

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xeneso 5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține 5 mg tadalafil.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 49,286 mg (sub formă de monohidrat) și hidroxistearat de macroglicerol 2,25 mg.

Pentru lista tuturor excipienților vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate de culoare albă, cu dimensiunea de aproximativ 5,9 mm, rotunde, biconvexe, gravate cu „T17” pe o parte și cu „H” pe cealaltă parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul disfuncției erectile la bărbații adulți.

Pentru ca tadalafil să fie eficient, este necesară prezența stimulării sexuale.

Tratamentul semnelor și simptomelor hiperplaziei benigne de prostată la bărbații adulți.

Xeneso nu este pentru utilizare la femei.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Disfuncție erectilă la bărbații adulți

În general, doza recomandată este de 10 mg, administrată înainte de activitatea sexuală anticipată și înainte sau după ingestia de alimente.

La pacienții la care tadalafil 10 mg nu produce un efect adecvat, se poate încerca administrarea unei doze de 20 mg.

Medicamentul se poate administra cu cel puțin 30 minute înainte de activitatea sexuală.

Frecvența maximă recomandată pentru administrare este o dată pe zi.

Tadalafil 10 mg și 20 mg este destinat utilizării înaintea activității sexuale anticipate și nu este recomandat pentru administrare zilnică continuă.

La pacienții pentru care se anticipează o utilizare frecventă de Xeneso (de cel puțin de două ori pe săptămână), o schemă de administrare o dată pe zi cu cele mai mici doze de Xeneso poate fi considerată adecvată, în funcție de alegerea pacientului și recomandarea medicului.

La acești pacienți doza recomandată este de 5 mg o dată pe zi, administrată aproximativ la aceeași oră a zilei. În funcție de tolerabilitatea individuală, doza poate fi scăzută la 2,5 mg pe zi.

Pentru doza de 2,5 mg sunt disponibile alte medicamente.

Schema de tratament adecvată pentru administrare zilnică continuă trebuie reevaluată periodic.

Hiperplazia benignă de prostată la bărbații adulți

Doza recomandată este de 5 mg, administrată aproximativ la aceeași oră în fiecare zi, cu sau fără alimente.

Pentru bărbații adulți tratați atât pentru hiperplazia benignă de prostată, cât și pentru disfuncția erectilă, doza recomandată este, de asemenea, de 5 mg, administrată aproximativ la aceeași oră în fiecare zi.

Pacienții care nu tolerează tadalafil 5 mg pentru tratamentul hiperplaziei benigne de prostată trebuie să ia în considerare o terapie alternativă, deoarece eficacitatea tadalafilului 2,5 mg pentru tratamentul hiperplaziei benigne de prostată nu a fost demonstrată.

Grupe speciale de pacienți

Bărbații vârstnici

La pacienții vârstnici nu sunt necesare ajustări ale dozei.

Bărbați cu insuficiență renală

Nu sunt necesare modificări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Pentru pacienții cu insuficiență renală severă doza maximă recomandată este de 10 mg.

Schema de tratament cu tadalafil 2,5 mg sau 5 mg, atât pentru tratamentul disfuncției erectile, cât și pentru hiperplazia benignă de prostată, nu este recomandată la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Bărbați cu insuficiență hepatică

Doza recomandată de Xeneso este de 10 mg luată înainte de activitatea sexuală anticipată, înainte sau după masă. La pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasificarea Child-Pugh clasa C) există date clinice limitate privind siguranța Xeneso; medicul care recomandă medicamentul trebuie să efectueze pentru fiecare pacient în parte o evaluare atentă a raportului beneficiu/risc. Nu există informații referitoare la administrarea unor doze mai mari de 10 mg tadalafil la pacienții cu insuficiență hepatică.

Schema de tratament cu tadalafil o dată pe zi, atât pentru tratamentul disfuncției erectile, cât și pentru hiperplazia benignă de prostată, nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică; prin urmare, dacă este prescris, medicul trebuie să efectueze pentru fiecare pacient evaluarea atentă a raportului beneficiu/risc (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Bărbați cu diabet zaharat

La pacienții diabetici nu sunt necesare ajustări ale dozelor.

Copii și adolescenți

Nu există date relevante pentru administrarea Xeneso în tratamentul disfuncției erectile la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

În studiile clinice, s-a demonstrat că tadalafil crește efectul hipotensiv al nitraților. Se consideră că acesta este rezultatul asocierii efectelor nitraților și tadalafilului asupra căii oxid nitric/GMPc. De aceea, administrarea Xeneso este contraindicată la pacienții care utilizează orice formă de nitrați organici (vezi pct. 4.5).

Xeneso nu trebuie utilizat la bărbații cu boli cardiace, la care nu este recomandată activitatea sexuală. Medicii trebuie să ia în considerare riscul cardiac potențial al activității sexuale la pacienții cu boli cardiovasculare preexistente.

Următoarele grupe de pacienți cu boală cardiovasculară nu au fost incluse în studiile clinice și, în consecință, utilizarea tadalafilului este contraindicată:

- pacienților cu infarct miocardic apărut în ultimele 90 zile,
- pacienților cu angină instabilă sau cu angină care apare în timpul actului sexual,
- pacienților cu insuficiență cardiacă clasa II clasificarea NYHA sau mai mare, apărută în ultimele 6 luni,
- pacienților cu aritmii necontrolate, hipotensiune arterială (< 90/50 mmHg) sau cu hipertensiune fără control terapeutic adecvat,
- pacienților cu accident vascular cerebral apărut în ultimele 6 luni.

