

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tadilecto 2,5 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 2,5 mg tadalafilu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,375 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

2,5 mg filmom obalené tablety: Bledooranžové, okrúhle, mierne bikonvexné filmom obalené tablety so skosenými hranami. Priemer tablety: približne 5 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba erektilnej dysfunkcie u dospelých mužov.

Na dosiahnutie účinku tadalafilu je potrebná sexuálna stimulácia.

Tadilecto nie je indikované na použitie u žien.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí muži

Vo všeobecnosti, odporúčaná dávka je 10 mg podaná pred očakávanou sexuálnou aktivitou s jedlom alebo bez jedla.

U pacientov, u ktorých tadalafil v dávke 10 mg nevedie k očakávanému účinku, sa môže použiť dávka 20 mg.

Liek sa má užiť aspoň 30 minút pred sexuálnou aktivitou.

Maximálne dávkovanie je jedenkrát denne.

Tadalafil 10 mg a 20 mg je určený na užívanie pred očakávanou sexuálnou aktivitou a neodporúča sa na trvalé každodenné užívanie.

U pacientov, u ktorých sa predpokladá časté užívanie Tadilecta (t. j. aspoň dvakrát týždenne), môže byť vhodné zvážiť dávkovanie s najnižšou dávkou Tadilecta jedenkrát denne, na základe rozhodnutia pacienta a zváženia lekára.

U týchto pacientov sa odporúča dávka 5 mg jedenkrát denne v približne rovnakom čase. Dávku je možné znížiť na 2,5 mg jedenkrát denne podľa znášanlivosti pacienta.

Vhodnosť kontinuálneho používania jedenkrát denne sa má pravidelne prehodnocovať.

Osobitné skupiny pacientov

Starší muži

U starších ľudí sa nevyžaduje úprava dávkovania.

Muži s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky. Pre pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek je maximálna odporúčaná dávka 10 mg. Dávkovanie tadalafile jedenkrát denne sa u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Muži s poruchou funkcie pečene

Odporúčaná dávka tadalafile je 10 mg, podaná pred očakávanou sexuálnou aktivitou s jedlom alebo bez jedla. O bezpečnosti použitia tadalafile u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) sú dostupné iba obmedzené klinické údaje; v prípade jeho predpisania musí predpisujúci lekár individuálne a dôsledne zvážiť pomer prínosu a rizika. O podávaní vyšších dávok tadalafile ako 10 mg pacientom s poruchou funkcie pečene nie sú dostupné žiadne údaje. Podávanie tadalafile jedenkrát denne nebolo u pacientov s poruchou funkcie pečene hodnotené, preto v prípade predpisania lieku musí lekár individuálne a dôsledne zvážiť pomer prínosu a rizika (pozri časti 4.4 a 5.2).

Muži s diabetom

U pacientov s diabetom nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Pediatrická populácia

Neexistuje žiadne relevantné použitie Tadilecta v pediatrickej populácii s ohľadom na liečbu erektilnej dysfunkcie.

Spôsob podávania

Tadilecto je dostupný ako 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg filmom obalené tablety na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

V klinických štúdiách sa zistilo, že tadalafile zosilňuje hypotenzné účinky nitrátov. To pravdepodobne vyplýva z kombinovaných účinkov nitrátov a tadalafile na metabolickú dráhu oxid dusnatý/cGMP. Preto je podávanie Tadilecta pacientom užívajúcim organické nitráty v akejkoľvek forme kontraindikované (pozri časť 4.5).

Tadalafile nesmú užívať muži so srdcovým ochorením, ktorým sa sexuálna aktivita neodporúča. Potenciálne kardiálne riziko sexuálnej aktivity u pacientov s kardiovaskulárnym ochorením zváži ošetrojúci lekár.

