

# ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

## 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Tadalafil Pliva/Тадалафил Плива 5 mg филм-обложени таблети

## 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета содржи 5 mg тадалафил.

Ексципиенси со познато дејство:

Една 5 mg филм-обложена таблета содржи приближно 88 mg лактоза (во облик на хидрат).

За комплетна листа на ексципиенси видете дел 6.1.

## 3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Филм-обложенатаблета

Окер до жолта, овална, филм-обложена таблета. На едната страна се наоѓа втисната ознака "5", а на другата страна таблетата е без ознака. Должина: 8,1 mm, ширина: 4,1 mm.

## 4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

### 4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Лекување на еректилна дисфункција кај возрасни мажи.

За ефикасност на тадалафил потребна е сексуална стимулација.

Третман на знаци и симптоми на бенигна хиперплазија на простата кај возрасни мажи.

Тадалафил Плива не е индициран за примена кај жени.

### 4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Дозирање

*Употреба кај возрасни мажи:*

Генерално се препорачува доза од 10 mg земена со или без храна, пред очекуваната сексуална активност.



Кај пациенти кај кои тадалафил во доза од 10 mg не предизвикува соодветен ефект, може да се проба со доза од 20 mg. Лекот може да се земе најмалку 30 минути пред сексуалната активност.

Највисоката фреквенција на дозирање треба да биде еднаш дневно.

Тадалафил 10 mg и 20 mg се наменети за употреба пред очекуваната сексуална активност и не се препорачуваат за секојдневна примена.

Кај пациенти кои очекуваат честа употреба на Тадалафил Плива (т.е. најмалку двапати неделно) може да биде соодветна примена на најмалата доза на Тадалафил Плива еднаш дневно, во зависност од желбите и проценката на пациентот.

Кај овие пациенти, се препорачува да се користи доза од 5 mg еднаш дневно во приближно исто време од денот. Зависи од подносливост на лекот кај поединечен пациент, дозата може да се намали на 2,5 mg еднаш на ден.

Соодветноста на континуираната дневна употреба на лекот треба периодично да се реevalуира.

Бенигна хиперплазија на простата кај возрасни мажи

Препорачаната доза е 5 mg и се зема приближно во исто време секој ден, со или без храна.

За возрасни мажи кои имаат и бенигна хиперплазија на простатата и еректилна дисфункција, препорачаната доза е исто така 5 mg и се зема приближно во исто време секој ден. Пациенти кои не можат да толерираат тадалафил 5 mg за третман на бенигна хиперплазија на простата треба да размисли за друга терапија бидејќи ефективноста на тадалафил 2,5 mg во третманот на бенигна хиперплазија на простатата не е докажано.

#### Посебна популација на пациенти

*Употреба кај постари мажи:*

Кај постарите лица не е потребно прилагодување на дозата.

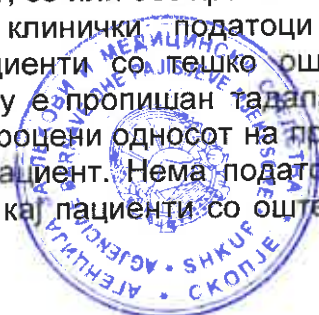
*Употреба кај пациенти со нарушена бубрежна функција:*

Кај пациенти со благо до умерено оштетување на бубрежната функција, не е потребно прилагодување на дозата. За пациенти со тешко оштетување на бубрежната функција, максималната препорачана доза е 10 mg. Употреба на тадалафил еднаш дневно не се препорачува кај пациенти со тешко нарушена бубрежна функција (видете дел 4.4 и 5.2).

*Мажи со нарушена функција на црниот дроб*

Препорачаната доза на тадалафил е 10 mg, земена пред очекуваната сексуална активност, со или без храна.

Има малку клинички податоци за безбедноста на употребата на тадалафил кај пациенти со тешко оштетување на црниот дроб (Child-Pugh стадиум Ц). Доколку е пропишан тадалафил, лекарот што го пропишува мора внимателно да го процени односот на придобивките и ризиците од третманот за секој поединечен пациент. Нема податоци за употреба на тадалафил во дози поголеми од 10 mg кај пациенти со оштетување на црниот дроб. Употребата на



лекот еднаш дневно не е евалуирана кај пациенти со нарушена функција на црниот дроб. Затоа, доколку е пропишан тадалафил, лекарот што го пропишувал мора внимателно да го процени односот корист-ризик од третманот за секој поединечен пациент (видете делови 4.4 и 5.2).

#### *Мажи со дијабетес*

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со дијабетес.

#### *Педијатриска популација*

Кај педијатриската популација, не постои релевантна употреба на тадалафил поврзана со третман на еректилна дисфункција.

#### Начин на примена

Тадалафил Плива е достапен како филм-обложени таблети од 10 mg за перорална употреба.

### **4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ**

Преосетливост на тадалафил или на било која помошна компонента наведена во дел 6.1.

Во клиничките испитувања, се покажало дека тадалафил ги подобрува хипотензивните ефекти на нитратите. Се смета дека тоа е последица на комбинираниот дејство на нитрати и тадалафил на сигналниот пат на азотен оксид/cGMP.

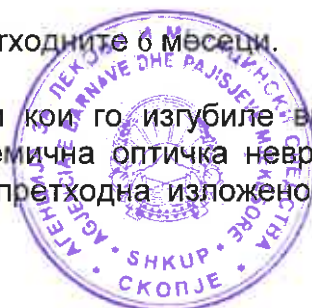
Затоа, употребата на тадалафил е контраиндицирана кај пациенти кои земаат каква било форма на органски нитрати (видете дел 4.5).

Тадалафил не треба да се користи кај мажи со срцеви заболувања за кои не се препорачува сексуална активност. Лекарите мора да го земат предвид потенцијалниот ризик за срцето при сексуална активност кај пациенти со постоечки кардиоваскуларни болести.

