

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

ARISTA / АРИСТА 20 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една филм-обложена таблета содржи 20 mg тадалафил.

Експципиенси со познат ефект: Една филм-обложена таблета содржи 240 mg лактоза монохидрат, 3.55 mg натриум лаурил сулфат и 36.50 mg кроскармелоза натриум.

За целосна листа на експципиенси, Видете Дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Жолто обоени, во форма на капка, филм-обложени таблети.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Третман на еректилна дисфункција кај возрасни мажи.

Со цел тадалафилот да биде ефективен за третман на еректилна дисфункција, потребна е сексуална стимулација.

АРИСТА не е индицирана за употреба кај жени.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Еректилна дисфункција кај возрасни мажи

Генерално, препорачаната доза е 10 mg земени пред очекуваната сексуална активност, со или без храна.

Кај оние пациенти кај кои дадениот тадалафил од 10 mg не резултира со адекватен ефект, може да се примени доза од 20 mg. Таблетите се земаат најмалку 30 минути пред сексуалната активност.

Максималната фреквенција на дозирање е еднаш дневно.



Таблетите кои содржат 10 mg и 20 mg тадалафил се наменети за употреба пред очекувана сексуална активност и не се препорачуваат за честа дневна употреба.

Кај пациентите кај кои се очекува честа употреба на АРИСТА (на пр. најмалку два пати неделно), се смета дека се најсоодветни најниските дози на АРИСТА со режим на дозирање од еднаш на ден, што се базира на изборот на пациентот и на проценката на лекарот.

Кај овие пациенти, препорачаната доза е 5 mg еднаш дневно, во приближно исто време од денот. Дозата може да се намали на 2,5 mg еднаш на ден, базирано на индивидуалната толеранција.

Соодветноста на продолжената употреба на дневниот режим на дозирање треба периодично да се евалуира.

Посебни популации

Постари мажи

Не е потребно прилагодување на дозата кај постари пациенти.

Мажи со ренално нарушување

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со благо до умерено ренално нарушување. За пациенти со тешко ренално нарушување, 10 mg е максималната препорачана доза.

Дозирањето на 2,5 mg или 5 mg тадалафил еднаш на ден, и за третман на еректилна дисфункција, и за третман на бенигна хиперплазија на простата не се препорачува кај пациенти со тешко ренално нарушување (Видете Дел 4.4 и 5.2).

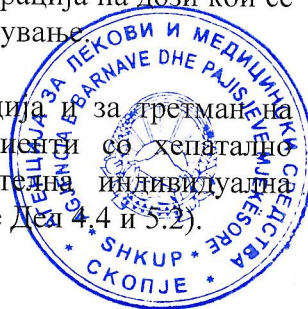
Мажи со хепатално нарушување

За третман на еректилна дисфункција кога АРИСТА се употребува по потреба, препорачаната доза на АРИСТА е 10 mg кои се земаат пред очекуваната активност, со или без храна. Постојат ограничени клинички податоци за безбедноста на АРИСТА кај пациенти со тешко хепатално нарушување (Child-Pugh класа C); доколку сепак се препише, потребно е внимателна индивидуална евалуација на односот корист / ризик од страна на лекарот. Не постојат достапни податоци за администрација на дози кои се повисоки од 10 mg на тадалафил кај пациенти со хепатално нарушување.

Дозирање од еднаш дневно за третман на еректилна дисфункција и за третман на бенигна хиперплазија на простата, не е евалуирано кај пациенти со хепатално нарушување, така, доколку се препише, потребно е внимателна индивидуална евалуација на односот корист / ризик од страна на лекарот (Видете Дел 4.4 и 5.2).

Мажи со дијабетес

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со дијабетес.



Педијатриска популација

Не постои релевантна употреба на АРИСТА кај педијатриската популација во однос на третман на еректилна дисфункција.

Начин на употреба

АРИСТА филм-обложените таблети се употребуваат орално.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната супстанца или на било кој од ексципиенсите наведени во Дел 6.1.

Во клиничките студии, покажано е дека тадалафил ги зголемува хипотензивните ефекти на нитратите. Се смета дека ова е резултат на комбинираниот ефект на нитратите и тадалафилот врз патот азотен оксид/cGMP. Така, администрацијата на АРИСТА кај пациенти кои користат било каква форма на органски нитрати е контраиндицирана (Видете Дел 4.5).

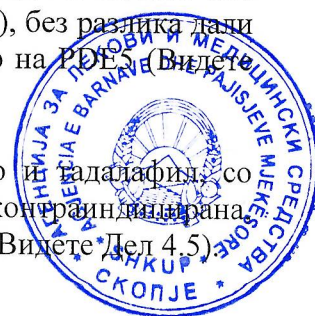
АРИСТА несмее да се употребува од страна на мажи со срцева болест, за кои практикувањето на сексуална активност не се советува. Лекарите треба да го земат во предвид потенцијалниот кардиолошки ризик заради сексуална активност кај пациенти со претходно постоечка кардиоваскуларна болест.

Следните групи на пациенти со кардиоваскуларни болести не биле вклучени во клиничките испитувања и заради тоа употребата на тадалафил е контраиндицирана:

- пациенти со миокарден инфаркт во претходните 90 дена,
- пациенти со нестабилна ангина или ангина која се појавува за време на сексуалниот чин,
- пациенти со срцева слабост од Класа 2 на New York Heart Association или со повисока класа во последните 6 месеци,
- пациенти со неконтролирани аритмии, хипотензија (<90/50 mm Hg), или неконтролирана хипертензија,
- пациенти со удар во последните 6 месеци.

