SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Tadalafil Pliva 10 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 10 mg tadalafila.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:
Jedna 10 mg filmom obložena tableta sadrži približno 177 mg laktoze (u obliku hidrata)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Oker do žuta, ovalna, filmom obložena tableta. Na jednoj se strani nalazi utisnuta oznaka „10“, dok je druga strana tablete bez oznaka. Duljina: 11,1 mm, širina: 6,4 mm.
Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje erektilne disfunkcije u odraslih muškaraca.
Za djelotvornost tadalafila potrebna je seksualna stimulacija.

Tadalafil Pliva nije indiciran za primjenu u žena.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli muškarci

Općenito se preporučuje doza od 10 mg koja se uzima s hranom ili bez nje, prije očekivane seksualne aktivnosti.
U bolesnika u kojih tadalafil u dozi od 10 mg ne izazove odgovarajući učinak može se pokušati s dozom od 20 mg. Lijek se može uzeti barem 30 minuta prije seksualne aktivnosti.

Najveća učestalost doziranja smije biti jednom na dan.

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

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

HALMED
11 - 09 - 2026
ODOBRENO

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

Primjerenost kontinuirane svakodnevne primjene lijeka potrebno je povremeno iznova procijeniti.

Posebne populacije
Stariji muškarci
Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika.

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

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

Muškarci sa šećernom bolešću
Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika sa šećernom bolešću.

Pedijatrijska populacija
U pedijatrijskoj populaciji nema relevantne primjene tadalafila povezane s liječenjem erektilne disfunkcije.

Način primjene
Tadalafil Pliva dostupan je u obliku filmom obloženih tableta od 10 mg za peroralnu primjenu.

4.3 Kontraindikacije

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

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

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

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

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

HALMED
11 - 09 - 2026
ODOBRENO

Tadalafil je kontraindiciran u bolesnika koji su izgubili vid na jednom oku zbog nearterijske prednje ishemijske optičke neuropatije, bez obzira na to je li ta epizoda povezana s prethodnim izlaganjem inhibitorima PDE5 ili nije (vidjeti dio 4.4).

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

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

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

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

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

U bolesnika koji uzimaju blokatore $alfa_1$-receptora, istodobna primjena tadalafila može u nekih bolesnika dovesti do simptomatske hipotenzije (vidjeti dio 4.5). Ne preporučuje se istodobna primjena tadalafila i doksazosina.

Vid
Kod uzimanja tadalafila i drugih inhibitora PDE5 prijavljene su smetnje vida, uključujući centralnu seroznu korioretinopatiju (engl. *central serous chorioretinopathy*, CSCR), te slučajevi nearterijske prednje ishemijske optičke neuropatije. Većina slučajeva centralne serozne korioretinopatije spontano se povukla nakon prekida primjene tadalafila. Što se tiče nearterijske prednje ishemijske optičke neuropatije**,** analize opservacijskih podataka ukazuju na povećan rizik od akutne nearterijske prednje ishemijske optičke neuropatije u muškaraca s erektilnom disfunkcijom nakon izlaganja tadalafilu ili drugim inhibitorima PDE5. Budući da bi to moglo biti značajno za sve bolesnike izložene tadalafilu, bolesnicima treba savjetovati da u slučaju iznenadnog poremećaja vida, narušene oštrine vida i/ili distorzije vida prestanu uzimati Tadalafil Pliva i odmah se obrate liječniku (vidjeti dio 4.3).

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

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

HALMED
11 - 09 - 2026
ODOBRENO

Zbog povećane izloženosti tadalafilu (AUC), ograničenog kliničkog iskustva i nemogućnosti da se na klirens utječe dijalizom, ne preporučuje se primjena tadalafila jedanput na dan u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije.

Postoje malobrojni klinički podaci o sigurnosti primjene jednokratne doze tadalafila u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C). Primjena jedanput na dan nije ispitana u bolesnika s insuficijencijom jetre. Ako se propisuje Tadalafil Pliva, liječnik koji ga propisuje mora pažljivo procijeniti omjer koristi i rizika liječenja za svakog pojedinog bolesnika.

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

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

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

Tadalafil Plivai drugi lijekovi za erektilnu disfunkciju
Nisu ispitane sigurnost i djelotvornost istodobne primjene tadalafila s drugim inhibitorima PDE5 ili drugim lijekovima za erektilnu disfunkciju. Bolesnike treba upozoriti da ne smiju uzimati Tadalafil Plivau takvim kombinacijama.

