

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Kasario[®]/Касарио 10 mg или 20 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета содржи 10 mg или 20 mg тадалафил.

Помошни супстанции со потврдено дејство:

Таблетата од 10 mg содржи: 124,50 mg лактоза монохидрат.

Таблетата од 20 mg содржи: 249 mg лактоза монохидрат.

За целосна листа на помошните супстанции видете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Таблети од 10 mg: Долгнавести, темножолти филм-обложени таблети.

Таблети од 20 mg: Долгнавести, темножолти филм-обложени таблети.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Лекување еректилна дисфункција кај возрасни машки лица.

За делотворност на тадалафилот е потребна сексуална стимулација.

Касарио не е индициран за употреба кај жени.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Возрасни машки лица

Препорачаната доза, обично, е 10 mg пред очекувана сексуална активност, со храна или без храна.

Кај пациенти кај кои не се постигнуваа соодветен ефект со 10 mg тадалафил, може да се проба со доза од 20 mg.

Лекот може да се земе минимум 30 минути пред сексуална активност.

Лекот смее да се дозира максимум еднаш дневно.



Тадалафил во доза од 10 mg и од 20 mg е наменет за употреба пред очекувана сексуална активност и не се препорачува негова континуирана секојдневна употреба.

Кај пациенти што очекуваат честа употреба на Касарио (најмалку двапати неделно), може да биде соодветно земање најниска доза на Касарио еднаш дневно, во зависност од изборот на пациентот и од процената на лекарот.

Кај овие пациенти препорачана доза е 5 mg еднаш дневно, приближно во ист период од денот. Дозата може да се намали на 2,5 mg еднаш дневно врз основа на подносливоста на пациентот.

Потребно е периодично да се врши проценка на соодветноста на континуираната секојдневна употреба.

Посебни популации

Постари мажи

Кај постари пациенти не е потребно приспособување на дозата.

Мажи со бубрежно оштетување

Кај пациенти со лесно до умерено бубрежно оштетување не е потребно приспособување на дозата. Кај пациенти со тешко бубрежно оштетување максималната препорачана доза е 10 mg при земање терапија по потреба. Кај пациенти со тешко бубрежно оштетување не се препорачува дозирање на тадалафил еднаш во денот (видете ги деловите 4.4 и 5.2).

Мажи со хепатално оштетување

Се препорачува употреба на доза Касарио од 10 mg пред очекуваната сексуална активност, со храна или без храна. Клиничките податоци за безбедноста на тадалафил кај пациенти со тешко хепатално оштетување се ограничени (класа С според системот Чајлд-Пју (анг. Child-Pugh)). Лекарот што го препишал лекот Касарио треба да изврши внимателна индивидуална проценка на користа и на ризикот. Нема достапни податоци за употреба на дози повисоки од 10 mg тадалафил кај пациенти со хепатално оштетување. Не е извршена проценка на употребата на тадалафил еднаш во денот кај пациенти со хепатално оштетување. Според тоа, лекарот што го препишал лекот Касарио треба да изврши внимателна индивидуална проценка на користа и на ризикот (видете ги деловите 4.4 и 5.2).

Мажи со дијабетес

Кај пациенти со дијабетес не е потребно приспособување на дозата.

Педијатриска популација

Кај педијатриската популација нема релевантна примена на Касарио поврзана со лекување еректилна дисфункција.

Начин на употреба

Касарио е достапен во форма на филм-обложени таблети од 5, 10 и од 20 mg за перорална употреба.



4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната супстанција или на која било од помошните супстанции наведени во делот 6.1.

Во клинички студии е покажано дека тадалафилот ги засилува хипотензивните дејства на нитратите. Се смета дека тоа се должи на комбинираниот дејства на нитратите и тадалафилот врз сигналната патека азот моноксид/cGMP.

Затоа, кај пациенти што користат каква било форма на органски нитрат, употребата на Касарио е контраиндицирана (видете го делот 4.5).

Касарио не смее да се употребува кај мажи со срцева болест кај кои не се препорачува сексуална активност. Кај пациенти со постојна кардиоваскуларна болест докторите треба да го земат предвид потенцијалниот ризик за срцето при сексуална активност.

Следниве групи пациенти со кардиоваскуларна болест не биле вклучени во клинички студии и затоа употребата на тадалафил кај нив е контраиндицирана:

- пациенти што во претходните 90 дена имале миокарден инфаркт,
- пациенти со нестабилна ангина или со ангина што се јавува при сексуален однос,
- пациенти што во претходните 6 месеци имале срцева слабост од класа 2 или повисок степен на срцева слабост според класификацијата на Њујоршката кардиолошка асоцијација (NYHA - New York Heart Association),
- пациенти со неконтролирани аритмии, хипотензија (< 90/50 mm Hg) или неконтролирана хипертензија,
- пациенти што во претходните 6 месеци имале мозочен удар.

Касарио е контраиндициран кај пациенти што го загубиле видот на едното око поради неартериска anteriorna исхемична оптичка невропатија (NAION), без оглед на тоа дали оваа епизода била поврзана со претходна изложеност на инхибитор на PDE5 или не (видете го делот 4.4).

Истовремената употреба на инхибитори на PDE5, вклучувајќи и тадалафил, со стимулатори на гванилат циклазата, каков што е риоцигват, е контраиндицирана бидејќи може да доведе до симптоматска хипотензија (видете го делот 4.5).