Nasledujúce skupiny pacientov s kardiovaskulárnym ochorením neboli zahrnuté v klinických štúdiách, a preto je u nich použitie tadalafile kontraindikované:

- pacienti s infarktom myokardu počas posledných 90 dní,
- pacienti s nestabilnou angínou pectoris alebo angínou pectoris, ktorá sa prejavuje počas pohlavného styku,
- pacienti so zlyhaním srdca triedy 2 podľa *New York Heart Association* (NYHA) alebo väčším, počas posledných 6 mesiacov,

- pacienti s neliečenými arytmiami, hypotenziou (< 90/50 mmHg) alebo neliečenou hypertenziou,
- pacienti s mozgovou príhodou počas posledných 6 mesiacov.

Tadalafil je kontraindikovaný u pacientov, ktorí majú stratu videnia v jednom oku v dôsledku nearteritickej prednej ischemickej neuropatie zrakového nervu (NAION, z angl. *Non-arteritic Anterior Ischaemic Optic Neuropathy*) bez ohľadu na to, či táto príhoda súvisela alebo nesúvisela s predchádzajúcou expozíciou inhibítora fosfodiesterázy (PDE5, z angl. *phosphodiesterase-5*) (pozri časť 4.4).

Súbežné podávanie inhibítorov PDE5, vrátane tadalafilu so stimulátormi guanylátcyklázy, ako je riociguát, je kontraindikované, pretože môže potenciálne viesť k symptomatickej hypotenzii (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pred liečbou Tadilectom

Pri diagnostike erektilnej dysfunkcie je potrebné pred zvážením farmakologickej liečby zohľadniť anamnézu a výsledky lekárskeho vyšetrenia a určiť potenciálne skryté príčiny.

Pred začatím akejkoľvek liečby erektilnej dysfunkcie má lekár zvážiť kardiovaskulárny stav pacienta, pretože v súvislosti so sexuálnou aktivitou existuje určitý stupeň kardiálneho rizika. Tadalafil má vazodilatačné vlastnosti, ktoré spôsobujú mierne a prechodné zníženie krvného tlaku (pozri časť 5.1), a preto zosilňuje hypotenzný účinok nitrátov (pozri časť 4.3).

V rámci vyšetrenia erektilnej dysfunkcie je potrebné diagnostikovať jej možné príčiny, pričom príslušná liečba sa stanoví až po dostatočnom lekárskom vyšetrení. Nie je známe, či je tadalafil účinný u pacientov, ktorí sa podrobili operačnému zákroku v panvovej oblasti alebo radikálnej prostatektómii bez zachovania nervov.

Kardiovaskulárne udalosti

V postmarketingovom sledovaní a/alebo v klinických skúšaniach boli hlásené závažné kardiovaskulárne udalosti, vrátane infarktu myokardu, náhlejšej srdcovej smrti, nestabilnej angíny pectoris, ventrikulárnej arytmie, mozgovej príhody, tranzitórnych ischemických atakov, bolesti na hrudníku, palpitácií a tachykardií. Väčšina pacientov, u ktorých boli tieto udalosti hlásené, vykazovali už predtým prítomnosť kardiovaskulárnych rizikových faktorov. Nedá sa však definitívne určiť, či boli hlásené udalosti v priamej súvislosti s týmito rizikovými faktormi, s tadalafilom, sexuálnou aktivitou alebo s kombináciou týchto alebo ďalších faktorov.

U pacientov užívajúcich súbežne antihypertenzívne lieky môže tadalafil indukovať zníženie krvného tlaku. Na začiatku liečby tadalafilom jedenkrát denne je potrebné klinické zváženie prípadnej úpravy dávky antihypertenzívnej terapie.

U niektorých pacientov užívajúcich alfa₁-blokátory môže súbežné podávanie tadalafilu viesť k symptomatickej hypotenzii (pozri časť 4.5). Preto sa kombinácia tadalafilu a doxazosínu neodporúča.