Pomoćne tvari
Laktoza
Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.
Natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

Učinci drugih lijekova na tadalafil

Inhibitori citokroma P450
Tadalafil se prvenstveno metabolizira posredstvom CYP3A4. Selektivni inhibitor CYP3A4 ketokonazol (200 mg na dan) udvostručio je izloženost (AUC) tadalafilu (10 mg) i povećao C_{max} za 15 % u odnosu na vrijednosti AUC-a i C_{max} kod primjene tadalafila u monoterapiji. Ketokonazol (400 mg na dan) je učetverostručio izloženost (AUC) tadalafilu (20 mg) i povećao C_{max} za 22 %. Inhibitor proteaze ritonavir (200 mg dvaput na dan), koji inhibira CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6, udvostručio je izloženost (AUC) tadalafilu (20 mg), ali nije utjecao na C_{max}. Iako specifične interakcije nisu ispitane, druge inhibitore proteaze, poput sakvinavira, i druge inhibitore CYP3A4, poput eritromicina, klaritromicina, itrakonazola i soka od grejpa, treba primjenjivati uz oprez jer se očekuje da bi mogli dovesti do povećanja koncentracije tadalafila u plazmi (vidjeti dio 4.4).
Kao posljedica toga mogla bi se povećati incidencija nuspojava navedenih u dijelu 4.8.

HALMED
11 - 09 - 2026
ODOBRENO

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

Induktori citokroma P450
Rifampicin, induktor CYP3A4, smanjio je AUC tadalafila za 88 % u odnosu na vrijednost AUC-a kod primjene tadalafila (10 mg) u monoterapiji. Očekuje se da bi smanjena izloženost mogla umanjiti djelotvornost tadalafila, ali razmjer smanjenja djelotvornosti nije poznat. Drugi induktori CYP3A4, poput fenobarbitola, fenitoina i karbamazepina, također mogu smanjiti koncentracije tadalafila u plazmi.

Učinci tadalafila na druge lijekove

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

Antihipertenzivi (uključujući blokatore kalcijevih kanala)
Istodobna primjena doksazosina (4 mg i 8 mg na dan) i tadalafila (dnevna doza od 5 mg i 20 mg u jednoj dozi) značajno pojačava učinak ovog alfa-blokatora na sniženje krvnog tlaka. Taj učinak traje najmanje 12 sati, a može izazvati simptome, uključujući sinkopu. Stoga se ova kombinacija ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).
U ispitivanjima interakcija provedenima na malom broju zdravih dobrovoljaca ti učinci nisu zabilježeni kod primjene alfuzosina ili tamsulozina. Ipak, tadalafil treba primjenjivati uz oprez u bolesnika liječenih alfa-blokatorima, a naročito u starijih bolesnika. Liječenje treba započeti najmanjom dozom i postupno je povećavati.
U kliničkim farmakološkim ispitivanjima proučavan je potencijal tadalafila da pojača hipotenzivne učinke antihipertenziva. Ispitivane su glavne skupine antihipertenziva, uključujući blokatore kalcijevih kanala (amlodipin), inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) (enalapril), blokatore beta-adrenergičkih receptora (metoprolol), tijazidske diuretike (bendroflumetijazid) i blokatore receptora angiotenzina II (različite vrste i doze, samostalno ili u kombinaciji s tijazidima, blokatorima kalcijevih kanala, beta-blokatorima i/ili alfa-blokatorima). Tadalafil (10 mg, osim u ispitivanjima s blokatorima receptora angiotenzina II i amlodipinom, u kojima je primijenjena doza od 20 mg) ni s jednom od navedenih skupina nije imao klinički značajne interakcije. U drugom kliničkom farmakološkom ispitivanju tadalafil (20 mg) je ispitivan u kombinaciji s najviše 4 skupine antihipertenziva. U ispitanika koji su uzimali nekoliko antihipertenziva činilo se da su izmjerene promjene krvnog tlaka povezane sa stupnjem kontrole krvnog tlaka. U tom je pogledu u ispitanika u kojih je krvni tlak bio dobro kontroliran smanjenje bilo minimalno i podjednako onomu primijećenom u zdravih ispitanika. U ispitanika u kojih krvni tlak nije bio kontroliran smanjenje je bilo veće, ali u većine ispitanika nije bilo povezano s hipotenzivnim simptomima. U bolesnika koji se istodobno liječe antihipertenzivima tadalafil u dozi od 20 mg može izazvati sniženje krvnog tlaka koje je (uz izuzetak alfa-blokatora – vidjeti raniji odlomak) u pravilu malo i nije vjerojatno da će biti klinički značajno. Analiza podataka iz faze III kliničkih ispitivanja nije pokazala razliku u nuspojavama među bolesnicima koji su uzimali tadalafil s antihipertenzivima ili bez njih. Međutim, bolesnicima treba dati odgovarajuće kliničke preporuke o mogućem sniženju krvnog tlaka kod liječenja antihipertenzivima.