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Пред лекување со Касарио

Пред да се земе предвид фармаколошко лекување, треба да се земе анамнеза и да се изврши физикален преглед за да се дијагностицира ерекtilна дисфункција и за да се утврдат потенцијалните причини за состојбата.

Пред да се почне какво било лекување за ерекtilна дисфункција, докторите треба да го утврдат кардиоваскуларниот статус на пациентот бидејќи сексуалната активност носи одреден степен на ризик за срцето. Тадалафилот има вазодилататорни својства коишто предизвикуваат мало и транзиторно снижување на крвниот притисок (видете го делот 5.1) и на тој начин го засилуваат хипотензивното дејство на нитратите (видете го делот 4.3).

При процената на ерекtilната дисфункција треба да се утврдат можните причини за дисфункцијата и по соодветна медицинска процена да се одреди соодветна терапија. Не

е познато дали тадалафилот е делотворен кај пациенти што имале хируршки зафат во регијата на пелвисот или радикална простатектомија при која не се сочувани нервите.

Кардиоваскуларни настани

Во студии по пуштање на лекот во промет и/или во клинички студии се забележани сериозни кардиоваскуларни настани, влучувајќи миокарден инфаркт, ненадејна срцева смрт, нестабилна ангина пекторис, вентрикуларна аритмија, мозочен удар, транзиторни исхемични атаки, болка во градниот кош, палпитации и тахикардија. Повеќето од пациентите кај кои биле забележани овие настани имале претходни кардиоваскуларни фактори на ризик. Меѓутоа, не може да се утврди со сигурност дали овие настани се директно поврзани со овие фактори на ризик, со тадалафилот, со сексуалната активност, или со комбинација од овие или други фактори.

Кај некои пациенти што земаат алфа₁-блокатори, истовремената употреба на Касарио може да доведе до симптоматска хипертензија (видете го делот 4.5). Не се препорачува истовремена употреба на тадалафил и на доксazosин.

Вид

При употреба на тадалафил и други инхибитори на PDE5 се забележани нарушувања на видот, вклучително и централна серозна хориоретинопатија, како и случаи на неартериска антериорна исхемична оптичка невропатија. Повеќето случаи на централна серозна хориоретинопатија завршиле со спонтално повлекување по прекин на терапијата со тадалафил. Во однос на појавата на неартериска антериорна исхемична оптичка невропатија, анализите на опсервациските податоци укажуваат на зголемен ризик од акутна неартериска антериорна исхемична оптичка невропатија кај мажи со ерекtilна дисфункција по изложеност на тадалафил или на други инхибитори на PDE5. Со оглед на тоа што ова може да биде значајно за сите пациенти што се изложени на тадалафил, на пациентите треба да им се даде совет во случај на ненадејно нарушување на видот, нарушување на видната острина и/или искривување на видот да престанат да го земаат лекот Касарио и веднаш да се посоветуваат со доктор (видете го делот 4.3).

Ослабување на слухот или ненадејно губење на слухот

По употреба на тадалафил се пријавени случаи на ненадејно губење на слухот. Иако кај дел од случаите биле присутни и други фактори на ризик (на пр., возраст, дијабетес, хипертензија и претходна историја за губење на слухот), на пациентите треба да им се даде совет во случај на ненадејно ослабување на слухот или губење на слухот да прекинат да го земаат тадалафил и веднаш да побараат медицинска помош.

Хепатално оштетување

Клиничките податоци за безбедноста на еднократната употреба на тадалафил кај пациенти со тешка хепатална инсуфициенција (класа С според системот Чајлд-Пју) се ограничени. Лекарот што го препишал лекот Касарио треба да изврши внимателна индивидуална проценка на користа и на ризикот.

Пријапизам и анатомска деформација на penisот



Пациенти кај кои ерекцијата трае четири или повеќе часа треба да побараат медицинска помош. Ако пријапизмот не се лекува веднаш, може да дојде до оштетување на ткивото на пенисот и до трајно губење на потентноста.

Касарио треба да се употребува претпазливо кај пациенти со анатомска деформација на пенисот (на пр., ангулација, кавернозна фиброза или Пејронијева болест (анг. Peyronie's disease)) или кај пациенти што имаат состојби што може да бидат предиспозиција за пријапизам (како српеста анемија, мултипен миелом или леукемија).

Употреба со инхибитори на CYP3A4

Потребна е претпазливост кога Касарио им се препишува на пациенти што употребуваат моќни инхибитори на CYP3A4 (ритонавир, саквинавир, кетоконазол, итраконазол и еритромицин) бидејќи при комбинирањето на овие лекови е забележана зголемена изложеност на тадалафил (AUC) (видете го делот 4.5).

Касарио и други лекови за еректилна дисфункција

Не се испитувани безбедноста и ефикасноста на истовремената употреба на тадалафил и на други инхибитори на PDE5 или други лекови за еректилна дисфункција. На пациентите треба да им се даде совет да не земаат Касарио во такви комбинации.

Лактоза

Лекот Касарио содржи лактоза. Пациенти со ретка наследна интолеранција на галактоза, потполн дефицит на лактаза или малапсорпција на гликоза и галактоза не смеат да го земаат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

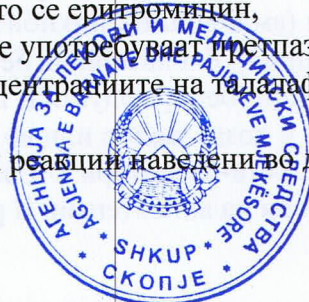
Спроведени се студии за интеракции во кои бил испитуван тадалафил од 10 mg и/или 20 mg, како што е опишано понатаму. Во студиите за интеракциите во кои била употребувана само доза тадалафил од 10 mg не може целосно да се исклучат клинички значајни интеракции при повисоки дози.