АРИСТА е контраиндицирана кај пациенти кои имаат нарушен вид на едното око заради неартериска предна исхемична оптичка невропатија (НПИОН), без разлика дали оваа епизода била поврзана со претходна изложеност на инхибитор на PDE5 (Видете Дел 4.4).

Истовремената администрација на PDE5 инхибитори, вклучително и тадалафил, со стимулатори на гванилат циклазата, како што е риоцигуат, е контраиндицирана бидејќи може потенцијално да доведе до симптоматска хипотензија (Видете Дел 4.5).



4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Пред да се почне со третманот со АРИСТА

Потребно е да се направат медицинска историја и физички испитувања за да се дијагностицира ерекtilна дисфункција или бенигна хиперплазија на простатата и да се одредат основните причини, пред да се земе во предвид фармаколошки третман.

Пред да се започне со било каков третман за ерекtilна дисфункција, лекарите треба да го земат во предвид кардиоваскуларниот статус на пациентите, бидејќи постои степен на кардијален ризик кој е поврзан со сексуалната активност. Тадалафилот поседува вазодилататорни особини, што резултира со благо и минливо намалување на крвниот притисок (Видете Дел 5.1), и како таков го потенцира хипотензивниот ефект на нитратите (Видете Дел 4.3).

Евалуацијата на ерекtilната дисфункција треба да вклучи одредување на потенцијалните основни причини и идентификација на соодветен третман после соодветна медицинска проценка. Не е познато дали АРИСТА е ефективна кај пациенти кои имале пелвична операција или радикална простатектомија без зачувување на нервите.

Кардиоваскуларни

Сериозни кардиоваскуларни настани, вклучително: миокарден инфаркт, ненадејна срцева смрт, нестабилна ангина пекторис, вентрикуларна аритмија, удар, минлиби исхемични напади, градна болка, палпитации и тахикардија, се пријавени постмаркетиншки и/или за време на клиничките испитувања. Повеќето од пациентите кај кои се пријавени овие симптоми имале претходно постоечки кардиоваскуларни ризик фактори. Меѓутоа, не е возможно дефинитивно да се одреди дали овие настани се директно поврзани со овие ризик фактори, со АРИСТА, со сексуалната активност или со комбинација на овие или други фактори.

Кај пациентите кои примаат истовремено антихипертензивни лекови, тадалафил може да предизвика намалување на крвниот притисок. Кога се започнува со дневниот третман со тадалафил, потребно е да се дадат соодветни клинички согледувања за можното прилагодување на дозата на антихипертензивната терапија.

Кај пациентите кои земаат алфа 1 блокатори, истовремената администрација на АРИСТА може да доведе до симптоматска хипотензија кај некои пациенти (Видете Дел 4.5). Комбинацијата на тадалафил и доксazosин не се препорачува.

Вид

Пријавени се нарушувања на видот и случаи на неартериска предна исхемична оптичка невропатија (НПИОН) во контекст на земањето на АРИСТА и други PDE5 инхибитори. Анализите кои се правени на опсервационите податоци сугерираат зголемен ризик од акутна НПИОН кај мажи со ерекtilна дисфункција после изложување на тадалафил или друг PDE5 инхибитор. Бидејќи ова може да биде релевантно за сите пациенти кои се изложени на тадалафил, потребно е да се



советуваат пациентите во случај на ненадејно визуелно нарушување, да престанат со земање на АРИСТА и веднаш да се консултираат со лекар (Видете Дел 4.3).

Намален слух или ненадејна загуба на слухот

Пријавени се случаи на ненадејна загуба на слухот после употреба на тадалафил. Иако во некои случаи биле присутни други ризик фактори (како на пр. возраста, дијабетес, хипертензија и претходна историја на загуба на слух), треба да се советуваат пациентите да престанат со земање на тадалафил и веднаш да побараат медицинска помош во случај на ненадејно намалување или загуба на слухот.

Хепатално нарушување

Постојат ограничени клинички податоци за безбедноста на администрација на единечна доза на АРИСТА кај пациенти со тешка хепатална инсуфициенција (Child-Pugh Класа C). Доколку се препише АРИСТА, потребно е да се направи внимателна евалуација на индивидуалниот однос корист/ризик од страна на лекарот кој го препишал лекот.

Приапизам и анатомски деформации на penisот

Пациентите кои имаат ерекции во времетраење од 4 часа или повеќе, треба да им се дадат инструкции да побараат итна медицинска помош. Ако приапизамот не се третира веднаш, може да резултира со оштетување на ткивото на penisот и трајно губење на потенцијата.

АРИСТА треба да се употребува со претпазливост кај пациенти со анатомски деформации на penisот (како на пр. ангулација, кавернозна фиброза или Peyronie-ова болест) или кај пациенти кои имаат состојби кои се предиспонирачки за појава на приапизам (како на пр. српеста анемија, мултипла миелома или леукемија).

Употреба со СУРЗА4 инхибитори

Потребно е внимание при препишување на АРИСТА кај пациенти кои користат потентни СУРЗА4 инхибитори (ритонавир, саквинавир, кетоконазол, итраконазол, и еритромицин), бидејќи забележана е зголемена изложеност на тадалафил (AUC) доколку се комбинираат овие лекови (Видете Дел 4.5).

АРИСТА и други терапии за третман на еректилна дисфункција

Безбедноста и ефикасноста на комбинациите на АРИСТА со други PDE5 инхибитори или други терапии за третман на еректилна дисфункција не се проучувани. Пациентите треба да се информираат да не земаат АРИСТА во склоп на такви комбинации.

Лактоза

АРИСТА содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми во однос на галактозна интолеранција, Ларр-лактазна дефициенција или гликозно-галактозна малапсорпција не треба да го земаат овој лек.



Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) во една таблета, па така се смета дека оваа количина е занемарлива дури и за лица кои се на диета со контролиран внес на натриум.

4.5 Интеракција со други медицински производи и други форми на интеракција

Студии за интеракции се изведени со тадалафил од 10 mg и/или 20 mg, како што е покажано подолу. Во однос на оние студии за интеракции каде се користел само тадалафил од 10 mg, клинички релевантните интеракции при повисоки дози не можат комплетно да се исклучат.

Ефекти на други супстанции врз тадалафил

Цитохром P450 инхибитори

Тадалафил главно се метаболизира преку CYP3A4. Селективниот инхибитор на CYP3A4, кетоконазол (200 mg дневно), ја зголемил изложеноста (AUC) на тадалафил (10 mg) за 2 пати и C_{max} за 15%, споредено со вредностите на AUC и C_{max} кога тадалафил се користел сам. Кетоконазол (400 mg дневно) ја зголемил изложеноста (AUC) на тадалафил (20 mg) за 4 пати и C_{max} за 22%. Ритонавир, кој е инхибитор на протеазата (200 mg два пати дневно) и инхибитор на CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6, ја зголемил изложеноста (AUC) на тадалафил (20 mg) за два пати, без промени во C_{max} . Иако специфичните интеракции не се проучувани, други инхибитори на протеазата, како саквинавир, и други CYP3A4 инхибитори, како еритромицин, кларитромицин, итраконазол и сок од грејпфрут треба да се даваат со претпазливост, бидејќи се очекува да ги покачат плазматските концентрации на тадалафил (Видете Дел 4.4). Последователно на ова, инциденцата на несаканите реакции наведени во Дел 4.8 може да биде зголемена.

Транспортери

Улогата на транспортерите (на пр. p-гликопротеин) во дистрибуцијата на тадалафил не е позната. Така, постои потенцијал за интеракција на лековите која е потпомогната од инхибицијата на транспортерите.

Цитохром P450 индуктори

Рифампицин, CYP3A4 индуктор, ја намалил AUC на тадалафил за 88%, споредено со вредностите на AUC за тадалафил (10 mg) кога се употребува сам. Оваа намалена изложеност може да се очекува дека ќе ја намали ефикасноста на тадалафил; магнитудата на намалената ефикасност не е позната. Други индуктори на CYP3A4, како фенобарбитал, фенитоин и карбамазепин, можат исто така да ги намалат плазматските концентрации на тадалафил.

Ефекти на тадалафилот врз други медицински производи

Нитрати

Во клиничките студии, тадалафил (5, 10 и 20 mg) било покажано дека ги зголемува хипотензивните ефекти на нитратите. Така, администрацијата на АРИСГА кај



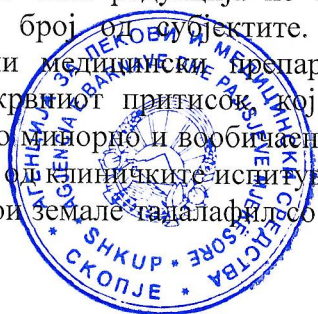
пациенти кои користат било каква форма на органски нитрати, е контраиндицирана (Видете Дел 4.3). Базирано на резултатите од клиничка студија во која 150 субјекти примале дневна доза на тадалафил од 20 mg во времетраење од 7 дена и сублингвален нитроглицерин неколку пати, оваа интеракција траела повеќе од 24 часа и веќе не можела да се детектира кога поминале 48 часа од последната доза на тадалафил. Меѓутоа, ако на пациентот му е препишана АРИСТА (2,5 mg – 20 mg), а каде администрацијата на нитрати се смета за медицински неопходна во животозагрозувачка ситуација, треба да поминат најмалку 48 часа од последната доза на АРИСТА пред да се подложи на администрација на нитрати. Во вакви околности, нитратите треба да се администрираат само под строг медицински надзор, со соодветен хемодинамички мониторинг.

Антихипертензивни (вклучително и блокатори на калциумовите канали)

Истовремената администрација на доксасосин (4 и 8 mg дневно) и тадалафил (5 mg дневна доза и 20 mg како единечна доза) го зголемува ефектот на намалување на крвниот притисок на овој алфа-блокатор во значителна мера. Овој ефект трае најмалку 12 часа и може да биде симптоматски, вклучувајќи и синкопа. Така, оваа комбинација не се препорачува (Видете Дел 4.4).

Во студии за интеракции кои се изведени со ограничен број на здрави волонтери, овие ефекти не се пријавени со алфулозин или тамсулозин. Меѓутоа, потребна е претпазливост кога се употребува тадалафил кај пациенти кои се третирани со било каков алфа-блокатор, особено кај постарите. Терапијата треба да се започне со минимална доза и прогресивно да се прилагодува.