Riocigvat
Pretklinička ispitivanja pokazala su aditivan učinak na sniženje sistemskog krvnog tlaka kada su se inhibitori PDE5 primjenjivali u kombinaciji s riocigvatom. U kliničkim se ispitivanjima pokazalo da riocigvat pojačava hipotenzivne učinke inhibitora PDE5. Nije bilo dokaza povoljnog kliničkog učinka

HALMED
11 - 09 - 2026
ODOBRENO

ove kombinacije u ispitivanoj populaciji. Istodobna primjena riocigvata s inhibitorima PDE5, uključujući tadalafil, je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Inhibitori 5-alfa reduktaze
U kliničkom ispitivanju u kojem je primjena tadalafila u dozi od 5 mg istodobno s finasteridom u dozi od 5 mg uspoređivana s primjenom placeba i finasterida u dozi od 5 mg za ublažavanje simptoma benigne hiperplazije prostate nisu uočene nove nuspojave. Međutim, budući da nije provedeno formalno ispitivanje interakcija kojim bi se procijenio učinak tadalafila i inhibitora 5-alfa reduktaze, tadalafil se s tom skupinom lijekova mora primjenjivati uz oprez.

Supstrati CYP1A2 (npr. teofilin)
Nisu zabilježene farmakokinetičke interakcije kada se u kliničkom farmakološkom ispitivanju tadalafil u dozi od 10 mg primjenjivao s teofilinom (neselektivnim inhibitorom fosfodiesteraze). Jedini farmakodinamički učinak bilo je manje ubrzanje srčanog ritma (3,5 otkucaja u minuti). Iako je taj učinak malen i nije imao klinički značaj za ispitivanje, treba ga uzeti u obzir pri istodobnoj primjeni navedenih lijekova.

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

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

Lijekovi koje metabolizira citokrom P450
Ne očekuje se da bi tadalafil mogao izazvati klinički značajnu inhibiciju ili indukciju klirensa lijekova koje metaboliziraju izoforme CYP450. Ispitivanja su potvrdila da tadalafil ne inhibira niti inducira izoforme CYP450, uključujući CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 i CYP2C19.

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

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

Antidijabetici
Nisu provedena posebna ispitivanja interakcija s antidijabeticima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Tadalafil Pliva nije indiciran za primjenu u žena.

Trudnoća

HALMED
11 - 09 - 2026
ODOBRENO

Podaci o primjeni tadalafila u trudnica su malobrojni. Istraživanja na životinjama ne ukazuju na izravne niti neizravne štetne učinke na trudnoću, razvoj embrija i fetusa, okot i postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Kao mjeru opreza poželjno je izbjegavati primjenu tadalafila u trudnoći.

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

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila
Najčešće prijavljene nuspojave u bolesnika koji uzimaju tadalafil za liječenje erektilne disfunkcije ili benigne hiperplazije prostate bile su glavobolja, dispepsija, bolovi u leđima i mialgija, a njihova je incidencija rasla s povećanjem doze tadalafila. Prijavljene nuspojave bile su prolazne te u pravilu blagog ili umjerenog intenziteta. U većini se slučajeva glavobolja prijavljena kod primjene tadalafila jedanput na dan javila unutar prvih 10 do 30 dana nakon početka liječenja.