Влијанија на други супстанции врз тадалафилот

Инхибитори на цитохром P450

Тадалафилот, главно, се метаболизира со посредство на CYP3A4. Селективен инхибитор на CYP3A4, кетоконазол (200 mg дневно), двократно ја зголемил изложеноста на тадалафил (10 mg) (AUC), а C_{max} го зголемил за 15 % во однос на вредностите на AUC и C_{max} при примена на тадалафил како монотерапија. Кетоконазолот (400 mg дневно) четирикратно ја зголемил изложеноста на тадалафил (20 mg) (AUC), а C_{max} го зголемил за 22 %. Ритонавир, инхибитор на протеазата (200 mg двапати дневно), кој ги инхибира CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6, двократно ја зголемил изложеноста на тадалафил (20 mg) (AUC) без да предизвика промена на C_{max} . Иако специфичните интеракции не се испитувани, други инхибитори на протеазата, како саквинавир, и други инхибитори на CYP3A4, какви што се еритромицин, кларитромицин, итраконазол и сок од грејпфрут, треба да се употребуваат претпазливо заедно со тадалафил бидејќи се очекува да ги зголемат концентрациите на тадалафилот во плазмата (видете го делот 4.4).

Според тоа, може да се зголеми инциденцијата на несакани реакции наведени во делот 4.8.



Транспортери

Улогата на транспортерите (на пр., р-гликопротеин) во диспозицијата на тадалафилот не е позната затоа постои можност за интеракции помеѓу лековите посредувани од инхибицијата на транспортерите.

Индуктори на цитохром P450

Индуктор на CYP3A4, рифампицин, ја намалил вредноста AUC на тадалафилот за 88 % во однос на вредностите на AUC при примена на тадалафил како монотерапија (10 mg). Може да се очекува оваа намалена изложеност да ја намали делотворноста на тадалафилот; степенот на намалување на делотворноста не е познат. И други индуктори на CYP3A4, како фенобарбитал, фенитоин и карбамазепин, може да ги намалат плазматските концентрации на тадалафил.

Влијанија на тадалафилот врз други лекови

Нитрати

Во клинички студии било покажано дека тадалафил (5, 10 и 20 mg) ги засилува хипотензивните дејства на нитратите. Затоа, употребата на Касарио кај пациенти што користат каква било форма на органски нитрат е контраиндицирана (видете го делот 4.3). Врз основа на резултатите од клиничка студија во која 150 испитаници примале дневни дози од 20 mg тадалафил во времетраење од 7 дена и 0,4 mg сублингвален нитроглицерин во различни периоди, оваа интеракција траела повеќе од 24 часа и не била мерлива по 48 часа од последната примена на тадалафил. Така, кај пациент на кој му е препишана која било доза на Касарио (2,5 mg - 20 mg), а кај кој медицински е неопходно да се даде нитрат во животозагрозувачка ситуација, пред да се земе предвид давањето нитрат, треба да поминат минимум 48 часа од последната доза Касарио. Во такви околности, нитрати треба да се употребат само под строг лекарски надзор со соодветно следење на хемодинамичката состојба.

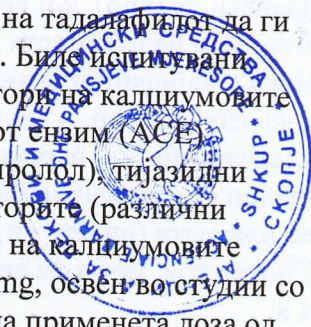
Антихипертензивни лекови (вклучувајќи и блокатори на калциумовите канали)

При истовремена употреба на доксасосин (4 и 8 mg дневно) и на тадалафил (дневна доза од 5 mg и 20 mg како единечна доза) значително се зголемува дејството на намалување на крвниот притисок што го има овој алфа-блокатор. Ова дејство трае најмалку 12 часа и може да предизвика одредени симптоми, вклучувајќи и синкопа. Затоа, оваа комбинација не се препорачува (видете го делот 4.4).

Во студии на интеракциите извршени кај мал број здрави доброволци, овие дејства не биле забележани при употреба на тадалафилот со алфузосин или со тамсулосин.

Меѓутоа, потребна е претпазливост кога тадалафилот се употребува кај пациенти што се лекуваат со кој било алфа-блокатор, а особено кај постари мажи. Лекувањето треба да се почне со минимална доза и постепено да се зголемува.