Следниве групи на пациенти со кардиоваскуларни болести не беа вклучени во клиничките испитувања, па употребата на тадалафил во овие групи е контраиндицирана:

- пациенти кои претрпеле миокарден инфаркт во претходните 90 дена,
- пациенти со нестабилна ангина или ангина која се јавува при сексуален однос,
- пациенти кај кои се појавила срцева слабост од класа 2 или повисок степен во последните 6 месеци според класификација на NYHA (Њујоршката асоцијација за срце),
- пациенти со неконтролирани аритмии, хипотензија (< 90/50 mmHg) или неконтролирана хипертензија,
- пациенти кои претрпеле мозочен удар во претходните 6 месеци.

Тадалафил е контраиндициран кај пациенти кои го изгубиле видот на едното око поради неартериска предна исхемична оптичка невропатија, без разлика дали епизодата е поврзана со претходна изложеност PDE5 инхибитори или не (видете дел 4.4).



Истовремената употреба на PDE5 инхибитори, вклучително и тадалафил, со стимуланти на гванилат циклаза како што е риоцигуат е контраиндицирана, бидејќи може да доведе до симптоматска хипотензија (видете дел 4.5).

#### 4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКОТ

##### Пред лекување со Тадалафил Плива

Пред воведување на фармаколошкиот третман треба да се земат анамнестички податоци и да се направи физикален преглед за да се постави дијагноза на еректилна дисфункција и да се определат можните основни причини за болеста.

Пред да се започне каков било третман за еректилна дисфункција, лекарите треба да го утврдат кардиоваскуларниот статус на нивните пациенти бидејќи одреден степен на срцев ризик е поврзан со сексуалната активност. Тадалафил има вазодилататорни својства што доведуваат до благо и минливо намалување на крвниот притисок (видете дел 5.1) и на тој начин го подобрува хипотензивниот ефект на нитратите (видете дел 4.3). Евалуацијата на еректилната дисфункција треба да вклучува идентификација на потенцијалните основни причини и определување соодветна терапија по соодветна медицинска проценка. Не е познато дали тадалафилот е ефикасен кај пациенти кои биле подложени на операција на карлицата или радикална простатектомија во која не биле зачувани нерви.

##### Кардиоваскуларни настани

Сериозни кардиоваскуларни настани, вклучувајќи миокарден инфаркт, ненадејна срцева смрт, нестабилна ангина пекторис, вентрикуларна аритмија, мозочен удар, транзиторен исхемичен напад, болка во градите, палпитации и тахикардија, биле пријавени или постмаркетиншки и/или во клинички испитувања. Кај повеќето пациенти кај кои се пријавени споменатите настани веќе имале кардиоваскуларни ризик фактори. Сепак, не е можно со сигурност да се утврди дали овие настани се директно поврзани со наведените фактори на ризик, тадалафил, сексуална активност или комбинација од овие или други фактори.

Кај пациенти кои земаат блокатори на алфа1 рецептори, истовремената употреба на тадалафил кај некои пациенти може да доведува до симптоматска хипотензија (видете дел 4.5). Не се препорачува истовремена употреба на тадалафил и доксазосин.

##### Вид

При употреба тадалафил и други инхибитори на PDE5, забележани се визуелни нарушувања и случаи на неартериска предна исхемична оптичка невропатија. Податоците од набљудувачките анализи укажуваат на зголемен ризик од акутна неартериска предна исхемична оптичка невропатија кај мажи со еректилна дисфункција по изложеност на тадалафил или други инхибитори на PDE5. Бидејќи тоа може да биде значајно за сите пациенти кои се изложени на тадалафил, пациентите треба да се советуваат да престанат да земаат Тадалафил Плива во

случај на ненадејно визуелно нарушување и веднаш да посетат лекар (видете дел 4.3).

#### Слабост или ненадејно губење на слухот

Пријавени се случаи на ненадејно губење на слухот по примена на тадалафил. Иако во некои случаи биле присутни и други фактори на ризик (како што се возраста, дијабетес, хипертензија и претходно губење на слухот во медицинската историја), пациентите треба да се советуваат да престанат да земаат тадалафил и веднаш да побараат лекарска помош во случај на ненадејно слабеење или губење на слухот.

#### Оштетување на функцијата на бубрезите и црниот дроб

Поради зголемената изложеност на тадалафил (AUC), ограниченото клиничко искуство и неможноста да се влијае на клиренсот со дијализа, не се препорачува администрација на тадалафил еднаш дневно кај пациенти со тешко оштетување на бубрежната функција.

Има малку клинички податоци за безбедноста на единечна доза на тадалафил кај пациенти со тешка форма оштетување на функцијата на црниот дроб (Child-Pugh стадиум Ц). Употребата еднаш дневно не е тестирана кај пациенти со инсуфициенција на црниот дроб. Доколку е пропишан Тадалафил Плива, лекарот што го пропишал мора внимателно да го процени односот на придобивките и ризиците од третманот за секој поединечен пациент.

#### Пријапизам и анатомски деформации на penisот

Пациентите кои имаат ерекција што трае 4 часа или подолго, треба да се упатат да побараат итна медицинска помош. Ако пријапизмот не се лекува веднаш, може да дојде до оштетување на ткивото на penisот и трајно губење на потенцијата. Тадалафил Плива треба да се користи со претпазливост кај пациенти со анатомски деформитети на penisот (на пр. ангулација, кавернозна фиброза или Пејронијеова болест) или кај пациенти кои страдаат од некои состојби кои можат да бидат предиспозиција за пријапизам (како што е српеста анемија, мултиплен миелом или леукемија).

