

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. IME LIJEKA

TADALAFIL HF 2.5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, film tablete
tadalafil

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

TADALAFIL HF 2.5 mg film tablete

1 tableta sadrži:

tadalafil 2.5 mg.

Pomoćna supstanca s poznatim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 29.07 mg laktoze (u obliku monohidrata).

TADALAFIL HF 5 mg film tablete

1 tableta sadrži:

tadalafil 5 mg.

Pomoćna supstanca s poznatim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 58.14 mg laktoze (u obliku monohidrata).

TADALAFIL HF 10 mg film tablete

1 tableta sadrži:

tadalafil 10 mg.

Pomoćna supstanca s poznatim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 116.28 mg laktoze (u obliku monohidrata).

TADALAFIL HF 20 mg film tablete

1 tableta sadrži:

tadalafil 20 mg.

Pomoćna supstanca s poznatim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 232.56 mg laktoze (u obliku monohidrata).

Za pomoćne supstance vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

TADALAFIL HF 2.5 mg, film tablete:

Bikonveksna, svijetlo narandžasta, okrugla film tableta

TADALAFIL HF 5 mg, film tablete:

Bikonveksna, svijetlo žuta, okrugla film tableta

TADALAFIL HF 10 mg, film tablete:

Bikonveksna, žuta, okrugla film tableta

TADALAFIL HF 20 mg, film tablete:

Bikonveksna, žuta, okrugla film tableta

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

**Odobreno
ALMBIH
9.8.2024.**

- Terapija erektilne disfunkcije kod odraslih muškaraca.
Da bi tadalafil mogao da djeluje u terapiji erektilne disfunkcije, potrebna je seksualna stimulacija.
- Samo 5 mg: Terapija znakova i simptoma benigne hiperplazije prostate kod odraslih muškaraca.

Lijek TADALAFIL HF nije namijenjen za primjenu kod žena.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Erektilna disfunkcija kod odraslih muškaraca

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

Kod pacijenata kod kojih tadalafil od 10 mg ne proizvede odgovarajuće dejstvo, može se probati sa dozom od 20 mg. Može se uzeti najmanje 30 minuta prije seksualne aktivnosti.

Maksimalna učestalost doziranja je jednom dnevno.

Tadalafil 10 mg i 20 mg je namijenjen za primjenu prije očekivane seksualne aktivnosti i ne preporučuje se kontinuirana svakodnevna primjena.

Kod pacijenata koji očekuju čestu primjenu lijeka TADALAFIL (tj. najmanje dva puta nedjeljno), a na osnovu odluke pacijenta i mišljenja ljekara, može se, kao pogodan, razmotriti režim primjene najnižih doza lijeka TADALAFIL jednom dnevno.

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

Pogodnost kontinuirane primjene režima jednom dnevno treba periodično razmatrati.

Benigna hiperplazija prostate kod odraslih muškaraca (samo tadalafil 5 mg) :

Preporučena doza je 5 mg primjenjena svakog dana u približno isto vrijeme sa ili bez hrane. Kod odraslih muškaraca u terapiji i benigne hiperplazije prostate i erektilne disfunkcije preporučena doza je takođe 5 mg primjenjena svakog dana u približno isto vrijeme. Kod pacijenata koji ne mogu da podnesu tadalafil u dozi od 5 mg u terapiji benigne hiperplazije prostate treba razmotriti alternativnu terapiju pošto efikasnost doze od 2,5 mg nije pokazana kod benigne hiperplazije prostate.

Posebne populacije

Stariji muškarci

Podešavanje doze nije potrebno kod starijih pacijenata.

Muškarci sa oslabljenom bubrežnom funkcijom

Dozu nije potrebno prilagođavati kod pacijenata sa blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. Kod pacijenata sa ozbiljnim oštećenjem bubrežne funkcije, maksimalna preporučena doza je 10 mg kod terapije koja se uzima po potrebi.

Doziranje tadalafila jednom dnevno u dozama 2,5 i 5 mg u terapiji i benigne hiperplazije prostate i erektilne disfunkcije se ne preporučuje kod pacijenata sa ozbiljnim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti odjeljke 4.4 „Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka“ i 5.2 „Farmakokinetiska svojstva“).

Muškarci sa oslabljenom funkcijom jetre

U terapiji koja se uzima po potrebi kod erektilne disfunkcije preporučena doza lijeka TADALAFIL je 10 mg prije predstojeće seksualne aktivnosti i nezavisno od unosa hrane. Klinički podaci o bezbjednosti

primjene lijeka TADALAFIL kod pacijenata sa ozbiljnom insuficijencijom jetre (Child-Pugh klase C) su ograničeni; ukoliko ordinirajući ljekar namjerava da propiše lijek, treba pažljivo da procijeni individualnu korist / rizik po pacijenta. Nema podataka koji se odnose na primjenu doza većih od 10 mg tadalafila kod pacijenata sa oštećenjem jetre

Režim primjene lijeka TADALAFIL jednom dnevno u terapiji i benigne hiperplazije prostate i erektilne disfunkcije nije ispitivan kod pacijenata sa oštećenjem jetre; ukoliko ordinirajući ljekar namjerava da propiše lijek, treba pažljivo da procijeni individualnu korist / rizik po pacijenta. (vidjeti odjeljke 4.4 i 5.2).

Muškarci koji imaju dijabetes

Kod pacijenata koji imaju dijabetes nije potrebno prilagođavanje doze.

Pedijatrijska populacija

Ne postoji razlog za primjenu lijeka TADALAFIL HF kod pedijatrijske populacije u terapiji erektilne disfunkcije.

Način primjene

Lijek TADALAFIL je dostupan u obliku film tableta za oralnu primjenu od 2.5, 5, 10 i 20 mg.

4.3. Kontraindikacije

Lijek TADALAFIL ne treba primjenjivati kod pacijenata koji su preosjetljivi na tadalafil ili bilo koji od ekscipijenasu navedenih u dijelu 6.1.

Kliničke studije su pokazale da tadalafil pojačava hipotenzivni efekat nitrata. Smatra se da je to posljedica udruženog djelovanja nitrata i tadalafila na metabolički put azotni oksid/cGMP. Zbog toga je kontraindikovana upotreba lijeka TADALAFIL kod pacijenata koji koriste bilo koji oblik organskih nitrata (vidjeti dio 4.5).

