

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

**Caveda<sup>®</sup>, 10 mg, 20 mg, film tableta**

INN: Tadalafil

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Caveda, 10 mg film tablete

Jedna film tableta sadrži 10 mg tadalafila.

Caveda, 20 mg film tablete

Jedna film tableta sadrži 20 mg tadalafila.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži laktozu, monohidrat.

Film tableta 10 mg: 157,65 mg

Jedna film tableta sadrži laktozu, monohidrat.

Film tableta 20 mg: 315,3 mg.

Za kompletnu listu svih pomoćnih supstanci pogledati odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Lek Caveda, 10 mg, film tablete

Bikonveksna, žuta, film tableta oblika kapsule, sa utisnutom oznakom „ T10“ sa jedne strane i ravna sa druge strane, dimenzija 11 mm x 5 mm.

Lek Caveda, 20 mg, film tablete

Bikonveksna, žuta, film tableta oblika kapsule, sa utisnutom oznakom „ T20“ sa jedne strane i ravna sa druge strane, dimenzija 13,5 mm x 6,6 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Terapija erektilne disfunkcije kod odraslih muškaraca.

Da bi tadalafil bio efikasan neophodna je seksualna stimulacija.

Lek Caveda 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 10 mg ne da odgovarajući efekat može se pokušati sa dozom od 20 mg. Može se uzeti najmanje 30 minuta pre seksualne aktivnosti.

Najčešća učestalost doziranja je jednom dnevno.

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

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

Pogodnost kontinuarne primene režima jednom dnevno treba periodično razmatrati.

### Posebne populacije pacijenata

#### *Stariji muškarci*

Podešavanje doze nije potrebno kod starijih pacijenata.

#### *Muškarci sa oslabljenom funkcijom bubrega*

Dozu nije potrebno prilagođavati kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Kod pacijenata sa ozbiljnim oštećenjem funkcije bubrega, maksimalna preporučena doza je 10 mg.. Doziranje tadalafil jednom dnevno se ne preporučuje kod pacijenata sa ozbiljnim oštećenjem bubrežne funkcije (videti odeljke 4.4 i 5.2).

#### *Muškarci sa oslabljenom funkcijom jetre*

Preporučena doza leka tadalafil je 10 mg pre očekivane seksualne aktivnosti i nezavisno od unosa hrane. Klinički podaci o bezbednosti primene leka tadalafil kod pacijenata sa ozbiljnom insuficijencijom jetre (Child-Pugh klase C) su ograničeni; ukoliko ordinirajući lekar namerava da propiše lek, kod ovih pacijenata mora se pažljivo proceniti individualna korist / rizik. Nema podataka o primeni doza većih od 10 mg tadalafil. Režim primene leka tadalafil jednom dnevno nije ispitivan kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre; ukoliko ordinirajući lekar namerava da propiše tadalafil, treba pažljivo da proceni individualnu korist / rizik po pacijenta. (videti odeljke 4.4 i 5.2).

#### *Muškarci sa dijabetesom*

Kod pacijenata sa dijabetesom nije potrebno prilagođavanje doze.

#### *Pedijatrijska populacija*

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

### **Način primene**

Lek Caveda je dostupan u tabletama za oralnu primenu od 10 mg i 20 mg.

### **4.3. Kontraindikacije**

Lek Caveda ne treba 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 delovanja nitrata i tadalafil na metabolički put azotnog oksida/cGMP. Zbog toga je kontraindikovana upotreba leka Caveda kod pacijenata koji uzimaju bilo koji oblik organskih nitrata (videti odeljak 4.5).

Lek Caveda ne smeju da koriste pacijenti sa srčanim oboljenjima kojima se ne preporučuje seksualna aktivnost.

Lekari moraju da razmotre potencijalni rizik za srce tokom seksualne aktivnosti kod pacijenata sa postojećom kardiovaskularnom bolešću.