Zrak

V súvislosti s užitím tadalafilu a iných inhibítorov PDE5 boli hlásené poruchy zraku, vrátane centrálnej seróznej chorioretinopatie (CSCR, z angl. *Central Serous Chorioretinopathy*) a prípady NAION. Väčšina prípadov ustúpila spontánne po vysadení tadalafilu. Pokiaľ ide o NAION, analýzy sledovaných údajov naznačujú zvýšené riziko akútneho NAION u mužov s erektilnou dysfunkciou v dôsledku vystavenia sa tadalafilu alebo iným inhibítormi PDE5. Keďže sa to môže týkať všetkých pacientov vystavených tadalafilu, pacient má byť poučený, aby v prípade náhlejšej poruchy videnia, zhoršenia zrakovej ostrosti a/alebo skresleného videnia, prestal užívať Tadilecto a ihneď sa poradil s lekárom (pozri časť 4.3).

Zhoršenie alebo náhla strata sluchu

Po užití tadalafilu boli hlásené prípady náhlej straty sluchu. Hoci v niektorých prípadoch boli prítomné aj iné rizikové faktory (akými sú vek, diabetes, hypertenzia a anamnéza straty sluchu), v prípade náhleho zhoršenia alebo straty sluchu majú byť pacienti poučení, aby prestali užívať tadalafil a vyhľadali okamžitú zdravotnú starostlivosť.

Porucha funkcie obličiek a pečene

Z dôvodu zvýšenej expozície (AUC) tadalafilu, obmedzenej klinickej skúsenosti a nedostatočnej schopnosti ovplyvňovať klírens dialýzou, dávkovanie tadalafilu jedenkrát denne sa neodporúča pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek.

O bezpečnosti použitia tadalafilu jedenkrát denne u pacientov so závažnou hepatálnou insuficienciou (Childova-Pughova trieda C) sú dostupné obmedzené klinické údaje. Dávkovanie jedenkrát denne sa nehodnotilo u pacientov s hepatálnou insuficienciou. V prípade predpisania tadalafilu musí lekár individuálne dôsledne zvážiť pomer prínosu a rizika.

Priapizmus a anatomická deformácia penisu

Pacientov, u ktorých trvá erekcia 4 hodiny a viac, je potrebné poučiť o nutnosti okamžitého vyhľadania lekára. Ak nedôjde k okamžitej liečbe priapizmu, môže dôjsť k poškodeniu tkaniva penisu a k trvalej strate potencie.

Tadalafil je potrebné užívať s opatnosťou u pacientov s anatomickými deformáciami penisu (ako je angulácia, fibróza kavernózných telies alebo Peyronieho choroba) alebo u pacientov s ochoreniami, ktoré môžu predisponovať ku vzniku priapizmu (ako je kosáčikovitá anémia, mnohopočetný myelóm alebo leukémia).

Použitie s inhibítormi CYP3A4

Pri predpisovaní tadalafilu pacientom užívajúcim silné inhibítory CYP3A4 (ritonavir, sachinavir, ketokonazol, itrakonazol a erytromycín) je potrebná opatnosť, keďže bola v kombinácii s týmito liekmi pozorovaná zvýšená expozícia (AUC) tadalafilu (pozri časť 4.5).

Tadalafil a iné lieky na liečbu erektilnej dysfunkcie

Bezpečnosť a účinnosť kombinovanej liečby tadalafilom a inými inhibítormi PDE5 alebo inými liekmi na liečbu erektilnej dysfunkcie nebola skúmaná. Pacienti majú byť poučení, aby neužívali Tadilecto v takýchto kombináciách.

Laktóza

Tadilecto obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Nižšie uvedené sú interakčné štúdie, ktoré sa uskutočnili s dávkami 10 mg a/alebo 20 mg tadalafilu. Na základe interakčných štúdií, v ktorých bola použitá iba dávka 10 mg tadalafilu, sa nedajú úplne vylúčiť klinicky relevantné interakcie pri vyšších dávkach.