Lijek TADALAFIL ne smiju da koriste muškarci sa srčanim oboljenjima kojima se ne preporučuje seksualna aktivnost. Ljekari bi trebalo da razmotre potencijalni rizik od seksualne aktivnosti kod pacijenata sa pre-egzistirajućim kardiovaskularnim oboljenjima.

Sljedeće grupe pacijenata sa kardiovaskularnim oboljenjima nisu bile uključene u klinička ispitivanja zbog čega je primjena lijeka TADALAFIL kod njih kontraindikovana:

- Pacijenti koji su imali infarkt miokarda u prethodnih 90 dana,
- Pacijenti sa nestabilnom anginom pectoris ili anginom koja se javlja tokom seksualnog odnosa,
- Pacijenti sa NYHA klasom 2 (New York Heart Association Class 2) ili izraženijom srčanom insuficijencijom u prethodnih 6 mjeseci,
- Pacijenti sa nekontrolisanim aritmijama, hipotenzijom (<90/50 mm Hg), ili neregulisanom hipertenzijom,
- Pacijenti koji su imali moždani udar u posljednjih 6 mjeseci.

Lijek TADALAFIL je kontraindikovan kod pacijenata kod imaju gubitak vida na jednom oku usljed nearerijske anteriorne ishemične optičke neuropatije (NAION), nezavisno od toga da li je ova epizoda u vezi sa prethodnom upotrebom PDE5 inhibitora (vidjeti dio 4.4).

Istovremena primjena PDE5 inhibitora, uključujući tadalafil, sa stimulatorima guanilat ciklaze, kao što je riociguat, je kontraindikovana jer može potencijalno dovesti do pojave simptomatske hipotenzije (vidjeti dio 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mejre opreza pri upotrebi lijeka

Prije početka terapije lijekom TADALAFIL

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

Prije nego što se započne terapija erektilne disfunkcije ljekar 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 (vidjeti dio 5.1) i kao takav potencira hipotenzivni efekat nitrata (vidjeti dio 4.3).

Procjena erektilne disfunkcije bi trebalo da uključuje određivanje potencijalnih uzroka i određivanje adekvatne terapije nakon odgovarajućeg medicinskog pregleda. Nije poznato da li je lijek TADALAFIL djelotvoran kod pacijenata podvrgnutih operaciji karlice ili radikalnoj prostatektomiji sa uklanjanjem nerava.

TADALAFIL 5 mg: Prije započinjanja terapije tadalafilom kod benigne hiperplazije prostate pacijenta treba pregledati kako bi se isključilo postojanje karcinoma prostate i pažljivo ispitalo da li postoje kardiovaskularna oboljenja (vidjeti dio 4.3).

Kardiovaskularni sistem

Ozbiljni kardiovaskularni događaji, uključujući infarkt miokarda, iznenadnu srčanu smrt, nestabilnu anginu pektoris, ventrikularne aritmije, moždani udar, prolazne ishemijske napade, bol u grudima, palpitacije i tahikardije prijavljivi su kako poslije puštanja lijeka na tržište, tako i u kliničkim ispitivanjima. Kod većine pacijenata kod kojih su prijavljeni ovi događaji već su postojali kardiovaskularni faktori rizika. Ipak, nije moguće definitivno utvrditi da li su ovi događaji u direktnoj vezi sa ovim faktorima rizika, sa primjenom lijeka, sa seksualnom aktivnošću ili kombinacijom ovih ili drugih faktora.

Kod pacijenata koji istovremeno primaju antihipertenzivnu terapiju, tadalafil može dovesti do sniženja krvnog pritiska. Prilikom uvođenja dnevne terapije tadalafilom, treba klinički razmotriti mogućnost prilagođavanja doze antihipertenzivne terapije.

Kod pacijenata koji koriste α_1 -blokatore, uporedno davanje tadalafila može dovesti do simptomatske hipotenzije kod nekih pacijenata (vidjeti dio 4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija). Zbog toga se ne preporučuje kombinacija tadalafila i doksazosina.

Vid

Prijavljeni su poremećaji vida uključujući centralnu seroznu hiororetinopatiju i slučajevi ishemične optičke neuropatije koja nije posljedica zapaljenskog procesa (NAION) povezani sa uzimanjem tadalafila i drugih PDE5 inhibitora. U najvećem broju slučajeva centralna serozna hiororetinopatija se povlači spontano, nakon prekida terapije tadalafilom. Analize podataka opservacionih studija ukazuju na povećani rizik od nastanka akutnog NAION kod muškaraca sa erektilnom disfunkcijom koji su uzimali tadalafil i druge PDE5 inhibitore. Obzirom da se ovo odnosi na sve pacijente koji uzimaju tadalafil, pacijente treba savjetovati da u slučaju iznenadnog poremećaja vida, poremećaja oštine vida i/ili izobličenja vida prestanu sa upotrebom tadalafila i odmah se obrate ljekaru (vidjeti odjeljak 4.3).

Oslabljen sluh ili nagli gubitak sluha

Prijavljeni su slučajevi naglog gubitka sluha poslije primjene tadalafila. Iako su, u nekim slučajevima, postojali i drugi faktori rizika (kao što su starost, dijabetes, hipertenzija i raniji gubitak sluha) pacijente treba savjetovati da prestanu sa primjenom tadalafila i odmah traže medicinsku pomoć u slučaju naglog slabljenja ili gubitka sluha.

Renalna i hepatička insuficijencija (tadalafil 2.5 mg i 5 mg)

Usljed povećanja izloženosti tadalafilu, tj. povećanja vrijednosti površina ispod krive koncentracije u funkciji vremena (PIK), ograničenog kliničkog iskustva i nemogućnosti da se utiče na klirens tadalafila dijalizom, svakodnevna primjena jedne doze lijeka se ne preporučuje kod pacijenata sa ozbiljnim oštećenjem bubrežne funkcije.

Postoje samo ograničeni klinički podaci o bezbjednosti primjene pojedinačne doze tadalafila kod pacijenata sa ozbiljnom insuficijencijom jetre (Child-Pugh klase C). Primjena jednom dnevno nije

ispitana kod pacijenata sa insuficijencijom jetre. Ukoliko ordinirajući ljekar namjerava da propiše lijek TADALAFIL, treba da pažljivo procijeni individualnu korist / rizik po pacijenta.