Во клинички фармаколошки студии бил испитуван потенцијалот на тадалафилот да ги засилува хипотензивните дејства на антихипертензивните лекови. Биле испитувани главни класи на антихипертензивни лекови, вклучувајќи и блокатори на калциумовите канали (амлодипин), инхибитори на ангиотензин-конвертирачкиот ензим (АСЕ) (еналаприл), блокатори на бета-адренергичните рецептори (метопролол), тиазидни диуретици (бендрофлуазид) и блокатори на ангиотензин II рецепторите (различни типови и дози, заедно или во комбинација со тиазиди, блокатори на калциумовите канали, бета-блокатори и/или алфа-блокатори). Тадалафилот (10 mg, освен во студии со блокатори на ангиотензин II рецепторите и амлодипин во кои била применета доза од



20 mg) немал клинички значајна интеракција со ниту една од овие класи. Во друга клиничка фармаколошка студија, тадалафил (20 mg) бил испитуван во комбинација со најмногу 4 класи на антихипертензивни лекови. Кај испитаници што земале неколку антихипертензивни се чинело дека измерените промени во крвниот притисок биле поврзани со степенот на контрола на крвниот притисок. Во таа смисла, кај пациентите кај кои крвниот притисок бил добро контролиран, намалувањето било минимално и слично со намалувањето кај здравите испитаници. Кај пациентите кај кои крвниот притисок не бил контролиран, намалувањето било поголемо, иако ова намалување не било поврзано со хипотензивните симптоми кај мнозинството испитаници. Кај пациенти што истовремено употребуваат антихипертензивни лекови, тадалафил во доза од 20 mg може да предизвика намалување на крвниот притисок, кое (со исклучок на бета-блокаторите; видете претходно), главно, е незначително и нема веројатност да биде клинички значајно. Во анализа на податоци од 3 клинички испитувања од фаза 3 не била покажана разлика во несаканите реакции кај пациенти што земале тадалафил со или без антихипертензивни лекови. Сепак, на пациентите треба да им се даде соодветен клинички совет за можно намалување на крвниот притисок кога примаат терапија со антихипертензивни лекови.

Риоцигват

Во претклинички студии е покажано адитивно дејство на снижување на системскиот крвен притисок кога инхибитори на PDE5 биле употребени заедно со риоцигват. Во клинички студии е покажано дека риоцигватот ги засилува антихипертензивните дејства на инхибиторите на PDE5. Нема докази за поволно клиничко дејство на оваа комбинација кај испитуваната популација. Истовремената употреба на риоцигват со инхибитори на PDE5, вклучувајќи го и тадалафил, е контраиндицирана (видете го делот 4.3).

Инхибитори на 5-алфа редуктазата

Во клиничко испитување во кое била споредувана истовремена терапија со тадалафил 5 mg и финастерид 5 mg со плацебо плус финастерид 5 mg за ублажување симптоми на бенигна хиперплазија на простатата не се утврдени нови несакани реакции. Меѓутоа, со оглед на тоа што не е извршена формална студија за интеракциите помеѓу лековите во која се испитувани дејствата на тадалафилот и инхибиторите на 5-алфа редуктазата, потребна е претпазливост при употреба на тадалафил и инхибиторите на 5-алфа редуктазата.

Супстрати на CYP1A2 (на пр., теофилин)

Не е забележана фармакокинетичка интеракција кога тадалафил 10 mg бил употребен заедно со теофилин (неселективен инхибитор на фосфодиестеразата) во клиничка фармаколошка студија. Единствено фармакодинамичко дејство било мало (3,5 bpm) зголемување на срцевата фреквенција. Иако ова дејство е незначително и немало клиничка значајност во оваа студија, треба да се земе предвид при истовремена употреба со овие лекови.

Етинилестрадиол и тербуталин

Покажано е дека тадалафилот предизвикува зголемување на биорасположливоста на етинилестрадиолот по перорална примена; слично зголемување може да се очекува и при перорална употреба на тербуталин, иако не се познати клиничките последици во ваков случај.

Алкохол



При истовремена употреба на тадалафил (10 mg или 20 mg) и на алкохол немало влијание врз концентрациите на алкохолот (средна максимална концентрација во крвта 0,08 %). Покрај тоа, не се забележани промени во концентрациите на тадалафил по 3 часа од истовремената употреба со алкохол. Алкохолот бил применет на начин на кој се максимизира брзината на апсорпција на алкохолот (гладување во текот на ноќта без внесување храна 2 часа по пиењето алкохол).

Тадалафилот (20 mg) не го засилил намалувањето на средниот крвен притисок предизвикано од алкохолот (0,7 g/kg или приближно 180 ml 40 % алкохол [вотка] кај машко лице со тежина од 80 kg), но кај некои испитаници биле забележани постурална вртоглавица и ортостатска хипотензија. Кога тадалафил бил употребен со пониски дози алкохол (0,6 g/kg), не била забележана хипотензија, а вртоглавица се јавувала со слична зачестеност како и при употреба само на алкохол. Дејството на алкохолот врз когнитивната функција не било засилено со тадалафилот (10 mg).

Лекови метаболизирани од цитохром P450

Не се очекува тадалафил да предизвика клинички значајна инхибиција или индукција на клиренсот на лековите метаболизирани од изоформи на CYP450. Со студии е потврдено дека тадалафилот не е инхибитор или индуктор на изоформите на CYP450, вклучувајќи ги CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 и CYP2C19.

Супстрати на CYP2C9 (на пр., R-варфарин)

Тадалафил (10 mg и 20 mg) немал клинички значајно влијание врз изложеноста (AUC) на S-варфарин или R-варфарин (CYP2C9 супстрат), ниту, пак, влијаел врз промените во протромбинското време предизвикани од варфаринот.

Аспирин

Тадалафилот (10 mg и 20 mg) не го засилил продолжувањето на времето на крвање предизвикано од ацетилсалицилната киселина.

Антидијабетици

Не се извршени специфични студии за интеракцијата со антидијабетици.