Xeneso este contraindicat la pacienții cu pierdere a vederii la nivelul unui ochi din cauza neuropatiei optice anterioare ischemice non-arteritice (NOAIN), indiferent dacă acest episod are sau nu legătură cu expunerea anterioară la un inhibitor PDE5 (vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă a inhibitorilor PDE5, care includ tadalafil, cu stimulatori ai guanilat ciclazei, cum este riociguat, este contraindicată deoarece poate determina hipotensiune arterială simptomatică (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Înainte de tratamentul cu Xeneso

Înainte de tratamentul farmacologic, trebuie efectuat istoricul medical și examenul fizic pentru a diagnostica disfuncția erectilă și pentru a determina posibilele cauze de bază.

Înainte de inițierea oricărui tratament pentru disfuncție erectilă, medicii trebuie să ia în considerare statusul cardiovascular al pacienților, deoarece există un grad de risc cardiac asociat cu activitatea sexuală. Tadalafil are proprietăți vasodilatatoare, determinând scăderi ușoare și tranzitorii ale tensiunii arteriale (vezi pct. 5.1) și accentuează astfel efectele hipotensive ale nitraților (vezi pct. 4.3).

Înainte de inițierea tratamentului cu tadalafil pentru hiperplazia benignă de prostată, pacienții trebuie examinați pentru a exclude prezența carcinomului de prostată și evaluați cu atenție pentru afecțiuni cardiovasculare (vezi pct. 4.3).

Evaluarea disfuncției erectile trebuie să includă și determinarea potențialelor cauze subiacente, precum și identificarea tratamentului corespunzător, după un examen clinic adecvat. Nu se cunoaște dacă Xeneso este eficient la pacienții care au avut intervenții chirurgicale în zona pelviană sau la cei cu prostatectomie radicală fără prezervarea nervilor erectori.

Sistemul cardiovascular

În studiile clinice și/sau studii după punerea pe piață a medicamentului au fost raportate evenimente adverse cardiovasculare grave, inclusiv infarct miocardic, moarte subită de cauză cardiacă, angină pectorală instabilă, aritmie ventriculară, accident vascular cerebral, accident ischemic tranzitoriu, durere precordială, palpitații și tahicardie. Majoritatea pacienților la care s-au observat aceste evenimente aveau factori de risc cardiovascular preexistenți. Cu toate acestea, nu se poate determina cu siguranță dacă aceste evenimente sunt legate direct de acești factori de risc, de administrarea Xeneso, de activitatea sexuală sau de o asociere a acestora sau altor factori.

La pacienții care utilizează concomitent medicamente antihipertensive, tadalafil poate determina o scădere a tensiunii arteriale. Atunci când se inițiază tratamentul zilnic cu tadalafil, trebuie luată în considerare posibilitatea ajustării dozei tratamentului antihipertensiv.

La unii dintre pacienții care utilizează blocante alfa₁ adrenergice, administrarea concomitentă de Xeneso poate determina hipotensiune arterială simptomatică (vezi pct. 4.5). Asocierea tadalafil cu doxazosin nu este recomandată.

Tulburări de vedere

Au fost raportate tulburări de vedere, care includ corioretinopatie seroasă centrală (CRSC) și cazuri de NOAIN în legătură cu administrarea de tadalafil și a altor inhibitori PDE5. Cele mai multe cazuri de CRSC s-au remis spontan după oprirea administrării tadalafilului. În ceea ce privește NOAIN, analiza datelor observaționale sugerează un risc crescut al instalării neuropatiei optice anterioare ischemice non-arteritice (NOAIN) la bărbați cu disfuncție erectilă după expunere episodică la tadalafil sau alt inhibitor de PDE5. Deoarece acest aspect poate fi important pentru toți pacienții expuși la tadalafil, în cazul unei tulburări de vedere apărută brusc, afectarea acuității vizuale și/sau defecte ale câmpului vizual, pacientul nu trebuie să oprească Xeneso și trebuie să anunțe imediat medicul (vezi pct. 4.3).

Scăderea sau pierderea subită a auzului

Au fost raportate cazuri de pierdere subită a auzului după administrarea de tadalafil. Deși au existat și alți factori de risc în unele cazuri (precum vârsta, diabet zaharat, hipertensiune arterială și istoric medical anterior de pierdere a auzului) pacienții trebuie sfătuiți să oprească tratamentul cu tadalafil și să solicite imediat ajutorul medical în cazul scăderii sau pierderii bruște a auzului.

Insuficiența renală și hepatică

Datorită expunerii crescute la tadalafil (ASC), experienței clinice limitate și a lipsei posibilității de a influența eliminarea prin dializă, tratamentul zilnic cu Xeneso nu este recomandat pacienților cu insuficiență renală severă.

Există date clinice limitate privind siguranța administrării unei doze unice de Xeneso la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasificarea Child-Pugh clasa C). Administrarea o dată pe zi, fie pentru tratamentul disfuncției erectile, fie pentru hiperplazia benignă de prostată, nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică. Dacă este recomandat tratament cu Xeneso, medicul trebuie să efectueze pentru fiecare pacient evaluarea atentă a raportului beneficiu/risc.

Priapismul și deformările anatomice ale penisului

Pacienții care au erecții cu durată de 4 ore sau mai mult trebuie instruiți să solicite imediat asistență medicală. Dacă priapismul nu este tratat imediat, poate apărea afectarea tisulară peniană și pierderea definitivă a potenței.