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

- pacijenti koji su u proteklih 90 dana doživeli infarkt miokarda,
- pacijenti sa nestabilnom anginom pectoris ili anginom pectoris koja se javlja tokom seksualnog odnosa,

- pacijenti sa NYHA Klasom 2 ili izraženijom sračnom insuficijencijom u prethodnih 6 meseci,
- pacijenti sa nekontrolisanim aritmijama, hipotenzijom (<90/50 mm Hg), ili nekontrolisanom hipertenzijom,
- pacijenti koji su imali moždani udar u prethodnih 6 meseci.

Lek Caveda je kontraindikovano kod pacijenata koji su izgubili vid na jednom oku usled ishemije optičkog nerva

koja nije posledica zapaljenskog procesa prednje arterije (NAION), nezavisno od toga da li je ova epizoda u vezi sa prethodnom upotrebom PDE5 inhibitora (videti odeljak 4.4).

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

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

##### Pre početka terapije lekom Caveda

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

Pre nego što se započne terapija erektilne disfunkcije lekar bi trebalo da razmotri kardiovaskularni status svojih pacijenata zbog postojanja određenog kardiovaskularnog rizika koji je povezan sa seksualnom aktivnošću. Tadalafil ima vazodilatatorna svojstva, koja dovode do blagih i prolaznih sniženja krvnog pritiska (videti odeljak 5.1) i tako pojačavaju hipotenzivni efekat nitrata (videti odeljak 4.3)

Procena erektilne disfunkcije bi trebalo da uključuje određivanje potencijalnih uzroka i određivanje adekvatne terapije nakon odgovarajuće medicinske procene. Nije poznato da li je lek Caveda delotvoran kod pacijenata podvrgnutih operaciji karlice ili radikalnoj prostatektomiji pri kojoj nisu očuvani nervi.

##### Kardiovaskularni sistem

Ozbiljni kardiovaskularni događaji, uključujući infarkt miokarda, iznenadnu srčanu smrt, nestabilnu anginu pektoris, ventrikularne aritmije, moždani udar, tranzitorne ishemijske napade, bol u grudima, palpitacije i tahikardije su prijavljivani kako postmarketinški tako i u kliničkim ispitivanjima. Većina pacijenata kod kojih su prijavljeni ovi događaji već je imala kardiovaskularne faktore rizika. Ipak, nije moguće sa sigurnošću utvrditi da li su ovi događaji direktno povezani sa ovim faktorima rizika, primenom leka Megatop, sa seksualnom aktivnošću ili kombinacijom ovih ili drugih faktora.

Kod pacijenata koji istovremeno primaju antihipertenzive tadalafil može izazvati smanjenje krvnog pritiska. Kada se započinje lečenje tadalafilom, treba napraviti odgovarajuću kliničku procenu mogućeg prilagođavanja doze antihipertenziva.

Kod pacijenata koji koriste alfa1-blokatore, istovremeno uzimanje leka Caveda može dovesti do simptomatske hipotenzije (videti poglavlje 4.5 *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*). Zbog toga se ne preporučuje istovremena primena tadalafila i doksazosina.

##### Vid

Primećeno je da su poremećaji vida usled ishemije optičkog nerva koja nije posledica zapaljenskog procesa prednje arterije, povezani sa uzimanjem leka Caveda i drugih PDE5 inhibitora. Pacijente treba savetovati da u slučaju iznenadnog poremećaja vida prestanu sa upotrebom leka Caveda i odmah se obrate lekaru (videti odeljak 4.3.)

##### Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Zbog povećane izloženosti tadalafilu (PIK), ograničenog kliničkog iskustva i nemogućnosti da se na klirens utiče dijalizom, ne preporučuje se primena leka tadalafil jedanput na dan kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije.

Postoje malobrojni klinički podaci o sigurnosti primene jednokratne doze leka tadalafil kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C). Primena jedanput na dan, nije ispitana kod

pacijenata sa insuficijencijom jetre. Ako se propisuje tadalafil, lekar koji ga propisuje mora pažljivo proceniti odnos koristi i rizika lečenja za svakog pacijenata pojedinačno.

#### Prijapizam i anatomske deformacije penisa

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

Lek Caveda 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 priapizam (kao što je srpasta anemija, multipli mijelom ili leukemija).

