

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

CIALIS 10 mg filmom obložene tablete
CIALIS 20 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

CIALIS 10 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži 10 mg tadalafila.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna obložena tableta sadrži 170 mg laktoze (u obliku hidrata).

CIALIS 20 mg filmom obložene tablete

Jedna tableta sadrži 20 mg tadalafila.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna obložena tableta sadrži 233 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

CIALIS 10 mg filmom obložene tablete

Svijetložute tablete u obliku badema, s oznakom "C 10" na jednoj strani.

CIALIS 20 mg filmom obložene tablete

Žute tablete u obliku badema, s oznakom "C 20" na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje erektilne disfunkcije u odraslih muškaraca.

Za djelotvornost tadalafila potrebna je seksualna stimulacija.

CIALIS nije indiciran za primjenu u žena.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli muškarci

Općenito se preporučuje doza od 10 mg koja se uzima prije očekivane seksualne aktivnosti, s hranom ili bez nje.

U bolesnika u kojih tadalafil u dozi od 10 mg ne izazove odgovarajući učinak može se pokušati s dozom od 20 mg. Lijek se može uzeti barem 30 minuta prije seksualne aktivnosti. Najčešća učestalost doziranja smije biti jednom na dan.

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

U bolesnika koji očekuju učestalu primjenu lijeka CIALIS (tj. najmanje dvaput tjedno) možda će biti primjerena primjena najniže doze lijeka jedanput na dan, ovisno o želji bolesnika i prosudbi liječnika.

U tih se bolesnika preporučuje primjena doze od 5 mg jedanput na dan u približno isto doba dana. Ovisno o podnošljivosti lijeka u pojedinog bolesnika doza se može smanjiti na 2,5 mg jedanput na dan.

Primjerenost kontinuirane svakodnevne primjene lijeka treba povremeno iznova procijeniti.

Posebne populacije bolesnika

Stariji muškarci

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika.

Muškarci s oštećenjem bubrežne funkcije

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije nije potrebno prilagođavati dozu. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije maksimalna preporučena doza je 10 mg. Primjena tadalafila jedanput na dan ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Muškarci s oštećenjem jetrene funkcije

Preporučena doza lijeka CIALIS je 10 mg, a uzima se prije očekivane seksualne aktivnosti, s hranom ili bez nje. Malobrojni su klinički podaci o sigurnosti primjene lijeka CIALIS u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C). Ako se propisuje tadalafil, liječnik koji ga propisuje mora pažljivo procijeniti omjer koristi i rizika liječenja za svakog pojedinog bolesnika. Nema podataka o primjeni tadalafila u dozama većim od 10 mg u bolesnika s oštećenjem jetre. Primjena lijeka jedanput na dan nije procijenjena u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Ako se propisuje tadalafil, liječnik koji ga propisuje mora pažljivo procijeniti omjer koristi i rizika liječenja za svakog pojedinog bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Muškarci sa šećernom bolešću

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika sa šećernom bolešću.

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskoj populaciji nema relevantne primjene lijeka CIALIS povezane s liječenjem erektilne disfunkcije.

Način primjene

CIALIS je dostupan u obliku filmom obloženih tableta od 10 i 20 mg za peroralnu primjenu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

U kliničkim se ispitivanjima pokazalo da tadalafil pojačava hipotenzivne učinke nitrata. Smatra se da je to posljedica kombiniranog djelovanja nitrata i tadalafila na signalni put dušikova oksida/cGMP-a. Stoga je primjena lijeka CIALIS kontraindicirana u bolesnika koji uzimaju bilo koji oblik organskih nitrata (vidjeti dio 4.5).

CIALIS se ne smije primjenjivati u muškaraca sa srčanim bolestima kojima se ne preporučuje seksualna aktivnost. Liječnici moraju razmotriti potencijalni rizik za srce tijekom seksualne aktivnosti u bolesnika s postojećom kardiovaskularnom bolešću.

Sljedeće skupine bolesnika s kardiovaskularnom bolešću nisu bile uključene u klinička ispitivanja pa je primjena tadalafila u tim skupinama kontraindicirana:

- bolesnici koji su u prethodnih 90 dana pretrpjeli infarkt miokarda,
- bolesnici s nestabilnom anginom ili anginom koja se javlja tijekom spolnog odnosa,
- bolesnici u kojih je u posljednjih 6 mjeseci došlo do zatajivanja srca 2. ili višeg stupnja prema NYHA (engl. *New York Heart Association*) klasifikaciji,
- bolesnici s nekontroliranim aritmijama, hipotenzijom (< 90/50 mmHg) ili nekontroliranom hipertenzijom,
- bolesnici koji su u prethodnih 6 mjeseci pretrpjeli moždani udar.

CIALIS je kontraindiciran u bolesnika koji su izgubili vid na jednom oku zbog nearterijske prednje ishemijske optičke neuropatije (engl. *non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy*, NAION), bez obzira na to je li ta epizoda povezana s prethodnim izlaganjem inhibitorima PDE5 (vidjeti dio 4.4).