Xeneso trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu deformări anatomice ale penisului (cum sunt angulația, fibroza cavernoasă sau boala Peyronie) sau la pacienții cu afecțiuni care predispun la priapism (cum sunt siclemia, mielomul multiplu sau leucemia).

Utilizarea cu inhibitori ai CYP3A4

Xeneso trebuie prescris cu prudență la pacienții care utilizează inhibitori potenți ai CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol și eritromicină), deoarece există riscul creșterii expunerii la tadalafil (ASC) în cazul acestor asocieri medicamentoase (vezi pct. 4.5).

Xeneso și alte tratamente pentru disfuncție erectilă

Siguranța și eficacitatea asocierii Xeneso cu alți inhibitori ai PDE5 sau alte tratamente ale disfuncției erectile nu au fost studiate. Pacienții trebuie informați să nu utilizeze Xeneso în aceste asocieri de medicamente.

Lactoza

Xeneso conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Hidrostearat de macrogolglicerol

Poate cauza disconfort la nivelul stomacului și diaree.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

S-au efectuat studii clinice privind interacțiunile cu doze de 10 mg și/sau 20 mg tadalafil, așa cum este prezentat mai jos. În studiile clinice privind interacțiunile în care a fost utilizată numai doza de 10 mg tadalafil, nu pot fi complet excluse interacțiunile relevante clinic la doze mai mari.

Efectele altor substanțe asupra tadalafilului

Inhibitori ai citocromului P450

Tadalafilul este metabolizat în principal de către CYP3A4. Ketoconazolul (200 mg zilnic), un inhibitor selectiv al CYP3A4, a crescut ASC pentru tadalafil (10 mg) de 2 ori și C_{max} cu 15% față de valorile ASC și C_{max} pentru tadalafil administrat în monoterapie. Ketoconazolul (400 mg zilnic) a crescut ASC pentru tadalafil (20 mg) de 4 ori și C_{max} cu 22%. Ritonavirul, un inhibitor de protează (200 mg de două ori pe zi), care inhibă CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 și CYP2D6, a crescut ASC pentru tadalafil (20 mg) de 2 ori, fără modificarea C_{max} . Deși nu au fost studiate interacțiuni specifice, administrarea concomitentă de alți

inhibitori de protează, cum este saquinavir, precum și alți inhibitori ai CYP3A4, cum sunt eritromicina, claritromicina, itraconazolul și sucul de grapefruit trebuie făcută cu prudență, fiind de așteptat să crească valoarea concentrațiilor plasmatice ale tadalafilului (vezi pct. 4.4).

În consecință, incidența reacțiilor adverse prezentate la pct. 4.8 poate fi crescută.

Transportori

Nu se cunoaște rolul transportorilor (de exemplu glicoproteina-P) în distribuția tadalafilului. Astfel, există posibilitatea interacțiunilor medicamentoase mediate prin inhibarea transportorilor.

Inductori ai citocromului P450

Un inductor al CYP3A4, rifampicina, a scăzut ASC pentru tadalafil cu 88% față de valorile ASC pentru tadalafil administrat în monoterapie (10 mg). Se poate anticipa că această expunere redusă va scădea eficacitatea tadalafil; amplexarea scăderii eficacității este necunoscută. De asemenea, este de așteptat ca administrarea concomitentă a altor inductori ai CYP3A4 cum sunt fenobarbitalul, fenitoina și carbamazepina, să scadă concentrațiile plasmatice ale tadalafilului.

Efectele tadalafilului asupra altor medicamente

Nitrați

În studiile clinice, tadalafil (5 mg, 10 mg și 20 mg) a intensificat efectele hipotensive ale nitraților. De aceea, administrarea Xeneso la pacienții care utilizează orice formă de nitrat organic este contraindicată (vezi pct. 4.3). Pe baza rezultatelor unui studiu clinic în care s-au administrat zilnic doze de 20 mg de tadalafil timp de 7 zile și 0,4 mg nitroglicerină sublingual la momente diferite la 150 pacienți, această interacțiune a durat peste 24 ore, și nu a mai fost detectabilă la 48 ore după ultima doză de tadalafil. Prin urmare, la un pacient la care se prescrie orice doză de Xeneso (5 mg-20 mg) și la care administrarea nitraților este absolut necesară pentru o situație care pune viața în pericol, trebuie să treacă cel puțin 48 ore de la ultima doză de Xeneso înainte de a lua în considerare administrarea nitraților. În aceste cazuri, nitrații trebuie administrați numai sub supraveghere medicală atentă și monitorizare hemodinamică adecvată.

Medicamente antihipertensive (inclusiv blocante ale canalelor de calciu)

Administrarea concomitentă de doxazosin (4 mg și 8 mg zilnic) și tadalafil (5 mg în doză zilnică și 20 mg ca doză unică) crește semnificativ efectul hipotensor al acestui alfa-blocant. Acest efect durează cel puțin douăsprezece ore și poate fi simptomatic, incluzând sincopă. Prin urmare, această asocieră nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

În studiile de interacțiune efectuate la voluntari sănătoși, aceste efecte nu au fost raportate pentru alfuzosin sau tamsulosin. Cu toate acestea, este necesară prudență atunci când se utilizează tadalafil la pacienții care urmează tratament cu oricare alfa-blocant, și în mod special la vârstnici. Tratamentele trebuie inițiate cu doza minimă și ajustate progresiv.