Tablični prikaz nuspojava
U tablici u nastavku popisane su nuspojave primijećene u spontanim prijavama i u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima (u kojima je sudjelovalo ukupno 8022 bolesnika koji su primali tadalafil i 4422 bolesnika koji su primali placebo) primjene lijeka po potrebi ili jedanput na dan za liječenje erektilne disfunkcije, odnosno jedanput na dan za liječenje benigne hiperplazije prostate.

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

Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava				
		Reakcije preosjetljivosti	Angioedem[2]	
Poremećaji živčanog sustava				
	Glavobolja	Omaglica	Moždani udar[1] (uključujući epizode krvarenja), sinkopa, tranzitorne ishemijske atake[1], migrena[2], napadaji[2], prolazna amnezija	
Poremećaji oka				

HALMED
11 - 09 - 2026
ODOBRENO

		Zamagljen vid, osjeti opisani kao bol u oku	Poremećaj vidnog polja, oticanje vjeđa, hiperemija konjunktive, nearterijska prednja ishemijska optička neuropatija (NAION)[2], okluzija krvnih žila mrežnice[2]	Centralna serozna korioretinopatija
Poremećaji uha i labirinta				
		Tinitus	Iznenadan gubitak sluha	
Srčani poremećaji[1]				
		Tahikardija, palpitacije	Infarkt miokarda, nestabilna angina pektoris[2], ventrikularna aritmija[2]	
Krvožilni poremećaji				
	Crvenilo praćeno osjećajem užarenosti	Hipotenzija[3], hipertenzija		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				
	Kongestija nosa	Dispneja, epistaksa		
Poremećaji probavnog sustava				
	Dispepsija	Bol u abdomenu, povraćanje, mučnina, gastroezofagealni refluks		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				
		Osip	Urtikarija, Stevens-Johnsonov sindrom[2], eksfolijativni dermatitis[2], ,hiperhidroza (znojenje)	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava, vezivnog tkiva i kostiju				
	Bol u leđima, mialgija, bol u ekstremitetima			
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				
		Hematurija		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki				
		Produljena erekcija	Prijapizam, hemoragija penisa, hematospermija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene				

HALMED
11 - 09 - 2026
ODOBRENO

		Bol u prsnom košu[1], periferni edem, umor	Edem lica[2], iznenadna srčana smrt[1,2]	

(1) U većine bolesnika već su postojali kardiovaskularni faktori rizika (vidjeti dio 4.4).
(2) Nuspojave prijavljene tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet, a koje nisu primijećene u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima.
(3) Češće prijavljeno kad se tadalafil primjenjuje u bolesnika koji već uzimaju antihipertenzive.

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

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojave
Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Zdravim su ispitanicima primijenjene pojedinačne doze do 500 mg, a bolesnicima višestruke dnevne doze do 100 mg. Nuspojave su bile slične onima opaženima pri manjim dozama.
U slučaju predoziranja treba po potrebi primijeniti standardne potporne mjere. Hemodijaliza zanemarivo pridonosi eliminaciji tadalafila.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji djeluju na mokraćni sustav; Lijekovi koji se primjenjuju kod erektilne disfunkcije, ATK oznaka: G04BE08

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

Farmakodinamički učinci
Ispitivanja *in vitro* pokazala su da je tadalafil selektivan inhibitor PDE5. PDE5 je enzim koji se nalazi u glatkom mišićju šupljikavog tijela, krvožilnom i visceralnom glatkom mišićju, mišićima kostura, trombocitima, bubrezima, plućima i malom mozgu. Djelovanje tadalafila na PDE5 snažnije je nego na druge fosfodiesteraze. Tadalafil djeluje > 10 000 puta jače na PDE5 nego na PDE1, PDE2 i PDE4, enzime koji se nalaze u srcu, mozgu, krvnim žilama, jetri i drugim organima. Tadalafil djeluje > 10 000 puta jače na PDE5 nego na PDE3, enzim koji se nalazi u srcu i krvnim žilama. Ta selektivnost za PDE5 u odnosu na PDE3

HALMED
11 - 09 - 2026
ODOBRENO

važna je zato što je PDE3 enzim uključen u kontraktilnost srca. Osim toga, tadalafil oko 700 puta snažnije djeluje na PDE5 nego na PDE6, enzim koji se nalazi u mrežnici i odgovoran je za fototransdukciju. Tadalafil također djeluje > 10 000 puta snažnije na PDE5 nego na PDE7 do PDE10.