Vplyv iných liečiv na tadalafil

Inhibítory cytochrómu P450

Tadalafil sa metabolizuje predovšetkým prostredníctvom CYP3A4. Selektívny inhibítor CYP3A4 ketokonazol (200 mg denne) zvýšil expozíciu (AUC) tadalafilu (10 mg) 2-násobne a C_{max} o 15 % v porovnaní s hodnotami AUC a C_{max} pre samotný tadalafil. Ketokonazol (400 mg denne) zvýšil expozíciu (AUC) tadalafilu (20 mg) 4-násobne a C_{max} o 22 %.

Inhibitor proteázy ritonavir (200 mg dvakrát denne), ktorý je inhibítorom CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6, zvýšil expozíciu (AUC) tadalafilu (20 mg) 2-násobne bez zmeny C_{max} . Hoci špecifické interakcie neboli skúmané, ostatné inhibitory proteázy, ako sachinavir a iné inhibitory CYP3A4, ako erytromycín, klaritromycín, itrakonazol a grapefruitová šťava sa spolu s tadalafilom majú používať opatrne, pretože je možné predpokladať, že by mohli zvyšovať plazmatické koncentrácie tadalafilu (pozri časť 4.4). V dôsledku toho sa môže zvýšiť výskyt nežiaducich účinkov popísaných v časti 4.8.

Transportné proteíny

Úloha transportných proteínov (napr. P-glykoproteínu) pri distribúcii tadalafilu nie je známa. Preto existuje potenciál liekových interakcií sprostredkovaných inhibíciou transportných proteínov.

Induktory cytochrómu P450

Induktor CYP3A4 rifampicín znížil hodnotu AUC tadalafilu o 88 % v porovnaní s hodnotami AUC po podaní samotného tadalafilu (10 mg). Predpokladá sa, že táto znížená expozícia zníži účinok tadalafilu, rozsah zníženia účinku nie je známy.

Iné induktory CYP3A4, ako sú fenobarbital, fenytoín a karbamazepín, môžu taktiež znížiť plazmatické koncentrácie tadalafilu.

Vplyv tadalafilu na iné lieky

Nitráty

V klinických skúšaní sa zistilo, že tadalafil (5 mg, 10 mg a 20 mg) zosilňuje hypotenzné účinky nitrátov. Z toho dôvodu je podávanie tadalafilu kontraindikované pacientom, ktorí užívajú organický nitrát v akejkoľvek forme (pozri časť 4.3). Na základe výsledkov klinického skúšania, v ktorej 150 jednotlivcov užívalo po dobu 7 dní v rôznych časoch dennú dávku 20 mg tadalafilu a 0,4 mg sublingválneho nitroglycerínu bolo zistené, že interakcia pretrvávala viac ako 24 hodín, ale nebola už zaznamenaná po uplynutí 48 hodín od poslednej dávky tadalafilu. U pacienta užívajúceho akúkoľvek dávku tadalafilu (2,5 mg až 20 mg), keď sa v život ohrozujúcej situácii javí podanie nitrátov z medicínskeho hľadiska ako nevyhnutné, má pred podaním nitrátov uplynúť od užitia poslednej dávky tadalafilu aspoň 48 hodín. Za týchto okolností je možné podať nitráty, ale iba pod priamym lekárskej dohľadom a za náležitého monitorovania hemodynamických funkcií.

Antihypertenzíva (vrátane blokátorov vápnikových kanálov)

Súbežné podávanie doxazosínu (4 mg a 8 mg denne) a tadalafilu (5 mg denná dávka a 20 mg ako jednorazová dávka) signifikantne zvyšuje hypotenzný účinok tohto alfablokátora. Účinok trvá najmenej dvanásť hodín a môže byť symptomatický, objaviť sa môže synkopa. Preto sa táto kombinácia neodporúča (pozri časť 4.4).

V interakčných štúdiách vykonaných na limitovanom počte zdravých dobrovoľníkov neboli tieto účinky hlásené pri alfuzosíne alebo tamsulozíne. Avšak pozornosť treba venovať pri používaní tadalafilu u pacientov liečených alfablokátormi, a najmä u starších osôb. Liečbu treba začať s minimálnou dávkou a postupne ju upraviť.