În studiile de farmacologie clinică a fost examinat potențialul tadalafilului de accentuare a efectelor hipotensive în cazul medicamentelor antihipertensive. S-au studiat clasele majore de medicamente antihipertensive, incluzând blocantele ale canalelor de calciu (amlodipină), inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) (enalapril), blocante ale receptorilor beta-adrenergici (metoprolol), diuretice tiazidice (bendrofluazidă) și blocante ale receptorilor angiotensinei II (diferite tipuri și doze, singure sau în asocieră cu tiazide, blocante ale canalelor de calciu, blocante beta-adrenergice și/sau alfa-adrenergice). Tadalafil (în doză de 10 mg, cu excepția studiilor cu blocante ale receptorilor angiotensinei II și cu amlodipină, în care s-a administrat o doză de 20 mg) nu a interacționat semnificativ clinic cu nici una dintre aceste clase. Într-un alt studiu de farmacologie clinică, tadalafil (20 mg) a fost evaluat în asocieră cu până la patru clase de antihipertensive. La pacienții care utilizau mai multe antihipertensive, modificările valorilor tensiunii arteriale determinate în ambulator păreau a fi corelate cu gradul de control al tensiunii arteriale. În acest sens, la pacienții cu un control adecvat al tensiunii arteriale, scăderea

tensiunii arteriale a fost minimă, fiind similară cu cea observată la pacienții sănătoși. La pacienții cu control inadecvat al tensiunii arteriale, scăderea tensiunii arteriale a fost mai mare, aceasta nefiind însă asociată cu simptome de hipotensiune arterială la majoritatea pacienților. La pacienții care au primit concomitent medicamente antihipertensive, tadalafil 20 mg poate să inducă o scădere a tensiunii arteriale, care în general (cu excepția blocanților alfa-adrenergice-vezi mai sus), este minoră și puțin probabil relevantă clinic. Analiza datelor unui studiu clinic de fază 3 nu a evidențiat nicio diferență a evenimentelor adverse la pacienții care au utilizat tadalafil cu sau fără medicație antihipertensivă. Cu toate acestea, pacienții trebuie să primească recomandările clinice corespunzătoare cu privire la o posibilă scădere a tensiunii arteriale atunci când sunt tratați cu medicamente antihipertensive.

Riociguat

Studiile preclinice au arătat un efect suplimentar de reducere a tensiunii arteriale în cazul administrării concomitente de inhibitori ai PDE5 cu riociguat. În cadrul studiilor clinice, riociguat a determinat o creștere a efectelor hipotensoare ale inhibitorilor de PDE5. În cadrul populației studiate nu s-a evidențiat niciun efect clinic benefic al acestei administrări concomitente. Administrarea concomitentă de riociguat cu inhibitori ai PDE5, inclusiv tadalafil, este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Inhibitori 5 alfa-reductază

Într-un studiu clinic care a comparat tadalafil 5 mg administrat concomitent cu finasteridă 5 mg cu placebo plus finasteridă 5 mg în ameliorarea simptomelor HBP nu au fost identificate reacții adverse noi. Cu toate acestea, deoarece nu a fost efectuat un studiu formal de interacțiune medicament-medicament care să evalueze efectele tadalafilului cu inhibitorii 5 alfa-reductază (I-5AR) este necesară prudență la administrarea concomitentă de tadalafil cu I-5AR.

Substraturi ale CYP1A2 (de exemplu, teofilină)

Când tadalafil 10 mg a fost administrat cu teofilină (inhibitor neselectiv al fosfodiesterazei) într-un studiu de farmacologie clinică, nu a existat nicio interacțiune farmacocinetică. Singurul efect farmacodinamic a fost o mică creștere a frecvenței cardiace (3,5 bpm). Cu toate că acest efect este minor și nu a avut o semnificație clinică în acest studiu, el trebuie luat în considerare în cazul administrării concomitente a acestor medicamente.

Etinilestradiol și terbutalină

S-a demonstrat că tadalafil determină o creștere a biodisponibilității orale a etinilestradiolului; o creștere similară poate fi așteptată și la administrarea orală a terbutalinei, cu toate că semnificația clinică în acest caz nu este evidentă.

Alcool etilic

Concentrațiile alcoolului etilic (media concentrațiilor maxime de alcool în sânge de 0,08%) nu au fost modificate în cazul administrării concomitente de tadalafil (10 mg sau 20 mg). În plus, nu s-au constatat modificări ale concentrației de tadalafil la 3 ore după administrarea concomitentă cu alcool etilic. Alcoolul etilic a fost administrat într-un mod care să crească la maximum rata de absorbție a alcoolului (repaus alimentar nocturn și încă 2 ore după administrarea alcoolului etilic). Tadalafil (20 mg) nu a crescut valoarea medie a scăderilor tensiunii arteriale determinate de alcoolul etilic (0,7 g/kg sau aproximativ 180 ml alcool 40% pentru un bărbat cu greutate de 80 kg) dar, la unii subiecți, s-au observat amețeală în ortostatism și hipotensiune arterială ortostatică. Când tadalafil a fost administrat cu doze mai mici de alcool (0,6 g/kg) nu s-a observat hipotensiune arterială, iar amețeala a apărut cu o frecvență similară cazurilor în care s-a administrat doar alcool etilic. Efectul alcoolului etilic asupra funcției cognitive nu a fost crescut de tadalafil (10 mg).

Medicamente metabolizate de izoenzimele citocromului P450

Nu este de așteptat ca tadalafil să cauzeze inhibiția sau inducția semnificativă clinic a clearance-ului medicamentelor metabolizate de izoenzimele CYP450. Studiile au confirmat că tadalafil nu inhibă sau induce izoenzimele CYP450, incluzând CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 și CYP2C19.

