

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

BLISSERIGO, 5 mg, filmom obložena tableta

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Blisserigo 5mg: jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg tadalafil.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim učinkom: svaka filmom obložena tableta sadrži 77 mg laktoze, kao monohidrat.

Za spisak svih ekscipijenasa, pogledati dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Svijetlobraon, duguljaste, bikonveksne, filmom obložene tablete, veličine oko 8 mm x 4 mm.

### KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Terapija erektilne disfunkcije kod odraslih muškaraca.

Da bi lijek Blisserigo bio efikasan u liječenju erektilne disfunkcije, neophodna je seksualna stimulacija. Za liječenje znakova i simptoma benigne hiperplazije prostate kod odraslih muškaraca.

BLISSERIGO nije namijenjen za primjenu kod žena.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### *Muškarci sa erektilnom disfunkcijom*

Preporučena početna doza je 10 mg prije seksualne aktivnosti i nezavisno od unosa hrane.

Kod onih pacijenata kod kojih tadalafil u dozi od 10 mg ne proizvede adekvatan efekat može se probati sa dozom od 20 mg. Blisserigo se uzima najmanje 30 minuta prije seksualne aktivnosti.

Maksimalna učestalost primjene je jednom dnevno.

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

Kod pacijenata kod kojih se očekuje česta upotreba (npr. najmanje dva puta nedjeljno), može se razmotriti režim primjene najmanje doze lijeka Blisserigo jedanput dnevno i primjenjuje se na osnovu izbora pacijenta i procjene ljekara.

Preporučena doza kod ovih pacijenata je 5 mg jedanput dnevno u približno isto vrijeme. Doza se može smanjiti na 2,5 mg primijenjenih jedanput dnevno na osnovu individualne podnošljivosti.

Prihvatljivost kontinuirane upotrebe u dnevnom režimu treba povremeno preispitati.

### *Muškarci sa benignom hiperplazijom prostate*

Preporučena doza je 5 mg, i uzima se u približno isto vrijeme svakog dana, bez obzira na unos hrane. Kod odraslih muškaraca koji su na terapiji i zbog benigne hiperplazije prostate i zbog erektilne disfunkcije preporučena doza iznosi isto 5 mg dnevno i uzima se u približno isto vrijeme svakog dana. Pacijenti koji ne podnose tadalafil u dozi od 5 mg u liječenju benigne hiperplazije prostate treba da razmotre primjenu neke druge terapije jer efikasnost tadalafila u dozi od 2,5 mg u liječenju benigne hiperplazije prostate nije dokazana.

### **Posebne populacije**

#### *Stariji muškarci*

Prilagođavanje doze nije potrebno kod starijih pacijenata.

#### *Muškarci sa oštećenjem funkcije bubrega*

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

Doziranje tadalafila od 2,5 mg i 5 mg jednom dnevno kako u terapiji erektilne disfunkcije tako i za liječenje benigne hiperplazije prostate, se ne preporučuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

#### *Muškarci sa oštećenjem funkcije jetre*

Kada se uzima po potrebi, za liječenje erektilne disfunkcije, preporučena doza lijeka Blisserigo je 10 mg prije predstojeće seksualne aktivnosti i nezavisno od unosa hrane. Postoje samo ograničeni klinički podaci o sigurnosti primjene tadalafila kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klase C); u slučaju da je terapija propisana, potrebna je pažljiva procjena ordinirajućeg ljekara za korist/rizik terapije. Ne postoje podaci o primjeni doza većih od 10 mg tadalafila kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre.

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre nij ispitivan režim primjene tadalafila jedanput dnevno u liječenju erektilne disfunkcije kao ni u liječenju benigne hiperplazije prostate. Ukoliko ordinirajući ljekar namjerava da propiše tadalafil, treba pažljivo da procijeni individualni korist/rizik (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

#### *Muškarci sa dijabetesom*

Prilagođavanje doze nije potrebno kod pacijenata sa dijabetesom.

#### *Pedijatrijska populacija*

Ne postoje relevantni podaci o primjeni lijeka Blisserigo u pedijatrijskoj populaciji u liječenju erektilne disfunkcije.

### **Način primjene**

Za oralnu primjenu.

Blisserigo u formi filmom obložena tableta od 5 mg nije pogodan za primjenu doze od 2,5 mg tadalafila, budući da ona ne može da se dijeli.

Za postizanje doze od 2,5 mg, treba koristiti dostupne tablete odgovarajuće jačine drugih proizvođača.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

U kliničkim studijama je pokazano da tadalafil pojačava hipotenzivni efekat nitrata. Smatra se da je to rezultat kombinovanog efekta nitrata i tadalafila na metabolički put azot oksida/cGMP. Zbog toga je kontraindikovana upotreba lijeka Blisserigo kod pacijenata koji koriste bilo koji oblik organskih nitrata (vidjeti dio 4.5).

Lijek Blisserigo ne smije se koristiti kod pacijenta sa srčanim oboljenjima kod kojih seksualna aktivnost nije preporučljiva. Ljekar bi trebalo da razmotri potencijalni rizik od seksualne aktivnosti kod pacijenata sa postojećim kardiovaskularnim oboljenjima.