#### Употреба со инхибитори на CYP3A4

Се препорачува претпазливост при пропишување на Тадалафил Плива на пациенти кои земаат силни инхибитори на CYP3A4 (ритонавир, саквинавир, кетоконазол, итраконазол и еритромицин) бидејќи при комбинација со споменатите лекови е забележана зголемена изложеност на тадалафил (AUC) (видете дел 4.5).

#### Тадалафил Плива и други лекови за еректилна дисфункција

Безбедноста и ефикасноста на истовремената употреба на тадалафил со други инхибитори на PDE5 или други лекови за еректилна дисфункција не се проучени. Пациентите треба да се предупредат да не го земаат Тадалафил Плива во такви комбинации.

#### Помошни супстанции

##### Лактоза

Пациентите кои имаат ретко вродено нарушување со неподносливост на глукоза, недостаток на лактаза или малабсорпција на глукоза и галактоза, не смеат да го земаат овој лек.



### *Натриум*

Овој лек содржи помалку од 1 mmol (23mg) натриум по доза, односно занемарлива количина на натриум.

## **4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ**

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

### Ефекти на други лекови на тадалафил

#### *Инхибитори на цитохром P450*

Тадалафил примарно се метаболизира преку CYP3A4. Селективен CYP3A4 инхибитор кетоконазол (200 mg на ден) ја удвоил изложеноста (AUC) на тадалафил (10 mg) и ја зголемил Cmax за 15% во споредба со вредностите на AUC и Cmax при употреба на тадалафил како монотерапија. Кетоконазол (400 mg на ден) ја зголемил четирикратно изложеност (AUC) на тадалафил (20 mg) и Cmax за 22%. Инхибитор на протеаза ритонавир (200 mg двапати на ден), што ги инхибира CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6, двојно ја зголемил изложеноста (AUC) на тадалафил (20 mg), но не влијаел на Cmax. Иако специфичните интеракции не се тестирани, други инхибитори на протеаза, како што се саквинавир, и други инхибитори на CYP3A4, како што се еритромицин, кларитромицин, итраконазол и сок од грејпфрут, треба да се користат со претпазливост бидејќи се очекува дека може да доведе до зголемување на концентрацијата на тадалафил во плазмата (види дел 4.4).

Како последица на тоа, инциденцата на несакани ефекти наведени во делот 4.8 може да се зголеми.

### *Носачи*

Улогата на транспортерите (на пример, p-гликопротеин) во расположливоста на тадалафил не е позната. Затоа, можни се интеракции со лекови поради инхибиција на транспортерот.

### *Индуктори на цитохром P450*

Рифампицин, индуктор на CYP3A4, ја намали AUC на тадалафил за 88% во споредба со вредноста на AUC при примена на тадалафил (10 mg) како монотерапија. Се очекува дека намалената изложеност може да ја намали ефикасноста на тадалафил, но степенот на намалување на ефикасноста е непознат. Други индуктори на CYP3A4, како што се фенобарбитол, фенитоин и карбамазепин исто така може да ги намалат концентрациите на тадалафил во плазмата.

### Ефекти на тадалафил врз други лекови

#### *Нитрати*

Во клиничките испитувања, тадалафил (5, 10 и 20 mg) се покажа дека ги подобрува хипотензивните ефекти на нитратите.

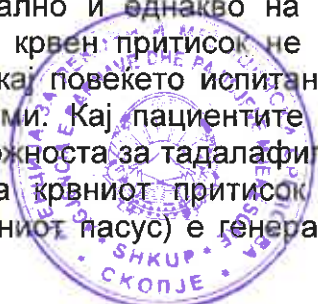
Затоа, употребата на тадалафил е контраиндицирана кај пациенти кои земаат каква било форма на органски нитрати (видете дел 4.3). Врз основа на резултатите од клиничкото испитување во кое 150 испитаници примиле доза од 20 mg тадалафил на ден во тек на 7 дена и доза од 0,4 mg нитроглицерин администриран сублингално во различен временски период, оваа интеракција траела подолго од 24 часа и повеќе не била мерлива 48 часа по администрацијата на последната доза на тадалафил. Затоа, кај пациенти на кои им била пропишана било каква доза на тадалафил (2,5 mg - 20 mg), и кај кои администрација на нитрати медицински неопходни во ситуација опасна по живот, треба да поминат најмалку 48 часа од последната доза на тадалафил пред да се размислува за употреба на нитрати. Во такви околности, треба да се применуваат нитрати само под строг надзор на лекар и со соодветен хемодинамски мониторинг.

*Антихипертензивни (вклучувајќи блокатори на калциумови канали)*

Истовремена администрација на доксazosин (4 mg и 8 mg на ден) и тадалафил (дневна доза од 5 mg и 20 mg во една доза) значително го подобрува ефектот на намалување на крвниот притисок на овој алфа-блокатор. Овој ефект трае најмалку 12 часа и може да предизвика симптоми, вклучително и синкопа. Затоа, оваа комбинација не се препорачува (видете дел 4.4).

Во студиите за интеракција спроведени на мал број здрави волонтери, овие ефекти не беа забележани при администрација на алфузосин или тамсулозин. Сепак, тадалафил треба да се користи со претпазливост кај пациенти третирани со алфа-блокатори, особено кај постари пациенти. Третманот треба да се започне со најниска доза и со постепено зголемување на дозата.