4.6 Плодност, бременост и доење

Касарио не е индициран за употреба кај жени.

Бременост

Податоците за употреба на тадалафил кај бремени жени се ограничени. Со студии кај животни не се покажани директни или индиректни штетни дејства врз бременоста, ембрионалниот/феталниот развој, окотувањето или постнаталниот развој (видете го делот 5.3). Како мерка на претпазливост, препорачливо е да се избегнува употреба на Касарио во бременост.

Доење

Достапните фармакодинамички/токсиколошки податоци кај животни покажуваат екскреција на тадалафилот во млекото.

Не може да се исклучи ризик за доенчето. Касарио не треба да се употребува за време на доење.

Плодност

Кај кучиња се забележани дејства што може да упатат на нарушување на плодноста. Две последователни клинички студии упатуваат на тоа дека ова дејство не е веројатно кај



луѓе, иако кај некои мажи е забележано намалување на концентрацијата на спермата (видете ги деловите 5.1 и 5.3).

4.7 Влијание врз способноста за возење и за ракување со машини

Лекот Касарио има занемарливо влијание врз способноста за возење или за ракување со машини. Иако во клинички испитувања зачестеноста на пријавување вртоглавица во групата што употребувала плацебо и во групата што употребувала тадалафил била слична, пациентите треба да бидат свесни како реагираат на лекот Касарио пред да возат или да ракуваат со машини.

4.8 Несакани дејства

Преглед на безбедносниот профил

Најчесто забележани несакани реакции кај пациенти што употребуваат тадалафил за лекување еректилна дисфункција или бенигна хиперплазија на простатата се главоболка, диспепсија, болка во грбот и мијалгија, а нивната инциденција се зголемувала со зголемување на дозата тадалафил. Пријавените несакани реакции биле транзиторни и, главно, лесни или умерени. Најголем дел од главоболките пријавени при употреба на тадалафил еднаш дневно се јавиле во првите 10 до 30 дена по почнувањето на терапијата.

Табеларен приказ на несакани дејства

Во табелата подолу се наведени несаканите реакции забележани во спонтани пријави и во плацебо-контролирани клинички испитувања (во кои учествувале вкупно 8022 пациенти што употребувале тадалафил и 4422 пациенти што употребувале плацебо) при терапија за еректилна дисфункција по потреба и еднаш дневно и терапија за бенигна хиперплазија на простатата еднаш дневно.

Фреквенцијата се дефинира на следниов начин: многу често ($\geq 1/10$); често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); помалку често ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); ретко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); многу ретко ($< 1/10\ 000$); непознато (честотата на појавување не може да се процени од достапните податоци).

Многу често	Често	Помалку често	Ретко	Непознато
<i>Нарушувања на имунолошкиот систем</i>				
		Реакции на хиперсензитивност	Ангиосдем	
<i>Нарушувања на нервниот систем</i>				

		Исип	Уртикарија, Стивенс- Донсонов синдром ² , ексфолијативе н дерматитис ² , хиперхидроза (потење)			
<i>Мускулно-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво</i>						
	Болка во грбот, мијалгија, болка во екстремитетите					
<i>Бубрежни и уринарни нарушувања</i>						
		Хематурија				
<i>Нарушувања на репродуктивниот систем и на дојките</i>						
		Продолжени ерекции	Пријапизам, хеморагија на пенисот, хематоспермија			
<i>Опти нарушувања и состојби на местото на примена</i>						
		Болка во градниот кош ¹ , периферен едем, замор	Фаџијален едем ² , ненадејна срцева смрт ^{1, 2}			

(1) Повеќето пациенти веќе имале кардиоваскуларни фактори на ризик (видете го делот 4.4)

(2) Несакани реакции пријавени во текот на следењето на лекот по неговото пуштање во промет, а кои не се забележани во плацебо-контролирани клинички испитувања

(3) Почесто е забележана кога тадалафилот бил даван кај пациенти што веќе употребувале антихипертензивни лекови

Опис на избрани несакани реакции

Кај пациенти лекувани со тадалафил еднаш во денот е забележана малку повисока инциденција на абнормалности на ЕКГ, главно синусна брадикардија, во споредба со пациенти што примале плацебо. Повеќето од овие абнормалности на ЕКГ не биле поврзани со несакани реакции.

Други посебни популации

Податоците кај пациенти на возраст над 65 години што примале тадалафил во клинички испитувања, или за лекување еректилна функција или за лекување бенигна хиперплазија на простатата, се ограничени. Во клинички испитувања во кои тадалафил бил употребуван по потреба за лекување еректилна дисфункција кај пациенти на возраст над 65 години почесто била забележана дијареја. Во клинички испитувања во

кои била употребувана доза тадалафил од 5 mg еднаш на ден за лекување бенигна хиперплазија на простатата кај пациенти на возраст над 75 години, почесто биле забележани вртоглавица и дијареја.

Пријавување несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по добивање на одобреното за ставање на лекот во прмет е од голема важност. На тој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. „Св. Кирил и Методиј,, бр. 54, кат 1) или по електронски пат преку веб-страницата на Агенцијата - <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

На здрави испитаници им се давани дози до 500 mg, а на пациенти повеќедневни дози до 100 mg. Несаканите реакции биле слични како реакциите што биле забележани при пониски дози. Во случаи на предозирање, по потреба треба да се применат стандардни супортивни мерки. Хемодијализата занемарливо придонесува за елиминација на тадалафилот.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамички својства

Фармакотерапевтска група: препарати што дејствуваат на уринарниот систем, лекови што се употребуваат за ерекtilна дисфункција.