Во клиничките фармаколошки студии, проучуван е потенцијалот на тадалафил за засилување на хипотензивните ефекти на антихипертензивните медицински препарати. Проучувани се поголемите класи на антихипертензивни медицински препарати, вклучително и блокаторите на калциумовите канали (амлодипин), инхибиторите на ангиотензин конвертирачкиот ензим (АКЕ) (еналаприл), блокаторите на бета-адренергичните рецептори (метопролол), тиазидните диуретици (бендрофлуазид), и блокаторите на ангиотензин II рецепторите (неколку видови и дози, сами или во комбинација со тиазиди, блокатори на калциумовите канали, бета-блокатори, и/или алфа-блокатори). Тадалафил (10 mg, освен во студиите со ангиотензин II рецепторните блокатори и амлодипин, во кои била аплицирана доза од 20 mg) немал клинички значајна интеракција со било кој лек од овие класи. Во друга клиничка фармаколошка студија, тадалафил (20 mg) бил проучуван во комбинација со до 4 класи на антихипертензивни. Кај субјекти кои земале повеќе антихипертензивни, промените во амбулантскиот крвен притисок најверојатно се поврзуваат со степенот на контрола на крвниот притисок. Во однос на ова, кај субјектите од студијата кај кои крвниот притисок бил добро контролиран, редукцијата била минимална и слична на онаа која е присутна кај здрави субјекти. Кај субјектите од студијата кај кои крвниот притисок не бил добро контролиран, редукцијата била поголема, иако оваа редукција не била поврзана со хипотензивните симптоми кај поголемиот број од субјектите. Кај пациентите кои примале истовремено антихипертензивни медицински препарати, тадалафил 20 mg може да предизвика намалување на крвниот притисок кој (со исклучок на алфа-блокаторите – видете погоре) е, генерално мигрирно и вообичаено не е клинички релевантно. Анализите на податоците од Фаза 3 од клиничките испитувања не покажале разлики во несаканите настани кај пациенти кои земале тадалафил со или



без антихипертензивни медицински производи. Меѓутоа, потребно е да се даде соодветен клинички совет на пациентите во врска со можниот пад на крвниот притисок, тогаш кога се третираат со антихипертензивни лекови.

Риоцигуат

Претклиничките студии покажале дополнителен системски ефект на намалување на крвниот притисок кога PDE5 инхибиторите се комбинираат со риоцигуат. Во клинички студии, се покажало дека риоцигуат ги засилува хипотензивните ефекти на PDE5 инхибиторите. Не постојат докази за поволни клинички ефекти на комбинацијата кај популацијата која била вклучена во студијата. Истовремената употреба на риоцигуат со PDE5 инхибитори, вклучително и тадалафил, е контраиндицирана (Видете Дел 4.3).

Инхибитори на 5-алфа редуктаза

Во клиничка студија која ги споредувала тадалафил 5 mg кој бил истовремено администриран со финастерид 5 mg, и плацебо со финастерид 5 mg за олеснување на симптомите на бенигна хиперплазија на простата, не биле идентификувани нови несакани реакции. Меѓутоа, бидејќи формална студија за интеракција помеѓу два лека која ќе ги проучува ефектите на тадалафил и инхибиторите на 5-алфа редуктаза (5-ИАР) не била изведена, потребно е внимание кога тадалафил се администрира истовремено со 5-ИАР.

CYP1A2 супстрати (на пр. теофилин)

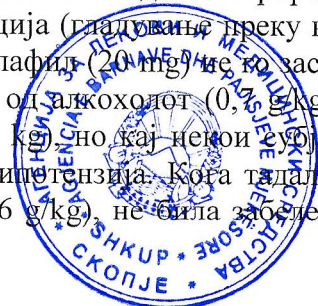
Кога тадалафил 10 mg бил администриран со теофилин (неселективен фосфодиестеразен инхибитор) во една клиничка фармаколошка студија, не постоела фармакокинетичка интеракција. Единствениот фармакодинамски ефект бил мало покачување на брзината на чукање на срцето (3,5 bpm). Иако овој ефект е минорен и не е од клиничка важност во студијата, потребно е да се земе во предвид кога овие медицински производи се администрираат истовремено.

Етинилестрадиол и тербуталин

Се покажало дека тадалафил предизвикува зголемување на оралната биорасположливост на етинилестрадиол; слично покачување може да се очекува при орална администрација на тербуталин, иако клиничката последица е нејасна.

Алкохол

Концентрациите на алкохол (средна максимална концентрација во крв 0,08%) не се засегнати од истовремената администрација на тадалафил (10 или 20 mg). Дополнително, не се забележани промени во концентрациите на тадалафил 3 часа после истовремената администрација на алкохол. Алкохолот е администриран на начин за да се максимизира брзината на неговата апсорпција (гладување преку ноќ и без храна се до 2 часа после земањето на алкохолот). Тадалафил (20 mg) не го засилит средното намалување на крвниот притисок предизвикано од алкохолот (0,6 g/kg или приближно 180 ml на 40% алкохол (вотка) кај маж од 80 kg), но кај некои субјекти, биле забележани постурална вртоглавица и ортостатска хипотензија. Кога тадалафил бил администриран заедно со помали дози на алкохол (0,6 g/kg), не била забележана



хипотензија и вртоглавицата се појавила со слична фреквенција како и во случај кога алкохолот е администриран сам. Ефектот на алкохолот врз когнитивните функции не бил засилен под дејство на тадалафилот (10 mg).

Медицински производи кои се метаболизираат преку Цитохром P450

Не се очекува тадалафил да предизвика клинички значајна инхибиција или индукција на клиренсот на медицинските производи кои се метаболизираат преку изоформите на CYP450. Студиите потврдиле дека тадалафил не ги инхибира или индуцира CYP450 изоформите, вклучувајќи ги CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 и CYP2C19.

Супстрати на CYP2C9 (на пр. P-варфарин)

Тадалафил (10 и 20 mg) немал клинички значаен ефект врз изложеноста (AUC) на С-варфарин или Р-варфарин (супстрат на CYP2C9), ниту пак тадалафилот влијаел врз промените во протромбинското време кои биле предизвикани од варфаринот.

Аспирин

Тадалафил (10 и 20 mg) не го потенцирал зголемувањето на времето на крварење предизвикано од ацетилсалицилната киселина.

Антидијабетски медицински производи

Не биле изведени посебни студии за интеракции со антидијабетски медицински производи.

4.6 Плодност, бременост и лактација

АРИСТА не е индицирана за употреба кај жени.