Потенцијалот на тадалафил да ги подобри хипотензивните ефекти на антихипертензивите е проучен во клинички фармаколошки испитувања. Беа тестирани главните групи на антихипертензивни, вклучувајќи ги и блокаторите на калциумовите канали (амлодипин), инхибитори на ангиотензин конвертирачки ензим (ACE) (еналаприл), бета-адренергични рецепторни блокатори (метопролол), тиазидни диуретици (бендрофлуметиазид) и блокатори на рецепторот на ангиотензин II (различни видови и дози, сами или во комбинација со тиазиди, блокатори на калциумови канали, бета-блокатори и/или алфа-блокатори). Тадалафил (10 mg, освен во испитувања со блокатори на рецептори на ангиотензин II и амлодипин, кај кои била администрирана доза од 20 mg) со ниту една од наведените групи немаше клинички значајни интеракции. Во друга клиничка фармаколошка студија, тадалафил (20 mg) беше испитан во комбинација со максимум 4 групи антихипертензивни лекови. Кај пациентите кои земале неколку антихипертензивни, измерените промени во крвниот притисок се чини дека се поврзани со степенот на контрола на крвниот притисок. Во овој поглед, кај испитаниците чиј крвен притисок бил добро контролиран, намалувањето било минимално и еднакво на она забележано кај здрави субјекти. Кај субјекти чиј крвен притисок не бил контролиран, намалувањето беше поголемо, но кај повеќето испитаници тоа не беше поврзано со хипотензивни симптоми. Кај пациентите кои истовремено се лекуваат со антихипертензивни, можноста за тадалафил во доза од 20 mg да предизвика намалување на крвниот притисок (со исклучок на алфа-блокатори - видете го претходниот пасус) е генерално



мала и веројатно нема да биде клинички значителна. Анализата на податоците од клиничките испитувања во фаза III не покажа разлика во несаканите ефекти меѓу пациенти кои земале тадалафил со или без антихипертензивни. Сепак, на пациентите треба да им се даваат соодветни клинички препораки за можно намалување на крвниот притисок за време на третман со антихипертензивни лекови.

#### *Риоцигуат*

Предклиничките студии покажаа адитивен ефект врз намалувањето на системскиот крвен притисок кога PDE5 инхибитори кои се користат во комбинација со риоцигуат. Клиничките испитувања покажаа дека риоцигуат ги подобрува хипотензивните ефекти на инхибиторите на PDE5. Немаше докази за корисен клинички ефект од оваа комбинација кај испитуваната популација. Истовремена употреба на риоцигуат со инхибитори на PDE5, вклучувајќи го и тадалафилот, е контраиндициран (видете дел 4.3).

#### *Инхибитори на 5-алфа редуктаза*

Во клиничко испитување во кое администрацијата на тадалафил во доза од 5 mg истовремено со финастерид во доза од 5 mg во споредба со употребата на плацебо и финастерид во доза од 5 mg за ублажување на симптомите на бенигна хиперплазија на простата, не се забележани нови несакани ефекти. Меѓутоа, бидејќи не беше спроведен формален преглед на интеракција за да се процени ефектот на тадалафил и инхибитори на 5-алфа редуктаза, тадалафил со таа група на лекови мора да се користи со претпазливост.

#### *CYP1A2 супстрати (на пр. теофилин)*

Не се забележани фармакокинетски интеракции кога во клиничка фармаколошка студија тадалафил беше администриран во дози од 10 mg со теофилин (неселективен инхибитор на фосфодиестераза). Единствен фармакодинамски ефект беше мало зголемување на отчукувањата на срцето (3,5 отчукувања во минута). Иако овој ефект е мал и нема клиничко значење за испитувањето, треба да се земе предвид при користење на горенаведените лекови.

#### *Етинил естрадиол и тербуталин*

Се покажа дека тадалафил ја зголемува биорасположивоста на етинил естрадиол по перорална администрација. Слично зголемување може да се очекува со перорална администрација на тербуталин, иако клиничката последица од ова е непозната.

#### *Алкохол*

Истовремената администрација на тадалафил (10 mg или 20 mg) не влијае на концентрацијата на алкохол (средна максимална концентрација во крвта беше 0,08%). Понатаму, 3 часа по истовремена администрација со алкохол не беа забележани промени во концентрациите на тадалафил. Алкохолот бил администриран на таков начин што ќе ја максимизира стапката на апсорпција на алкохол (пост во текот на ноќта без внес на храна 2 часа по употреба на алкохол). Тадалафил (20 mg) не го зголеми просечното намалување на крвниот притисок предизвикано од алкохол (0,7 g/kg или приближно 180 ml 40% алкохол [вотка] кај маж со телесна тежина од 80 kg), но кај некои

испитаници имало постурална вртоглавица и ортостатска хипотензија. Кога тадалафил бил администриран со помали дози на алкохол (0,6 g/kg) не беше забележана хипотензија, а вртоглавица се појави со иста фреквенција како и за време на независна администрација на алкохол. Тадалафил (10 mg) не го подобри ефектот на алкохолот врз когнитивните функции.

#### *Лекови кои се метаболизираат со цитохром P450*

Не се очекува дека тадалафил може да предизвика клинички значајна инхибиција или индукција на клиренсот на лекови кои се метаболизирани од изоформите на CYP450. Тестовите потврдија дека тадалафил не ги инхибира или индуцира изоформите CYP450, вклучувајќи ги и CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 и CYP2C19.

#### *Супстрати на CYP2C9 (на пр. R-варфарин)*

Тадалафил (10 mg и 20 mg) немаше клинички значаен ефект врз изложеноста (AUC) на S-варфарин или R-варфарин (CYP2C9 супстрат), ниту пак влијаеше на промените во протромбинското време предизвикани од варфарин.

#### *Ацетилсалицилна киселина*

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

#### *Антидијабетици*

Не се направени специфични студии за интеракција со антидијабетични лекови.

## 4.6 УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА ПЛОДНОСТ, БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Тадалафил Плива не е индициран за употреба кај жени.

### Бременост

Има малку податоци за употребата на тадалафил кај бремени жени. Студиите на животни не укажуваат на директни ниту индиректни негативни ефекти врз бременоста, развојот на ембрионот и фетусот, породувањето и постнаталниот развој (видете дел 5.3). Како мерка на претпазливост, се препорачува да се избегнува употребата на тадалафил за време на бременоста.