Kontraindicirana je istodobna primjena inhibitora PDE5, uključujući tadalafil, sa stimulatorima gvanilat ciklaze kao što je riocigvat, jer može dovesti do simptomatske hipotenzije (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prije liječenja lijekom CIALIS

Prije razmatranja farmakološkog liječenja treba uzeti anamnezu bolesnika te obaviti fizikalni pregled kako bi se dijagnosticirala erektilna disfunkcija i utvrdili njezini mogući uzroci.

Prije uvođenja bilo kakvog liječenja erektilne disfunkcije liječnici trebaju razmotriti kardiovaskularni status svojih bolesnika jer se uz seksualnu aktivnost veže određen stupanj srčanog rizika. Tadalafil ima vazodilatacijska svojstva koja dovode do blagih i prolaznih sniženja krvnog tlaka (vidjeti dio 5.1) i tako pojačavaju hipotenzivni učinak nitrata (vidjeti dio 4.3).

Procjena erektilne disfunkcije treba uključivati utvrđivanje potencijalnih osnovnih uzroka te određivanje primjerene terapije nakon odgovarajuće liječničke procjene. Nije poznato je li CIALIS djelotvoran u bolesnika koji su bili podvrgnuti kirurškom zahvatu u zdjelici ili radikalnoj prostatektomiji pri kojoj nisu očuvani živci.

Kardiovaskularni događaji

Ozbiljni kardiovaskularni događaji, uključujući infarkt miokarda, iznenadnu srčanu smrt, nestabilnu anginu pektoris, ventrikularnu aritmiju, moždani udar, tranzitornu ishemijsku ataku, bol u prsištu, palpitacije i tahikardiju prijavljeni su ili nakon stavljanja lijeka u promet i/ili u kliničkim ispitivanjima. U većine bolesnika u kojih su prijavljeni navedeni događaji već su postojali kardiovaskularni faktori rizika. Međutim, nije moguće sa sigurnošću odrediti jesu li ti događaji izravno povezani s navedenim faktorima rizika, lijekom CIALIS, seksualnom aktivnošću ili kombinacijom ovih ili drugih faktora.

U bolesnika koji uzimaju blokatore alfa₁-receptora istodobna primjena lijeka CIALIS može u nekim slučajevima dovesti do simptomatske hipotenzije (vidjeti dio 4.5). Ne preporučuje se istodobna primjena tadalafila i doksazosina.

Vid

Kod uzimanja lijeka CIALIS i drugih inhibitora PDE5 prijavljene su smetnje vida, uključujući centralnu seroznu korioretinopatiju (engl. *central serous chorioretinopathy*, CSCR), te slučajevi nearterijske prednje ishemijske optičke neuropatije. Većina slučajeva centralne serozne korioretinopatije spontano se povukla nakon prekida primjene tadalafila.

Što se tiče nearerijske prednje ishemijske optičke neuropatije, analize opservacijskih podataka ukazuju na povećan rizik od akutne nearerijske prednje ishemijske optičke neuropatije u muškaraca s erektilnom disfunkcijom nakon izlaganja tadalafilu ili drugim inhibitorima PDE5. Budući da bi to moglo biti značajno za sve bolesnike izložene tadalafilu, bolesnicima treba savjetovati da u slučaju iznenadnog poremećaja vida, narušene oštine vida i/ili distorzije vida prestanu uzimati CIALIS i odmah se obrate liječniku (vidjeti dio 4.3).

Slabljenje ili iznenadan gubitak sluha

Prijavljeni su slučajevi iznenadnog gubitka sluha nakon primjene tadalafila. Iako su u nekim slučajevima bili prisutni i drugi faktori rizika (kao što su dob, šećerna bolest, hipertenzija i prethodan gubitak sluha u anamnezi), bolesnicima treba savjetovati da prestanu uzimati tadalafil i odmah zatraže medicinsku pomoć u slučaju iznenadnog slabljenja ili gubitka sluha.

Oštećenje jetrene funkcije

Postoje malobrojni klinički podaci o sigurnosti primjene jednokratne doze lijeka CIALIS u bolesnika s insuficijencijom jetre (Child-Pugh stadij C). Ako se propisuje CIALIS, liječnik koji ga propisuje mora pažljivo procijeniti omjer koristi i rizika liječenja za svakog pojedinog bolesnika.

Prijapizam i anatomske deformacije penisa

Bolesnike koji imaju erekcije u trajanju od 4 sata ili dulje treba uputiti da odmah potraže liječničku pomoć. Ako se prijapizam ne liječi odmah, može doći do oštećenja tkiva penisa i trajnog gubitka potencije.

CIALIS treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s anatomske deformacijama penisa (poput angulacije, kavernozne fibroze ili Peyronijeve bolesti) i u bolesnika koji pate od nekih stanja koja mogu biti predispozicija za prijapizam (poput anemije srpastih stanica, multiplog mijeloma ili leukemije).