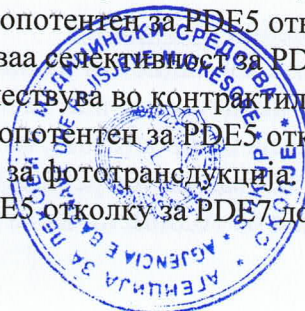
АТС код: G04BE08.

Механизам на дејство

Тадалафил е селективен, реверзибилен инхибитор на фосфодиестеразата од тип 5 (PDE5) специфична за цикличниот гванозин монофосфат (cGMP). Кога сексуалната стимулација предизвикува локално ослободување на азот моноксид, инхибицијата на PDE5 предизвикана од тадалафилот доведува до зголемување на нивоата на cGMP во кавернозното тело. Тоа резултира со отпуштање на мазните мускули и доток на крв во ткивата на пенисот, со што доаѓа до ерекција. Тадалафилот не дејствува ако нема сексуална стимулација.

Фармакодинамички дејства

Со *in vitro* студии е покажано дека тадалафил е селективен инхибитор на PDE5. PDE5 е ензим во мазниот мускул на кавернозното тело, во васкуларниот и висцералниот мазен мускул, во скелетните мускули, тромбоцитите, бубрезите, белите дробови и во церебелумот. Тадалафилот има поголема потентност врз PDE5 отколку врз други фосфодиестерази. Тадалафилот е за > 10 000 пати попотентен за PDE5 отколку за PDE1, PDE2 и за PDE4, ензими што ги има во срцето, мозокот, крвните садови, црниот дроб и во други органи. Тадалафилот е за > 10 000 пати попотентен за PDE5 отколку за PDE3, ензим кој го има во срцето и во крвните садови. Оваа селективност за PDE5 во однос на PDE3 е значајна затоа што PDE3 е ензим што учествува во контрактилноста на срцето. Покрај тоа, тадалафил е за приближно 700 пати попотентен за PDE5 отколку за PDE6, ензим којшто го има во ретината и кој е одговорен за фототрансдукција. Тадалафил е и за повеќе од 10 000 пати попотентен за PDE5 отколку за PDE7 до PDE10.



Клиничка ефикасност и безбедност

Спроведени се три клинички студии кај 1054 пациенти во домашна средина за употреба на тадалафил по потреба со цел да се утврди периодот на реагирање на лекот. Било покажано дека тадалафилот, во споредба со плацебо, предизвикува значително подобрување на еректилната функција и на способноста за успешен сексуален однос до 36 часа по употребата, како и на способноста на пациентите да постигнат ерекција и да одржат ерекција за успешен сексуален однос и по само 16 минути од употребата.

Кај здрави испитаници, во споредба со плацебо, со примена на тадалафил не била предизвикана значителна разлика во вредностите на систолниот и на дијастолниот крвен притисок во лежечка положба на грб (средно максимално намалување од 1,6/0,8 mm Hg), вредностите на систолниот и на дијастолниот крвен притисок во стоечка положба (средно максимално намалување од 0,2/4,6 mm Hg), а немало ниту значителна промена во срцевата фреквенција.

Во студија во која биле испитувани влијанијата на тадалафилот врз видот со Фарнсворт-Манселовиот тест за 100 нијанси (анг. Farnsworth-Munsell 100-hue test) не било откриено нарушување на распознавањето бои (сина/зелена). Овој наод е во согласност со нискиот афинитет на тадалафилот за PDE6 во споредба со PDE5. Во сите клинички студии ретко имало пријави за промени во распознавањето бои (< 0,1 %).

Кај мажи биле спроведени три студии за да се процени потенцијалното влијание на секојдневна употреба на тадалафил, 10 mg (една 6-месечна студија) и 20 mg (една 6-месечна и една 9-месечна студија), врз спермогенезата. Во две од овие студии било забележано намалување на бројот и на концентрацијата на сперматозоиди кое било поврзано со лекувањето со тадалафил, но не е веројатно дека тоа намалување е клинички значајно. Овие влијанија не биле поврзани со промени во други параметри, како што се мотилноста, морфологијата и FSH.

Во 16 клинички студии во кои учествувале 3250 пациенти, вклучувајќи пациенти со еректилна дисфункција со различна тежина (лесна, умерена, тешка), различна етиологија, возраст (од 21-86 години) и етничко потекло, е вршена процена на примената на тадалафил во дози од 2 до 100 mg. Повеќето пациенти пријавиле дека имаат еректилна дисфункција најмалку една година. Во студиите за примарната ефикасност кај општите популации, 81 % од пациентите пријавиле дека нивните ерекции биле подобри со тадалафил во споредба со 35 % кај групата што примала плацебо. Покрај тоа, пациентите со еректилна дисфункција од сите категории на тежина пријавиле подобри ерекции во текот на примената на тадалафил (86 % кај пациентите со лесна еректилна дисфункција, 83 % кај пациентите со умерена еректилна дисфункција и 72 % кај пациентите со тешка еректилна дисфункција во споредба со 45 %, 42 % и 19 % кај пациентите што примале плацебо). Во студиите за примарната ефикасност, 75 % од обидите за сексуален однос кај пациентите лекувани со тадалафил биле успешни во споредба со 32 % кај пациентите лекувани со плацебо.