Substraturi ale CYP2C9 (de exemplu, R-warfarina)

Tadalafil (10 mg și 20 mg) nu a avut efect semnificativ clinic asupra expunerii (ASC) la S-warfarină sau R-warfarină (substrat CYP2C9) și nici nu a afectat modificările timpului de protrombină induse de către warfarină.

Acid acetilsalicilic

Tadalafil (10 mg și 20 mg) nu a potențat creșterea timpului de sângerare determinată de acidul acetilsalicilic.

Medicamente antidiabetice

Nu s-au efectuat studii specifice de interacțiune cu medicamente antidiabetice.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Xeneso nu este pentru utilizare la femei.

Sarcina

Există informații limitate referitoare la utilizarea tadalafil la femeile însărcinate. Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3). Ca o măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Xeneso în cursul sarcinii.

Alăptarea

Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la animale au demonstrat excreția tadalafilului în lapte. Nu se poate exclude un risc pentru sugar. Xeneso nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

La câini au fost observate efecte care pot indica afectarea fertilității. Două studii clinice realizate ulterior sugerează că acest efect este puțin probabil la om, deși la unii bărbați a fost observată scăderea numărului de spermatozoizi din spermă (vezi pct. 5.1 și 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Xeneso are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate că amețeala a fost similară în studiile clinice la grupurile tratate cu placebo și tadalafil, înainte de a conduce vehicule și de a folosi utilaje pacienții trebuie să fie conștienți de modul în care reacționează în mod individual la Xeneso.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate la pacienții care iau tadalafil pentru tratamentul disfuncției erectile sau hiperplaziei benigne de prostată au fost cefaleea, dispepsia, dorsalgia și mialgia, la care incidența crește o dată cu creșterea dozei de tadalafil. Reacțiile adverse raportate au fost tranzitorii și au fost în general ușoare sau moderate ca severitate. Majoritatea cazurilor de cefalee raportate cu tadalafil o dată pe zi au fost experimentate în primele 10 până la 30 zile de la începutul tratamentului.

Rezumat tabelar al reacțiilor adverse

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse observate din raportări spontane și în studii clinice controlate cu placebo (cuprinzând un total de 8022 pacienți tratați cu tadalafil și 4422 pacienți la care s-a administrat placebo) pentru tratamentul administrat la nevoie sau zilnic al disfuncției erectile și tratamentul zilnic al hiperplaziei benigne de prostată.

Convenția folosită pentru estimarea frecvenței: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Frecvență necunoscută
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>				
		Reacții de hipersensibilitate	Angioedem ²	
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>				
	Cefalee	Amețeli	Accident vascular cerebral ¹ (include episoade hemoragice), sincopă, accident ischemic tranzitoriu ¹ , migrenă ² , crize convulsive ² , amnezie tranzitorie	
<i>Tulburări oculare</i>				
		Vedere încețoșată, senzații descrise ca durere oculară	Defect de câmp vizual, edem palpebral, hiperemie conjunctivală, neuropatie optică anterioară ischemică non-arteritică (NOAIN) ² , ocluzie vasculară retiniană ²	Corioretinopatie seroasă centrală
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>				
		Tinitus	Surditate bruscă	
<i>Tulburări cardiace¹</i>				
		Tahicardie, palpitații	Infarct miocardic, angină pectorală instabilă ² , aritmie ventriculară ²	
<i>Tulburări vasculare</i>				
	Hiperemie facială	Hipotensiune arterială ³ , hipertensiune arterială		
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>				
	Congestie nazală	Dispnee, epistaxis		
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>				

	Dispepsie	Durere abdominală, vărsături, greață, reflux gastro-esofagian		
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>				
		Erupții cutanate	Urticarie, Sindrom Stevens-Johnson ² , dermatită exfoliativă ² , hiperhidroză (transpirații în exces)	
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>				
	Dorsalgii, mialgii, durere la nivelul extremităților			
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>				
		Hematurie		
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>				
		Erecții prelungite	Priapism, hemoragie la nivelul penisului, hematospermie	
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>				
		Durere precordială ¹ , edeme periferice, fatigabilitate	Edem facial ² , moarte subită de origine cardiacă ^{1, 2}	

(1) Majoritatea pacienților au avut factori de risc cardiovascular pre-existenți (vezi pct. 4.4).

(2) Reacții adverse din perioada de supraveghere de după punerea pe piață care nu au fost observate în studiile clinice placebo controlate

(3) Mai frecvent raportate în cazul administrării tadalafil la pacienți care utilizau deja medicamente antihipertensive.

Descrierea unor reacții adverse selectate

La pacienții tratați zilnic cu tadalafil față de cei tratați cu placebo s-a observat o incidență ușor crescută a modificărilor pe electrocardiogramă (ECG), în principal bradicardie sinusală. Cele mai multe dintre aceste modificări ECG nu au fost asociate cu reacții adverse.

Alte grupe speciale de pacienți

Date din studii clinice cu privire la administrarea tadalafil la pacienți în vârstă de peste 65 ani fie pentru tratamentul disfuncției erectile sau pentru tratamentul hiperplaziei benigne de prostată sunt limitate. În studiile clinice cu tadalafil administrat la nevoie în tratamentul disfuncției erectile, diareea a fost raportată mai frecvent la pacienții cu vârsta de peste 65 de ani. În studiile clinice cu tadalafil 5 mg administrat o dată pe zi pentru tratamentul hiperplaziei benigne de prostată, au fost raportate mai frecvent amețelă și diaree la pacienții în vârstă de peste 75 ani.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă.

Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului.

Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478-RO

4.9 Supradozaj

La subiecți sănătoși au fost administrate doze unice de până la 500 mg, iar la pacienți s-au administrat doze zilnice multiple de până la 100 mg. Reacțiile adverse au fost similare cu cele observate la doze mai mici. În caz de supradozaj, trebuie adoptate măsurile de susținere standard, după cum este necesar. Hemodializa are efect neglijabil asupra eliminării tadalafilului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: urologice, medicamente pentru tratamentul disfuncției erectile, cod ATC: G04BE08.

Mecanism de acțiune

Tadalafil este un inhibitor selectiv, reversibil, al fosfodiesterazei tip 5 (PDE5) cu specificitate pentru guanozin monofosfatul ciclic (GMPc). Atunci când stimularea sexuală determină eliberarea locală de oxid nitric, inhibarea PDE5 de către tadalafil produce creșterea valorilor GMPc în corpii cavernoși. Ca urmare, apare relaxarea mușchilor netezi și afluxul de sânge în țesuturile peniene, producând astfel erecția. Tadalafil nu are efect în absența stimulării sexuale.

Efectul inhibării PDE5 asupra concentrației de GMPc în corpul cavernos este observat și în mușchiul neted al prostatei, vezicii urinare și vascularizației acestora. Relaxarea vasculară rezultată crește perfuzia sanguină, ceea ce poate fi mecanismul prin care simptomele hiperplaziei benigne de prostată sunt reduse. Aceste efecte vasculare pot fi completate de inhibarea activității nervului aferent vezicii urinare și de relaxarea mușchiului neted al prostatei și vezicii urinare.

Efecte farmacodinamice

Studiile *in vitro* au arătat că tadalafil este un inhibitor selectiv al PDE5. PDE5 este o enzimă care se găsește în mușchii netezi ai corpiilor cavernoși, în mușchii netezi vasculari și viscerali, în mușchii scheletici, trombocite, rinichi, plămân și creier. Efectul tadalafilului asupra PDE5 este mai puternic decât efectul asupra altor fosfodiesteraze. Tadalafil este de peste 10.000 ori mai selectiv pentru PDE5 decât pentru PDE1, PDE2 și PDE4, enzime care se găsesc în cord, creier, vasele de sânge, ficat și alte organe. Tadalafil este de 10.000 ori mai selectiv pentru PDE5 decât pentru PDE3, enzimă care se găsește în cord și în vasele de sânge. Selectivitatea pentru PDE5 în comparație cu PDE3 este importantă pentru că PDE3 este o enzimă implicată în contractilitatea cardiacă. În plus, tadalafil este de aproximativ 700 ori mai selectiv pentru PDE5 decât pentru PDE6, enzimă care se găsește în retină și este responsabilă de fototransducție. Tadalafil este, de asemenea, de 10.000 ori mai selectiv pentru PDE5 decât pentru PDE7 până la PDE10.

Eficacitate clinică și siguranță

Tadalafil administrat la subiecți sănătoși, comparativ cu placebo, nu a produs diferențe semnificative ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice (media scăderii maxime de 1,6 mmHg, respectiv de 0,8 mmHg), ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice în ortostatism (media scăderii maxime de 0,2 mmHg, respectiv de 4,6 mmHg) și nicio modificare semnificativă a frecvenței cardiace.

Într-un studiu de evaluare a efectelor tadalafilului asupra vederii, folosirea testului cu 100 nuanțe Farnsworth-Munsell nu a evidențiat nicio diminuare a percepției culorilor (albastru/verde). Această

constatare este concordantă cu afinitatea scăzută a tadalafilului pentru PDE6 în comparație cu PDE5. În cadrul tuturor studiilor clinice, raportările de modificări ale vederii colorate au fost rare (< 0,1%).

S-au efectuat trei studii la bărbați pentru a evalua efectul potențial al tadalafil 10 mg (un studiu de 6 luni) și 20 mg (un studiu de 6 luni și un studiu de 9 luni) asupra spermatogenezei, în cazul administrării zilnice. În două din aceste studii s-au observat scăderi ale numărului de spermatozoizi și cantității de spermă asociate tratamentului cu tadalafil fără semnificație clinică. Aceste efecte nu au fost asociate cu modificări ale altor parametri ca de exemplu motilitate, morfologia spermatozoizilor și prezența hormonului foliculinostimulant (FSH).

Disfuncție erectilă

Pentru a defini perioada de răspuns la tadalafil, s-au efectuat trei studii clinice la 1.054 pacienți, în ambulator. Pentru tadalafil s-a demonstrat ameliorarea semnificativă statistic a funcției erectile și a capacității de a avea un act sexual reușit, timp de până la 36 ore după administrare, precum și a capacității pacienților de a obține și de a menține erecții pentru un act sexual reușit, comparativ cu placebo, începând cel mai devreme de la 16 minute după administrare.

Într-un studiu clinic cu durata de 12 săptămâni, efectuat pe 186 pacienți (dintre care 142 au utilizat tadalafil și 44 au utilizat placebo) cu disfuncție erectilă secundară unui traumatism spinal, tadalafil a ameliorat semnificativ funcția erectilă, cu un procent mediu pe subiect de încercări reușite de act sexual de 48% pentru pacienții care au utilizat tadalafil 10 sau 20 mg (doză la alegerea pacientului și administrată la nevoie) comparativ cu 17% la cei cu placebo.