Oštećenje jetre (tadalafil 10 i 20 mg)

Postoje samo ograničeni klinički podaci o bezbjednosti primjene pojedinačne doze tadalafila kod pacijenata sa ozbiljnom insuficijencijom jetre (Child-Pugh klase C). Ukoliko ljekar namjerava da propiše lijek TADALAFIL, treba da pažljivo procijeni 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 medicinsku pomoć. Ako se priapizam odmah ne liječi 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 tijela ili Pejronijeva bolest), ili kod pacijenata sa stanjima koja ih predisponiraju na priapizam (kao što je anemija srpastih ćelija, multipli mijelom ili leukemija).

Primjena sa CYP3A4 inhibitorima

Treba biti oprezan pri propisivanju lijeka pacijentima koji koriste snažne inhibitore enzima CYP3A4 (ritonavir, sakvinavir, ketokonazol, itrakonazol i eritromicin) pošto dolazi do povećanja vrijednosti PIK tadalafila ukoliko se lijekovi kombinuju (vidjeti dio 4.5).

TADALAFIL i drugi lijekovi za terapiju erektilne disfunkcije

Bezbjednost i djelotvornost zajedničke primjene tadalafila i drugih PDE5 inhibitora ili drugih lijekova za terapiju erektilne disfunkcije nije ispitivana. Pacijenta treba upozoriti da ne uzima lijek u takvim kombinacijama.

Laktoza

Lijek sadrži laktozu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajem intolerancije na galaktozu, Lapp laktaznom deficijencijom ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne treba da upotrebljavaju ovaj lijek.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Studije interakcija tadalafila od 10 i/ili 20 mg sprovedene su kao što je prikazano u nastavku teksta. Uzimajući u obzir one studije interakcija samo tadalafila od 10 mg, klinički značajne interakcije tadalafila primijenjenog u višim dozama ne mogu se u potpunosti isključiti.

Dejstvo drugih lijekova na TADALFIL

Inhibitori citohroma P450

Tadalafil se uglavnom metaboliše preko sistema CYP3A4. Selektivni inhibitor izoenzima CYP3A4, ketokonazol (u dozi od 200 mg dnevno), povećao je vrijednost PIK tadalafila (primijenjenog u dozi od 10 mg) za dva puta i C_{max} za 15% u odnosu na PIK, kao i C_{max} vrijednosti samog tadalafila. Ketokonazol (u dozi od 400 mg dnevno) povećava vrijednost PIK tadalafila (primijenjenog u dozi od 20 mg) za četiri puta i C_{max} za 22%. Ritonavir, proteazni inhibitor (200 mg dva puta dnevno), koji je inhibitor CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6 povećava vrijednost PIK tadalafila (primijenjenog u dozi od 20 mg) za dva puta, ali bez promjena C_{max} . Iako specifične interakcije nisu proučavane, treba pažljivo davati druge proteazne inhibitore, kao što su sakvinavir i ostale inhibitore CYP3A4 kao što su eritromicin, klaritromicin, itrakonazol i sok od grejpfruta, jer se očekuje da povećaju koncentraciju tadalafila u plazmi (vidjeti dio 4.4.). Posljedično, to može dovesti do povećanja incidence neželjenih dejstava prikazanih u dijelu 4.8.

Transportni mehanizmi

Uloga transportnih mehanizama (npr. p-glikoproteina) u raspodjeli tadalafila nije poznata. Zbog toga postoji mogućnost međusobnih interakcija posredstvom lijekova koji inhibišu transportne mehanizme.

Induktori citohroma P450

Induktor sistema CYP3A4, rifampicin, smanjuje PIK tadalafila za 88% u odnosu na sam tadalafil (primijenjen u dozi od 10 mg). Može se pretpostaviti da će ovako snižena koncentracija za posljedicu imati manju djelotvornost tadalafila; nije poznato u kojoj mjeri je njegova djelotvornost umanjena. Na sniženje koncentracije tadalafila u plazmi mogu da utiču i drugi induktori CYP3A4, kao što su fenobarbiton, fenitoin i karbamazepin.

Dejstvo tadalafila na druge lijekove

Nitrati

U kliničkim studijama je pokazano da tadalafil (u dozama od 5, 10 i 20 mg) pojačava hipotenzivni efekat nitrata. Zbog toga je kontraindikovana upotreba lijeka kod pacijenata koji koriste bilo koji oblik organskih nitrata (vidjeti dio 4.3 Kontraindikacije). Na osnovu rezultata kliničke studije koja je sprovedena na 150 pacijenata koji su primali dozu od 20 mg tadalafila dnevno tokom 7 dana i 0,4 mg nitroglicerina sublingvalno u različito vrijeme, ova interakcija je trajala duže od 24 sata, a nije bila mjerljiva 48 sati od posljednje 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 posljednje doze lijeka prije nego što se razmotri primjena nitrata. Pod tim uslovima, nitrate treba davati pod strogim medicinskim nadzorom uz odgovarajuće praćenje hemodinamskih parametara.

Antihipertenzivni lijekovi (uključujući i blokatore kalcijumovih kanala)

Istovremenom primjenom doksazosina (4 mg i 8 mg dnevno) i tadalafila (5 mg dnevno i 20 mg u vidu pojedinačne doze), znatno se pojačava dejstvo ovog alfa-blokatora na sniženje krvnog pritiska. Ovo dejstvo traje najmanje 12 sati i može biti simptomatsko, uključujući sinkopu. Zbog toga se ova kombinacija ne preporučuje (vidjeti dio 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka).

U studijama interakcija sprovedenim na ograničenom broju zdravih dobrovoljaca, ovakvo dejstvo nije prijavljeno poslije primjene alfuzosina i tamsulosina. Ipak, treba biti oprezan kada se tadalafil primjenjuje kod pacijenata koji primaju bilo koji alfa blokator, a pogotovo kod starijih osoba. Terapiju treba započeti minimalnom dozom i zatim je progresivno podešavati.