V klinicko-farmakologických štúdiách sa skúmal potenciál tadalafilu zosilniť hypotenzné účinky antihypertenzných liekov. Skúmal sa pritom vplyv na hlavné skupiny antihypertenzných liekov, vrátane blokátorov vápnikového kanála (amlodipín), inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE) (enalapril), betablokátorov (metoprolol), tiazidových diuretík (bendroflumetiazid) a blokátorov receptorov angiotenzínu II (rozličné typy a dávky, podávané samostatne alebo v kombinácii s tiazidmi, blokátormi vápnikového kanála, betablokátormi a/alebo alfablokátormi). Tadalafil (v dávke 10 mg, okrem štúdií s blokátormi receptorov angiotenzínu II a amlodipínom, v ktorých sa použila dávka 20 mg) nemal klinicky významné interakcie so žiadnym liekom z týchto skupín. V inej klinicko-farmakologickej štúdii sa skúmal tadalafil (20 mg) v kombinácii až so 4 triedami antihypertenzív. U jednotlivcov užívajúcich viacero antihypertenzív boli zmeny krvného tlaku pri ambulantných kontrolách vo vzťahu k stupňu kontroly hypertenzie. Účastníci štúdie, ktorých hypertenzia bola dobre kontrolovaná liečbou, vykazovali iba minimálny pokles krvného tlaku podobný zníženiu pozorovanému u zdravých osôb. U osôb v štúdií, ktorých krvný tlak nebol kontrolovaný, bolo pozorované väčšie zníženie krvného tlaku, ktoré však u väčšiny jednotlivcov nebolo spojené s

príznakmi hypotenzie. U pacientov, ktorí súbežne užívajú antihypertenzné lieky, môže tadalafil v dávke 20 mg spôsobiť zníženie krvného tlaku, ktoré je (s výnimkou alfablokátorov – pozri vyššie) všeobecne mierne a nie je pravdepodobné, že bude klinicky významné. Pri analýze údajov získaných v klinických štúdiách III. fázy sa taktiež nezistili žiadne rozdiely v profile nežiaducich účinkov medzi pacientmi užívajúcimi tadalafil v kombinácii s antihypertenznými liekmi alebo bez nich. Avšak pacienti, ktorí sú liečení antihypertenzívmi, majú byť náležite upozornení na možné zníženie krvného tlaku.

Riociguát

Predklinické štúdie preukázali aditívny systémový účinok na zníženie krvného tlaku, keď sa inhibítory PDE5 kombinovali s riociguátom. V klinických skúšaníach sa dokázalo, že riociguát zosilňuje hypotenzné účinky inhibítorov PDE5. Nezaznamenal sa priaznivý klinický účinok tejto kombinácie v sledovanej populácii. Súbežné použitie riociguátu s inhibítormi PDE5 vrátane tadalafilu je kontraindikované (pozri časť 4.3)

Inhibítory 5-alfa reduktázy

V klinickom skúšaní, v ktorom sa porovnával účinok tadalafilu 5 mg súbežne podávaného s finasteridom 5 mg oproti placebo podávanému spolu s finasteridom 5 mg na zlepšenie príznakov BPH, sa nevyskytli žiadne nové nežiaduce reakcie. Nebola vykonaná formálna štúdia liekových interakcií hodnotiaca vplyv tadalafilu a inhibítorov 5-alfa reduktázy (5-ARI), a preto je potrebné podávať tadalafil súbežne s 5-ARI s opatrnosťou.

Substráty pre CYP1A2 (napr. teofylín)

Pri podaní tadalafilu v dávke 10 mg spolu s teofylínom (neselektívny inhibítor fosfodiesterázy) sa v klinicko-farmakologickej štúdii nezistila žiadna farmakokinetická interakcia. Jediným farmakodynamickým účinkom bolo malé (3,5 úderov/min) zrýchlenie tepovej frekvencie. Hoci bol tento účinok malý a v štúdii nevykazoval klinickú významnosť, pri súbežnom podaní týchto liekov sa má vziať do úvahy.