#### Primena sa CYP3A4 inhibitorima

Treba biti oprezan pri propisivanju leka Caveda pacijentima koji koriste snažne inhibitore CYP3A4 enzima (ritonavir, sakvinavir, ketokonazol, itrakonazol i eritromicin) jer je kod kombinacije lekova primećena povećana izloženost tadalafilu (PIK) (videti odeljak 4.5 *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*)

#### Tadalafil i drugi lekovi za terapiju erektilne disfunkcije

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

#### Laktoza

Lek Caveda sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim poremećajem intolerancije na galaktozu, ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

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

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

#### *Inhibitori citohroma P450*

Tadalafil se uglavnom metaboliše preko sistema CYP3A4. Selektivni inhibitor izoenzima CYP3A4, ketokonazol (u dozi od 200 mg dnevno), povećava sistemsku izloženost (PIK) tadalafilu (primenjenom u dozi od 10 mg) dva puta i Cmax za 15% u odnosu na PIK i Cmax vrednosti samog tadalafila. Ketokonazol (u dozi od 400 mg dnevno) povećava sistemsku izloženost (PIK) tadalafilu (primenjenom u dozi od 20 mg) četiri puta i Cmax za 22%. Ritonavir, proteazni inhibitor (200 mg primenjen dva puta dnevno), koji je inhibitor CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6 povećava sistemsku izloženost (PIK) tadalafilu (primenjenom u dozi od 20 mg) dva puta bez promena Cmax. 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 raspoloživosti tadalafila nije poznata. Zbog toga postoji mogućnost međusobnih interakcija sa lekovima koji inhibiraju transportne mehanizme.

#### *Induktori citohroma P450*

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

#### *Efekti tadalafila na druge lekove*

### *Nitrati*

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

### *Antihipertenzivni lekovi (uključujući i blokatore kalcijumovih kanala)*

Kod ispitanika koji istovremeno primaju doksazosin (4 mg i 8 mg dnevno) i tadalafil (5 mg jednom dnevno i 20 mg kao pojedinačna doza), značajno pojačavaju dejstvo ovog alfa(1)-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/ili tamsulozinom. Ipak, treba biti oprezan kada se tadalafil primenjuje kod pacijenata koji primaju bilo koji alfa blokator, a posebno kod starijih osoba. Terapiju treba započeti minimalnom dozom i zatim postepeno povećavati.

U kliničkim farmakološkim studijama je ispitivan potencijal tadalafila da pojačava hipotenzivni efekat antihipertenzivnih lekova. Ispitivane su najveće klase antihipertenzivnih lekova, uključujući blokatore kalcijumovih kanala (amlodipin), inhibitore angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE) (enalapril), blokatore beta-adrenergičkih receptora (metoprolol), tiazidne diuretike (bendrofluazid) i blokatore angiotenzina II (različiti tipovi i doze, sami ili u kombinaciji sa tiazidima, blokatorima kalcijumskih kanala, beta-blokatorima, i/ili alfablokatrima).

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 ambulantom 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, koji je (osim u slučaju alfa-blokatora, videti gore) uopšteno gledano, manji i verovatno nije klinički značajan. Analiza podataka 3. faze kliničkih ispitivanja je pokazala da nema razlike u ispoljavanju neželjenih dejstava kod pacijenata koji uzimaju tadalafil sa i bez antihipertenzivnih lekova. Ipak, pacijentima bi trebalo dati odgovarajući klinički savet u vezi sa mogućim smanjenjem krvnog pritiska kada su na terapiji antihipertenzivnim lekovima.

### *Riocigvat*

Preklinička ispitivanja pokazala su aditivan učinak na smanjenje sistemskog krvnog pritiska kada su se inhibitori PDE5 primenjivali u kombinaciji s riocigvatom. U kliničkim se ispitivanjima pokazalo se da riocigvat pojačava hipotenzivne učinke inhibitora PDE5. Nije bilo dokaza povoljnog kliničkog efekta ove kombinacije u ispitivanoj populaciji. Istovremena primena riocigvata s inhibitorima PDE5, uključujući tadalafil je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

### *Inhibitori 5-alfa reduktaze*

U kliničkoj studiji koja je poredila tadalafil u dozi od 5 mg primenjen zajedno sa finasteridom u dozi od 5 mg u odnosu na placebo plus finasterid u dozi od 5 mg u terapiji simptoma benigne hiperplazije prostate, nisu otkrivene nove neželjene reakcije. Međutim, pošto nisu sprovedene zvanične studije interakcija za

procenu efekata tadalafila na inhibitore 5-alfa reduktaze, tadalafil se sa ovom grupom lekova mora primenjivati sa posebnim oprezom.