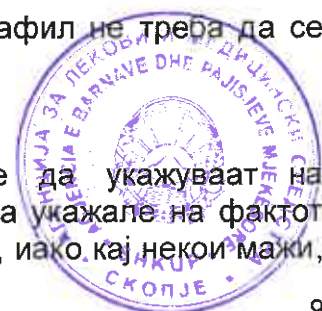
### Доење

Достапните фармакодинамски/токсиколошки податоци кај животните покажуваат дека тадалафил се излучува во млекото.

Не може да се исклучи ризикот за доенчето. Тадалафил не треба да се користи за време на доењето.

### Плодност

Забележани се ефекти кај кучињата кои може да укажуваат на нарушување на плодноста. Две клинички испитувања укажале на фактот дека споменатиот ефект е малку веројатен кај луѓето, иако кај некои мажи,



забележано е намалување на концентрацијата на сперматозоиди (видете ги деловите 5.1 и 5.3).

#### 4.7 ЕФЕКТИ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ И РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Тадалафил има незначително влијание врз способноста за возење возила и ракување со машини. Иако во клиничките испитувања, фреквенцијата на пријавување на вртоглавица била еднаква во плацебо групите, односно тадалафил, пациентите мора да бидат свесни за тоа како реагираат на тадалафил пред да возат или ракуваат со машини.

#### 4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

##### Содржина на безбедносен профил

Најчесто пријавени несакани ефекти кај пациенти кои земаат тадалафил за третман на еректилна дисфункција или бенигна хиперплазија на проста биле главоболка, диспепсија, болки во грбот и мијалгија, а нивната инциденца се зголемила со зголемување на дозата на тадалафил. Пријавените несакани ефекти биле минливи и обично благи или со умерен интензитет. Во повеќето случаи, главоболката пријавена со администрирање на тадалафил еднаш дневно се појавила во рок од првите 10 до 30 дена по започнувањето на третманот.

##### Табеларен приказ на несакани реакции

Во табелата подолу, се наведени несаканите ефекти забележани во спонтани извештаи и во плацебо контролирани клинички испитувања (во кои вкупно 8022 пациенти кои примиле тадалафил и 4422 пациенти кои примале плацебо) администрација на лекот по потреба или еднаш дневно за третман на еректилна дисфункција, т.е. еднаш дневно за третман на бенигна хиперплазија на простата.

Категории на зачестеност: многу чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), помалку чести ( $\geq 1/1.000$  до  $< 1/100$ ), ретки ( $\geq 1/10.000$  до  $< 1/1.000$ ), многу ретки ( $< 1/10.000$ ), непознато (зачестеноста не може да се определи од достапните податоци).

Многу често	Често	Помалку често	Ретко
<i>Нарушувања на имунолошкиот систем</i>			
		Реакции на пречувствителност	Ангиоедем <sup>3</sup>
<i>Нарушувања на нервниот систем</i>			
	Главоболка	Вртоглавица	Мозочен удар <sup>1</sup> (вклучувајќи епизода на крвање), синкопа, транзиторен исхемиски удар <sup>1</sup> , мигрена <sup>2</sup> , напади <sup>2</sup> , минлива амнезија
<i>Нарушувања на очите</i>			



		Замаглен вид, чувство опишано како болка во окото	Нарушување на видното поле, оток на очните капаци, хиперемија на конјунктивата, неартериска предна исхемична оптичка невропатија (NAION) <sup>2</sup> , оклузија на крвните садови на мрежницата <sup>2</sup>
<i>Нарушувања на увото и лабиринтот</i>			
		Тинитус	Ненадеен губиток на слухот
<i>Срцеви нарушувања<sup>1</sup></i>			
		Тахикардија, палпитации	Инфаркт на миокард, нестабилна ангина пекторис <sup>2</sup> , вентрикуларна аритмија <sup>2</sup>
<i>Нарушувања на крвта</i>			
	Црвенило пропратено со чувство на жарење	Хипотензија <sup>3</sup> , хипертензија	
<i>Нарушувања на респираторниот систем, градниот кош и медијастинумот</i>			
	Конгестија на носот	Диспнеја, епитакса	
<i>Нарушувања на дигестивниот систем</i>			
	Диспепсија	Болка во стомакот, повраќање, гадење, гастроезофагеален рефлукс	
<i>Нарушувања на кожата и поткожното ткиво</i>			
		Осип	Уртикарија, Стивенс-Джонсов синдром, екسفолитативен дерматитис <sup>2</sup> , хиперхидроза (потење)
<i>Нарушувања на мускулно-скелетниот систем, врзното ткиво и</i>			



<i>коските</i>			
	Болка во грбот, мијалгија, болка во екстремитетите		
<i>Нарушувања на бубрезите и уринарниот систем</i>			
		Хематурија	
<i>Нарушувања на репродуктивниот систем и градите</i>			
		Продолжена ерекција	Пријапизам, хеморагија на пенисот, хематоспермија
Општи нарушувања и реакции на местото на примена			
		Болка во градите <sup>1</sup> , периферен едем, замор	Едем на лицето <sup>2</sup> , ненадејна срцева смрт <sup>1,2</sup>

(1) Повеќето пациенти веќе имале кардиоваскуларни фактори на ризик (видете дел 4.4).

(2) Несакани ефекти пријавени за време на постмаркетиншкиот надзор, кои не биле забележани во контролирани клинички испитувања со плацебо.

(3) Почесто се пријавувани кога тадалафил се администрира кај пациенти кои веќе земаат антихипертензивни лекови.

#### Опис на избрани несакани ефекти

Кај пациенти третирани со тадалафил еднаш дневно, инциденцата на пријавени абнормалности на ЕКГ, првенствено синусна брадикардија, била малку повисока отколку кај пациентите кои примале плацебо. Повеќето од овие неправилности на ЕКГ не биле поврзани со несакани ефекти.

