljak 4.5).

Lekove koji se koriste u terapiji erektilne disfunkcije, uključujući Bilive, ne smeju da koriste pacijenti sa srčanim oboljenjima kod kojih seksualna aktivnost nije preporučljiva. Lekar bi trebalo da razmotri potencijalni rizik od seksualne aktivnosti kod pacijenata sa postojećim kardiovaskularnim oboljenjima.

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

- pacijenti sa infarktomiokarda u prethodnih 90 dana,
- pacijenti sa nestabilnom anginom pectoris ili anginom koja se javlja tokom seksualnog odnosa,
- pacijenti sa NYHA klasom 2 ili izraženijom srčanom insuficijencijom u prethodnih 6 meseci,
- pacijenti sa nekontrolisanim aritmijama, hipotenzijom (<90/50 mm Hg), ili nekontrolisanim hipertenzijom,
- pacijenti koji su imali moždani udar u poslednjih 6 meseci.

Tadalafil je kontraindikovan kod pacijenata koji imaju gubitak vida najednom oku usled nearerijske prednje ishemijske optičke neuropatije (NAION), nezavisno od toga da lije ova epizoda u vezi sa prethodnom upotrebom PDE5 inhibitora (videti odeljak 4.4).

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

#### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

##### *Pre primene leka Bilive*

Pre nego što se razmotri farmakološka terapija, potrebno je uzeti anamnezu pacijenta i obaviti fizikalni pregled kako bi se dijagnostikovala erektilna disfunkcija i utvrdili njeni eventualni mogući uzroci.

Pre nego što se započne terapija erektilne disfunkcije, lekar bi trebalo da razmotri kardiovaskularni status pacijenata pošto postoji određeni kardiovaskularni rizik koji je povezan sa seksualnom aktivnošću. Tadalafil ima vazodilatatorna svojstva, što rezultuje blagim i prolaznim smanjenjem 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 hirurškim intervencijama karlice ili radikalnoj prostatektomiji sa uklanjanjem nerava.

##### *Kardiovaskularni sistem*

Teški kardiovaskularni događaji, uključujući infarkt miokarda, iznenadnu srčanu smrt, nestabilnu anginu pektoris, ventrikularne aritmije, moždani udar, tranzitome ishemijske napade, bol u grudima, palpitacije i tahikardija prijavljivani su kako postmarketinški, tako i u kliničkim ispitivanjima. Većina pacijenata kod kojih su prijavljeni ovi događaji je imala već postojeće kardiovaskularne faktore 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.

Kod pacijenata koji koriste  $\alpha_1$ -blokatore, istovremena primena tadalafila može dovesti do simptomatske hipotenzije kod nekih pacijenata (videti odeljak 4.5). Zbog toga se ne preporučuje istovremena primena tadalafila i doksazosina.

##### *Vid*

Kod uzimanja tadalafila i drugih PDE5 inhibitora prijavljeni su poremećaji vida i slučajevi nearerijske prednje ishemijske optičke neuropatije (NAION). Analize podataka opservacionih studija ukazuju na povećan rizik od nastanka akutne nearerijske prednje ishemijske optičke neuropatije kod muškaraca sa erektilnom disfunkcijom posle primene tadalafila ili drugih PDE5 inhibitora. Budući da bi to moglo biti značajno za sve pacijente koji uzimaju tadalafil, pacijente treba savetovati da u slučaju iznenadnog poremećaja vida prestanu sa upotrebom leka Bilive i odmah se obrate lekaru (videti odeljak 4.3).

##### *Slabljenje ili iznenadan gubitak sluha*

Prijavljeni su slučajevi iznenadnog gubitka sluha nakon primene tadalafila. Iako su u nekim slučajevima bili prisutni i drugi faktori rizika (kao što su starosna dob, šećerna bolest, hipertenzija i prethodan gubitak sluha u anamnezi), pacijentima treba savetovati da prestanu sa upotrebom tadalafila i odmah se obrate lekaru u slučaju iznenadnog slabljenja ili gubitka sluha.