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

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

Tadalafil je kontraindikovan kod pacijenata koji imaju gubitak vida na jednom oku usljed nearerijske prednje ishemijske optičke neuropatije (engl. Non-Arteritic anterior ischaemic optic neuropathy - NAION), nezavisno od toga da li je ova epizoda u vezi sa prethodnom upotrebom PDE5 inhibitora (vidjeti dio 4.4).

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

#### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka**

##### Prije početka primjene lijeka BLISSERIGO

Prije nego što se razmotri farmakološka terapija, potrebno je uzeti anamnezu pacijenta i obaviti fizikalni pregled kako bi se dijagnostikovala erektilna disfunkcija ili benigna hiperplazija prostate i utvrdili njihovi eventualni mogući uzroci.

Prije nego što se započne terapija erektilne disfunkcije, lekar bi trebalo da razmotri kardiovaskularni status pacijenata pošto postoji određeni kardiovaskularni rizik koji je povezan sa seksualnom aktivnošću. Tadalafil ima vazodilatatorna svojstva, što rezultuje blagim i prolaznim smanjenjem krvnog pritiska (vidjeti dio 5.1) i kao takav potencira hipotenzivni efekat nitrata (vidjeti dio 4.3).

Prije započinjanja terapije tadalafilom za liječenje benigne hiperplazije prostate, pacijente treba pregledati da bi se isključilo postojanje karcinoma prostate i pažljivo procijenilo kardiovaskularno stanje pacijenta (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 tadalafil djelotvoran kod pacijenata podvrgnutih hirurškoj intervenciji karlice ili radikalnoj prostatektomiji sa uklanjanjem nerava.

##### Kardiovaskularni sistem

Ozbiljni kardiovaskularni događaji, uključujući infarkt miokarda, iznenadnu srčanu smrt, nestabilnu anginu pectoris, ventrikularne aritmije, moždani udar, tranzitorne ishemijske napade, bol u grudima, palpitacije i tahikardija prijavljivi su kako postmarketinški, tako i u kliničkim ispitivanjima. Većina pacijenata kod kojih su prijavljeni ovi događaji je imala već postojeće kardiovaskularne faktore rizika. Ipak, nije moguće

definitivno utvrditi da li su ovi događaji direktno povezani sa ovim faktorima rizika, sa primjenom tadalafila, sa seksualnom aktivnošću ili kombinacijom ovih ili drugih faktora.

Kod pacijenata koji istovremeno primaju antihipertenzive, tadalafil može da izazove smanjenje krvnog pritiska. Kada se započinje svakodnevna terapija tadalafilom, potrebno je razmotriti prilagođavanje doze antihipertenziva.

Kod pacijenata koji koriste  $\alpha$ 1-blokatore, istovremena primjena tadalafila može dovesti do simptomatske hipotenzije kod nekih pacijenata (vidjeti dio 4.5). Zbog toga se ne preporučuje istovremena primjena tadalafila i doksazosina.

#### Vid

Kod uzimanja tadalafila i drugih PDE5 inhibitora prijavljeni su poremećaji vida uključujući centralnu seroznu korioritinopatiju (eng.: *Central Serous Chorioretinopathy* - CSCR i slučajevi nearterijske prednje ishemijske optičke neuropatije (NAION). Analize podataka opservacionih studija ukazuju na povećan rizik od nastanka akutne nearterijske prednje ishemijske optičke neuropatije kod muškaraca sa erektilnom disfunkcijom poslije primjene tadalafila ili drugih PDE5 inhibitora. Budući da bi to moglo biti značajno za sve pacijente koji uzimaju tadalafil, pacijente treba savjetovati da u slučaju iznenadnog poremećaja vida prestanu sa upotrebom lijeka Blisserigo i odmah se obrate ljekaru (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 godine starosti, šećerna bolest, hipertenzija i prethodan gubitak sluha u anamnezi), pacijentima treba savjetovati da prestanu sa upotrebom tadalafila i odmah se obrate ljekaru u slučaju iznenadnog slabljenja ili gubitka sluha.

#### Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega primjena lijeka Blisserigo jednom dnevno se ne preporučuje zbog povećane izloženosti (AUC) tadalafilu, zbog ograničenog kliničkog iskustva, kao i nemogućnosti da se dijalizom utiče na izbacivanje lijeka.

Postoje samo ograničeni klinički dokazi o bezbjednosti upotrebe pojedinačne doze tadalafila kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klase C). Doziranje jednom dnevno nije ispitivano kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre u liječenju erektilne disfunkcije kao ni u liječenju benigne hiperplazije prostate. Ukoliko namjerava da propiše lijek, ljekar treba pažljivo da procijeni individualan odnos 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.

Lijek Blisserigo treba koristiti sa oprezom kod pacijenata koji imaju anatomske deformacije penisa (kao što su angulacija, fibroza kavernoznog tela ili *Peyronie*-va bolest), ili kod pacijenata sa stanjima koja ih predisponiraju na priapizam (kao što je srpasta anemija, multipli mijelom ili leukemija).