Potencijal tadalafila da pojačava hipotenzivni efekat antihipertenzivnih lijekova ispitan je u kliničkim farmakološkim studijama koje su proučavale najznačajnije klase antihipertenzivnih lijekova, 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 grupa lijekova. U drugoj farmakološkoj kliničkoj studiji, tadalafil (primijenjen u dozi od 20 mg) je ispitan u kombinaciji sa čak 4 grupe antihipertenzivnih lijekova. Kod ispitanika koji uzimaju više antihipertenzivnih lijekova, pokazano je da su promjene krvnog pritiska pri automatskom kontinuiranom ambulantnom mjerenju tokom 24 h povezane sa stepenom kontrole krvnog pritiska. S tim u vezi, kod pacijenata sa dobro kontrolisanim krvnim pritiskom to smanjenje je bilo minimalno i slično onom kod zdravih ispitanika. Kod pacijenata sa neregulisanim krvnim pritiskom, smanjenje je bilo veće, iako kod većine ispitanika nije bilo udruženo sa simptomima hipotenzije. Kod pacijenata koji istovremeno primaju antihipertenzivnu terapiju, 20 mg tadalafila može dovesti do smanjenja krvnog pritiska, koji je (osim u slučaju alfa-blokatora, vidjeti u predhodnom tekstu) uopšteno gledano, manji i vjerovatno nije klinički značajan. Analiza podataka faze 3 kliničkih ispitivanja je pokazala da nema razlike u ispoljavanju neželjenih dejstava kod pacijenata koji uzimaju tadalafil uz

antihipertenzivne lijekove ili bez njih. Ipak, pacijentima bi trebalo dati odgovarajući klinički savjet u vezi sa mogućim sniženjem krvnog pritiska kada su na terapiji antihipertenzivnim lijekovima.

Riociguat

Predkliničke studije su pokazale da postoji aditivni efekat na sistemsko sniženje krvnog pritiska kada se PDE5 inhibitori kombinuju sa riociguatom. U kliničkim studijama je pokazano da riociguat pojačava hipotenzivni efekat PDE5 inhibitora. Nema podataka o povoljnom kliničkom efektu kombinacije u ispitivanoj populaciji. Istovremena primjena riociguata sa PDE5 inhibitorima, uključujući tadalafil, je kontraindikovana (vidjeti dio 4.3).

Inhibitori 5-alfa reduktaze

U kliničkoj studiji koja je poredila tadalafil u dozi od 5 mg primjenjen zajedno sa finasteridom u dozi od 5 mg u odnosu na placebo plus finasterid u dozi od 5 mg u terapiji simptoma benigne hiperplazije prostate, nisu otkrivene nove neželjene reakcije. Međutim, pošto nisu sprovedene zvanične studije lijek-lijek interakcija za procjenu efekata tadalafila i inhibitora 5-alfa reduktaze, treba biti oprezan prilikom istovremene primjene tadalafila sa inhibitorima 5-alfa reduktaze.

CYP1A2 substrati (npr. teofilin)

Kada je, u jednoj kliničkoj farmakološkoj studiji, tadalafil 10 mg primjenjen sa teofilinom (neselektivni fosfodiesterazni inhibitor), nije došlo do farmakokinetičkih interakcija. Jedino farmakodinamsko dejstvo bilo je malo povećanje srčane frekvencije (za 3,5 otkucaja u minuti). Mada je ovaj efekat slab i nije bio od kliničkog značaja u ovoj studiji, treba ga uzeti u obzir prilikom istovremene primjene ovih lijekova.

Etinilestradiol i terbutalin

Pokazano je da tadalafil dovodi do povećanja oralne bioraspodivnosti etinilestradiola; slično povećanje se može očekivati i kod oralne primjene terbutalina, mada kliničke posljedice ovoga nisu sa sigurnošću utvrđene.

Alkohol

Tadalafil (10 mg ili 20 mg) nije imao uticaja na koncentraciju alkohola (prosječna maksimalna koncentracija u krvi 0,08%) kada su uzimani istovremeno. Osim toga, koncentracije tadalafila se nisu mijenjale 3 sata nakon uzimanja zajedno sa alkoholom. Alkohol je primjenjen tako da se maksimalno poveća stepen njegove resorpcije (noćno gladovanje bez uzimanja hrane do 2 sata nakon unosa alkohola). Tadalafil (primjenjen u dozi od 20 mg) nije pojačao prosječno sniženje krvnog pritiska prouzrokovano alkoholom (0,7 g/kg ili približno 180 ml 40% alkohola (votke) kod muškarca od 80 kg), ali je kod nekih ispitanika primjećena vrtoglavica prilikom ustajanja i ortostatska hipotenzija. Kada je tadalafil primjenjen sa nižim dozama alkohola (0,6 g/kg), hipotenzija nije primjećena, a vrtoglavica se javljala sa sličnom učestalošću kao kada je primjenjen samo alkohol. Dejstvo alkohola na kognitivne funkcije nije bilo pojačano tadalafilom (primijenjenim u dozi od 10 mg).

Lijekovi koji se metabolišu preko citohroma P450

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

CYP2C9 supstrati (npr. R-varfarin)

Tadalafil (primjenjen u dozama od 10 mg i 20 mg) nije imao klinički značajan efekat na vrijednost PIK za S-varfarin ili R-varfarin (supstrati za CYP2C9), niti je tadalafil uticao na promjenu protrombinskog vremena indukovanog varfarinom.

Aspirin

Tadalafil (primijenjen 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 urađene.

4.6. Primjena u periodu trudnoće i dojenja

Lijek TADALAFIL nije indikovano za primjenu kod žena.

Trudnoća

Podaci o primjeni 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 (vidjeti dio 5.3. Predklinički podaci o bezbjednosti lijeka). Iz predostrožnosti je preporučljivo izbjegavati upotrebu lijeka TADALAFIL tokom trudnoće.

Dojenje

Raspoloživi farmakodinamski/toksikološki podaci dobijeni na životinjama pokazuju da se tadalafil izlučuje u majčinom mlijeku. Rizik po odojče ne može se isključiti. Lijek TADALAFIL ne treba upotrebljavati tokom perioda dojenja.