Primjena s inhibitorima CYP3A4

Savjetuje se oprez kod propisivanja lijeka CIALIS bolesnicima koji uzimaju jake inhibitore CYP3A4 (ritonavir, sakvinavir, ketokonazol, itrakonazol i eritromicin) jer je kod kombinacije navedenih lijekova primijećena povećana izloženost tadalafilu (AUC) (vidjeti dio 4.5).

CIALIS i drugi lijekovi za erektilnu disfunkciju

Nisu ispitane sigurnost i djelotvornost istodobne primjene lijeka CIALIS s drugim inhibitorima PDE5 ili drugim lijekovima za erektilnu disfunkciju. Bolesnike treba upozoriti da ne smiju uzimati CIALIS u takvim kombinacijama.

Laktoza

CIALIS sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Provedena su ispitivanja interakcija s tadalafilom u dozama od 10 mg i/ili 20 mg, kako je opisano u nastavku. U ispitivanjima interakcija u kojima je tadalafil primijenjen samo u dozi od 10 mg ne mogu se u potpunosti isključiti klinički značajne interakcije pri većim dozama.

Učinci drugih lijekova na tadalafil

Inhibitori citokroma P450

Tadalafil se prvenstveno metabolizira posredstvom CYP3A4. Selektivni inhibitor CYP3A4 ketokonazol (200 mg na dan) udvostručio je izloženost (AUC) tadalafilu (10 mg) i povećao C_{max} za 15 % u odnosu na vrijednosti AUC-a i C_{max} kod primjene samog tadalafila. Ketokonazol (400 mg na dan) je učetverostručio izloženost (AUC) tadalafilu (20 mg) i povećao C_{max} za 22%. Inhibitor proteaze ritonavir (200 mg dvaput na dan), koji inhibira CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6, udvostručio je izloženost (AUC) tadalafilu (20 mg), ali nije utjecao na C_{max} . Iako specifične interakcije nisu ispitane, druge inhibitore proteaze, poput sakvinavira, i druge inhibitore CYP3A4, poput eritromicina, klaritromicina, itrakonazola i soka od grejpa, treba primjenjivati uz oprez jer se očekuje da bi ti lijekovi mogli dovesti do povećanja koncentracije tadalafila u plazmi (vidjeti dio 4.4).

Kao posljedica toga mogla bi se povećati incidencija nuspojava navedenih u dijelu 4.8.

Prijenosnici

Nije poznata uloga prijenosnika (primjerice, p-glikoproteina) u raspoloživosti tadalafila. Stoga su moguće interakcije između lijekova uslijed inhibicije prijenosnika.

Induktori citokroma P450

Rifampicin, induktor CYP3A4, smanjio je AUC tadalafila za 88% u odnosu na vrijednost AUC-a kod primjene samog tadalafila (10 mg). Očekuje se da bi smanjena izloženost mogla umanjiti djelotvornost tadalafila, ali razmjer smanjenja djelotvornosti nije poznat. Drugi induktori CYP3A4, poput fenobarbitola, fenitoina i karbamazepina, također mogu smanjiti koncentracije tadalafila u plazmi.

Učinci tadalafila na druge lijekove

Nitrati

U kliničkim se ispitivanjima pokazalo da tadalafil (10 i 20 mg) pojačava hipotenzivne učinke nitrata. Stoga je kontraindicirana primjena lijeka CIALIS u bolesnika koji uzimaju bilo koji oblik organskih nitrata (vidjeti dio 4.3). Na temelju rezultata iz kliničkog ispitivanja u kojem je 150 ispitanika primalo dozu od 20 mg tadalafila na dan tijekom 7 dana i dozu od 0,4 mg nitroglicerina primijenjena sublingvalno u različito doba, ta je interakcija trajala dulje od 24 sata, a nije više bila mjerljiva 48 sati nakon primjene posljednje doze tadalafila. Stoga u bolesnika kojima je propisana bilo koja doza lijeka CIALIS (2,5 mg - 20 mg), a u kojih je primjena nitrata medicinski nužna u situaciji opasnoj po život, treba proći najmanje 48 sati od posljednje doze lijeka CIALIS prije nego što se razmotri primjena nitrata. U takvim okolnostima nitrate treba primijeniti isključivo pod strogim nadzorom liječnika i uz odgovarajuće hemodinamičko praćenje.

Antihipertenzivi (uključujući blokatore kalcijevih kanala)

Istodobna primjena doksazosina (4 mg i 8 mg na dan) i tadalafila (dnevna doza od 5 mg i 20 mg u jednoj dozi) značajno pojačava učinak ovog alfa-blokatora na sniženje krvnog tlaka. Ovaj učinak traje najmanje 12 sati, a može izazvati simptome, uključujući sinkopu. Stoga se ova kombinacija ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

U ispitivanjima interakcija provedenima na malom broju zdravih dobrovoljaca ovi učinci nisu zabilježeni kod primjene alfuzosina ili tamsulozina. Ipak, tadalafil treba primjenjivati uz oprez u bolesnika liječenih alfa-blokatorima, a naročito u starijih bolesnika. Liječenje treba započeti najmanjom dozom i postupno je povećavati.