##### *Oštećenje funkcije bubrega i jetre*

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega primena tadalafila jednom dnevno se ne preporučuje zbog povećane izloženosti (PIK) ovih pacijenata tadalafilu, zbog ograničenog kliničkog iskustva, kao i nemogućnosti da se dijalizom utiče na izbacivanje leka.

Postoje samo ograničeni klinički dokazi o bezbednosti upotrebe pojedinačne doze tadalafila kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh klase C). Doziranje jednom dnevno nije ispitivano kod

pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Ukoliko se propiše lek Bilive, lekar koji ga propiše mora pažljivo da proceni odnos koristi/rizika lečenja za svakog pojedinačnog pacijenta.

#### *Prijapizam i anatomske deformacije penisa*

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

Lekove koji se koriste u terapiji erektilne disfunkcije, uključujući i lek Bilive, treba koristiti sa oprezom kod pacijenata koji imaju anatomske deformacije penisa (kao što su angulacija, fibroza kavernoznog tela ili Peyronie oboljenje), ili kod pacijenata sa stanjima koja ih predisponiraju na prijavizam (kao što je srpasta anemija, multipli mijelom ili leukemija).

#### *Primena sa inhibitorima CYP3A4*

Treba biti oprezan pri propisivanju leka Bilive pacijentima koji koriste snažne inhibitore CYP3A4 enzima (ritonavir, sakvinavir, ketokonazol, itrakonazol i eritromicin) pošto dolazi do povećanja koncentracije tadalafila (PIK) ukoliko se lekovi kombinuju (videti odeljak 4.5).

#### *Tadalafil i drugi lekovi za lečenje erektilne disfunkcije*

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

#### *Pomoćne supstance*

Lek Bilive 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 10 mg i/ili 20 mg, kao što je dole navedeno. Uzimajući u obzir one studije interakcija koje su rađene samo sa 10 mg tadalafila, klinički značajne interakcije pri većim dozama ne mogu potpuno biti isključene.

#### **Uticao 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 tadalafila. 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 proteazne inhibitore, kao sakvinavir i ostale CYP3A4 inhibitore, eritromicin, klaritromicin, itrakonazol i sok od grejpfruta pošto se od njih očekuje da povećaju koncentracije tadalafila 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 dispoziciji 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 ovako smanjena izloženost smanji efikasnost tadalafila, mada nije poznato u kojoj meri. Može se očekivati da će istovremeno davanje drugih CYP3A4 induktora kao što su fenobarbital, fenitoin i karbamazepin, takođe smanjiti koncentraciju tadalafila u plazmi.

#### **Uticao tadalafila na druge lekove**

##### *Nitrati*

U kliničkim studijama je pokazano da tadalafil (5, 10 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 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 bilo kojoj dozi, 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 blokatore kalcijumovih kanala)*

Kod ispitanika koji istovremeno primaju tadalafil (5 mg dnevno ili 20 mg u vidu pojedinačne doze) i doksazosin (4 mg i 8 mg dnevno), došlo je do značajnog pojačavanja efekta ovog  $\alpha$ -blokatora na smanjenje krvnog pritiska. Ovaj efekat traje najmanje 12 sati i može biti simptomatski, uključujući sinkopu. Zbog toga 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 tamsulosinom. Ipak, treba biti oprezan kada se tadalafil primenjuje kod pacijenata koji primaju bilo koji alfa blokator, a pogotovo kod starijih osoba. Terapiju treba započeti najmanjom dozom i postepeno je 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 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 sa neregulisanim krvnim pritiskom, smanjenje je bilo veće, iako nije bilo povezano sa simptomima hipotenzije kod većine ispitanika. Kod pacijenata koji istovremeno primaju antihipertenzivnu terapiju, 20 mg tadalafila može dovesti do smanjenja krvnog pritiska, koje je (osim u slučaju alfa-blokatora, videti ispod) uopšteno gledano, manje i verovatno nije klinički značajno. Analiza podataka treće 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*