Во 12-неделна студија која била спроведена кај 186 пациенти (142 примале тадалафил и 44 плацебо) со еректилна дисфункција како резултат на повреда на рбетниот мозок тадалафилот значително ја подобрил еректилната функција што резултирало со тоа просечниот процент на успешни обиди за сексуален однос по испитаник кај пациентите лекувани со 10 mg или 20 mg тадалафил (флексибилна доза, по потреба) да изнесува 48 % во споредба со процентот кај испитаниците лекувани со плацебо, кој изнесувал 17 %.

Педијатриска популација

Спроведена е студија кај педијатриски пациенти со Душенова мускулна дистрофија (DMD) во која не се забележани докази за ефикасноста. Рандомизираната, двојно слепа, плацебо-контролирана студија со 3 паралелни групи била спроведена кај 331 момче со Душенова мускулна дистрофија на возраст од 7 до 14 години, истовремено лекувани со кортикостероиди. Студијата опфаќала 48-неделен двојно слеп период во кој пациентите биле рандомизирани секојдневно да примаат тадалафил во доза од 0,3 mg/kg, тадалафил во доза од 0,6 mg/kg или плацебо. Не била покажана ефикасност на тадалафилот во забавувањето на намалувањето на подвижноста, кое се мерело според примарниот краен исход – поминато растојание за 6 минути (анг. 6 minute walk distance, 6MWD): средната промена на 6MWD по 48 недели според методот на најмали квадрати (LS) изнесувала -51,0 метри (m) кај групата што примала плацебо, во споредба со -64,7 m кај групата што примала тадалафил во доза од 0,3 mg/kg ($p = 0,307$) и -59,1 m кај групата што примала тадалафил во доза од 0,6 mg/kg ($p = 0,538$). Покрај тоа, не е докажана ефикасност со ни една од секундарните анализи извршени во оваа студија. Целокупните резултати за безбедноста од оваа студија, главно, биле во согласност со познатиот безбедносен профил на тадалафилот и со очекуваните несакани реакции кај педијатриските пациенти со Душенова мускулна дистрофија што примаат кортикостероиди.

Европската агенција за лекови не се обврзува да ги достави резултатите од студиите кај сите подгрупи од педијатриската популација за лекување еректилна дисфункција. За информации во врска со употребата кај педијатриската популација видете го делот 4.2.

5.2 Фармакокинетички својства

Апсорпција

Лекот Тадалафил лесно се апсорбира по перорална употреба и средна максимална забележана концентрација во плазмата (C_{max}) се постигнува по средно време од 2 часа од дозирањето. Апсолутната биорасположливост на тадалафилот по перорална употреба не е утврдена.

Храната не влијае врз брзината и врз опсегот на апсорпција на тадалафилот, што значи дека тадалафил може да се зема со храна и без храна. Времето на употреба (наутро наспроти навечер) немало клинички значајно влијание врз брзината и врз опсегот на апсорпција.

Дистрибуција

Средниот волумен на дистрибуција изнесува приближно 63 l, што укажува на тоа дека тадалафил се дистрибуира во ткивата. При терапевтски концентрации, 94,7% од тадалафилот во плазмата се врзува за протеините. Нарушена бубрежна функција не влијае врз врзувањето за протеините.

Во спермата на здрави испитаници е пронајдено помалку од 0,0005% од применетата доза.

Биотрансформација

Тадалафил, главно, се метаболизира со посредство на изоензимот 3A4 (CYP) на цитохром P450. Главен метаболит во циркулацијата е метилкатехол глукуронид. Овој

метаболит е за најмалку 13 000 пати помалку потентен од тадалафил за PDE5. Според тоа, не се очекува да биде клинички активен при забележаните концентрации.

Елиминација

Кај здрави испитаници средниот клиренс на тадалафилот по перорална употреба изнесува 2,5 l/h, а средниот полуживот 17,5 часа. Тадалафил претежно се излачува во форма на неактивни метаболити, главно во фецесот (приближно 61 % од дозата), а во помал степен во урината (приближно 36 % од дозата).

Линеарност/нелинеарност

Фармакокинетиката на тадалафилот кај здрави субјекти е линеарна во однос на времето и на дозата. Во опсегот на дози од 2,5 до 20 mg, изложеноста (AUC) се зголемува пропорционално со дозата. Концентрации во плазмата во состојба на динамичка рамнотежа се постигнуваат во рок од 5 дена од употребата на лекот еднаш на ден.

Фармакокинетиката утврдена со популациски пристап кај пациенти со еректилна дисфункција е слична со фармакокинетиката кај испитаници без еректилна дисфункција.

Посебни популации

Повозрасни пациенти

Здрави повозрасни пациенти (на возраст од 65 години или постари) имале понизок клиренс на тадалафилот по перорална употреба, што резултирало со 25 % повисока изложеност (AUC) во споредба со изложеноста кај здрави испитаници на возраст од 19 до 45 години. Овој ефект на возраста не е клинички значаен и не е потребно приспособување на дозите.