U kliničkim farmakološkim ispitivanjima proučavao se potencijal tadalafila da pojača hipotenzivne učinke antihipertenziva. Ispitivane su glavne skupine antihipertenziva, uključujući blokatore kalcijevih kanala (amlodipin), inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) (enalapril), blokatore beta-adrenergičkih receptora (metoprolol), tiazidske diuretike (bendrofluazid) i blokatore receptora angiotenzina II (različite vrste i doze, samostalno ili u kombinaciji s tiazidima, blokatorima kalcijevih kanala, beta-blokatorima i/ili alfa-blokatorima). Tadalafil (10 mg, osim u ispitivanjima s blokatorima receptora angiotenzina II i amlodipinom, gdje je primijenjena doza od 20 mg) ni s jednom od navedenih skupina nije imao klinički značajne interakcije. U drugom kliničkom farmakološkom ispitivanju tadalafil (20 mg) je ispitivan u kombinaciji s najviše 4 skupine antihipertenziva. U bolesnika koji su uzimali nekoliko antihipertenziva činilo se da su izmjerene promjene krvnog tlaka povezane sa stupnjem kontrole krvnog tlaka.

U tom je pogledu u ispitanika u kojih je krvni tlak bio dobro kontroliran smanjenje bilo minimalno i podjednako onomu primijećenom u zdravih ispitanika. U ispitanika u kojih krvni tlak nije bio kontroliran smanjenje je bilo veće, ali u većine ispitanika nije bilo povezano s hipotenzivnim simptomima. U bolesnika koji se istodobno liječe antihipertenzivima tadalafil u dozi od 20 mg može izazvati sniženje krvnog tlaka koje je (uz izuzetak alfa-blokatora - vidjeti prethodni odlomak) u pravilu malo i nije vjerojatno da će biti klinički značajno. Analiza podataka iz faze III kliničkih ispitivanja nije pokazala razliku u nuspojavama među bolesnicima koji su uzimali tadalafil sa ili bez antihipertenziva. Međutim, bolesnicima treba dati odgovarajuće kliničke preporuke o mogućem sniženju krvnog tlaka kod liječenja antihipertenzivima.

Riocigvat

Pretklinička ispitivanja pokazala su aditivan učinak na sniženje sistemskog krvnog tlaka kada su se inhibitori PDE5 primjenjivali u kombinaciji s riocigvatom. U kliničkim se ispitivanjima pokazalo da riocigvat pojačava hipotenzivne učinke inhibitora PDE5. Nije bilo dokaza povoljnog kliničkog učinka ove kombinacije u ispitivanoj populaciji. Istodobna primjena riocigvata s inhibitorima PDE5, uključujući tadalafil, je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Supstrati CYP1A2 (npr. teofilin)

Nisu zabilježene farmakokinetičke interakcije kada se u kliničkom farmakološkom ispitivanju tadalafil u dozi od 10 mg primjenjivao s teofilinom (neselektivnim inhibitorom fosfodiesteraze). Jedini farmakodinamički učinak bilo je malo ubrzanje srčanog ritma (3,5 otkucaja u minuti). Iako je taj učinak malen i nije imao klinički značaj za ispitivanje, treba ga uzeti u obzir pri istodobnoj primjeni navedenih lijekova.

Etinilestradiol i terbutalin

Pokazalo se da tadalafil dovodi do povećanja bioraspoloživosti etinilestradiola nakon peroralne primjene. Slično povećanje može se očekivati i kod peroralne primjene terbutalina, iako je klinička posljedica toga nepoznata.

Alkohol

Istodobna primjena tadalafila (10 mg ili 20 mg) ne utječe na koncentraciju alkohola (srednja maksimalna koncentracija u krvi bila je 0,08%). Nadalje, 3 sata nakon istodobne primjene s alkoholom nisu opažene promjene u koncentracijama tadalafila. Alkohol je primijenjen na način da se maksimizira brzina apsorpcije alkohola (post tijekom noći bez unosa hrane 2 sata nakon primjene alkohola). Tadalafil (20 mg) nije povećao prosječno sniženje krvnog tlaka izazvano alkoholom (0,7 g/kg ili približno 180 ml 40% tnog alkohola [votka] u muškarca tjelesne težine 80 kg), no u nekih su ispitanika zabilježene posturalna omaglica i ortostatska hipotenzija. Kad je tadalafil primijenjen s nižim dozama alkohola (0,6 g/kg) nije primijećena hipotenzija, a omaglica se javljala s jednakom učestalošću kao i kod primjene alkohola samostalno. Tadalafil (10 mg) nije pojačao djelovanje alkohola na kognitivne funkcije.

Lijekovi koje metabolizira citokrom P450

Ne očekuje se da bi tadalafil mogao izazvati klinički značajnu inhibiciju ili indukciju klirensa lijekova koje metaboliziraju izoforme CYP450. Ispitivanja su potvrdila da tadalafil ne inhibira niti inducira izoforme CYP450, uključujući CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 i CYP2C19.