Prekliničke studije su pokazale aditivni efekat na smanjenje sistemskog krvnog pritiska kada su inhibitori PDE5 primenjivali u kombinaciji sa riociguatom. U kliničkim studijama pokazalo da riociguat povećava hipotenzivni efekat inhibitora PDE5. Nije bilo dokaza o povoljnom kliničkom efektu ove kombinacije kod ispitivane populacije. Istovremena primena riociguata sa inhibitorima PDE5, uključujući tadalafil, je kontraindikovana (pogledati odeljak 4.3).

#### *Inhibitori 5-alfa reduktaze*

U jednom kliničkom ispitivanju koje je poredilo istovremenu primenu tadalafila 5 mg i finasterida 5 mg sa kombinovanom primenom placeba i finasterida 5 mg u ublažavanju simptoma benigne hiperplazije prostate, nisu pronađene nove neželjene reakcije. Ipak, budući da nisu sprovedene formalne studije koje bi ispitale interakcije lek-lek sa tadalafilom i inhibitorima 5-alfa reduktaze (5-ARI), potreban je oprez kada se tadalafil primenjuje istovremeno sa 5-ARI.

#### *CYP1A2 supstrati (npr, teoflin)*

Kada je, u jednoj kliničkoj farmakološkoj studiji, tadalafil 10 mg primenjen sa teofilinom (neselektivni fosfodiesterazni inhibitor), nije došlo do farmakokinetičkih interakcija. Jedini farmakodinamski efekat je bio malo povećanje srčane frekvence (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 daju istovremeno.

#### *Etinilestradiol 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 od 80 kg), ali kod nekih ispitanika je primećena vrtoglavica prilikom ustajanja i ortostatska hipotenzija. Kada je tadalafil primenjen 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 putem 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 CYP450 izoforme, 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 (supstrati za 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 antidijabeticima nisu sprovedene.

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

Lek Bilive 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 štetan uticaj na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3). Iz predostrožnosti je preporučljivo izbegavati upotrebu tadalafila tokom trudnoće.

#### *Dojenje*

Raspoloživi farmakodinamski/toksikološki podaci dobijeni na životinjama pokazuju da se tadalafil izlučuje u mleku dojilja. Rizik po odojče se ne može isključiti. Lek Bilive ne treba upotrebljavati tokom perioda dojenja.

#### *Plodnost*

Kod pasa su primećeni efekti koji mogu da ukazuju na poremećaj plodnosti. Dve kliničke studije koje su usledile nakon toga ukazuju na malu verovatnoću pojave ovakvog efekta kod ljudi, iako je kod nekih muškaraca primećeno smanjenje koncentracije sperme (videti odeljke 5.1 i 5.3).

### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

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

#### 4.8. Neželjena dejstva

##### Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljene neželjene reakcije kod pacijenata koji su primali tadalafil za lečenje erektilne disfunkcije ili benigne hiperplazije prostate su glavobolja, dispepsija, bol u leđima i mijalgija, pri čemu su se incidence povećavale sa povećanjem doze tadalafila. Neželjene reakcije su bile prolazne i uopšte posmatrano, blage ili umerene. Većina slučajeva glavobolje koje su bile prijavljene usled primene tadalafila jednom dnevno se javljala tokom prvih 10 do 30 dana od početka lečenja.

##### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U tabeli u nastavku su prikazane neželjene reakcije prikupljene na osnovu spontanijh prijava i tokom placebo kontrolisanih kliničkih ispitivanja (ukupno 8022 pacijenata koji su primali tadalafil i 4422 placebo) koja su proučavala terapije po potrebi i u dnevnom doznom režimu za erektilnu disfunkciju i terapiju u dnevnom doznom režimu za benignu hiperplaziju prostate.