Pentru evaluarea administrării tadalafilului în doze unice de 2,5 mg, 5 mg și 10 mg, au fost inițial desfășurate 3 studii clinice care au inclus 853 pacienți de vârste (interval 21-82 ani) și etnii diferite, cu disfuncție erectilă de diferite grade de severitate (ușoară, moderată, severă) și etiologii diverse. În cele două studii primare de eficacitate în populația generală, proporțiile medii pe subiect de acte sexuale reușite au fost 57 și 67% pentru tadalafil 5 mg, și respectiv 50% pentru tadalafil 2,5 mg, comparativ cu 31 și 37% pentru placebo. Într-un studiu la pacienți cu disfuncție erectilă secundară diabetului zaharat, proporțiile medii pe subiect de încercări reușite de act sexual au fost 41 și 46% pentru tadalafil 5 mg, respectiv 2,5 mg comparativ cu 28% pentru placebo. Majoritatea pacienților din cele trei studii au răspuns la tratamentele anterioare cu inhibitori PDE5, administrate în funcție de necesitate. Într-un studiu ulterior, 217 pacienți fără tratament anterior cu inhibitori PDE5 au fost randomizați la tratament cu tadalafil 5 mg administrat odată pe zi sau placebo. Proporțiile medii pe subiect de încercări reușite de act sexual au fost 68% pentru tadalafil în comparație cu 52% pentru placebo.

Hiperplazie benignă de prostată

Substanța activă tadalafil a fost studiată în 4 studii clinice cu durată de 12 săptămâni care au înrolat peste 1.500 pacienți cu semne și simptome de hiperplazie benignă de prostată. Îmbunătățirea în totalul scorului simptomului internațional de prostată cu administrare de tadalafil 5 mg în cele 4 studii a fost -4,8, -5,6, -6,1 and -6,3 comparativ cu -2,2, -3,6, -3,8 și -4,2 la administrare de placebo. Îmbunătățirile în totalul scorului simptomului internațional de prostată au apărut în mai puțin de o săptămână. În unul dintre studii, care a conținut și tamsulosin 0,4 mg ca și comparator activ, îmbunătățirea în totalul scorului simptomului internațional de prostată cu tadalafil 5 mg, tamsulosin și placebo au fost -6,3, -5,7 și respectiv -4,2.

Unul dintre aceste studii a evaluat îmbunătățirile disfuncției erectile și semnelor și simptomelor hiperplaziei benigne de prostată la pacienții cu ambele afecțiuni. Îmbunătățirile în domeniul funcției erectile al indexului internațional al funcției erectile și în totalul scorului simptomului internațional de prostată în acest studiu au fost 6,5 și -6,1 cu tadalafil 5 mg, comparativ cu 1,8 și respectiv -3,8 cu placebo. Proporția medie per subiect a încercărilor reușite de act sexual a fost de 71,9% cu tadalafil 5 mg comparativ cu 48,3% cu placebo.

Menținerea efectului a fost evaluată într-o extensie deschisă a unuia dintre studii care a arătat că îmbunătățirea în totalul scorului simptomului internațional de prostată observat la 12 săptămâni a fost menținut până la 1 an de tratament cu tadalafil 5 mg.

Copii și adolescenți

A fost desfășurat un singur studiu clinic la pacienți copii și adolescenți cu distrofie musculară Duchene (DMD) în care nu a fost observată nicio dovadă de eficacitate. Studiul cu tadalafil randomizat, dublu-orb, controlat placebo, cu 3 brațe paralele de tratament care a inclus 331 de băieți cu vârste cuprinse între 7-14 ani cu sindrom DMD primind concomitent terapie cu corticosteroizi. Studiul a inclus o perioadă dublu-orb de 48 de săptămâni în care pacienții au fost randomizați pentru a primi terapie cu tadalafil 0,3mg/kg, tadalafil 0,6mg/kg și placebo zilnic. Tadalafil nu a demonstrat eficacitate în scăderea declinului funcției locomotorii măsurată ca prin distanța parcursă în mers timp de 6 minute (minute walk distance, MWD): media celor mai mici pătrate pentru 6MWD după 48 de săptămâni de tratament a fost -51,0 metri (m) în grupul placebo, comparativ cu -64,7 m în grupul care a primit tadalafil 0,3 mg/kgc ($p = 0,307$) și -59,1 m în grupul care a primit tadalafil 0,6 mg/kgc ($p = 0,538$). În plus, nu au existat dovezi ale eficacității în niciuna dintre analizele secundare efectuate în acest studiu. Rezultatele globale de siguranță provenite din acest studiu sunt în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al tadalafil și cu evenimentele adverse (EA) preconizate pentru o populație pediatrică cu sindrom DMD care primește tratament cu corticosteroizi.

Agenția Europeană a Medicamentului a amânat obligația de depunere a datelor din studiile la care au participat sub-grupuri de copii și adolescenți, pentru tratamentul disfuncției erectile. Pentru informații despre utilizarea la copii și adolescenți, vezi pct. 4.2.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Tadalafil se absoarbe ușor după administrare orală, iar media concentrațiilor plasmatiche maxime observate (C_{max}) este atinsă într-un timp mediu de 2 ore după administrare. Biodisponibilitatea absolută a tadalafil după administrarea orală nu a fost determinată.

Rata și gradul de absorbție pentru tadalafil nu sunt influențate de alimente, astfel Xeneso poate fi administrat cu sau fără alimente. Momentul administrării (dimineața sau seara) nu are efecte semnificative clinic asupra ratei și gradului absorbției.