Supstrati CYP2C9 (npr. R-varfarin)

Tadalafil (10 mg i 20 mg) nije imao klinički značajan učinak na izloženost (AUC) S-varfarinu ni R-varfarinu (supstrat CYP2C9), niti je utjecao na varfarinom izazvane promjene protrombinskog vremena.

Acetilsalicilatna kiselina

Tadalafil (10 mg i 20 mg) nije potencirao produljenje vremena krvarenja uzrokovano acetilsalicilatnom kiselinom.

Antidijabetici

Nisu provedena posebna ispitivanja interakcija s antidijabeticima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

CIALIS nije indiciran za primjenu u žena.

Trudnoća

Podaci o primjeni tadalafila u trudnica su malobrojni. Istraživanja na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektne štetne efekte na trudnoću, razvoj embrija i fetusa, okot i postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Kao mjeru opreza poželjno je izbjegavati primjenu lijeka CIALIS u trudnoći.

Dojenje

Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci na životinjama pokazuju da se tadalafil izlučuje u mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče. CIALIS se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

U pasa su opaženi učinci koji bi mogli upućivati na poremećaj plodnosti. Dva klinička ispitivanja koja su uslijedila nakon toga uputila su na činjenicu da navedeni učinak nije vjerojatan u ljudi, iako je u nekih muškaraca primijećeno smanjenje koncentracije sperme (vidjeti dijelove 5.1 i 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

CIALIS zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Iako je u kliničkim ispitivanjima učestalost prijavljivanja omaglice bila podjednaka u skupinama koje su primale placebo odnosno tadalafil, bolesnici moraju biti svjesni kako reagiraju na CIALIS prije nego upravljaju vozilom ili rukuju strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave u bolesnika koji uzimaju CIALIS bile su glavobolja, dispepsija, bolovi u leđima i mialgija, a njihova je incidencija rasla s povećanjem doze lijeka CIALIS. Prijavljene nuspojave bile su prolazne te u pravilu blagog ili umjerenog intenziteta. U većini se slučajeva glavobolja prijavljena kod primjene lijeka CIALIS jedanput na dan javila unutar prvih 10 do 30 dana nakon početka liječenja.

Tablični prikaz nuspojava

U Tablici u nastavku popisane su nuspojave primijećene u spontanim prijavama i u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima (u kojima je sudjelovalo ukupno 8022 bolesnika koji su primali CIALIS i 4422 bolesnika koji su primali placebo) primjene lijeka po potrebi ili jedanput na dan.

Kategorije učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

| Vrlo često | Često | Manje često | Rijetko | Nepoznato |
|--|---------------------------------------|--|---|-------------------------------------|
| <i>Poremećaji imunološkog sustava</i> | | | | |
| | | reakcije preosjetljivosti | angioedem ² | |
| <i>Poremećaji živčanog sustava</i> | | | | |
| | glavobolja | omaglica | moždani udar ¹ (uključujući epizode krvarenja), sinkopa, tranzitorne ishemijske atake ¹ , migrena ² , napadaji ² , prolazna amnezija | |
| <i>Poremećaji oka</i> | | | | |
| | | zamagljen vid, osjeti opisani kao bol u oku | poremećaj vidnog polja, oticanje vjeđa, hiperemija konjunktive, nearterijska prednja ishemijska optička neuropatija (NAION) ² , okluzija krvnih žila mrežnice ² | centralna serozna korioretinopatija |
| <i>Poremećaji uha i labirinta</i> | | | | |
| | | tinitus | iznenadan gubitak sluha | |
| <i>Srčani poremećaji¹</i> | | | | |
| | | tahikardija, palpitacije | infarkt miokarda, nestabilna angina pektoris ² , ventrikularna aritmija ² | |
| <i>Krvožilni poremećaji</i> | | | | |
| | crvenilo praćeno osjećajem užarenosti | hipotenzija ³ , hipertenzija | | |
| <i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i> | | | | |
| | kongestija nosa | dispneja, epistaksa | | |
| <i>Poremećaji probavnog sustava</i> | | | | |
| | dispepsija | bol u abdomenu, povraćanje, mučnina, gastroezofagealni i refluks | | |
| <i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i> | | | | |
| | | osip | urtikarija, Stevens-Johnsonov sindrom ² , ekfolijativni dermatitis ² , hiperhidroza (znojenje) | |

| | | | |
|---|--|---|--|
| <i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i> | | | |
| | bol u leđima, mialgija, bol u ekstremitetima | | |
| <i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i> | | | |
| | | hematurija | |
| <i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i> | | | |
| | | produljena erekcija | prijapizam, hemoragija penisa, hematospermija |
| <i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i> | | | |
| | | bol u prsnom košu ¹ , periferni edem, umor | edem lica ² , iznenadna srčana smrt ^{1, 2} |

(1) U većine bolesnika već su postojali kardiovaskularni faktori rizika (vidjeti dio 4.4).

(2) Nuspojave prijavljene tokom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet, a koje nisu primijećene u placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima.

(3) Češće prijavljeno kad se tadalafil primjenjuje u bolesnika koji već uzimaju antihipertenzive.