#### Primjena sa inhibitorima CYP3A4

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

## BLISSERIGO i drugi lijekovi za liječenje erektilne disfunkcije

Sigurnost i efikasnost kombinovanja tadalafila i drugih PDE5 inhibitora ili drugih lijekova za terapiju erektilne disfunkcije nije ispitivana. Pacijente treba upozoriti da ne uzimaju lijek Blisserigo u takvim kombinacijama.

### Laktoza

Lijek Blisserigo sadrži laktozu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smiju koristiti ovaj lijek.

### Natrijum

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po tableti, odnosno suštinski je bez natrijuma.

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

Studije interakcija su sprovedene sa tadalafilom 10 mg i/ili 20 mg, kao što je dolje navedeno. U ispitivanjima interakcija u kojima je tadalafil uziman samo u dozi od 10 mg, ne mogu se u potpunosti isključiti klinički značajne interakcije pri većim dozama.

### Uticaj drugih lijekova na tadalafil

#### *Inhibitori citohroma P450*

Tadalafil se uglavnom metaboliše preko sistema CYP3A4. Selektivni inhibitor CYP3A4, ketokonazol (u dozi od 200 mg dnevno), povećava sistemsku izloženost (AUC) tadalafilu (primijenjenom u dozi od 10 mg) dva puta i  $C_{max}$  za 15% u odnosu na PIK i  $C_{max}$  vrijednosti samog tadalafila. Ketokonazol (u dozi od 400 mg dnevno) povećava sistemsku izloženost ( $C_{max}$ ) tadalafilu (primijenjenom u dozi od 20 mg) četiri puta i  $C_{max}$  za 22%. Ritonavir, proteazni inhibitor (200 mg primijenjen dva puta dnevno), koji je inhibitor CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6 povećava sistemsku izloženost (PIK) tadalafilu (primijenjenom u dozi od 20 mg) dva puta bez promjena  $C_{max}$ . Iako specifične interakcije nisu proučavane, treba pažljivo davati druge proteazne inhibitore, kao sakvinavir i ostale CYP3A4 inhibitore, eritromicin, klaritromicin, itrakonazol i sok od grejpfruta pošto se od njih očekuje da povećaju koncentracije tadalafila u plazmi (vidjeti dio 4.4). To može dovesti do povećanja incidence neželjenih efekata navedenih u dijelu 4.8.

#### *Transportni mehanizmi*

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

#### *Induktori citohroma P450*

Induktor sistema CYP3A4, rifampicin, smanjuje AUC tadalafila za 88% u odnosu na sam tadalafil (primijenjen u dozi od 10 mg). Može se očekivati da ovako smanjena izloženost smanji efikasnost tadalafila, mada nije poznato u kojoj mjeri. Može se očekivati da će istovremeno davanje drugih CYP3A4 induktora kao što su fenobarbital, fenitoin i karbamazepin, takođe smanjiti koncentraciju tadalafila u plazmi.

### Uticaj tadalafila na druge lijekove

#### *Nitrati*

U kliničkim studijama je pokazano da tadalafil (5 mg, 10 mg i 20 mg) pojačava hipotenzivni efekat nitrata. Zbog toga je kontraindikovana upotreba tadalafila kod pacijenata koji koriste bilo koji oblik organskih nitrata (vidjeti dio 4.3). Na osnovu rezultata kliničke studije koja je sprovedena kod 150 pacijenata koji su uzimali dozu od 20 mg tadalafila tokom 7 dana i 0,4 mg nitroglicerina sublingvalno u različito vrijeme, ova interakcija je trajala duže od 24 sata i nije više bila mjerljiva nakon 48 sati od posljednje doze tadalafila.

Zbog toga, kod pacijenata kojima je propisan tadalafil u bilo kojoj dozi (2,5 mg-20 mg), a kod kojih se davanje nitrata smatra medicinskom neophodnošću u životno ugrožavajućim situacijama, treba da prođe najmanje 48 sati nakon posljednje doze tadalafila prije nego što se davanje nitrata uzme u obzir. Pod tim uslovima, nitrate treba dati pod strogim medicinskim nadzorom sa odgovarajućim praćenjem hemodinamskih parametara.

#### *Antihipertenzivni lijekovi (uključujući blokatore kalcijumskih kanala)*

Kod ispitanika koji istovremeno primaju tadalafil (5 mg dnevno ili 20 mg u vidu pojedinačne doze) i doksazosin (4 mg i 8 mg dnevno), došlo je do značajnog pojačavanja efekta ovog  $\alpha$ 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 (vidjeti dio 4.4).

U studijama interakcija sprovedenim na ograničenom broju zdravih dobrovoljaca, ovi efekti nisu primijećeni sa alfuzosinom i tamsulosinom. Ipak, treba biti oprezan kada se tadalafil primjenjuje kod pacijenata koji primaju bilo koji alfa blokator, a pogotovo kod starijih osoba. Terapiju treba započeti najmanjom dozom i postepeno je povećavati.