Fertilitet

Kod pasa su primjećeni efekti koji ukazuju na smanjenje fertiliteta. Dvije kliničke studije koje su potom sprovedene ukazuju da ovaj efekat nije izvjestan kod ljudi, iako je kod nekih muškaraca uočeno smanjenje koncentracije sperme (vidjeti dio 5.1 „Farmakodinamski podaci” i 5.3 „Predklinički podaci o bezbjednosti lijeka”).

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Lijek TADALAFIL ima zanemarljiv uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama. Iako je učestalost vrtoglavice u ograncima kliničkih ispitivanja, koji su dobijali placebo i tadalafil bila slična, pacijenti moraju, prije vožnje ili rukovanja mašinama, biti svjesni toga kako reaguju na lijek TADALAFIL.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak profila bezbjednosti

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

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U tabeli u nastavku su prikazane neželjene reakcije zabilježene spontanim prijavljivanjem i tokom placebo kontrolisanih kliničkih ispitivanja (koja su obuhvatala ukupno 8022 pacijenata koji su primali tadalafil i 4422 pacijenata koji su primali placebo) erektilne disfunkcije kod pacijenata liječenih lijekom tadalafil po potrebi i u dnevnom doznom režimu, kao i benigne hiperplazije prostate kod pacijenata liječenih lijekom tadalafil u dnevnom doznom režimu.

Procjena učestalosti: veoma česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremene ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetke ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma rijetke ($< 1/10,000$) i nepoznate (ne može se utvrditi učestalost na osnovu raspoloživih podataka).

Veoma česta	Česta	Povremena	Rijetka	Nepoznato
<i>Poremećaji imunog sistema</i>				
		Reakcije preosjetljivosti ¹	Angioedem ²	
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>				
	Glavobolja	Vrtoglavica	Moždani udar ¹ (uključujući hemoragične događaje), sinkopa, prolazni ishemijski napadi ¹ , migrana ² , konvulzije ² , prolazna amnezija	
<i>Poremećaji oka</i>				
		Nejasan vid, Osjećaji koji se opisuju kao bol u oku	Poremećaj vidnog polja, otok očnih kapakahiperemija konjunktive, ne-arteritička prednja ishemijska optička neuropatija (NAION) ² , retinalna vaskularna okluzija ²	centralna serozna hiororetinopatija
<i>Poremećaji uha i lavirinta</i>				
		Tinitus	Nagli gubitak sluha	
<i>Poremećaji srca¹</i>				
		Tahikardija, palpitacije	Infarkt miokarda, nestabilna angina pektoris, ris ² , ventricularna aritmija ²	
<i>Vaskularni poremećaji</i>				
	Naleti vrućine	Hipotenzija ³ , Hipertenzija		
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>				
	Začepljen nos	Dispneja, Epistaksa		
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>				
	Dispepsija	Abdominalni bol, povraćanje, mučnina, gastro-ozofagusni refluks		
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>				
		Ospa	Koprivnjača, Stevens-Johnson-ov sindrom ² , Eksfolijativni dermatitis ² , Hiperhidroza (znojenje)	
<i>Poremećaji mišićno-skeletnog i vezivnog tkiva i kosti</i>				
	Bol u leđima, mijalgija, bol u			

Odobreno
ALMBIH
9.8.2024.

	ekstremitetima		
<i>Renalni i urinarni poremećaji</i>			
		Hematurija	
<i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojke</i>			
		Produžene erekcije	Priapizam, penilno krvarenje, hematospermija
<i>Opšti poremećaji i stanja na mjestu primjene</i>			
		Bol u grudima ¹ , periferni edem, slabost	Otok lica ² , iznenadna smrt zbog prestanka rada srca ^{1,2}

¹ Većina pacijenata je imala preegzistirajuće faktore rizika (vidjeti dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka).

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

³ Češće prijavljivano kada je tadalafil primjenjen kod pacijenata koji već primaju antihipertenzivnu terapiju.

Opis pojedinih neželjenih reakcija

Nešto viša incidenca poremećaja EKG-a, prije svega sinusne bradikardije, je prijavljena 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 kod pacijenata starijih od 65 godina koji su primali tadalafil u kliničkim studijama, bilo u terapiji erektilne disfunkcije ili benigne hiperplazije prostate, su ograničeni. U kliničkim studijama sa tadalafilom uzimanim po potrebi u terapiji erektilne disfunkcije, dijareja je prijavljena sa većom učestalošću kod pacijenata starijih od 65 godina. U kliničkim studijama sa tadalafilom 5 mg, primjenjenim jednom dnevno u terapiji benigne hiperplazije prostate, vrtoglavica i dijareja su prijavljeni sa većom učestalošću kod pacijenata starijih od 75 godina.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Zdravi ispitanici su dobijali pojedinačne doze do 500 mg, a pacijenti višekratne dnevne doze do 100 mg. Neželjeni događaji su bili slični onima koji su primijećeni pri nižim dozama.

U slučaju predoziranja, treba po potrebi primijeniti standardne pomoćne mjere. Hemodijaliza zanemarljivo doprinosi eliminaciji tadalafila.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Urološki lijekovi; lijekovi koji se koriste kod erektilne disfunkcije
ATC kod: 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 ima za posljedicu relaksaciju glatkih mišića i dotok krvi u tkivo penisa, što dovodi do erekcije. Tadalafil nema efekta u terapiji erektilne disfunkcije ukoliko nema seksualne stimulacije.

TADALAFIL 5 mg: Efekat PDE5 inhibicije na koncentraciju cGMP u corpus cavernosum-u je takode primjećen kod glatkih mišića prostate, mokraćne bešike i njihovih krvnih sudova. Rezultujuća vaskularna relaksacija povećava prokrvljenost što može biti mehanizam pomoću koga se smanjuju simptomi benigne hiperplazije prostate. Ovi vaskularni efekti se mogu pripisati inhibiciji aktivnosti aferentnog nerva mokraćne bešike i relaksaciji glatke muskulature prostate i mokraćne bešike.