Opis odabranih nuspojava

U bolesnika liječenih tadalafilom jedanput na dan incidencija prijavljenih nepravilnosti EKG-a, prvenstveno sinusne bradikardije, bila je nešto viša nego u bolesnika koji su primali placebo. Većina tih nepravilnosti EKG-a nije bila povezana s nuspojavama.

Druge posebne populacije bolesnika

Postoje malobrojni podaci o bolesnicima u dobi iznad 65 godina koji su u kliničkim ispitivanjima primali tadalafil. U kliničkim ispitivanjima primjene tadalafila po potrebi za liječenje erektilne disfunkcije, proljev je prijavljen češće u bolesnika starijih od 65 godina. U kliničkim ispitivanjima u kojima se tadalafil u dozi od 5 mg primjenjivao jedanput na dan, omaglica i proljev prijavljivani su češće u bolesnika u dobi iznad 75 godina.

Prijavljivanje sumnje na neželjene reakcije lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjene reakcije 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 koristi/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjene reakcije lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjenu reakciju 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 našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjenu reakciju 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

Zdravim su ispitanicima primijenjene pojedinačne doze do 500 mg, a bolesnicima s erektilnom disfunkcijom višestruke dnevne doze do 100 mg. Nuspojave su bile slične onima opaženima pri manjim dozama.

U slučaju predoziranja treba po potrebi primijeniti standardne potporne mjere. Hemodijaliza zanemarivo pridonosi eliminaciji tadalafila.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Urološki lijekovi, lijekovi koji se primjenjuju kod erektilne disfunkcije, ATC šifra: G04BE08.

Mehanizam djelovanja

Tadalafil je selektivni, reverzibilni inhibitor fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5) specifične za ciklički gvanozin monofosfat (cGMP). Kad seksualna stimulacija izazove lokalno otpuštanje dušikova oksida, tadalafil inhibira PDE5 i tako dovodi do povišenih koncentracija cGMP-a u kavernožnom tijelu penisa. To dovodi do opuštanja glatkih mišića i dotoka krvi u tkivo penisa, čime se postiže erekcija. Tadalafil nema učinka ako izostane seksualna stimulacija.

Farmakodinamički učinci

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da je tadalafil selektivan inhibitor PDE5. PDE5 je enzim koji se nalazi u glatkom mišićju kavernožnog tijela, krvnožilnom i visceralnom glatkom mišićju, skeletnim mišićima, trombocitima, bubrezima, plućima i malom mozgu. Djelovanje tadalafila na PDE5 snažnije je nego na druge fosfodiesteraze. Tadalafil djeluje > 10 000 puta jače na PDE5 nego na PDE1, PDE2 i PDE4, enzime koji se nalaze u srcu, mozgu, krvnim žilama, jetri i drugim organima. Tadalafil djeluje > 10 000 puta jače na PDE5 nego na PDE3, enzim koji se nalazi u srcu i krvnim žilama. Ova selektivnost za PDE5 u odnosu na PDE3 važna je zato što je PDE3 enzim uključen u kontraktilnost srca. Osim toga, tadalafil oko 700 puta snažnije djeluje na PDE5 nego na PDE6, enzim koji se nalazi u mrežnici i odgovoran je za fototransdukciju. Tadalafil također djeluje > 10 000 puta jače na PDE5 nego na enzime PDE7 do PDE10.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Provedena su tri klinička ispitivanja s 1054 bolesnika u kućnom okruženju kako bi se utvrdilo razdoblje odgovora na CIALIS. Pokazalo se da tadalafil, u usporedbi s placebom, dovodi do statistički značajnog poboljšanja erektilne funkcije i bolesnicima omogućuje uspješan spolni odnos do 36 sati nakon uzimanja doze lijeka te postizanje i održavanje erekcije potrebne za uspješan spolni odnos već 16 minuta nakon uzimanja lijeka.

Tadalafil primijenjen u zdravih ispitanika u odnosu na placebo nije doveo do značajne razlike u vrijednostima sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka u ležećem položaju (prosječno maksimalno sniženje za 1,6 odnosno 0,8 mmHg), vrijednostima sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka u stojećem položaju (prosječno maksimalno sniženje za 0,2 odnosno 4,6 mmHg) kao ni do značajne promjene srčanog ritma.

U ispitivanju u kojemu su se ocjenjivali učinci tadalafila na vid primjenom Farnsworth-Munsellovog testa 100 nijansi nije otkriven poremećaj razlikovanja boja (plava/zelena). Ovaj je nalaz u skladu s niskim afinitetom tadalafila za PDE6 u odnosu na PDE5. U svim su kliničkim ispitivanjima izvješća o promjenama u raspoznavanju boja bila rijetka (< 0,1%).

Provedena su tri ispitivanja u muškaraca kako bi se procijenio potencijalni utjecaj svakodnevne primjene lijeka CIALIS u dozi od 10 mg (jedno 6-mjesečno ispitivanje) i 20 mg (jedno 6-mjesečno i jedno 9-mjesečno ispitivanje) na spermatogenezu. U dva od tih ispitivanja opaženo je smanjenje broja i koncentracije spermatozoida povezano s liječenjem tadalafilom, ali nije vjerojatno da bi to moglo imati klinički značaj. Ovi učinci nisu bili povezani s promjenama drugih parametara, kao što su pokretljivost, morfologija i FSH.