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

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

U ispitivanju u kojemu su ocjenjivani učinci tadalafila na vid primjenom Farnsworth-Munsellovog testa 100 nijansi nije otkriven poremećaj razlikovanja boja (plava/zelena). Taj je nalaz u skladu s niskim afinitetom tadalafila za PDE6 u odnosu na PDE5. U svim su kliničkim ispitivanjima izvješća o promjenama u raspoznavanju boja bila rijetka (< 0,1 %).
Provedena su tri ispitivanja u muškaraca kako bi se procijenio potencijalni utjecaj svakodnevne primjene tadalafila u dozi od 10 mg (jedno šestomjesečno ispitivanje) i 20 mg (jedno šestomjesečno i jedno devetomjesečno ispitivanje) na spermatogenezu. U dva od tih ispitivanja opaženo je smanjenje broja i koncentracije spermatozoida povezano s liječenjem tadalafilom, ali nije vjerojatno da bi to moglo imati klinički značaj. Ti učinci nisu bili povezani s promjenama drugih parametara, kao što su pokretljivost, morfologija i FSH.

Tadalafil u dozama od 2,5, 5 i 10 mg jedanput na dan prvotno je ispitan u 3 klinička ispitivanja s 853 bolesnika različite dobi (u rasponu od 21 do 82 godine) i etničkog podrijetla koji pate od erektilne disfunkcije različitih stupnjeva težine (blaga, umjerena i teška) i različite etiologije. U dvama primarnim ispitivanjima djelotvornosti u općoj populaciji prosječni udio uspješnih pokušaja spolnog odnosa po ispitaniku bio je 57%, odnosno 67% kod primjene tadalafila u dozi od 5 mg i 50 % kod primjene tadalafila u dozi od 2,5 mg, u usporedbi s 31% i 37% kod primjene placeba. U ispitivanju bolesnika s erektilnom disfunkcijom kao posljedicom šećerne bolesti prosječni udio uspješnih pokušaja spolnog odnosa po ispitaniku bio je 41% kod primjene tadalafila u dozi od 5 mg i 46% kod primjene tadalafila u dozi od 2,5 mg, dok je uspješnost kod primjene placeba bila 28%. Većina bolesnika koja je sudjelovala u tim ispitivanjima prethodno je imala pozitivan odgovor na liječenje inhibitorima PDE5 po potrebi. U sljedećem je ispitivanju 217 bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni inhibitorima PDE5 randomizirano da primaju ili Tadalafil u dozi od 5 mg jedanput na dan ili placebo. Prosječni udio uspješnih pokušaja spolnog odnosa po ispitaniku iznosio je 68% u bolesnika koji su primali tadalafil i 52% u bolesnika koji su primali placebo.

Tadalafil u dozama od 2 do 100 mg ispitan je u 16 kliničkih ispitivanja s 3250 bolesnika, uključujući bolesnike s erektilnom disfunkcijom različitih stupnjeva težine (blaga, umjerena, teška), te različite etiologije, dobi (od 21 do 86 godina) i etničkog porijekla. Većina bolesnika prijavila je erektilnu disfunkciju u trajanju od najmanje 1 godine. U primarnim ispitivanjima djelotvornosti u općoj populaciji, 81% bolesnika prijavilo je da je Tadalafil Pliva poboljšao njihovu erekciju, u odnosu na 35% onih koji su primali placebo. Također, bolesnici s erektilnom disfunkcijom u svim kategorijama težine erektilne disfunkcije prijavili su poboljšanje erekcije prilikom uzimanja Tadalafila Pliva (86%, 83% i 72% za blagi, umjereni, odnosno teži stupanj erektilne disfunkcije, u usporedbi sa 45%, 42%, odnosno 19% onih koji su primali placebo). U primarnim ispitivanjima djelotvornosti, zabilježeno je 75% uspješnih pokušaja spolnog odnosa u bolesnika koji su liječeni Tadalafilom Pliva, u usporedbi s 32% onih koji su primali placebo.

U dvanaestotjednom ispitivanju u kojemu je sudjelovalo 186 bolesnika (142 su primala tadalafil, a 44 placebo) s erektilnom disfunkcijom kao posljedicom ozljede leđne moždine tadalafil je značajno poboljšao erektilnu funkciju pa je srednji udio po ispitaniku uspješnih pokušaja spolnog odnosa u bolesnika liječenih

HALMED
11 - 09 - 2026
ODOBRENO

tadalafilom u dozi od 10 ili 20 mg (fleksibilna doza, uzimanje po potrebi) bio 48%, dok je kod primjene placeba ta vrijednost bila 17%.