Farmakodinamska dejstva

In vitro studije su pokazale da je tadalafil selektivni inhibitor PDE5. PDE5 je enzim koji se nalazi u glatkim mišićima corpus cavernosum-a, vaskularnim i visceralnim glatkim mišićnim ćelijama, skeletnim mišićima, trombocitima, bubregu, plućima, i malom mozgu. Efekat tadalafila je jači na PDE5 nego na ostale fosfodiesteraze. Tadalafil 10.000 puta jače djeluje na PDE5 nego na PDE1, PDE2 i PDE4, enzime koji se nalaze u srcu, mozgu, krvnim sudovima, jetri i drugim organima. Tadalafil više od 10.000 puta jače djeluje 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 djeluje na PDE5 nego na PDE6, enzim koji se nalazi u retini i odgovoran je za fototransdukciju. Pored toga, tadalafil više od 10.000 puta jače djeluje na PDE5 nego na enzime PDE7 do PDE10.

Klinička efikasnost i bezbjednost

Kada je primjenjen kod zdravih ispitanika, tadalafil nije doveo do značajnih promjena sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska u ležećem položaju u poređenju sa placebo (prosječno maksimalno sniženje od 1,6 odnosno 0,8 mm Hg), u stojećem položaju (prosječno maksimalno sniženje od 0,2 odnosno 4,6 mm Hg), kao ni do značajnih promjena srčanog ritma.

U studiji koja je ispitivala uticaj tadalafila na vid primjenom Farnsworth-Munsell 100 gradacionog testa, nije primijećeno smanjenje sposobnosti razlikovanja boja (plava/zelena). Ovaj nalaz je u skladu sa slabim afinitetom tadalafila prema PDE6 u odnosu na PDE5. Izveštaji o promjenama sposobnosti razlikovanja boja su bili rijetki (<0.1%) u svim kliničkim studijama.

Tri studije su sprovedene kod muškaraca u cilju ispitivanja potencijalnog dejstva tadalafila na spermatogenezu u dnevnoj dozi od 10 mg (jedna šestomjesečna studija) i 20 mg (jedna šestomjesečna i jedna devetomjesečna studija). U dvije studije je zapaženo smanjenje broja i koncentracije spermatozoida čija veza sa tadalafilom nije bila klinički značajna. Ovi efekti nisu bili udruženi sa promjenom drugih parametara kao što je motilitet, morfologija i koncentracija FSH.

Eretilna disfunkcija

Za primjenu tadalafila po potrebi, sprovedene su tri kliničke studije na 1054 pacijenata u kućnom okruženju da se definiše period odgovora na tadalafil. U poređenju sa placebo tadalafil je pokazao

Odobreno
ALMBIH
9.8.2024.

statistički značajno poboljšanje erektilne funkcije i sposobnosti da se ostvari uspješan seksualni odnos i do 36 sati nakon uzimanja lijeka, kao i sposobnosti pacijenta da postigne i održi erekciju za uspješan odnos već nakon 16 minuta.

U 12-nedjeljnoj studiji sprovedenoj sa 186 pacijenata (142 tadalafil, 44 placebo) sa sekundarnom erektilnom disfunkcijom usljed povrede kičmenog stuba, tadalafil je značajno popravio njihovu erektilnu funkciju, što je dovelo do porasta proporcije srednjeg broja uspješnih pokušaja od 48% kod pacijenata liječenih tadalafilom od 10 mg ili 20 mg (fleksibilno doziranje, po potrebi) u odnosu na 17% ispitanika iz placebo grupe.

Dejstvo tadalafila u dozama od 2 mg do 100 mg je procjenjivano u 16 kliničkih studija koje su uključile 3250 pacijenata, uključujući pacijente sa erektilnom disfunkcijom različitog stepena težine (blaga, umjerena, teška), etiologije, njihove starosne dobi (u rasponu od 21 - 86 godina) i etničkog porijekla. Najveći broj pacijenata je imao erektilnu disfunkciju u trajanju od najmanje 1 godine. Tokom studija primarne efikasnosti u opštoj populaciji, 81% pacijenata je prijavilo da je tadalafil poboljšao njihovu erekciju u odnosu na 35% na placebo. Takođe, pacijenti sa erektilnom disfunkcijom svih stepeni težine su prijavili poboljšanje erekcije tokom primjene tadalafila (86%, 83% i 72% za blagu, umjerenu odnosno tešku u poređenju sa 45%, 42% i 19% na placebo). Tokom studija primarne efikasnosti, 75% pokušaja seksualnog odnosa je bilo uspješno kod pacijenata na tadalafilu u odnosu na 32% na placebo.

Za ispitivanje režima doziranja tadalafila jednom dnevno u dozama od 2,5 mg, 5 mg i 10 mg inicijalno su sprovedene tri kliničke studije na 853 pacijenta različite starosti (u rasponu od 21-82 godine) i etničkog porijekla sa erektilnom disfunkcijom različitog stepena ozbiljnosti (blaga, umjerena, teška) i različite etiologije. U dvije studije primarne efikasnosti sprovedene na opštoj populaciji, srednji odnos uspješnog seksualnog odnosa po pacijentu je bio 57 i 67% pri primjeni lijeka tadalafil 5 mg i 50% prilikom primjene lijeka tadalafil 2,5 mg, za razliku od 31% i 37% kod pacijenata koji su primali placebo. U studiji sa pacijentima sa erektilnom disfunkcijom kao sekundarnom komplikacijom dijabetesa, srednji odnos uspješnog seksualnog odnosa po pacijentu bio je 41 i 46% pri primjeni tadalafila 5 mg, odnosno 2,5 mg u poređenju sa 28% kod pacijenata koji su uzimali placebo. Većina pacijenata u ove tri studije je reagovala na predhodnu terapiju PDE5 inhibitorima primjenjivanim po potrebi. U narednoj studiji, 217 pacijenata koji prethodno nikada nisu koristili PDE5 inhibitore, randomizovani su, a primaju tadalafil 5 mg jednom dnevno ili placebo. Srednji odnos uspješnog seksualnog odnosa po pacijentu je bio 68%, kod onih koji su koristili tadalafil i 52% kod pacijenata koji su koristili placebo.

Benigna hiperplazija prostate

Tadalafil je ispitivan u 4 kliničke studije tokom 12 nedjelja uključujući više od 1500 pacijenata sa znacima i simptomima benigne hiperplazije prostate. Poboljšanje ukupnog internacionalnog skora simptoma prostate sa tadalafilom 5 mg u 4 studije je bilo -4.8, -5.6, -6.1 i -6.3 u poređenju sa -2.2, -3.6, -3.8 i -4.2 sa placebom. Poboljšanje ukupnog internacionalnog skora simptoma prostate se javilo već tokom 1. nedjelje. U jednoj od studija, koja je takođe uključivala i tamsulosin u dozi od 0,4 mg kao aktivni komparator, poboljšanje ukupnog internacionalnog skora simptoma prostate sa tadalafilom 5 mg, tamsulosinom i placebom je bilo -6.3, -5.7 odnosno -4.2.