Бременост

Постојат само ограничени податоци за употребата на тадалафил кај бремени жени. Студиите врз животни не укажуваат на директни или индиректни штетни ефекти во однос на бременоста, ебрионалниот/феталниот развој, пораѓајот или постнаталниот развој (Видете Дел 5.3). Како мерка на претпазливост, се препорачува да се избегнува употреба на АРИСТА за време на бременост.

Доење

Достапните фармакодинамски/токсиколошки податоци од испитувањата кај животни покажуваат екскреција на тадалафилот во млекото. Ризикот за доенчето не може да се исклучи. АРИСТА не треба да се употребува за време на доење.

Плодност

Биле забележани ефекти кај кучиња кои можат да укажат на нарушување на плодноста. Две последователни клинички студии сугерираат дека овој ефект не е вообичаен кај



луѓе, иако намалувањето на концентрацијата на спермата била забележана кај некои мажи (Видете Дел 5.1 и 5.3).

4.7 Влијание на способноста за возење и ракување со машини

АРИСТА има занемарливо влијание врз способноста за возење или ракување со машини. Иако фреквенцијата на пријавите за вртоглавица кај плацебо и тадалафил групите биле слични во клиничките студии, пациентите треба да бидат свесни за нивната реакција на АРИСТА пред да возат или ракуваат со машини.

4.8 Несакани дејства

Резиме на безбедносниот профил

Најчесто пријавуваните несакани реакции кај пациенти кои земале АРИСТА за третман на еректилна дисфункција или бенигна хиперплазија на простатата, биле главоболка, диспепсија, болка во грбот и мијалгија, кај кои инциденцата се зголемувала со зголемувањето на дозата на АРИСТА. Пријавените несакани реакции биле минливи, и генерално благи или умерени во интензитет. Поголемиот број на пријавени главоболки при употреба на АРИСТА со дозирање од еднаш дневно, се случиле во првите 10 до 30 дена од почетокот на третманот.

Табеларен приказ на несакани реакции

Табелата подолу ги прикажува несаканите реакции кои се забележани од спонтани пријави и од плацебо-контролирани клинички испитувања (кои вклучуваат вкупно 8022 пациенти кои примаат АРИСТА и 4422 пациенти кои примаат плацебо) при третман на еректилна дисфункција на барање и еднаш дневно, и третман на бенигна хиперплазија на простата од еднаш дневно.

Конвенција на фреквентност: Многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); невообичаени ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$); многу ретки ($< 1/10,000$), и непознато (не може да се процени од достапните податоци).

Многу чести	Чести	Невообичаени	Ретки
<i>Нарушувања на имуниот систем</i>			
		Реакции на хиперсензитивност	Ангиоедема ²
<i>Нарушувања на нервниот систем</i>			
	Главоболка	Вртоглавица	Удар ¹ (вклучително хеморагични настани), синкопа, минливи исхемични напади ¹ , мигрена ² , напади ² , минлива амнезија
<i>Нарушувања на очите</i>			
		Заматен вид	Дефекти на видното



		описани како очна болка	поле, отекување на очните капаци, конјуктивална хиперимија, неартериска предна исхемична оптичка невропатија (NAION) ² , ретинална васкуларна оклузија ²
<i>Нарушувања на ушите и лавиринтот</i>			
		Тинитус	Ненадејна загуба на слухот
<i>Кардијални нарушувања¹</i>			
		Тахикардија, палпитации	Миокарден инфаркт, нестабилна ангина пекторис ² , вентрикуларна аритмија ²
<i>Васкуларни нарушувања</i>			
	Црвенило	Хипотензија ³ , Хипертензија	
<i>Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања</i>			
	Назална конгестија	Диспнеја, епистакса	
<i>Гастроинтестинални нарушувања</i>			
	Диспепсија	Абдоминална болка, повраќање, гадење, гастро-езофагеален рефлукс	
<i>Нарушувања на кожата и поткожното ткиво</i>			
		Осип	Уртикарија, Steven-Johnson-ов синдром ² , ексфолијативен дерматитис ² , хиперхидроза (потење)
<i>Мускулоскелетни нарушувања, нарушувања на конективното ткиво и коските</i>			
	Болка во грбот, мијалгија, болка во екстремитетите		
<i>Ренални и уринарни нарушувања</i>			
		Хематурија	



<i>Нарушувања на репродуктивниот систем и градите</i>			
		Продолжени ерекции	Приапризам, хеморагија на пенис, хематоспермија
<i>Опити нарушувања и состојби на местото на администрација</i>			
		Градна болка ¹ , периферен едем, замор	Едем на лицето ² , ненадејна кардијална смрт ^{1,2}

(1) Повеќето од пациентите претходно имале веќе постоечки кардиоваскуларни ризик фактори (Видете Дел 4.4).

(2) Пријавени несакани реакции во постмаркетингшкото следење кои не биле забележани во плацебо-контролираните клинички испитувања.

(3) Почесто пријавени кога тадалафил се дава на пациенти кои веќе земаат антихипертензивни медицински производи.

Опис на одредени несакани реакции

Малку повисока инциденца на ЕКГ абнормалности, примарно синусна брадикардија, биле пријавени кај пациенти кои се третирани со тадалафил еднаш дневно, споредено со плацебо. Повеќето од овие ЕКГ абнормалности не се поврзани со несаканите реакции.