#### Други посебни популации

Има малку податоци за пациенти на возраст над 65 години кои во клинички испитувања примиле тадалафил за третман на еректилна дисфункција или за третман на бенигна хиперплазија на простата. Во клинички испитувања за употреба на тадалафил по потреба за третман на еректилна дисфункција, дијареја била пријавена почесто кај пациенти постари од 65 години. Во клиничките испитувања во кои тадалафил 5 mg бил администриран еднаш дневно за третман на бенигна хиперплазија на простата, вртоглавица и дијареја биле забележани почесто кај пациенти постари од 75 години.

#### **Пријавување на несакани дејства**

По добивање на одобрение за лекот важно е пријавување на несаканите дејства. Со тоа се овозможува континуирано пратење на односот корист и ризик од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секое



сомневање на несакано дејство на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите 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 страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

## 4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Поединечни дози до 500 mg биле администрирани кај здрави субјекти, а повеќекратни дневни дози до 100 mg биле администрирани на пациенти. Несаканите ефекти биле слични на оние забележани при пониски дози. Во случај на предозирање, треба да се применат стандардни супортивни мерки по потреба. Хемодијализата занемарливо придонесува за елиминација на тадалафил.

## 5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

### 5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

#### **Фармакотерапевтска група:**

Уролошки препарати. Лекови кои се употребуваат при еректилна дисфункција.

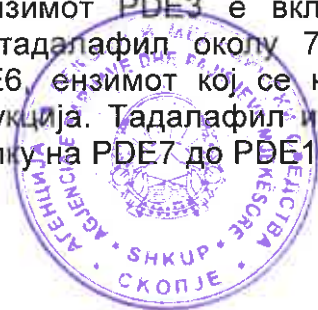
**АТС-код:** G04BE08.

#### Механизам на дејство

Тадалафил е селективен, реверзибилен инхибитор на фосфодиестераза тип 5 (PDE5) специфичен за цикличен гванозин монофосфат (сGMP). Кога сексуалната стимулација предизвикува локално ослободување на азотен оксид, тадалафилот го инхибира PDE5 и на тој начин доведува до покачени концентрации на сGMP во кавернозното тело. Ова води кон релаксација на мазните мускули и протокот на крв во ткивото на пенисот, со што се постигнува ерекција. Тадалафил нема ефект ако е отсутна сексуалната стимулација.

#### Фармакодинамски ефекти

Ин витро студиите покажаа дека тадалафил е селективен инхибитор на PDE5. PDE5 е ензим кој се наоѓа во мазните мускули на корпус калозум, васкуларни и висцерални мазни мускули, скелетни мускули, тромбоцити, бубрези, бели дробови и малиот мозок. Дејството на тадалафил на PDE5 е посилно отколку кај другите фосфодиестерази. Тадалафилот делува > 10.000 пати посилно на PDE5 отколку на PDE1, PDE2 и PDE4, ензимите кои се наоѓаат во срцето, мозокот, крвните садови, црниот дроб и другите органи. Тадалафил делува > 10.000 пати посилно на PDE5 отколку на PDE3, ензим кој се наоѓа во срцето и крвните садови. Таа селективност за PDE5 над PDE3 е важна бидејќи ензимот PDE3 е вклучен во контрактилноста на срцето. Покрај тоа, тадалафилот околу 700 пати помоќно делува на PDE5 отколку на PDE6, ензимот кој се наоѓа во мрежницата и е одговорен за фототрансдукција. Тадалафил исто така делува > 10.000 пати посилно на PDE5 отколку на PDE7 до PDE10.



### Клиничка ефикасност и безбедност

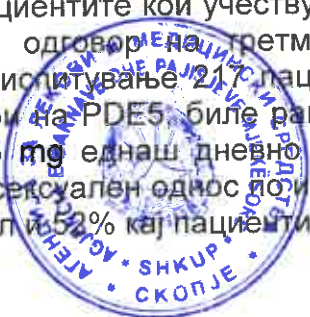
Беа спроведени три клинички испитувања со 1054 пациенти во домашна средина за да се одреди периодот на одговор на тадалафил кога се зема по потреба. Тадалафил, во споредба со плацебо, се покажа дека доведува до статистички значајно подобрување на еректилната функција и им овозможува на пациентите да имаат успешен сексуален однос до 36 часа по земање доза од лекот и постигнување и одржување на ерекција неопходна за успешен сексуален однос веќе на 16 минути по земањето на лекот.

Тадалафил користен кај здрави субјекти не доведе до значителна разлика во споредба со плацебо врз вредностите на систолниот и дијастолниот крвен притисок во лежечка положба (просечно максимално намалување за 1,6, соодветно 0,8 mmHg), вредности на систолниот и дијастолниот крвен притисок во стоечка положба (просечно максимално намалување за 0,2, т.е. 4,6 mmHg) и нема значителна промена во срцевиот ритам.

Во едно испитување во кое ефектите на тадалафилот врз видот беа оценети со помош на тестот Farnsworth-Munsell 100 нијанси, не е откриено нарушување на разликување на бојата (сино/зелено). Овој наод е во согласност со нискиот афинитет на тадалафил за PDE6 во споредба со PDE5. Во сите клинички испитувања ретко има извештаи за промени во препознавањето на боите (< 0,1 %).

Беа спроведени три испитувања кај мажи за да се процени потенцијалното влијание на секојдневната употреба тадалафил во доза од 10 mg (една шестмесечна студија) и 20 mg (една шестмесечна и една деветмесечна студија) на сперматогенезата. Во двете од овие испитувања, забележано е намалување на бројот и на концентрацијата на сперматозоиди поврзано со третманот со тадалафил, но малку е веројатно дека тоа би можело да има клиничко значење. Овие ефекти не беа поврзани со промени во други параметри, како што е мобилноста, морфологија и FSH.