Jedna od ovih studija je ispitivala poboljšanje erektilne disfunkcije i znaka i simptoma benigne hiperplazije prostate kod pacijenata sa oba oboljenja. Poboljšanje u domenu erektilne disfunkcije prema internacionalnom indeksu erektilne funkcije i ukupnog internacionalnog skora simptoma prostate u ovoj studiji su bili 6.5 i -6.1 sa tadalafilom 5 mg u poređenju sa 1.8 i -3.8 sa placebom, datim redoslijedom. Srednji odnos uspješnog seksualnog odnosa po pacijentu je bio 71.9%, kod onih koji su koristili tadalafil 5 mg i 48,3% kod pacijenata koji su koristili placebo.

Održavanje ovih efekata je ispitivano u otvorenom nastavku jedne od studija, koji je pokazao da je poboljšanje ukupnog internacionalnog skora simptoma prostate uočeno u 12. nedjelji održavan do 1 dodatne godine pri terapiji tadalafilom 5 mg.

Pedijatrijska populacija

Urađena je jedna studija na pedijatrijskim pacijentima koji su imali Duchene mišićnu distrofiju (DMD) u kojoj nije bilo podataka o efikasnosti. Randomizovana, dvostruko slijepa, placebo kontrolisana, paralelna, trosmjerna studija sa tadalafilom je urađena kod 331 dječaka starosti 7-14 godina koji su imali DMD i primali istovremenu terapiju kortikosteroidima. Studija je obuhvatila i dvostruko slijepi period od 48

**Odobreno
ALMBIH
9.8.2024.**

nedjelja u kome su pacijenti bili randomizovani na tadalafil 0.3 mg/kg, tadalafil 0.6 mg/kg ili placebo dnevno. Tadalafil nije usporio smanjenje ambulacije što je određeno mjerenjem daljine u primarnom 6-minutnom hodu (6MWD): prosječna promjena u 6MWD poslije 48 nedjelja liječenja bila je -51.0 m u placebo grupi u poređenju sa -64.7 m u grupi koja je primala 0.3 mg/kg tadalafila i -59.1 m u grupi sa 0.6 mg/kg tadalafila ($p = 0.538$). Pored toga, nije bilo podataka o efikasnosti u drugim sekundarnim analizama ove studije. Ukupna bezbjednost lijeka dobijena u ovoj studiji generalno je bila u skladu sa poznatim profilom bezbjednosti tadalafila i sa neželjenim dejstvima koja se očekuju u pedijatrijskoj DMD populaciji koja se liječi kortikosteroidima.

Evropska agencija za lijekove je obustavila obavezu podnošenja rezultata studija u svim podgrupama pedijatrijske populacije u terapiji erektilne disfunkcije. Vidjeti dio 4.2 za informacije o primjeni kod pedijatrijskih pacijenata.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Tadalafil se brzo resorbuje nakon oralne primjene i dostiže maksimalnu koncentraciju u plazmi prosječno (C_{max}) 2 sata nakon unošenja. Apsolutna bioraspoloživost tadalafila nakon oralne pripreme nije utvrđena. Brzina i stepen resorpcije tadalafila ne zavise od unosa hrane, zbog čega se tadalafil može uzeti sa hranom ili bez nje. Vrijeme doziranja (ujutro ili uveče) nije imalo klinički značajan uticaj na brzinu i stepen resorpcije.

Distribucija

Prosječni volumen distribucije od približno 63 L, pokazuje da se tadalafil distribuira u tkiva. Pri terapijskim koncentracijama, 94% tadalafila u plazmi se vezuje za proteine. Vezivanje za proteine nije umanjeno kod oštećenja bubrežne funkcije.

Kod zdravih ispitanika manje od 0,0005% primjenjene doze se pojavljuje u sjemenoj tečnosti.

Biotransformacija

Tadalafil se uglavnom metaboliše preko izoforme 3A4 citohroma P450 (CYP). Glavni metabolit u cirkulaciji je metilkatehol glukuronid. Ovaj metabolit je najmanje 13.000 puta slabiji od tadalafila u pogledu PDE5. Kao posljedica toga ne očekuje se da bude klinički aktivan pri posmatranim koncentracijama ovog metabolita.

Eliminacija

Kod zdravih ispitanika, prosejčni klirens tadalafila nakon oralne primjene je 2,5 L/h, a srednje poluvrijeme eliminacije je 17,5 sati. Tadalafil se uglavnom izlučuje kao neaktivni metabolit, najviše putem fecesa (približno 61% doze) i u manjoj mjeri 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, vrijednost PIK raste proporcionalno dozi. Stabilna koncentracija u plazmi se postiže nakon 5-dnevne primjene jedne doze na dan. 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 primjene, što je dovelo do povećanja vrijednosti PIK za 25% u odnosu na zdrave ispitanike od 19-45 godina. Uticaj godina pacijenta nije klinički značajan i ne zahtijeva prilagođavanje doze.

Odobreno
ALMBIH
9.8.2024.

Bubrežna insuficijencija

U kliničkim farmakološkim studijama gdje je primjenjivana pojedinačna doza tadalafila (5-20 mg), vrijednost PIK je bila približno dva puta veća kod ispitanika sa blagom (klirens kreatinina 51-80 ml/min) ili umjerenom (klirens kreatinina 31-50 ml/min) bubrežnom insuficijencijom, kao i kod ispitanika sa terminalnim bubrežnim oboljenjem na dijalizi. Kod pacijenata na hemodijalizi, C_{max} je bilo 41% veće nego kod zdravih ispitanika.

Hemodijaliza zanemarljivo doprinosi eliminaciji tadalafila.