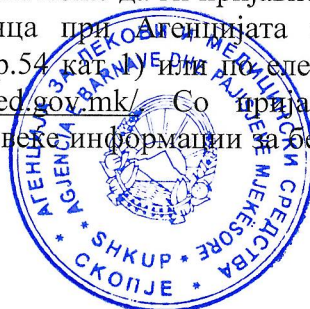
Други посебни популации

Податоците за пациенти над 65 годишна возраст кои примале тадалафил во клиничките студии, за третман на еректилна дисфункција или за третман на бенигна хиперплазија на простатата, се ограничени. Во клиничките студии со тадалафил кога се земал по потреба за третман на еректилна дисфункција, дијареа е почесто пријавувана кај пациенти над 65 годишна возраст. Во клиничките студии со тадалафил 5 mg земен еднаш дневно за третман на бенигна хиперплазија на простатата, вртоглавица и дијареа се почесто пријавувани кај пациенти постари од 75 години.

Пријава на можни несакани реакции

Пријавувањето на несакани реакции после добивањето на одобрение за пуштање на лекот во промет е важно. На тој начин се овозможува континуирано следење на односот ризик / корист за лекот. Несаканите дејства може да ги пријавите и директно преку Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св. Кирил и Методиј бр.54 кат. 4) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>. Со пријавувањето на несаканите дејства ќе помогнете да се обезбедат повеќе информации за безбедноста на овој лек.

4.9 Предозирање



Давани се единечни дози до 500 mg на здрави субјекти, како и повеќекратни дози во тек на денот до 100 mg на пациенти. Несаканите настани биле слични на оние кои се забележани при пониски дози.

Во случај на предозирање, треба да се применат стандардните супортивни мерки, онака како што е потребно. Хемодијализата незначително придонесува за елиминацијата на тадалафил.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски особини

Фармакотерапевтска група: Уролошки препарати. Лекови кои се употребуваат при еректилна дисфункција. АТЦ код: G04BE08.

Механизам на дејство

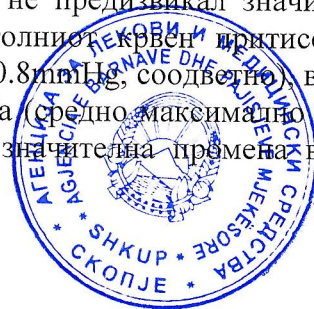
Тадалафил е селективен, реверзибилен инхибитор на цикличниот гванозин монофосфат (сGMP) – специфичен тип 5 на фосфодиестераза (PDE5). Кога сексуалната стимулација предизвикува локално ослободување на азотен оксид, инхибицијата на PDE5 од страна на тадалафилот предизвикува покачени нивоа на сGMP во corpus cavernosum. Ова резултира со релаксација на мазните мускули и доток на крв во ткивата на пенисот, што предизвикува ерексија. Тадалафил нема ефект во третман на еректилна дисфункција во отсуство на сексуална стимулација.

Фармакодинамски ефекти

In vitro студиите покажале дека тадалафил е селективен инхибитор на PDE5. PDE5 е ензим кој се наоѓа во мазниот мускул на corpus cavernosum, васкуларните и висцералните мазни мускули, скелетните мускули, тромбоцитите, бубрезите, белите дробови и малиот мозок. Ефектот на тадалафил е попотентен на PDE5 отколку на другите фосфодиестерази. Тадалафил е >10.000 пати повеќе потентен за PDE5, отколку за PDE1, PDE2 и PDE4 ензимите кои се наоѓаат во срцето, мозокот, крвните садови, црниот дроб и други органи. Тадалафил е >10.000 пати повеќе потентен за PDE5, отколку за PDE3, ензим кој се наоѓа во срцето и крвните садови. Оваа селективност за PDE5 во однос на PDE3 е важна бидејќи PDE3 е ензим кој е вклучен во срцевата контрактилност. Дополнително, тадалафил е приближно 700 пати повеќе потентен за PDE5 отколку за PDE6, ензим кој се наоѓа во ретината и е одговорен за фототрансдукција. Тадалафил е исто така >10.000 пати повеќе потентен за PDE5 отколку за PDE7 преку PDE10.

Клиничка ефикасност и безбедност

Тадалафил администриран кај здрави субјекти не предизвикал значителна разлика, спореден со плацебо, во систолниот и дијастолниот крвен притисок во лежечка состојба (средно максимално намалување од 1.6/0.8mmHg, соодветно), во систолниот и дијастолниот крвен притисок во стоечка состојба (средно максимално намалување од 0.2/4.6mmHg, соодветно), и исто така немало значителна промена во брзината на отчукувања на срцето.



Во студија за проценка на ефектите на тадалафил врз видот, не се детектирани нарушувања во дискриминацијата на бојата (сина/зелена), со употреба на Farnsworth-Munsell – виот тест со 100 нијанси. Ова тврдење се поклопува со нискиот афинитет на тадалафил за PDE6, споредено со PDE5. Во рамките на сите клинички студии, пријавите за промени во боите на видот биле ретки (<0.1%).

Биле изведени три студии кај мажи за проценка на потенцијалниот ефект врз сперматогенезата на тадалафил 10 mg (една 6-месечна студија) и 20 mg (една 6-месечна и една 9-месечна студија), администриран дневно. Кај две од овие студии, биле забележани намалувања на бројот на сперматозоиди и концентрацијата, поврзани со третманот со тадалафил, што е од незначајна клиничка важност. Овие ефекти не биле поврзани со промени во другите параметри, како што се подвижноста, морфологијата и FSH.

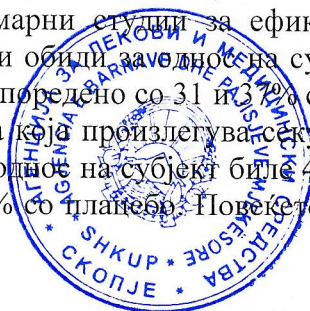
Еректилна дисфункција

Биле изведени три клинички студии кај 1054 пациенти во домашни услови, за да се дефинира периодот на одговор на АРИСТА даден по потреба. Тадалафил покажал статистички значајно подобрување во еректилната функција и способноста за имање на успешен сексуален однос во период до 36 часа после дозирањето, како и во способноста на пациентот за постигнување и одржување на ерекции за успешен однос, споредено со плацебо, 16 минути по дозирањето.