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

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija
Tadalafil se lako apsorbira nakon peroralne primjene, a srednju maksimalnu opaženu koncentraciju u plazmi (C_{max}) postiže za 2 sata (medijan vremena) nakon doziranja. Apsolutna bioraspoloživost tadalafila nakon peroralne primjene nije utvrđena.
Hrana ne utječe na brzinu i opseg apsorpcije tadalafila, tako da se Tadalafil Pliva može uzimati s hranom ili bez nje. Vrijeme doziranja (ujutro naspram navečer) nije imalo klinički značajnih učinaka na brzinu i opseg apsorpcije.

Distribucija
Prosječan volumen distribucije iznosi približno 63 l, što ukazuje na to da se tadalafil raspodjeljuje u tkiva. Pri terapijskim se koncentracijama 94 % tadalafila u plazmi vezuje za proteine. Oštećenje bubrežne funkcije ne utječe na vezivanje za proteine.
Manje od 0,0005 % primijenjene doze pronađeno je u spermi zdravih ispitanika.

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

Eliminacija
Prosječan klirens tadalafila nakon peroralne primjene iznosi 2,5 l/h, a prosječan poluvijek u zdravih ispitanika iznosi 17,5 sati.
Tadalafil se pretežno izlučuje u obliku neaktivnih metabolita, uglavnom fecesom (približno 61 % doze), a u manjoj mjeri mokraćom (približno 36 % doze).

Linearnost/nelinearnost
Farmakokinetika tadalafila u zdravih je ispitanika linearna s obzirom na vrijeme i dozu. U rasponu doza od 2,5 do 20 mg izloženost (AUC) raste proporcionalno dozi. Koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postižu se unutar 5 dana kod primjene lijeka jedanput na dan.
Farmakokinetika utvrđena populacijskim pristupom u bolesnika s erektilnom disfunkcijom bila je slična farmakokinetici u ispitanika bez erektilne disfunkcije.

HALMED
11 - 09 - 2026
ODOBRENO

Posebne populacije

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

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

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

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti i reproduktivne toksičnosti. Nije bilo znakova teratogenosti, embriotoksičnosti ni fetotoksičnosti u štakora i miševa koji su primili do 1000 mg/kg na dan tadalafila. U istraživanju prenatalnog i postnatalnog razvoja u štakora, doza pri kojoj nisu opaženi učinci bila je 30 mg/kg na dan. U skotnih je štakorica pri toj dozi AUC izračunatog slobodnog lijeka bio približno 18 puta veći od AUC-a u ljudi pri dozi od 20 mg.
Plodnost u mužjaka i ženki štakora nije bila umanjena. U pasa koji su tijekom 6 do 12 mjeseci svakodnevno primali tadalafil u dozama od 25 mg/kg na dan (što je rezultiralo najmanje trostruko većom izloženošću [raspon 3,7 – 18,6 puta] od one u ljudi kod primjene jedne doze od 20 mg) i većima, zabilježena je regresija epitela sjemenovodnih kanalića, što je u nekih pasa dovelo do smanjene spermatogeneze. Vidjeti i dio 5.1.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:
laktoza hidrat
natrijev laurilsulfat
povidon K12
krospovidon
natrijev stearilfumarat

Film ovojnica:
poli(vinilni alkohol)
makrogol

HALMED
11 - 09 - 2026
ODOBRENO

titanijev dioksid (E171)
talk
željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

OPA/aluminijski/PVC/aluminijski blisteri
PVC/ACLAR/PVC-aluminijski blisteri
PVC/ACLAR/PVdC/PVC- aluminijski blisteri
PVC/PVdC-aluminijski blisteri

Veličine pakiranja od 4, 8, 12, 18 ili 28 filmom obloženih tableta u blisterima ili 4x1, 8x1 ili 24x1 filmom obloženom tabletom u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb, Hrvatska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-833420171

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

28.05.2015./ 5.12.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

12.02.2026.

HALMED
11 - 09 - 2026
ODOBRENO