#### *CYP1A2 substrati (npr. teofilin)*

Kada se tadalafil u dozi od 10 mg primeni sa teofilinom (neselektivni fosfodiesterazni inhibitor) u kliničkoj farmakološkoj studiji nije bilo 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.

#### *Etinil-estradiol i terbutalin*

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

#### *Alkohol*

Nije bilo uticaja na koncentraciju alkohola (prosečna maksimalna koncentracija u krvi 0,08%) kada je korišćen zajedno sa tadalafilom (10 mg ili 20 mg). Uz to, nisu primećene promene koncentracije tadalafila 3 sata nakon uzimanja zajedno sa alkoholom. Alkohol je primenjen tako da se maksimalno poveća stepen njegove resorpcije (noćno gladovanje bez uzimanja hrane do 2 sata nakon unosa alkohola). Tadalafil (primenjen u dozi od 20 mg) nije pojačao prosečno smanjenje krvnog pritiska prouzrokovano alkoholom (0,7 g/kg ili približno 180 mL 40% alkohola (votke) kod muškarca telesne mase od 80 kg), ali kod nekih ispitanika je primećena vrtoglavica prilikom ustajanja 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 preko Citohroma P450*

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

#### *CYP2C9 supstrati (npr. R-varfarin)*

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

#### *Aspirin*

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

#### *Antidijabetici*

Studije specifičnih interakcija sa oralnim antidijabeticima nisu sprovedene.

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

Lek Caveda nije indikovano za primenu kod žena.

#### Trudnoća

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

#### Dojenje

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

#### Plodnost

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

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

Lek Caveda ima zanemarljiv efekat na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim 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 Caveda pre vožnje ili rukovanja mašinama.

#### 4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

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

##### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

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

##### *Neželjene reakcije*

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

Veoma česta	Česta	Povremena	Retka
<b><i>Poremećaji imunskog sistema</i></b>			
		reakcije preosetljivosti	angioedem <sup>2</sup>
<b><i>Poremećaji nervnog sistema</i></b>			
	glavobolja	vrtoglavica	moždani udar <sup>1</sup> (uključujući epizode krvarenja); sinkopa; tranzitorni ishemijski napadi <sup>1</sup> ; migrena <sup>2</sup> ; konvulzije <sup>2</sup> ; prolazna amnezija
<b><i>Poremećaji oka</i></b>			
		zamućen vid ; senzacije opisane kao bol u očima;	poremećaji vidnog polja; otok očnih kapaka; hiperemija konjunktive; ishemija optičkog nerva koja nije posledica zapaljenskog procesa prednje arterije (NAION) <sup>2</sup> ; retinalna vaskularna okluzija <sup>2</sup>
<b><i>Poremećaji uha i labirinta</i></b>			

		tinitus	iznenadni gubitak sluha
<b>Kardiološki poremećaji<sup>1</sup></b>			
		tahikardije; palpitacije	infarkt miokarda; nestabilna angina pectoris <sup>2</sup> ; ventrikularne aritmije <sup>2</sup>
<b>Vaskularni poremećaji</b>			
	Crvenilo praćeno naletima vrućine	hipotenzija <sup>3</sup> ; hipertenzija	
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>			
	nazalna kongestija	dispneja, epistaksa	
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>			
	dispepsija, gastroezofagealni refluks	abdominalni bol,	
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>			
		osip hiperhidroza (znojenje)	urtikarija; Stevens-Johnson sindrom <sup>2</sup> ; eksfoliativni dermatitis <sup>2</sup>
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>			
	bol u leđima; mijalgija, bol u ekstremitetima		
<b>Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema</b>			
		hematurija	
<b>Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojke</b>			
		hemoragija penisa, hematospermija,;	produžena erekcija prijaizam
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>			
		bol u grudima <sup>1</sup>	otok lica <sup>2</sup> ; iznenadna smrt usled prestanka rada srca <sup>1, 2</sup>

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

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

(3) Češće prijavljivano kada je tadalafil primenjen kod pacijenata koji već primaju antihipertenzivnu terapiju

#### 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 specijalne 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.

## Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: www.alims.gov.rs  
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

## **4.9. Predoziranje**

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

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

#### **Farmakoterapijska grupa:**

Urološki lekovi. Lek 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 stanje dovodi do relaksacije glatkih mišića i povećanog dotoka krvi u tkivo penisa, što dovodi do erekcije. Tadalafil nema efekta 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, vaskularnim i visceralnim glatko mišićnim ćelijama, skeletnim mišićima, trombocitima, bubregu, plućima, i malom mozgu. Efekat tadalafila je jači na PDE5 nego na ostale fosfodiesteraze. Tadalafil > 10000 puta jače deluje na PDE5 nego na PDE1, PDE2 i PDE4, enzime koji se nalaze u srcu, mozgu, krvnim sudovima, jetri i drugim organima. Tadalafil >10000 puta jače deluje na PDE5 nego na PDE3, enzim koji se nalazi u srcu i krvnim sudovima. Ova selektivnost za PDE5 u odnosu na PDE3 je važna zbog toga što je PDE3 enzim koji ima ulogu u kontraktilnosti srca. Uz to, tadalafil 700 puta jače deluje na PDE5 nego na PDE6, enzim koji se nalazi u retini i odgovoran je za fototransdukciju. Tadalafil, takođe deluje >10000 puta jače 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 kada se uzima po potrebi. Tadalafil je pokazao statistički značajno poboljšanje erektilne funkcije i sposobnosti da se ostvari uspešan seksualni odnos i do 36 sati nakon uzimanja leka, kao i sposobnosti pacijenta da postigne i održi erekciju za uspešan odnos već nakon 16 minuta u poređenju sa placebom.

Kada se primeni kod zdravih ispitanika, tadalafil ne dovodi do značajnih promena sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska u ležećem položaju u poređenju sa placebom (prosečno maksimalno smanjenje 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%).

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

Primena tadalafila jednom dnevno u dozama od 2,5, 5 i 10 mg prvobitno je ispitana u 3 klinička ispitivanja sa 853 bolesnika različitog uzrasta (u rasponu od 21 do 82 godine) i etničkog porekla koji pate od erektilne disfunkcije različitih stepena težine (blaga, umerena i teška) i različite etiologije. U dva primarna ispitivanja efikasnost kod opšte populacije srednji udeo uspešnih pokušaja polnog odnosa po ispitaniku bio je 57% odnosno 67% kod primene leka tadalafil u dozi od 5 mg i 50% kod primene leka tadalafil u dozi od 2,5 mg, u poređenju sa 31% i 37% kod primene placeba. Kod ispitivanja pacijenata sa erektilnom disfunkcijom kao posledicom šećerne bolesti srednji udeo uspešnih pokušaja polnog odnosa po ispitaniku bio je 41% kod primene leka tadalafil u dozi od 5 mg i 46% kod primene leka tadalafil u dozi od 2,5 mg, dok je uspešnost kod primene placeba bila 28%. Većina pacijenata koja je učestvovala u tim ispitivanjima prethodno je imala pozitivan odgovor na lečenje inhibitorima PDE5 po potrebi. U sledećem je ispitivanju 217 pacijenata koji prethodno nisu bili lečeni inhibitorima PDE5 randomizirano je primalo ili tadalafil u dozi od 5 mg jedanput na dan ili placebo. Srednji udeo uspešnih pokušaja polnog odnosa po ispitaniku iznosio je 68% kod pacijenata koji su primali tadalafil i 52% kod pacijenata koji su primali placebo.