U kliničkim farmakološkim studijama je ispitivan potencijal tadalafila da pojačava hipotenzivni efekat antihipertenzivnih lijekova. Ispitivane su najveće 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 klasa lijekova. U drugoj farmakološkoj kliničkoj studiji tadalafil (primijenjen u dozi od 20 mg) je ispitivan u kombinaciji sa 4 klase antihipertenzivnih lijekova. Kod pacijenata koji uzimaju više antihipertenzivnih lijekova, pokazano je da su promjene krvnog pritiska pri kontinuiranom ambulantnom mjerenju sa stepenom kontrole krvnog pritiska. U vezi sa ovim, kod pacijenata sa dobro kontrolisanim krvnim pritiskom smanjenje je bilo minimalno i slično onom kod zdravih ispitanika. Kod pacijenata sa neregulisanim krvnim pritiskom, smanjenje je bilo veće, iako nije bilo povezano sa simptomima hipotenzije kod većine ispitanika. Kod pacijenata koji istovremeno primaju antihipertenzivnu terapiju, 20 mg tadalafila može dovesti do smanjenja krvnog pritiska, koje je (osim u slučaju alfa-blokatora, vidjeti gore) uopšteno gledano, manje i vjerovatno nije klinički značajno. Analiza podataka treće faze kliničkih ispitivanja je pokazala da nema razlike u ispoljavanju neželjenih dejstava kod pacijenata koji uzimaju tadalafil sa i bez antihipertenzivnih lijekova. Ipak, pacijentima bi trebalo dati odgovarajući klinički savjet u vezi sa mogućim smanjenjem krvnog pritiska kada su na terapiji antihipertenzivnim lijekovima.

#### *Riociguat*

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

#### *Inhibitori 5-alfa reduktaze*

U jednom kliničkom ispitivanju koje je poredilo istovremenu primjenu tadalafila 5 mg i finasterida 5 mg sa kombinovanom primjenom placeba i finasterida 5 mg u ublažavanju simptoma benigne hiperplazije prostate, nisu pronađene nove neželjene reakcije. Ipak, budući da nisu sprovedene formalne studije koje bi ispitale interakcije lijek-lijek sa tadalafilom i inhibitorima 5-alfa reduktaze (ARIs), potreban je oprez kada se tadalafil primjenjuje istovremeno sa ovom grupom lijekova.

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

Kada je, u jednoj kliničkoj farmakološkoj studiji, tadalafil 10 mg primijenjen sa teofilinom (neselektivni fosfodiesterazni inhibitor), nije došlo do farmakokinetičkih interakcija. Jedini farmakodinamski efekat je bio malo povećanje srčane frekvence (za 3,5 otkucaja u minuti). Iako je ovaj efekat mali i nije bio od kliničkog značaja u ovoj studiji, treba ga uzeti u obzir kada se ovi lijekovi daju istovremeno.

#### *Etinilestradiol i terbutalin*

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

#### *Alkohol*

Istovremena primjena tadalafila (10 mg ili 20 mg) ne utiče na koncentraciju alkohola (srednja maksimalna koncentracija u krvi bila je 0,08%). Nadalje, 3 sata nakon istovremene primjene s alkoholom nisu opažene promjene u koncentracijama tadalafila. Alkohol je primijenjen na način da se maksimalno poveća brzina apsorpcije alkohola (post tijekom noći bez unosa hrane 2 sata nakon primjene alkohola). Tadalafil (20 mg) nije povećao prosječno sniženje krvnog pritiska izazvano alkoholom (0,7 g/kg ili približno 180 ml 40%-tnog alkohola [votka] kod muškarca tjelesne težine 80 kg), no kod nekih ispitanika su 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 koji se metaboliziraju preko citohroma P450*

Ne očekuje se da tadalafil dovede do klinički značajne inhibicije ili indukcije klirensa lijekova koji se metaboliziraju 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 (primijenjen u dozama od 10 mg i 20 mg) nije imao klinički značajan efekat na koncentraciju (AUC) S-varfarina ili R-varfarina (supstrati za CYP2C9), niti je tadalafil uticao na promjenu protrombinskog vremena indukovano varfarinom.

#### *Acetilsalicilna kiselina*

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

#### *Antidijabetici*

Studije specifičnih interakcija sa antidijabeticima nisu sprovedene.

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

Blisserigo nije indiciran za primjenu kod žena

#### Trudnoća

Podaci o primjeni tadalafila kod žena tokom trudnoće su ograničeni. Studije sprovedene na životinjama nisu pokazale direktan ili indirektan štetan uticaj na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Iz predostrožnosti je preporučljivo izbjegavati upotrebu lijeka Blisserigo tokom trudnoće.

## Dojenje

Raspoloživi farmakodinamski/toksikološki podaci dobijeni na životinjama pokazuju da se tadalafil izlučuje u majčino mlijeko. Rizik po odojče se ne može isključiti. Lijek Blisserigo ne treba primjenjivati tokom perioda dojenja.