Бубрежна инсуфициенција

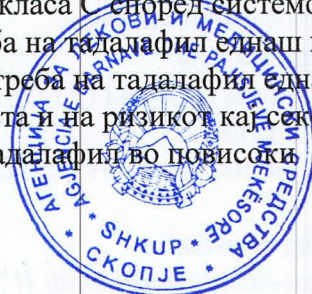
Во клинички фармаколошки студии во кои била применета една доза тадалафил (од 5 до 20 mg), изложеноста на тадалафил (AUC) приближно била удвоена кај испитаници со лесно (клиренс на креатининот од 51 до 80 ml/min) или умерено (клиренс на креатининот од 31 до 50 ml/min) бубрежно оштетување и кај испитаници на дијализа со бубрежна болест во терминален стадиум. Кај пациенти на хемодијализа, C_{max} бил за 41 % повисок отколку кај здрави испитаници.

Хемодијализата занемарливо придонесува за елиминацијата на тадалафилот.

Хепатална инсуфициенција

Изложеноста на тадалафил (AUC) кај испитаници со лесно до умерено хепатално оштетување (класа А и В според системот Чајлд-Пју) е слична со изложеноста кај здрави испитаници кога се зема доза од 10 mg. Клиничките податоци за безбедноста на тадалафил кај пациенти со тешка хепатална инсуфициенција (класа С според системот Чајлд-Пју) се ограничени. Нема достапни податоци за употреба на тадалафил еднаш на ден кај пациенти со хепатално оштетување. Ако препише употреба на тадалафил еднаш на ден, лекарот треба да изврши внимателна процена на користа и на ризикот кај секој пациент одделно. Нема достапни податоци за употребата на тадалафил во повисоки дози од 10 mg кај пациенти со хепатално оштетување.

Пациенти со дијабетес



Изложеноста на тадалафил (AUC) кај пациенти со дијабетес била приближно за 19 % пониска во споредба со вредноста AUC кај здрави испитаници. Оваа разлика во изложеноста не бара приспособување на дозите.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Неклиничките податоци не покажуваат посебна опасност за луѓето врз основа на конвенционалните студии за безбедносната фармакологија, токсичноста при повторливо дозирање, генотоксичноста, карциногениот потенцијал и репродуктивната токсичност.

Нема докази за тератогеност, ембриотоксичност или фетотоксичност кај стаорци или глувци што примиле до 1 000 mg/kg/ден тадалафил. Во една студија на пренаталниот и постанаталниот развој кај стаорци, дозата при која не се забележани ефекти изнесувала 30 mg/kg/ден. Кај гравидни женки стаорци вредноста AUC за пресметаниот слободен лек при оваа доза била за приближно 18 пати повисока отколку вредноста AUC кај луѓе при доза од 20 mg.

Немало намалување на плодноста кај женките и мажјаците стаорци. Кај кучиња на кои секојдневно им бил даван тадалафил во времетраење од 6 до 12 месеци, во дози од 25 mg/kg/ден (што резултирало со повисока изложеност за минимум 3 пати [во опсег од 3,7 до 18,6] отколку изложеноста забележана кај луѓе што примиле една доза од 20 mg) и поголеми дози, забележана е регресија на епителот на семените каналчиња што кај некои кучиња резултирала со намалување на сперматогенезата. Видете го и делот 5.1.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на помошни супстанции

Таблетно јадро

Лактоза монохидрат

Пченкарен скроб

Прежелатинизиран пченкарен скроб

Кросповидон

Натриум лаурилсулфат

Магнезиум стеарат

10 mg таблети

Филм-обвивка (опадрај II 32K32328 жолт)

Лактоза монохидрат

Хипромелоза

Титаниум диоксид (E171)

Триацетин

Железо оксид, жолт (E172)

20 mg таблети

Филм-обвивка (опадрај II 32K12884 жолт):

Лактоза монохидрат

Хипромелоза

Титаниум диоксид (E171)



Железо оксид, жолт (E172)

Триацетин

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

3 години.

6.4 Начин на чување

Лекот треба да се чува надвор од дофат на деца!

Лекот не бара посебни услови за чување.

6.5 Опис и содржина на пакувањето

Касарио 10 mg таблети

Таблетите се спакувани во блистер (PVC/PCTFE/PVC/Al). Блистерот содржи 2 или 4 таблети.

Кутијата содржи 2 таблети (1 блистер) или 4 таблети (1 блистер) и упатство за корисникот.

Касарио 20 mg таблети

Таблетите се спакувани во PVC/PCTFE/PVC/Al блистер. Блистерот содржи 2 или 4 таблети.

Кутијата содржи 2 таблети (1 блистер), 4 таблети (1 блистер) или 8 таблети (2 блистера) и упатство за корисникот.

6.6 Посебни мерки за претпазливост при отстранување на отпадните материјали

Секој неискористен лек или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните прописи.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

АЛКАЛОИД АД Скопје

бул. Александар Македонски бр. 12

1 000 Скопје, Република Северна Македонија

тел.: +389 2 31 04 000

факс: +389 2 31 04 021

www.alkaloid.com.mk

8. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈАТА

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Февруари 2024 г.



1. Назначение (цели)

2. Описание проекта

3. Участники

4. Этапы реализации

5. Ресурсы

6. Оценка рисков

7. Заключение

8. Приложение

9. Контактная информация

10. Дополнительные сведения

11. Дата составления

12. Подпись ответственного лица

13. Место составления

14. Версия документа

15. История изменений

16. Примечания

17. Ссылки на документы

18. Контактные данные

19. Дата утверждения

20. Подпись утверждающего



21. Дата вступления в силу

22. Место хранения документа

23. Ответственный за хранение

24. Дата окончания срока действия