Тадалафил во дози од 2,5, 5 и 10 mg еднаш дневно првично беше тестиран во 3 клинички испитувања со 853 пациенти на различна возраст (од 21 до 82 години) и етничко потекло кои страдаат од еректилна дисфункција од различни степени на сериозност (благ, умерен и тешки) и од различна етиологија. Во две основни испитувањата за ефикасност кај општата популација, просечната пропорција на успешни обиди за сексуален однос кај субјектот беше 57% и 67% при употреба на тадалафил во доза од 5 mg и 50% при употреба на тадалафил во доза од 2,5 mg, споредено со 31% и 37% со плацебо. При преглед на пациенти со еректилна дисфункција како последица на дијабетес, просечна пропорција на успешни обиди за сексуален однос на субјектот беше 41% при употреба на тадалафил во доза од 5 mg и 46% кога се користи тадалафил во доза од 2,5 mg, додека стапката на успех со плацебо беше 28%. Поголемиот дел од пациентите кои учествувале во овие испитувања претходно имале позитивен одговор на третман со PDE5 инхибитори по потреба. Во следното испитување 217 пациенти кои претходно не биле третирани со инхибитори на PDE5 биле рандомизирани да примаат или тадалафил во дози од 5 mg еднаш дневно или плацебо. Просечен дел од успешните обиди за сексуален однос по испитаник беше 68% кај пациенти кои примаа тадалафил и 52% кај пациенти кои примаа плацебо.



Тадалафил во дози од 2 до 100 mg беше тестиран во 16 клинички испитувања со 3250 пациенти, вклучувајќи пациенти со еректилна дисфункција со различни степени на сериозност (благ, умерен, тешко) и различна етиологија, возраст (од 21 до 86 години) и етничко потекло. Повеќето пациенти пријавиле еректилна дисфункција најмалку 1 година. Во примарните испитувања за ефикасност кај општата популација, 81% од пациентите објавиле дека Тадалафил Плива ја подобрил нивната ерекција, во споредба со 35% од оние кои примиле плацебо.

Исто така, пациенти со еректилна дисфункција во сите категории на сериозност на еректилна дисфункција, пријавиле подобрување на ерекцијата при земање Тадалафил Плива (86%, 83% и 72% за благ, умерен и тешко степени на еректилна дисфункција, во споредба со 45%, 42% и 19%, соодветно, од оние кои примаат плацебо). Во примарните испитувања за ефикасност, евидентирани се 75% од успешните обиди за сексуален однос кај пациентите кои биле третирани со Тадалафил Плива, во споредба со 32% од оние кои примале плацебо.

Во дванаесетнеделното испитување во кое учествувале 186 пациенти (142 примиле тадалафил, а 44 плацебо) со еректилна дисфункција како резултат на повреда на рбетниот мозок, тадалафил значително ја подобрил еректилната дисфункција, така што просечниот удел по субјект на успешни обиди за сексуален однос кај третираниите пациенти со тадалафил во доза од 10 или 20 mg (флексибилна доза, земајќи по потреба) изнесуваше 48%, додека плацебо оваа вредност беше 17%.

#### Педијатриска популација

Едно испитување беше спроведено кај педијатриски пациенти со Duchenne-ова мускулна дистрофија (ДМД) за кои не се забележани докази за ефикасност. Тоа е рандомизирана, двојно слепа, плацебо-контролирана студија со три паралелни групи, спроведена кај 331 момче со ДМД на возраст од 7 до 14 години кои истовремено примале кортикостероидна терапија. Испитувањето траеше 48 недели двојно слеп период на третман во кој пациентите беа рандомизирани да примаат дневно тадалафил во доза од 0,3 mg/kg, тадалафил во доза од 0,6 mg/kg или плацебо. Тадалафил не се покажа како ефективен во забавување на падот на мобилноста, што беше мерено со примарната мерка за исход - 6 минути пешачење (6MWD): средна промена резултатот од 6 MWD во 48-та недела пресметан со методот на најмали квадрати беше -51,0 метар (m) во плацебо групата, во споредба со -64,7 m во групата третирана со тадалафил во доза од 0,3 mg/kg ( $p = 0,307$ ) или -59,1 m во групата третирана со тадалафил во доза од 0,6 mg/kg ( $p = 0,538$ ). Понатаму, нема докази за ефикасност во ниту една од секундарните анализи извршени во ова испитување. Свкупно безбедносните резултати од ова испитување во принцип беа конзистентни со познатиот безбедносен профил на тадалафил, со очекувани несакани ефекти кај педијатриската популација со ДМД кои примаат кортикостероиди.

Европската агенција за лекови се откажа од обврската да ги доставува резултатите од испитувањето во сите подгрупи на педијатриска популација во третман на еректилна дисфункција. Видете дел 4.2 за педијатриска примена.

## 5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА



### Апсорбција

Тадалафил лесно се апсорбира по перорална примена, а просечната максимална забележана концентрација во плазмата ( $C_{max}$ ) се постигнува за 2 часа (просечно време) по дозирањето. Апсолутна биорасположивост на тадалафил после перорална администрација не е утврдена.

Храната не влијае на брзината и степенот на апсорпција на тадалафил, така што Тадалафил Плива може да се зема со храна или без. Времето на дозирање (наутро наспроти навечер) нема клинички значајни ефекти врз брзината и степенот на апсорпција.

### Дистрибуција

Просечниот волумен на дистрибуција е приближно 63 l, што покажува дека тадалафилот се дистрибуира во ткивата. При терапевтски концентрации, 94% од тадалафил во плазмата се врзува за протеините. Оштетување на бубрежната функција не влијае на врзувањето на протеините.

Помалку од 0,0005% од администрираната доза е пронајдена во спермата на здрави субјекти.