Distribuție

Volumul mediu de distribuție este de aproximativ 63 l, indicând faptul că tadalafilul se distribuie în țesuturi. La concentrațiile terapeutice, 94% din tadalafilul plasmatic este legat de proteine. Legarea de proteine nu este afectată de disfuncția renală.

Mai puțin de 0,0005 % din doza administrată apare în sperma subiecților sănătoși.

Biotransformare

Tadalafil este metabolizat predominant de către izoenzima 3A4 din citocromul P450 (CYP). Metabolitul circulant major este metilcatecol glucuronidul. Acest metabolit este de cel puțin 13.000 de ori mai puțin selectiv decât tadalafil pentru PDE5. În consecință, nu este de așteptat ca acesta să fie activ clinic, la concentrațiile de metaboliți observate.

Eliminare

Clearance-ul oral mediu al tadalafilului este 2,5 l/oră și timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 17,5 ore la subiecții sănătoși. Tadalafil se excretă predominant sub formă de metaboliți inactivi, în principal în materiile fecale (aproximativ 61% din doză) și într-o proporție mai mică în urină (aproximativ 36% din doză).

Linearitate/non-linearitate

Farmacocinetica tadalafilului la subiecții sănătoși este liniară sub aspectul timpului și dozei. În intervalul de doze de la 2,5 mg până la 20 mg, expunerea (ASC) crește proporțional cu doza. Concentrațiile plasmatică la starea de echilibru sunt atinse după administrarea dozei zilnice timp de 5 zile.

Datele de farmacocinetică determinate în evaluarea populației de pacienți cu disfuncție erectilă sunt similare cu datele de farmacocinetică la subiecții fără disfuncție erectilă.

Populații speciale

Vârstnici

Subiecții vârstnici sănătoși (în vârstă de 65 ani și peste) au un clearance mai redus al tadalafilului administrat oral, rezultând o expunere (ASC) cu 25% mai mare comparativ cu subiecții sănătoși în vârstă de 19 până la 45 ani. Acest efect al vârstei nu este semnificativ clinic și nu justifică modificarea dozei.

Insuficiență renală

În studiile de farmacologie clinică cu doză unică de tadalafil (până la 20 mg), expunerea la tadalafil (ASC) a crescut de aproape două ori la subiecții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei cuprins între 51 și 80 ml/min) sau moderată (clearance-ul creatininei cuprins între 31 și 50 ml/min) și la subiecții cu insuficiență renală în stadiul final în tratament cu dializă. La pacienții hemodializați, C_{max} a fost cu 41% mai mare decât cea observată la subiecții sănătoși. Hemodializa are efect neglijabil asupra eliminării tadalafilului.

Insuficiență hepatică

Expunerea la tadalafil (ASC) la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată (clasificarea Child-Pugh clasa A și clasa B) este comparabilă cu expunerea (ASC) la subiecții sănătoși atunci când se administrează o doză de 10 mg. Există date clinice limitate privind siguranța administrării Xeneso la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasificarea Child-Pugh clasa C). Nu există date disponibile cu privire la administrarea tadalafil în doză unică zilnică la pacienții cu insuficiență hepatică. Dacă Xeneso este prescris o dată pe zi, medicul prescriptor va trebui să efectueze pentru fiecare pacient o evaluare atentă a raportului beneficiu/risc.

Pacienții cu diabet zaharat

Expunerea la tadalafil (ASC) la pacienții cu diabet zaharat a fost cu aproximativ 19% mai mică decât valoarea ASC la pacienții sănătoși. Această diferență a expunerii (ASC) nu justifică o ajustare a dozei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om, pe baza studiilor convenționale farmacologice privind siguranța, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere.

Nu au existat nicio dovadă de teratogenitate, toxicitate embrionară sau fetală la șobolan sau șoarece care au primit tadalafil până la 1.000 mg/kg corp/zi. Într-un studiu care a evaluat dezvoltarea prenatală și postnatală la șobolan, doza la care nu au fost observate efecte a fost de 30 mg/kg corp/zi. La femele gestante de șobolan, ASC determinată pentru medicamentul liber la această doză, a fost de aproximativ 18 ori mai mare decât ASC la om pentru doza de 20 mg.

Nu a existat afectarea fertilității la masculi și femele de șobolan. Administrarea de tadalafil la câine, zilnic, timp de 6 până la 12 luni, în doze de 25 mg/kg corp/zi (rezultând o expunere de cel puțin 3 ori mai mare [interval 3,7 - 18,6] decât cea observată la om, la care s-a administrat o doză unică de 20 mg) și peste, a apărut regresia epiteliului tubilor seminiferi, care a determinat scăderea spermatogenezei la unii dintre câini. Vezi, de asemenea, pct. 5.1.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Lactoză monohidrat

Copovidonă

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Hidroxistearat de macroglicerol

Celuloză microcristalină

Croscarmeloză sodică

Stearat de magneziu

Film de acoperire:

Hipromeloză 2910 (E464)

Lactoză monohidrat

Dioxid de titan (E171)

Triacetină

Talc (E553b)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister transparent din PVC/PE/Aclar//Al, în cutie de carton.

Mărimi de ambalaj: cutie cu 12, 14 și 28 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Antibiotice SA

Str. Valea Lupului, Nr. 1, Municipiul Iași, Jud. Iași,

România

8. NUMĂRUL (ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16213/2025/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Octombrie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2025

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România: <http://www.anm.ro>.