*Klasifikacija učestalosti:* veoma česte (>1/10), česte (>1/100 do <1/10), povremene (>1/1000 do <1/100), retke (>10000 do <1/1000), veoma retke (<1/10,000) i nepoznate učestalosti (učestalost se ne može utvrditi na osnovu raspoloživih podataka).

<b>Veoma česta</b>	<b>Česta</b>	<b>Povremena</b>	<b>Retka</b>
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>			
		reakcije preosetljivosti	angioedem <sup>4</sup>
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>			
	glavobolja	vertoglavica	moždani udar <sup>1</sup> (uključujući hemoragijske događaje), sinkopa, tranzitorni ishemijski napadi <sup>1</sup> , migrena <sup>2</sup> , konvulzije <sup>2</sup> , prolazna amnezija
<i>Poremećaji oka</i>			
		zamućen vid, osećaji opisani kao bol u očima	poremećaji vidnog polja, oticanje očnih kapaka, hiperemija konjunktive, nearterijska anteriorna ishemična optička neuropatija (NAION) <sup>2</sup> , retinalna vaskulama okluzija <sup>2</sup>
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>			
		tinitus	iznenadni gubitak sluha
<i>Kardiološki poremećaji<sup>1</sup></i>			
		tahikardija, palpitacije	infarkt miokarda, nestabilna angina pektoris <sup>2</sup> , ventrikulama aritmija <sup>2</sup>
<i>Vaskularni poremećaji</i>			
	crvenilo praćeno naletima vrućine	hipotenzija <sup>3</sup> , hipertenzija	
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>			
	nazalna kongestija	dispneja, epistaksa	
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>			
	dispepsija,	abdominalni bol, povraćanje, mučnina, gastroezofagealni refluks	
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>			

		osip	urtikarija, <i>Stevens-Johnson</i> sindrom <sup>2</sup> , ekfolijativni dermatitis <sup>2</sup> , hiperhidroza (znojenje)
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>			
	bol u leđima; mijalgija, bol u ekstremitetima		
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>			
		hematurija	
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i>			
		produžena erekcija	prijapizam, hemoragija penisa, hematospermija
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>			
		bol u grudima <sup>1</sup> , periferni edem, zamor	otok lica <sup>2</sup> ; iznenadna smrt usled prestanka rada srca <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Većina pacijenata kod kojih su prijavljeni ovi događaji, je imala već postojeće kardiovaskularne faktore rizika (videti odeljak 4.4).

<sup>2</sup> Neželjene reakcije prijavljene iz postmarketinških ispitivanja koje nisu primećene u placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima.

<sup>3</sup> Češće prijavljivana kada je tadalafil primenjivan kod pacijenata koji već uzimaju antihipertenzivne lekove.

#### *Opis pojedinih neželjenih reakcija*

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

#### *Ostale posebne populacije*

Podaci o primeni tadalafila kod pacijenata starijih od 65 godina u kliničkim studijama, bilo u terapiji erektilne disfunkcije ili lečenju benigne hiperplazije prostate, su ograničeni. U kliničkim ispitivanjima primene tadalafila po potrebi u terapiji erektilne disfunkcije, dijareja je češće prijavljivana kod pacijenata starijih od 65 godina. U kliničkim ispitivanjima primene tadalafila od 5 mg jednom dnevno za lečenje benigne hiperplazije prostate, vrtoglavica i dijareja su prijavljene 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  
 website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
 e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

Pojedinačna doza od 500 mg je primenjena kod zdravih ispitanika, i višestruke dnevne doze do 100 mg su davane pacijentima sa erektilnom disfunkcijom. 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 koristi 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 azotnog oksida, inhibicija PDE5 tadalafilom dovodi do povećanja nivoa cGMP u *corpus cavernosum-u*. Ovo dovodi do relaksacije glatkih mišića i dotoka krvi u tkivo penisa, što dovodi do erekcije. Tadalafil nema efekta na lečenje erektilne disfunkcije ukoliko nema seksualne stimulacije.