### Биотрансформација

Тадалафил претежно се метаболизира преку изоензимот на цитохром P450 (CYP) 3A4. Главниот метаболит во циркулацијата е метилкатехол-глукуронид. Овој метаболит има најмалку 13.000 пати послаба активност на PDE5 отколку тадалафил. Затоа, не се очекува да биде клинички активен при набљудуваните концентрации.

### Елиминација

Просечниот клиренс на тадалафил по орална администрација е 2,5 l/h, а просечниот полуживот кај здрави субјекти е 17,5 часа.

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

### Линеарност/нелинеарност

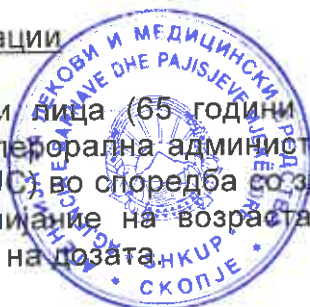
Фармакокинетиката на тадалафил кај здрави субјекти е линеарна во однос на времето и дозата. Во дозниот опсег од 2,5 до 20 mg изложеноста (AUC) се зголемува пропорционално на дозата. Концентрации во плазмата во состојба на рамнотежа се постигнуваат во рок од 5 дена при употреба на лекот еднаш дневно.

Фармакокинетиката утврдена со пристапот на популацијата кај пациенти со еректилна дисфункција била слична на фармакокинетиката кај субјекти без еректилна дисфункција.

### Посебни популации

#### Постари лица

Здрави постари лица (65 години и постари) имаа помал клиренс на тадалафил по перорална администрација, што доведе до 25% поголема изложеност (AUC) во споредба со здрави субјекти на возраст од 19 до 45 години. Тоа влијание на возраста не е клинички значајно и не бара прилагодување на дозата.



### *Бубрежна инсуфициенција*

Во клинички фармаколошки испитувања со употреба на единечна доза на тадалафил (од 5 до 20 mg), изложеноста на тадалафил (AUC) е приближно двојно зголемена кај субјекти со благ (клиренс на креатинин од 51 до 80 ml/min) или со умерено (креатинин клиренс од 31 до 50 ml/min) оштетување на бубрежната функција и кај пациенти во терминална фаза на бубрежна болест кои се на дијализа. Кај пациенти на хемодијализа, Стах беше 41% повисок отколку кај здрави субјекти. Хемодијализата незначително придонесува за елиминација на тадалафил.

### *Инсуфициенција на црниот дроб*

Изложеност на тадалафил (AUC) во доза од 10 mg кај субјекти со благо и умерено оштетување на функцијата на црниот дроб (Child-Pugh стадиум А и Б) е споредлива со изложеноста кај здрави субјекти. Има малку клинички податоци за безбедноста на употребата на тадалафил кај пациенти со тешко оштетување на функцијата на црниот дроб (Child-Pugh фаза Ц). Нема податоци за употреба на тадалафил еднаш дневно кај пациенти со нарушена функција на црниот дроб.

Доколку се пропише Тадалафил Плива еднаш дневно, лекарот што го пропишал мора внимателно да го процени односот на придобивките и ризиците од третманот за секој поединечен пациент.

### *Пациенти со дијабетес*

Кај пациенти со дијабетес, изложеноста на тадалафил (AUC) беше приближно 19% помала отколку кај здрави субјекти. Оваа разлика во изложеноста не бара прилагодување на дозата.

## **5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА БЕЗБЕДНОСТА**

Неклиничките податоци покажуваат дека нема посебен ризик за луѓето врз основа на конвенционалните безбедносни студии за фармакологија, токсичност со повторени дози, генотоксичност, канцерогеност и репродуктивна токсичност.

Немаше знаци на тератогеност, ембриотоксичност или фетотоксичност кај стаорци и глувци кои примиле до 1000 mg/kg на ден тадалафил. Во една студија за пренаталниот и постнаталниот развој кај стаорци, при доза од 30 mg/kg на ден не се забележани ефекти. Кај животните и стаорците, AUC на пресметаниот слободен лек во таа доза беше приближно 18 пати поголема од AUC кај луѓето во доза од 20 mg.

Плодноста кај машките и женските стаорци не беше нарушена. Кај кучиња кои се од 6 до 12 месеци секојдневно примале тадалафил во дози од 25 mg/kg на ден (што резултира со најмалку трипати поголема изложеност [опсег 3,7 – 18,6 пати] отколку кај луѓето при единечна доза од 20 mg) и повисока, забележана е регресија на епител на семиноформните тубули, што кај некои кучиња доведе до намалена сперматогенеза. Видете исто така дел 5.1.

## **6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ**

### **6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ**



Јадро на таблетата:

лактоза хидрат  
натриум лаурил сулфат  
повидон К12  
кросповидон  
натриум стеарил фумарат

Филм обвивка:

поливинил алкохол  
макрогол  
титаниум диоксид (Е171)  
талк  
железо оксид, жолт (Е172)

## 6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТ

Не е применливо.

## 6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

3 години

## 6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Лекот не бара посебни услови за чување.

## 6.5 ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО

ОРА/алуминиумски/PVC/алуминиумски блистери  
PVC/ACLAR/PVC- алуминиумски блистери  
PVC/ACLAR/PVdC/PVC- алуминиумски блистери  
Големина на пакување: 28 филм-обложени таблети/кутија

## 6.6 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ ПРИ ОТСТРАНУВАЊЕ

Неискористениот лек или отпаден материјал да се отстрани согласно националните прописи.

## 7. Носител на одобрението за ставање на лекот во промет

ПЛИВА ДООЕЛ Скопје  
ул.Никола Парапунов бб 1000 Скопје  
Р. Северна Македонија

## 8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

## 9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

## 10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Април 2024 година