## Plodnost

Kod pasa su primijećeni efekti koji mogu da ukazuju na poremećaj plodnosti. Dvije kliničke studije koje su uslijedile nakon toga ukazuju na malu vjerovatnoću pojave ovakvog efekta kod ljudi, iako je kod nekih muškaraca primijećeno smanjenje koncentracije sperme (vidjeti dijelove 5.1 i 5.3).

### **4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanje mašinama**

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

### **4.8. Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

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

#### Tabelarni prikaz nuspojava

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

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      | Povremeno                 | Rijetko                                                                                                                                                                             | Nepoznato |
|-------------------------------------------|------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b><i>Poremećaji imunskog sistema</i></b> |            |                           |                                                                                                                                                                                     |           |
|                                           |            | reakcije preosjetljivosti | angioedem <sup>2</sup>                                                                                                                                                              |           |
| <b><i>Poremećaji nervnog sistema</i></b>  |            |                           |                                                                                                                                                                                     |           |
|                                           | glavobolja | omaglica                  | 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>              |            |                           |                                                                                                                                                                                     |           |

|                                                                    |                                                     |                                                                          |                                                                                                                                                                                                                 |  |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|                                                                    |                                                     | zamađljen vid ;<br>osjeti opisani kao<br>bol u očima;                    | poremećaji vidnog<br>polja; otok očnih<br>kapaka; hiperemija<br>konjunktive,<br>nearterijska prednja<br>ishemijska optička<br>neuropatija (NAION) <sup>2</sup><br>retinalna vaskularna<br>okluzija <sup>2</sup> |  |
| <b><i>Poremećaji uha i labirinta</i></b>                           |                                                     |                                                                          |                                                                                                                                                                                                                 |  |
|                                                                    |                                                     | tinitus                                                                  | iznenadni gubitak sluha                                                                                                                                                                                         |  |
| <b><i>Kardiološki poremećaji<sup>1</sup></i></b>                   |                                                     |                                                                          |                                                                                                                                                                                                                 |  |
|                                                                    |                                                     | tahikardija;palpitacije                                                  | infarkt miokarda;<br>nestabilna angina<br>pektoris <sup>2</sup> ,<br>ventrikularna<br>aritmija <sup>2</sup>                                                                                                     |  |
| <b><i>Vaskularni poremećaji</i></b>                                |                                                     |                                                                          |                                                                                                                                                                                                                 |  |
|                                                                    | crvenilo praćeno<br>naletima vrućine                | hipotenzija <sup>3</sup> ;<br>hipertenzija                               |                                                                                                                                                                                                                 |  |
| <b><i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i></b>  |                                                     |                                                                          |                                                                                                                                                                                                                 |  |
|                                                                    | nazalna kongestija                                  | dispneja;epistaksa                                                       |                                                                                                                                                                                                                 |  |
| <b><i>Poremećaji gastrointestinalnog sistema</i></b>               |                                                     |                                                                          |                                                                                                                                                                                                                 |  |
|                                                                    | dispepsija                                          | abdominalni bol;<br>povraćanje; mućnina;<br>gastroezofagealni<br>refluks |                                                                                                                                                                                                                 |  |
| <b><i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i></b>                    |                                                     |                                                                          |                                                                                                                                                                                                                 |  |
|                                                                    |                                                     | osip                                                                     | urtikarija; <i>Stevens-<br/>Johnson</i> -ovsindrom <sup>2</sup> ;<br>eksfolijativni dermatitis <sup>2</sup> ;<br>hiperhidroza(znojenje)                                                                         |  |
| <b><i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i></b> |                                                     |                                                                          |                                                                                                                                                                                                                 |  |
|                                                                    | bol u leđima;<br>mijalgija; bol u<br>ekstremitetima |                                                                          |                                                                                                                                                                                                                 |  |
| <b><i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i></b>               |                                                     |                                                                          |                                                                                                                                                                                                                 |  |
|                                                                    |                                                     | hematurija                                                               |                                                                                                                                                                                                                 |  |
| <b><i>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</i></b>            |                                                     |                                                                          |                                                                                                                                                                                                                 |  |
|                                                                    |                                                     | produžena erekcija                                                       | prijapizam;<br>hemoragijapenisa;<br>hematospermija                                                                                                                                                              |  |
| <b><i>Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i></b>       |                                                     |                                                                          |                                                                                                                                                                                                                 |  |
|                                                                    |                                                     | bol u grudima <sup>1</sup> periferni<br>edem,zamor                       | edem lica <sup>2</sup> ; iznenadna<br>smrtuslijed prestanka<br>rada srca <sup>1,2</sup>                                                                                                                         |  |

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

<sup>2</sup> Nuspojave prijavljene iz postmarketinških ispitivanja koje nisu primijećene u placebo kontrolisanim kliničkim ispitivanjima.