Во една 12-неделна студија изведена на 186 пациенти (142 тадалафил, 44 плацебо) со секундарна еректилна дисфункција, предизвикана од повреда на ‘рбетниот мозок, тадалафил значително ја подобрил еректилната функција, резултирајќи со средна пропорција на успешни обиди на субјект, кај пациенти третирани со тадалафил 10 или 20 mg (флексибилна доза, по потреба), од 48%, споредено со 17% кај плацебо.

Тадалафил во дози од 2 до 100 mg е евалуиран во 16 клинички студии кои вклучиле 3250 пациенти, вклучително и пациенти со еректилна дисфункција од различен степен (блага, умерена, тешка), етиологија, возраст (опсег 21-86 години) и етникус. Повеќето пациенти пријавиле еректилна дисфункција во времетраење од најмалку 1 година. Во примарните студии за ефикасност кај општата популација, 81% од пациентите пријавиле дека АРИСТА ги подобрила ерекциите споредено со 35 % третирани со плацебо. Исто така, пациентите со еректилна дисфункција во сите категории на степени, пријавиле подобрени ерекции додека земале АРИСТА (86%, 83% и 72% за блага, умерена, и тешка, соодветно, споредено со 45%, 42% и 19% со плацебо). Во примарните студии за ефикасност, 75% од обидите за однос биле успешни кај пациенти третирани со АРИСТА, споредено со 32% со плацебо.

За евалуација на тадалафил при дозирање од еднаш дневно во дози од 2,5; 5 и 10 mg, иницијално биле направени 3 студии кои вклучиле 853 пациенти од различни возрасти (опсег 21-82 години) и етникуси, со еректилна дисфункција од различни степени (блага, умерена, тешка) и етиологија. Во две примарни студии за ефикасност кај општата популација, средните пропорции на успешни обиди за однос на субјект биле 57 и 67% за АРИСТА 5 mg, 50% за АРИСТА 2,5 mg, споредено со 31 и 37% со плацебо. Во студијата кај пациенти со еректилна дисфункција која произлегува секундарно од дијабетес, средните пропорции на успешни обиди за однос на субјект биле 41 и 46% за АРИСТА 5 mg и 2,5 mg соодветно, споредено со 28% со плацебо. Повеќето пациенти



во овие 3 студии претходно давале одговор на по потреба-третман со инхибитори на PDE5. Во последователна студија, 217 пациенти кои претходно не биле изложени на терапија со PDE5 инхибитори, биле рандомизирани на АРИСТА 5 mg еднаш дневно, наспроти плацебо. Средните пропорции на успешни обиди за сексуален однос на субјект биле 68% за пациентите на АРИСТА, споредено со 52% за пациентите на плацебо.

Педијатриска популација

Изведена е една студија кај педијатриски пациенти со Duchenne-мускулна дистрофија (DMD), во која не е пронајден доказ за ефикасност. Изведена е рандомизирана, двојно-слепа, плацебо-контролирана, паралелна, тројна студија за тадалафил кај 331 момчиња на возраст од 7-14 години со DMD, кои истовремено примаат кортикостероидна терапија. Студијата вклучила 48-неделен двојно-слеп период, во кој пациентите биле рандомизирани со тадалафил 0,3 mg/kg, тадалафил 0,6 mg/kg, или плацебо на дневно ниво. Тадалафилот не покажал ефикасност во забавувањето на намалувањето на ампулацијата, мерено преку крајна точка на 6-минутна пешачка оддалеченост (6MWD): средната промена на најмалите квадрати (LS) во 6MWD на 48 недели била -51,0 метри кај плацебо групата, споредено со -64,7 метри кај тадалафил 0,3 mg/kg групата ($p = 0.307$) и -59,1 метри кај тадалафил 0,6 mg/kg групата ($p = 0.538$). Дополнително, немало доказ за ефикасност од секундарните анализи кои се изведени од оваа студија. Општите безбедносни резултати од оваа студија генерално биле конзистентни со познатиот безбедносен профил на тадалафил и со несаканите настани кои се очекуваат кај педијатриската DMD популација која прима кортикостероиди.

Европската Агенција за лекови се откажа од обврската за поднесување на резултати од студии од сите подгрупи на педијатриската популација во третман на еректилна дисфункција. Видете Дел 4.2 за информации за педијатриска употреба.

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

Тадалафилот лесно се апсорбира после орална администрација и средната максимална забележана плазма концентрација (C_{max}) се постигнува за средно време од 2 часа после дозирањето. Апсолутната биорасположливост на тадалафил после орална администрација не е одредена.

Брзината и обемот на апсорпцијата на тадалафил не се под влијание на храната, па така АРИСТА може да се зема со или без храна. Времето на земање (утро наспроти вечер) немало клинички значајни ефекти врз брзината и обемот на апсорпцијата.

Дистрибуција

Средниот волумен на дистрибуција е приближно 63 l, што укажува дека тадалафилот се дистрибуира во ткивата. Во терапевтски концентрации 94% од тадалафилот во плазмата е врзан за протеините. Врзувањето со протеините не е под влијание на општетената ренална функција.



Помалку од 0.0005% од администрираната доза се појавила во спермата кај здрави субјекти.

Биотрансформација

Тадалафилот преодоминантно се метаболизира преку цитохром P450 (CYP) 3A4 изоформата. Најголемиот циркулаторен метаболит е метилкатехол глукуронид. Овој метаболит е најмалку 13.000 пати помалку потентен од тадалафил за PDE5. Како последица на ова, не се очекува да биде клинички активен при забележаните метаболитни концентрации.