#### *Farmakodinamski efekti*

*In vitro* studije su pokazale da je tadalafil selektivni inhibitor PDE5. PDE5 je enzim koji se nalazi u glatkim mišićima *corpus cavernosum-a*, vaskulim i visceralnim glatkim mišićnim ćelijama, skeletnim mišićim trombocitima, bubregu, plućima i malom mozgu. Efekat tadalafila je jači na PDE5 nego na ostale fosfodiesteraze. Tadalafil 10 000 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 10 000 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 jače deluje na PDE5 nego na PDE6, enzim koji se nalazi u retini i odgovoran je za fototransdukciju. Tadalafil, takođe, 10 000 puta jače deluje na PDE5 nego na klasu enzima PDE7 do PDE10.

#### *Klinička efikasnost i bezbednost*

Sprovedene su tri kliničke studije na 1054 pacijenata u kućnom okruženju da se definiše period odgovora na tadalafil. 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 (prosečno maksimalno smanjuje od 1,6/0,8 mm Hg, datim redosledom), u stojećem položaju (prosečno maksimalno smanjenje od 0,2/4,6 mm Hg, datim redosledom) i ne dovodi do značajnih promena srčanog ritma.

U studiji koja je ispitivala uticaj tadalafila na vid, nije primećeno smanjenje sposobnosti za razlikovanje boje (plava/zelena) koristeći Farnsworth-Munsell 100 gradacioni test. Ovaj nalaz je u skladu sa malim afinitetom tadalafila za PDE6 u odnosu na 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 tadalafila u dozi od 10 mg na spermatogenezu (jedna šestomesečna studija) i tadalafila u dozi od 20 mg (jedna šestomesečna i jedna devetomesečna studij a) koji je primenjivan svakodnevno. U dve studije je praćeno smanjenje broj i koncentracije spermatozoida i povezanost sa tadalafilom nije bila klinički značajna. Ovi efekti nisu bili povezani sa promenom drugih parametara kao što je motilitet, morfologija i koncentracija FSH.

Tadalafil je u dozama od 2-100 mg bio ispitivan u 16 kliničkih studija sa 3250 pacijenata, uključujući pacijente sa erektilnom disfunkcijom različitog stepena (blaga, umerena, teška), etiologije, godišta pacijenta (21-86 godina) i etničkog porekla. Većina pacijenata se žalila na erektilnu disfunkciju u trajanju od najmanje godinu dana. U primarnim studijama efikasnosti kod opšte populacije, 81% pacijenata je sa tadalafilom poboljšalo erekciju za 35% u odnosu na placebo. Takođe, pacijenti svih stepena erektilne disfunkcije su popravili erekciju tokom uzimanja tadalafila (86%, 83% i 72% kod blage, umerene i teške u poređenju sa 45%, 42% i 19% kod onih koji su uzimali placebo). U primarnim studijama efikasnosti, 75% pokušaja seksualnog odnosa je bilo uspešno kod pacijenata lečenih tadalafilom u poređenju sa 32% koji su primali placebo.

U ispitivanju koje je trajalo 12 nedelja na 186 pacijenata (142 tadalafil, 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 20mg (fleksibilna doza uzimanja po potrebi) u odnosu na 17% ispitanika iz placebo grupe

#### *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 pokretljivosti, 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 se odrekla obaveze da podnosi rezultate studija koji se odnose na podgrupe pedijatrijskih pacijenata koji su primali terapiju za erektilnu disfunkciju. Videti odeljak 4.2 za primenu kod pedijatrijskih pacijenata.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

#### *Resorpcija*

Tadalafil se momentalno resorbuje nakon oralne primene i dostiže maksimalnu koncentraciju u plazmi prosečno 2 sata nakon unošenja. Apsolutna bioraspoloživost tadalafila nakon oralne pripreme nije utvrđena. Brzina i stepen resorpcije tadalafila ne zavisi od unosa hrane, zbog čega se Bilive može uzeti sa hranom ili bez nje. 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 nije umanjeno kod oštećenja funkcije bubrega.