<sup>3</sup> Češće prijavljivana kada je tadalafil primjenjivan kod pacijenata koji već uzimaju antihipertenzivne lijekove

#### Opis odabranih nuspojava

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

#### Ostale posebne populacije

Podaci o primjeni tadalafila kod pacijenata starijih od 65 godina u kliničkim studijama, bilo u terapiji erektilne disfunkcije ili liječenju benigne hiperplazije prostate, su ograničeni. U kliničkim ispitivanjima primjene tadalafila po potrebi u terapiji erektilne disfunkcije, dijareja je češće prijavljivana kod pacijenata starijih od 65 godina. U kliničkim ispitivanjima primjene tadalafila od 5 mg jednom dnevno za liječenje benigne hiperplazije prostate, vrtoglavica i dijareja su prijavljene češće kod pacijenata starijih od 75 godina.

#### Prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva

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 korist/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](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### **4.9. Predoziranje**

Pojedinačna doza od 500 mg je primijenjena kod zdravih ispitanika, i višestruke dnevne doze do 100 mg su davane pacijentima sa erektilnom disfunkcijom. Neželjene reakcije su bile slične onima koje su primijećene pri manjim dozama.

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

### **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

#### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska grupa: Urološki lijekovi, lijekovi koji se primjenjuju kod erektilne disfunkcije,

ATC šifra: G04BE08

#### Mehanizam djelovanja

Tadalafil je selektivni, reverzibilni inhibitor cikličnog guanozin monofosfat (cGMP) - specifične fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5). Kada seksualna stimulacija dovede do lokalnog oslobađanja azot oksida, inhibicija PDE5 tadalafilom dovodi do povećanja nivoa cGMP u corpus cavernosum-u. Ovo dovodi do relaksacije glatkih mišića i dotoka krvi u tkivo penisa, što dovodi do erekcije. Tadalafil nema efekta na liječenje erektilne disfunkcije ukoliko nema seksualne stimulacije.

Efekat PDE5 inhibicije na koncentraciju cGMP u corpus cavernosum-u se takođe primjećuje i kod glatkih mišića prostate, bešike i prokrvljenosti ovih organa. Vaskularna relaksacija pojačava perfuziju krvi, što može predstavljati mehanizam uz pomoć koga dolazi do smanjenja simptoma benigne hiperplazije prostate. Ovi vaskularni efekti mogu biti praćeni dodatnom inhibicijom aktivnosti aferentnog nerva bešike i opuštanjem glatkih mišića prostate i bešike.

#### Farmakodinamički efekti

In vitro sudije 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 10000 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 10000 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. Tadalafil, takođe, 10000 puta jače djeluje na PDE5 nego na klasu enzima PDE7 do PDE10.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Kada se primijeni kod zdravih ispitanika, tadalafil ne dovodi do značajnih promijena sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska u ležećem položaju u poređenju sa placebom (prosječno maksimalno smanjenje od 1,6 mm, odnosno 0,8 mm Hg, datim redoslijedom), u stojećem položaju (prosječno maksimalno smanjenje od 0,2 mm, odnosno 4,6 mm Hg, datim redoslijedom) i ne dovodi do značajnih promijena srčanog ritma.

U studiji koja je ispitivala uticaj tadalafila na vid, nije primijećeno 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 promjenama sposobnosti razlikovanja boja su bili rijetki (<0,1%).

Tri studije provedene su kod muškaraca kako bi se ispitao potencijalni efekat tadalafila u dozi od 10 mg na spermatogenezu (jedna šestomjesečna studija) i tadalafila u dozi od 20 mg (jedna šestomjesečna i jedna devetomjesečna studija) koji je primjenjivan svakodnevno. U dvije studije je praćeno smanjenje broja i koncentracije spermatozoida i povezanost sa tadalafilom nije bila klinički značajna. Ovi efekti nisu bili povezani sa promjenom drugih parametara kao što je motilitet, morfologija i koncentracija FSH.

#### Eretilna disfunkcija

Sprovedene su tri kliničke studije na 1054 pacijenata u kućnom okruženju da se definiše period odgovora na tadalafil. Tadalafil je pokazao statistički značajno poboljšanje erektile 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 poređenju sa placebom.

U 12-tjednom ispitivanju kod 186 pacijenata (142 tadalafil, 44 placebo) sa sekundarnom erektinom disfunkcijom uslijed povrede kičmene moždine, tadalafil je značajno popravio erektinu 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.

Primjena tadalafila jednom dnevno u dozama od 2,5 mg, 5mg i 10 mg je ispitana u 3 kliničke studije u kojima je učestvovalo 853 pacijenta različitog uzrasta (od 21-82 godine) i etničke pripadnosti, sa erektilnom disfunkcijom različitog stepena (blaga, umjerena, ozbiljna) i etiologije. U dvije studije primarne efikasnosti kod opšte populacije srednji udio uspješnih pokušaja seksualnog odnosa po ispitaniku je iznosio 57% i 67% kod osoba koje su primale tadalafil 5 mg, 50% kod primjene tadalafila od 2,5 mg, a 31 odnosno 37% u placebo grupi. U studiji sa pacijentima sa erektilnom disfunkcijom nastalom uslijed dijabetesa, prosječan procenat uspješnih pokušaja seksualnog odnosa po ispitaniku je iznosio 41% kod pacijenata koji su primali tadalafil 5 mg i 46% kod onih koji su primali tadalafil 2,5 mg, u poređenju sa 28% kod placeba. Najveći broj pacijenata u ove tri studije je prethodno imao dobar odgovor na terapiju PDE5 inhibitorima po potrebi. U narednoj studiji 217 pacijenata koji ranije nisu primali terapiju PDE5 inhibitorima je randomizovano da prima tadalafil 5 mg jednom dnevno i placebo. Prosječan procenat uspješnosti seksualnog odnosa po ispitaniku je iznosio 68% kod pacijenata koji su primali tadalafil i 52% kod pacijenata koji su uzimali placebo.