Елиминација

Средниот орален клиренс за тадалафил е 2,5 l/h и средниот полуживот е 17,5 часа кај здрави субјекти.

Тадалафил главно се екскретира во форма на неактивни метаболити, главно во фецесот (приближно 61% од дозата), и во помала мера во урината (приближно 36% од дозата).

Линеарност/Нелинеарност

Фармакокинетиката на тадалафил кај здрави субјекти е линеарна во однос на времето и дозата. Во рамките на дозен опсег од 2,5 до 20 mg, изложеноста (AUC) се зголемува пропорционално со дозата. Рамнотежните плазма концентрации се постигнуваат за период од 5 дена при дозирање од еднаш дневно.

Фармакокинетиката која е одредена со популациски пристап кај пациенти со еректилна дисфункција е слична на фармакокинетиката кај субјекти без еректилна дисфункција.

Посебни популации

Постари лица

Здравите постари субјекти (65 години и постари) имале понизок орален клиренс на тадалафил, што резултирало со 25% поголема изложеност (AUC) во однос на здравите субјекти на возраст од 19 до 45 години. Овој ефект на возраста не е од клиничка важност и не бара прилагодување на дозата.

Ренална инсуфициенција

Во клинички фармаколошки студии во кои се користела единечна доза на тадалафил (5 до 20 mg), изложеноста на тадалафил (AUC) приближно два пати се зголемила кај субјекти со благо (креатинин клиренс 51 до 80 ml/min) или умерено (креатинин клиренс 31 до 50 ml/min) ренално оштетување и кај субјекти со ренална болест во крајна фаза кои се на дијализа. Кај пациентите кои биле на хемодијализа, C_{max} било 41% повисоко од она кое е забележано кај здрави субјекти. Хемодијализата незначително придонесува за елиминацијата на тадалафил.

Хепатална инсуфициенција



Изложеноста на тадалафил (AUC) кај субјекти со благо или умерено хепатално нарушување (Child-Pugh класа А и Б) е споредлива со изложеноста кај здрави субјекти при администрирање на доза од 10 mg. Постојат ограничени клинички податоци за безбедноста на АРИСТА кај пациенти со тешка хепатална инсуфициенција (Child-Pugh класа Ц). Доколку е препишан АРИСТА, потребно е да се земе во предвид внимателна проценка на индивидуалниот однос корист/ризик од страна на лекарот кој го препишува. Не постојат достапни податоци за администрација на еднаш дневно тадалафил кај пациенти со хепатално оштетување. Доколку АРИСТА е препишан еднаш дневно, потребно е да се земе во предвид внимателна проценка на индивидуалниот однос корист/ризик од страна на лекарот кој го препишува. Не постојат достапни податоци за администрација на дози повисоки од 10 mg на тадалафил кај пациенти со хепатално оштетување.

Пациенти со дијабетес

Изложеноста на тадалафил (AUC) кај пациенти со дијабетес била приближно 19% пониска од AUC вредноста за здрави субјекти. Оваа разлика во изложеноста не бара прилагодување на дозата.

5.3 Претклинички податоци за безбедност

Предклиничките податоци не укажуваат на посебна опасност за човекот, базирано на конвенционални студии за безбедносна фармакологија, токсичност при повторена доза, генотоксичност, карциноген потенцијал, и репродуктивна токсичност.

Не постојат докази за тератогеност, ембриотоксичност или фетотоксичност кај стаорци или глувци кои примиле дози до 1000 mg/kg/дневно на тадалафил. Во пренаталните и постнаталните развојни студии кај стаорци, дозата при која се набљудувал ефектот била 30 mg/kg/дневно. Кај бремени стаорци, AUC за пресметаниот слободен лек при оваа доза била приближно 18 пати повисока од хуманата AUC при доза од 20 mg.

Не било забележано нарушување на плодноста кај машките и женските стаорци. Кај кучиња на кои им е даден тадалафил во дози од 25 mg/kg/дневно и повисоки, во период од 6 до 12 месеци (кои резултирале со најмалку 3 пати поголема изложеност (опсег 3,7-18,6) од онаа која е забележана кај луѓе при единечна доза од 20 mg) била забележана регресија на семинозниот тубуларен епител, што резултирало со намалување на сперматогенезата кај некои од кучињата. Видете исто така Дел 5.1.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Лактоза монохидрат

Кроскармелоза натриум

Натриум лаурил сулфат

Хидроксипропилцелулоза



Микрокристална целулоза

Магнезиум стеарат

Прочистена вода

Opadry II Yellow 31K32498 (Лактоза монохидрат, хипромелоза (E464), жолт железно оксид (E172), црн железно оксид (E172), триацетин, титаниум диоксид (E171)).

6.2 Инкопатибилности

Не е апликативно.

6.3 Рок на употреба

60 месеци.

6.4 Начин на чување

Да се чува на собна температура под 25°C, во оригиналното пакување.

Да се чува вон дофат и поглед на деца.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

АРИСТА 20 mg филм-обложените таблети се спакувани во Alu/PVC/PE/PVDC блистер.

Секоја картонска кутија содржи 4 филм-обложени таблети.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените производи и други упатства за ракување

Секој неискористен медицински производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Ворлд Медицине Илач Санаџи Ве Тицарет Аноним Ширкети, Р. Турција – Подружница Скопје

Ул. Црвена Вода бр.7, Скопје, Р. Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

11-6853/1 од 08.07.2021

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ / ПОСЛЕДНА ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ



11-6853/1 од 08.07.2021

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јануари 2023