Insuficijencija jetre

Vrijednost PIK tadalafila kod ispitanika sa blagom i umjerenom insuficijencijom jetre (Child-Pugh klase A i B) slična je kod zdravih ispitanika i kod pacijenata kada se primijeni doza od 10 mg. Klinički podaci o bezbjednosti tadalafila kod pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre (Child-Pugh klase C) su ograničeni. Ukoliko ljekar namjerava da propiše tadalafil, potrebno je pažljivo proceniti odnos korist/rizik. Ne postoje podaci o primjeni jedne doze lijeka dnevno kod pacijenata sa oštećenjem jetre. Ukoliko ordinirajući ljekar namjerava da propiše tadalafil za primjenu jedne doze dnevno, treba pažljivo da procijeni individualnu korist/rizik po pacijenta. Nema podataka o primjeni doza tadalafila većih od 10 mg kod pacijenata sa oštećenjem jetre.

Pacijenti sa dijabetesom

Vrijednost PIK tadalafila kod pacijenata sa dijabetesom bila je približno 19% niža od vrijednosti PIK kod zdravih ispitanika. Ova razlika ne zahtijeva podešavanje doze.

5.3. Predklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Predklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija farmakološke bezbjednosti, 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 i miševa koji su primili i do 1000 mg/kg/dnevno. U studiji prenatalnog i postnatalnog razvoja na pacovima nije praćena doza od 30 mg/kg/dnevno. Kod gravidnih ženki pacova PIK vrijednost za preračunatu slobodnu frakciju lijeka pri ovoj dozi je bila približno 18 puta veća od PIK vrijednosti kod ljudi pri dozi od 20 mg.

Nije došlo do smanjenja fertiliteta kod mužjaka i ženki pacova. Kod pasa, kada je primjenjivan tadalafil od 6-12 mjeseci 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 primijenjena pojedinačna doza od 20 mg) i većim, došlo je do regresije sjemenog tubularnog epitela što je rezultovalo smanjenjem spermatogeneze kod nekih pasa. Vidjeti i dio 5.1 Farmakodinamski podaci.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

TADALAFIL HF 2.5 mg, film tablete:

1 film tableta sadrži: 2.5 mg tadalafila

Ostali sastojci su:

Jezgro: Laktoza, bezvodna; kroskarmeloza natrijum, natrijum laurilsulfat, hidrokspilceluloza, polisorbitat 80, mikrokristalna celuloza, magnezijum stearat

Omotač: Hipromeloza 2910 (E464), laktoza monohidrat, titan dioksid (E171), triacetin, gvožđe oksid, žuti (E172), gvožđe oksid, crveni (E172)

TADALAFIL HF 5 mg, film tablete:

1 film tableta sadrži: 5 mg tadalafila

**Odobreno
ALMBIH
9.8.2024.**

Ostali sastojci su:

Jezgro: Laktoza, bezvodna; kroskarmeloza natrijum, natrijum laurilsulfat, hidroksipropilceluloza, polisorbitat 80, mikrokristalna celuloza, magnezijum-stearat

Omotač: Hipromeloza 2910 (E464), laktoza monohidrat, titan dioksid (E171), triacetin, talk (E553b), gvožđe oksid, žuti (E172)

TADALAFIL HF 10 mg, film tablete:

1 film tableta sadrži: 10 mg tadalafila

Ostali sastojci su:

Jezgro: Laktoza, bezvodna; kroskarmeloza natrijum, natrijum laurilsulfat, hidroksipropilceluloza, polisorbitat 80, mikrokristalna celuloza, magnezijum stearat

Omotač: Hipromeloza 2910 (E464), laktoza monohidrat, titan dioksid (E171), triacetin, talk (E553b), gvožđe oksid, žuti (E172)

TADALAFIL HF 20 mg, film tablete:

1 film tableta sadrži: 20 mg tadalafila

Ostali sastojci su:

Jezgro: Laktoza, bezvodna; kroskarmeloza natrijum, natrijum laurilsulfat, hidroksipropilceluloza, polisorbitat 80, mikrokristalna celuloza, magnezijum stearat

Omotač: Hipromeloza 2910 (E464), laktoza monohidrat, titan dioksid (E171), triacetin, talk (E553b), gvožđe oksid, žuti (E172)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primjenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C. Čuvati u originalnom pakovanju u cilju zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

TADALAFIL HF 2.5 mg, film tablete:

Bikonveksna, svijetlonarandžasta, okrugla film tableta

Unutrašnje pakovanje je PVC/PCTFE/PVC//AI blister. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 2 PVC/PCTFE/PVC//AI blistera sa po 15 film tableta (ukupno 30 film tableta) po 2.5 mg.

TADALAFIL HF 5 mg, film tablete:

Bikonveksna, svijetložuta, okrugla film tableta

Unutrašnje pakovanje je PVC/PCTFE/PVC//AI blister. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 3 PVC/PCTFE/PVC//AI blistera sa po 10 film tableta (ukupno 30 film tableta) po 5 mg.

TADALAFIL HF10 mg, film tablete:

Bikonveksna, žuta, okrugla film tableta

Unutrašnje pakovanje je PVC/PCTFE/PVC//AI blister. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 1 PVC/PCTFE/PVC//AI blister sa 4 film tablete po 10 mg.

**Odobreno
ALMBIH
9.8.2024.**

TADALAFIL HF 20 mg, film tablete:

Bikonveksna, žuta, okrugla film tableta

Unutrašnje pakovanje je PVC/PCTFE/PVC//Al blister. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 1 PVC/PCTFE/PVC//Al blister sa 2 film tablete po 20 mg.

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)

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

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljeakarski recept.

7. Proizvođač (administrativno sjedište)

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja
Luka Novakovići bb, Banja Luka, BiH

Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja
Luka Novakovići bb, Banja Luka, BiH

Nosilac dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka
Novakovići bb, Banja Luka, BiH

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

TADALAFIL HF 30x2.5 mg, film tableta: 04-07.3-1-10535/18 od 27.11.2019.

TADALAFIL HF 30x5 mg, film tableta: 04-07.3-1-10546/18 od 27.11.2019.

TADALAFIL HF 4x10 mg, film tableta: 04-07.3-1-10547/18 od 27.11.2019.

TADALAFIL HF 2x20 mg, film tableta: 04-07.3-1-10548/18 od 27.11.2019.

9. DATUM REVIZIJE TEKSTA:

09.08.2024.godine

**Odobreno
ALMBIH
9.8.2024.**