#### Benigna hiperplazija prostate

Tadalafil je proučavan u 4 kliničke studije u 12-tjednom ispitivanju u kojima je učestvovalo preko 1500 pacijenata sa znacima i simptomima benigne hiperplazije prostate. Poboljšanje u ukupnom rezultatu simptoma prostate po internacionalnoj skali kod primjene tadalafila od 5 mg u četiri studije je iznosilo - 4,8; -5,6; -6,1 i -6,3 u poređenju sa placeboom gde su rezultati bili -2,2; -3,6; -3,8 i -4,2. Poboljšanje u ukupnom rezultatu simptoma prostate po internacionalnoj skali se javilo u toku prvog tjedna. U jednoj od studija u kojoj je primjenjivan i tamsulosin 0,4 mg kao komparator, poboljšanja u ukupnom rezultatu simptoma prostate po internacionalnoj skali je iznosilo - 6,3 kod tadalafila 5 mg, -5,7 kod primjene tamsulosina i -4,2 kod primjene placeba.

Jedna studija je procjenjivala poboljšanje simptoma erektilne disfunkcije i znake i simptome benigne hiperplazije prostate kod pacijenata koji pate od oba stanja. Poboljšanje u pogledu erektilne funkcije i ukupnog rezultata simptoma prostate u ovoj studiji je iznosilo 6,5 i -6,1 kod pacijenata koji su primali tadalafil u dozi od 5 mg u poređenju sa 1,8 i -3,8 kod placeba. Prosečan udio uspješnih pokušaja seksualnog odnosa po ispitaniku je iznosio 71,9% u tadalafil 5 mg grupi i 48,3% u placebo grupi.

Održavanje dejstva je procjenjivano je u otvorenom nastavku jedne od studija u kome je pokazano da je poboljšanje ukupnog skora simptoma prostate koje je primijećeno nakon 12 nedjelja održano tokom narednih godinu dana primjene tadalafila 5 mg.

#### Pedijatrijska populacija

Pojedinačna studija sprovedena kod pedijatrijskih pacijenata sa Dišenovom mišićnom distrofijom (engl. *Duchenne Muscular Dystrophy* (DMD)) nije pokazala efikasnost primjene tadalafila. Randomizovana, dvostruko-slepa, placebo-kontrolisana, paralelna, trostruka studija sa tadalafilom sprovedena je kod 331 dečaka, uzrasta 7-14 godina sa DMD koji su na istovremenoj terapiji kortikosteroidima. Ispitivanje je obuhvatilo period u trajanju od 48 nedjelja dvostruko-slijepe probe tokom koje su nasumično odabrani pacijenti uzimali dnevno po 0,3 mg/kg tadalafila, 0,6 mg/kg tadalafila ili placebo. Tadalafil se nije pokazao kao efikasan u usporavanju opadanja pokretljivosti, prilikom mjerenja pređene distance nakon 6 minuta hoda (6MWD): srednja vrijednost promjene najmanjeg kvadrata (least squares-LS) u 48. nedjelji testa 6MWD bila je -51,2 m u placebo grupi, u poređenju sa -64,7 m kod grupe ispitanika koji su uzimali 0,3 mg/kg tadalafila ( $p=0,307$ ), i - 59,1 m u grupi ispitanika koji su uzimali 0,6 mg/kg ( $p=0,538$ ). Dodatno, nije bilo dokaza o efikasnosti ni u sekundarnim analizama ove studije. Sveobuhvatni rezultati sigurnosti iz ove studije su bili generalno dosljedni već poznatom bezbjednosnom profilu tadalafila i očekivanim neželjenim reakcijama u pedijatrijskoj DMD populaciji na terapiji kortikosteroidima.

Evropska 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 brzo resorbuje nakon oralne primjene i dostiže prosječnu maksimalnu koncentraciju u plazmi  $C_{MAX}$  za 2 sata (medijana vremena) nakon unošenja. Apsolutna bioraspoloživost tadalafila nakon oralne pripreme nije utvrđena. Brzina i stepen resorpcije tadalafila ne zavise od unosa hrane, zbog čega se lijek Blisserigo može uzeti sa hranom ili bez nje. Vrijeme doziranja (ujutro ili uveče) nije imalo klinički značajan efekat 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 je vezano za proteine. Vezivanje za proteine nije umanjeno kod oštećenja funkcije bubrega.

Manje od 0,0005% primijenjene doze se pojavljuje u sjemenoj tečnosti kod zdravih ispitanika.