Tadalafil u dozama od 2 do 100 mg ispitan je u 16 kliničkih ispitivanja s 3250 bolesnika, uključujući bolesnike s erektilnom disfunkcijom različitih stupnjeva težine (blaga, umjerena i teška) i etiologije, različite dobi (u rasponu od 21 do 86 godina) i etničke pripadnosti. Većina je bolesnika prijavila erektilnu disfunkciju u trajanju od najmanje godine dana.

U primarnim ispitivanjima djelotvornosti u općoj populaciji, 81% bolesnika prijavilo je poboljšanje erektilne funkcije kod primjene lijeka CIALIS u usporedbi s 35% bolesnika koji su primali placebo. Također, poboljšanje erekcije tijekom uzimanja lijeka CIALIS prijavili su bolesnici s erektilnom disfunkcijom svih stupnjeva težine (86% onih s blagom, 83% onih s umjerenom i 72% onih s teškom disfunkcijom, u usporedbi s 45%, 42% odnosno 19% kod primjene placeba). U primarnim ispitivanjima djelotvornosti u bolesnika liječenih lijekom CIALIS 75% pokušaja spolnog odnosa bilo je uspješno, u usporedbi s 32% kod primjene placeba.

U 12-tjednom ispitivanju u kojemu je sudjelovalo 186 bolesnika (142 su primala tadalafil, a 44 placebo) s erektilnom disfunkcijom kao posljedicom ozljede leđne moždine tadalafil je značajno poboljšao erektilnu funkciju pa je srednji udio po ispitaniku uspješnih pokušaja spolnog odnosa u bolesnika liječenih tadalafilom u dozi od 10 ili 20 mg (fleksibilna doza, uzimanje po potrebi) bio 48%, dok je kod primjene placeba ta vrijednost bila 17%.

Pedijatrijska populacija

Provedeno je jedno ispitivanje u pedijatrijskih bolesnika s Duchenneovom mišićnom distrofijom (DMD) u kojem nisu primijećeni dokazi djelotvornosti. To randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje tadalafila s tri paralelne skupine provedeno je u 331 dječaka s DMD-om u dobi od 7 do 14 godina koji su istodobno primali terapiju kortikosteroidima. Ispitivanje je obuhvaćalo 48-tjedno razdoblje dvostruko slijepog liječenja u kojem su bolesnici randomizirani za svakodnevno primanje tadalafila u dozi od 0,3 mg/kg, tadalafila u dozi od 0,6 mg/kg ili placebo. Tadalafil nije pokazao djelotvornost u usporedbi u opadanju pokretljivosti, što se mjerilo primarnom mjerom ishoda –udaljenošću prijeđenom za 6 minuta hodanja (engl. 6 minute walk distance, 6MWD): srednja promjena 6MWD rezultata u 48. tjednu izračunata metodom najmanjih kvadrata iznosila je 51,0 metar (m) u skupini koja je primala placebo, u usporedbi s 64,7 m u skupini liječenoj tadalafilom u dozi od 0,3 mg/kg ($p = 0,307$) odnosno 59,1 m u skupini liječenoj tadalafilom u dozi od 0,6 mg/kg ($p = 0,538$). Nadalje, nije bilo dokaza djelotvornosti ni u jednoj od sekundarnih analiza provedenih u ovom ispitivanju. Sveukupni rezultati za sigurnost iz ovog ispitivanja u načelu su bili u skladu s poznatim sigurnosnim profilom tadalafila, uz nuspojave očekivane u pedijatrijskoj populaciji s DMD-om koja prima kortikosteroide.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje erektilne disfunkcije. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Tadalafil se lako apsorbira nakon peroralne primjene, a srednja maksimalna opažena koncentracija u plazmi (C_{max}) se postiže 2 sata (medijan vremena) nakon doziranja. Apsolutna bioraspodjelivost tadalafila nakon peroralne primjene nije utvrđena.

Hrana ne utječe na brzinu i opseg apsorpcije tadalafila, tako da se CIALIS može uzimati s hranom ili bez nje. Vrijeme doziranja (ujutro naspram navečer) nije imalo klinički značajnih učinaka na brzinu i opseg apsorpcije.

Distribucija

Prosječan volumen distribucije iznosi približno 63 l, što ukazuje na to da se tadalafil raspodjeljuje u tkiva. Pri terapijskim koncentracijama se 94% tadalafila u plazmi vezuje za proteine. Oštećenje bubrežne funkcije ne utječe na vezivanje za proteine.

Manje od 0,0005% primijenjene doze ustanovljeno je u spermi zdravih ispitanika.

Biotransformacija

Tadalafil se pretežno metabolizira posredstvom izoenzima (CYP) 3A4 citokroma P450. Glavni metabolit u cirkulaciji je metilkatehol-glukuronid. Taj metabolit ima najmanje 13 000 puta slabije djelovanje na PDE5 nego tadalafil. Stoga se ne očekuje se da će u opaženim koncentracijama biti klinički aktivan.