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

#### *Biotransformacija*

Tadalafil se predominantno metaboliše preko citohrom P450 (CYP) 3A4 izoforme. Glavni metabolit u cirkulaciji je metilkatehol glukuronid. Ovaj metabolit je najmanje 13 000 puta manje aktivan od tadalafila za PDE5. Kao posledica toga, ne očekuje se da bude klinički aktivan pri posmatranim koncentracijama ovog metabolita.

#### *Eliminacija*

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

#### *Linearnost/nelinearnost*

Kinetika 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 snižen klirens tadalafila nakon oralne primene, što je dovelo do povećanja sistemske izloženosti leku (PIK) za 25% u odnosu na zdrave ispitanike od 19-45

godina. Uticaj godina pacijenta nije klinički značajan i ne zahteva prilagođavanje doze.

#### Oštećenje funkcije 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 blagim (klirens kreatinina 51-80 mL/min) ili umerenim (klirens kreatinina 31-50 mL/min) oštećenjem funkcije bubrega bubrežnom insuficijencijom, kao i kod ispitanika sa terminalnim bubrežnim oboljenjem na dijalizi. Kod pacijenata na hemodijalizi,  $C_{max}$  je bio 41% veće nego kod zdravih ispitanika. Hemodijaliza zanemarljivo doprinosi eliminaciji tadalafila.

#### Oštećenje funkcije jetre

Sistemska izloženost tadalafilu (PIK) kod ispitanika sa blagim i umerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh klase A i B) je slična kao kod zdravih pacijenata kada se primeni doza od 10 mg. Klinički podaci o bezbednosti tadalafila kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh klase C) su ograničeni. Ukoliko namerava da propiše lek Bilive, ordinirajući lekar treba pažljivo da proceni individualnu korist/rizik po pacijenta. Ne postoje podaci o o davanju doza većih od 10 mg tadalafila kod pacijenata sa oštećenjem jetre.

#### Pacijenti sa dijabetesom

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

### **5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka**

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

Nije bilo dokaza o teratogenosti, embriotoksičnosti ili fetotoksičnosti kod pacova i miševa koji su primili i do 1000 mg/kg/dnevno tadalafila. U studiji pre- i postnatalnog razvoja na pacovima, doza pri kojoj nisu uočeni efekti bila je 30 mg/kg/dnevno. 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, kada je primenjivan tadalafil od 6-12 meseci pri 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 dovelo do smanjenja spermatogeneze kod nekih pasa (videti i odeljak 5.1).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

*Bilive, film tableta, 10 mg; Bilive, film tableta, 20 mg:*

*Jezgro tablete:*

laktoza, monohidrat;  
celuloza, mikrokristalna;  
povidon25;  
kroskarmeloza-natrijum;  
magnezijum-stearat;  
natrijum-laurilsulfat.

*Film omotač:*

Opadry Yellow 0Y-32823 (u čiji sastav ulaze:  
hipromeloza 6cP;  
titan-dioksid (E 171);  
makrogol 400;  
gvožđe- oksid, žuti (E 172);  
gvožđe-oksidi, crveni (E 172)).

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

3 godine.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Lek Bilive ne zahteva posebne uslove čuvanja.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je OPA/Alu/PVC-Alu blister ili PVC/PVdC-Alu blister sa 2 film tablete. Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 blister sa 2 film tablete (ukupno 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**

PHARMASWISS D.O.O. BEOGRAD., Batajnički drum 5 A, Beograd

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

515-01-04597-18-001 Bilive, film tablete, 2 x 10 mg

515-01-04598-18-001 Bilive, film tablete, 2 x 20 mg

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

11.06.2019.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Jun, 2019.