### Metabolizam

Tadalafil se predominantno metaboliše preko citohrom P450 (CYP) 3A4 izoforme. Glavni metabolit u cirkulaciji je metilkatehol glukuronid. Ovaj metabolit je najmanje 13000 puta manje aktivan od tadalafila za PDE5. Kao posljedica toga, ne očekuje se da bude klinički aktivan pri posmatranim koncentracijama ovog metabolita.

### Eliminacija

Prosječni klirens tadalafila nakon oralne primjene je 2,5 l/h i srednje poluvrijeme eliminacije je 17,5 sati kod zdravih ispitanika. 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, izloženost lijeku (AUC) 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 godina i stariji) su imali snižen klirens tadalafila nakon oralne primjene, što je dovelo do povećanja sistemske izloženosti lijeku (AUC) za 25% u odnosu na zdrave ispitanike od 19-45 godina. Uticaj godina pacijenta nije klinički značajan i ne zahtijeva prilagođavanje doze.

#### *Insuficijencija bubrega*

U kliničkim farmakološkim studijama gde je primjenjivana pojedinačna doza tadalafila (5-20 mg), sistemska izloženost (AUC) je bila približno dva puta veća kod ispitanika sa blagim (klirens kreatinina 51-80 mL/min) ili umjerenim (klirens kreatinina 31-50 mL/min) oštećenjem funkcije bubrega, kao i kod ispitanika sa terminalnim bubrežnim oboljenjem na dijalizi. Kod pacijenata na hemodijalizi,  $C_{MAX}$  je bio 41% veći nego kod zdravih ispitanika. Hemodijaliza zanemarljivo doprinosi eliminaciji tadalafila.

#### *Insuficijencija jetre*

Sistemska izloženost tadalafilu (AUC) kod ispitanika sa blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child- Pugh* klase A i B) je slična kao kod zdravih pacijenata kada se primijeni doza od 10 mg. Klinički podaci o bezbjednosti tadalafila kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klase C) su ograničeni. Ne postoje podaci o primjeni jednodnevnog doznog režima tadalafila kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Ukoliko namjerava da propiše jednodnevni dozni režim tadalafila, ordinirajući ljekar treba pažljivo da procijeni individualnu korist/rizik po pacijenta.

#### *Pacijenti sa dijabetesom*

Sistemska izloženost tadalafilu (AUC) kod pacijenata sa dijabetesom je bila približno 19% manja od vrijednosti kod zdravih ispitanika. Ova razlika 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 dokaza o teratogenosti, embriotoksičnosti ili fetotoksičnosti kod pacova i miševa koji su primili i do 1000 mg/kg/dnevno tadalafila. U studiji prije- i postnatalnog razvoja na pacovima, doza pri kojoj nisu uočeni efekti bila je 30 mg/kg/dnevno. Kod gravidnih ženki pacova AUC vrijednost za preračunatu slobodnu frakciju lijeka pri ovoj dozi je bila približno 18 puta veća od AUC vrijednosti kod ljudi pri dozi od 20 mg.

Nije došlo do smanjenja plodnosti 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 dovelo do smanjenja spermatogeneze kod nekih pasa (vidjeti i dio 5.1).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

#### **Jezgro tablete:**

laktoza, monohidrat;  
celuloza, mikrokristalna;  
povidon K30;  
poloksamer 188;  
natrijum laurilsulfat;  
kroskarmeloza natrijum;  
silicijum dioksid, koloidni, bezvodni;  
magnezijum stearat;

#### **Film obloga tablete:**

polivinil alkohol;  
titan dioksid (E 171);  
makrogol;  
talk;  
gvožđe (III) oksid, žuti (E 172);  
gvožđe (III) oksid, crveni (E 172).

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenljivo

### **6.3. Rok upotrebe**

3 godine

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi do 30°C

### **6.5. Vrsta i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVdC - Alu blister sa 14 filmom obloženih tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa po 14 filmom obloženih tableta (ukupno 28 film obloženih tableta) i Uputstvo za lijek.

### **6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka i otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

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

### **6.7. Režim izdavanja**

Lijek se izdaje uz ljeakarski recept

## **7. PROIZVOĐAČ**

**Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A.**  
ul. Pelplińska 19; 83-200 Starogard Gdański;  
Poljska

### **PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)**

**Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A.**  
Ul. Metalowca 2, Nowa Deba, 39-460,  
Poljska  
ili

**Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A.**  
ul. Pelplińska 19; 83-200 Starogard Gdański;  
Poljska  
ili

**Pharmacare Premium Ltd,**  
HHF003 Hal Far Industrial Estate, BBG3000, Birzebbugia,  
Malta

### **NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

**Goodwill Pharma d.o.o. Bijeljina**  
Stefana Dečanskog 258, 76300 Bijeljina,  
Bosna i Hercegovina

**8. DATUM I BROJ RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

BLISSERIGO, 5 mg, filmom obložena tableta, 28 filmom obloženih tableta (2 PVC/PVdC-Alu blister sa 14 tableta); broj dozvole: 04-07.3-1-274/24 od 24.04.2025. god.