Eliminacija

Prosječan klirens tadalafila nakon peroralne primjene iznosi 2,5 l/h, a prosječan poluvijek u zdravih ispitanika iznosi 17,5 sati.

Tadalafil se pretežno izlučuje u obliku neaktivnih metabolita, uglavnom fecesom (približno 61% doze), a u manjoj mjeri mokraćom (približno 36% doze).

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika tadalafila u zdravih je ispitanika linearna s obzirom na vrijeme i dozu. U rasponu doza od 2,5 do 20 mg izloženost (AUC) raste proporcionalno dozi. Koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postižu se unutar 5 dana kod primjene lijeka jedanput na dan.

Farmakokinetika utvrđena populacijskim pristupom u bolesnika s erektilnom disfunkcijom bila je slična farmakokinetici u ispitanika bez erektilne disfunkcije.

Posebne populacije bolesnika

Starije osobe

Zdravi stariji ispitanici (65 godina i stariji) imali su manji klirens tadalafila nakon peroralne primjene, što je dovelo do 25% veće izloženosti (AUC) u odnosu na zdrave ispitanike u dobi od 19 do 45 godina. Ovaj utjecaj dobi nije klinički značajan i ne zahtijeva prilagođavanje doze.

Insuficijencija bubrega

U kliničkim farmakološkim ispitivanjima s primjenom jedne doze tadalafila (5 do 20 mg) izloženost tadalafilu (AUC) se otprilike udvostručila u ispitanika s blagim (klirens kreatinina 51 do 80 ml/min) ili umjerenim (klirens kreatinina 31 do 50 ml/min) oštećenjem bubrežne funkcije i u ispitanika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti na dijalizi. U bolesnika na hemodijalizi je C_{max} bio 41% veći nego u zdravih ispitanika. Hemodijaliza zanemarivo pridonosi eliminaciji tadalafila.

Insuficijencija jetre

Kod primjene doze od 10 mg izloženost (AUC) tadalafilu u ispitanika s blagim i umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A i B) usporediva je s izloženošću u zdravih ispitanika. Malobrojni su klinički podaci o sigurnosti primjene lijeka CIALIS u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C). Ako je propisana primjena lijeka CIALIS, liječnik propisivač mora pažljivo procijeniti omjer koristi i rizika liječenja za svakog pojedinog bolesnika. Nema podataka o primjeni tadalafila u dozama višim od 10 mg u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije.

Bolesnici sa šećernom bolešću

U bolesnika sa šećernom bolešću je izloženost tadalafilu (AUC) bila otprilike 19% manja nego u zdravih ispitanika. Ova razlika u izloženosti ne zahtijeva prilagođavanje doze.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti.

Nije bilo znakova teratogenosti, embriotoksičnosti ni fetotoksičnosti u štakora i miševa koji su primili do 1000 mg/kg na dan tadalafila.

U istraživanju prenatalnog i postnatalnog razvoja u štakora, doza pri kojoj nisu opaženi učinci bila je 30 mg/kg na dan. U skotnih je štakorica pri toj dozi AUC izračunatog slobodnog lijeka bio približno 18 puta veći od AUC-a u ljudi pri dozi od 20 mg.

Plodnost u mužjaka i ženki štakora nije bila umanjena. U pasa koji su tokom 6 do 12 mjeseci svakodnevno primali tadalafil u dozama od 25 mg/kg na dan (što je rezultiralo najmanje trostruko većom izloženošću [raspon 3,7-18,6 puta] od one u ljudi kod primjene jedne doze od 20 mg) i većima, zabilježena je regresija epitela sjemenovodnih kanalića, što je u nekih pasa dovelo do smanjene spermatogeneze. Vidjeti i dio 5.1.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat,
karmelozanatrij, umrežena,
hidroksipropilceluloza,
celuloza, mikrokristalična,
natrijev laurilsulfat,
magnezijev stearat.

Film ovojnica

laktoza hidrat
hipromeloza
triacetin
titanijev dioksid (E171)
željezo oksid žuti (E172)
talk

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine od datuma proizvodnje.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage. Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

CIALIS 10 mg filmom obložene tablete

Aluminijski/PVC blisteri u kutiji sa 4 filmom obloženih tableta.

CIALIS 20 mg filmom obložene tablete

Aluminijski/PVC blister u kutiji sa 2 filmom obložene tablete.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

Eli Lilly Export S.A.

Chemin des Coquelicots 16, Vernier-Geneva, Švicarska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

Lilly S.A.

Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Španjolska

NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Eli Lilly B-H d.o.o.

Azize Šaćirbegović 1, 71000 Sarajevo

8. DATUM I BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Filmom obložena tableta 4x10 mg: 04-07.3-2-897/25 od 08.10.2025.

Filmom obložena tableta 2x20 mg: 04-07.3-2-898/25 od 08.10.2025.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

08.10.2025.