U ispitivanju koje je trajalo 12 nedelja na 186 pacijenata (142 tadalafil, 44 placebo) sa sekundarnom erektilnom disfunkcijom usled povrede kičmenog stuba, 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 (fleksibilno doziranje po potrebi) u odnosu na 17% ispitanika iz placebo grupe.

#### Pedijatrijska populacija

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

## 5.2. Farmakokinetički podaci

### Resorpcija

Tadalafil se momentalno resorbuje nakon oralne primene i dostiže maksimalnu koncentraciju u plazmi C<sub>max</sub> 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 lek Caveda 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 bubrežne funkcije.

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.

#### *Bubrežna insuficijencija*

U kliničkim farmakološkim studijama gde je primenjivana pojedinačna doza tadalafila (5-20mg), sistemska izloženost (PIK) je bila približno dva puta veća kod ispitanika sa blagom (Cl 51-80 mL/min) ili umerenom (Cl 31-50 mL/min) bubrežnom insuficijencijom kao i kod ispitanika sa terminalnim bubrežnim oboljenjem na dijalizi. Kod pacijenata na hemodijalizi, C<sub>max</sub> je bilo 41% veće nego kod zdravih ispitanika. Hemodijaliza zanemarljivo doprinosi eliminaciji tadalafila.

#### *Insuficijencija jetre*

Sistemska izloženost tadalafilu (PIK) kod ispitanika sa blagom i umerenom insuficijencijom jetre (Child-Pugh klase A i B) je slična kao kod zdravih pacijenata kada se primeni doza od 10 mg. Klinički podaci o bezbednosti leka tadalafil kod pacijenata sa ozbiljnom insuficijencijom jetre (Child-Pugh klase C) su ograničeni; ukoliko namerava da propiše lek, ordinirajući lekar treba pažljivo da proceni individualnu korist/rizik po pacijenta. Ne postoje podaci 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% niža od vrednosti kod zdravih ispitanika. Ova razlika ne zahteva podešavanje doze.

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

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

Nije bilo dokaza o teratogenosti, embriotoksičnosti ili fetotoksičnosti kod pacova i miševa koji su primili i do 1000 mg/kg/dnevno. U studiji pre- i postnatalnog razvoja na pacovima nije praćena doza od 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 rezultovalo smanjenjem spermatogeneze kod nekih pasa. Videti i odeljak 5.1

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

## **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

*Caveda film tablete, 10 mg*

*Jezgro tablete:*

laktoza, bezvodna  
kroskarmeloza-natrijum,  
natrijum-laurilsulfat,  
hidroksipropilceluloza,  
polisorbat 80,  
magnezijum-stearat

*Film obloga:*

hipromeloza 2910 (E464),  
laktoza, monohidrat,  
titan-dioksid (E171),  
triacetin,  
talk (E553b),  
gvožđe (III)-oksid, žuti (E172),  
gvožđe (III)-oksid, crni (E172),

*Caveda film tablete, 20 mg*

*Jezgro tablete:*

laktoza, bezvodna  
kroskarmeloza- natrijum,  
natrijum-laurilsulfat,  
hidroksipropilceluloza,  
polisorbat 80,  
magnezijum-stearat

*Film obloga:*

hipromeloza 2910 (E464),  
laktoza monohidrat,  
titan-dioksid (E171),  
triacetin,  
talk (E553b),  
gvožđe (III)-oksid, žuti (E172),

## **6.2. Inkompatibilnost**

Nema podataka o inkompatibilnosti.

## **6.3. Rok upotrebe**

3 godine

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

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

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

*Caveda, film tablete, 10 mg*

Unutrašnje pakovanje je blister PVC/PVDC-Alu u kome se nalaze 4 film tablete.

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

*Caveda, film tablete, 20 mg*

Unutrašnje pakovanje je blister PVC/PVDC-Alu u kome se nalaze 2 film tablete.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 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)**

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

**7. NOSILAC DOZVOLE**

HEMOFARM AD VRŠAC  
Beogradski put b.b., Vršac

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

Broj dozvole:

515-01-02712-16-001 Caveda, film tablete, 10 mg

515-01-02713-16-001 Caveda, film tablete, 20 mg

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

Datum dozvole: 01.08.2017.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Avgust, 2017.