Etinylestradiol a terbutalín

Zistilo sa, že tadalafil spôsobuje zvýšenie biologickej dostupnosti etinylestradiolu po perorálnom podaní; podobné zvýšenie sa dá očakávať pri perorálnom podaní terbutalínu, hoci klinický následok nie je jasný.

Alkohol

Koncentrácie alkoholu (priemerná maximálna koncentrácia alkoholu v krvi 0,08 %) neboli ovplyvnené súbežným podaním tadalafilu (10 mg alebo 20 mg). Okrem toho neboli pozorované žiadne zmeny v koncentrácii tadalafilu po 3 hodinách po súbežnom užití s alkoholom. Alkohol bol podávaný za podmienok maximalizujúcich rýchlosť jeho absorpcie (ráno nalačno a bez jedla ešte 2 hodiny po požití alkoholu).

Tadalafil (20 mg) nezosilňoval priemerné zníženie krvného tlaku spôsobené alkoholom (0,7 g/kg, t. j. približne 180 ml 40 % alkoholu [vodky] u 80 kg muža), u niektorých osôb však boli pozorované posturálne závraty a ortostatická hypotenzia. Pokiaľ bol tadalafil podaný s nižšou dávkou alkoholu (0,6 g/kg), hypotenzia nebola pozorovaná a výskyt závratov mal podobnú frekvenciu ako po alkohole samotnom. Tadalafil (10 mg) nezosilňoval vplyv alkoholu na kognitívne funkcie.

Lieky metabolizované cytochrómom P450

Nepredpokladá sa, že by tadalafil spôsoboval klinicky významnú inhibíciu alebo indukciu klirensu liekov, ktoré sú metabolizované izoformami CYP450. Štúdie potvrdili, že tadalafil neinhibuje ani neindukuje izoformy CYP450, vrátane CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 a CYP2C19.

Substráty pre CYP2C9 (napr. R-warfarín)

Tadalafil (10 mg a 20 mg) nemá žiadny klinicky významný účinok na expozíciu (AUC) S-warfarínu alebo R-warfarínu (substrát pre CYP2C9), ani nespôsobil zmeny protrombínového času spôsobené warfarínom.

Kyselina acetylsalicylová

Tadalafil (10 mg a 20 mg) nepotencuje predĺženie času krvácania spôsobeného kyselinou acetylsalicylovou.

Antidiabetické lieky

Neuskutočnili sa žiadne špecifické interakčné štúdie s antidiabetikami.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Tadilecto nie je indikované na použitie u žien.

Gravidita

K dispozícii sú iba obmedzené údaje o použití tadalafilu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na priebeh tehotenstva, embryonálny/fetálny vývin, pôrod alebo postnatálny vývin (pozri časť 5.3). Užívanie tadalafilu v tehotenstve sa z preventívnych dôvodov neodporúča.

Dojčenie

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie tadalafilu do materského mlieka u zvierat. Nie je možné vylúčiť riziko pre dojčené dieťa. Tadalafil sa nemá užívať počas dojčenia.

Fertilita

U psov sa objavili účinky, ktoré môžu indikovať poruchu fertility. Dve po sebe nasledujúce klinické skúšania naznačujú, že tento účinok nie je pravdepodobný u ľudí, hoci u niektorých mužov bola zaznamenaná znížená koncentrácia spermií (pozri časti 5.1 a 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tadalafil má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Hoci výskyt závratov v klinických skúšaníach bol podobný v ramenách s placebom a tadalafilom, pred vedením motorových vozidiel alebo používaním strojov pacienti majú poznať, ako reagujú na podanie tadalafilu.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky u pacientov užívajúcich tadalafil na liečbu erektilnej dysfunkcie alebo benígnej hyperplázie prostaty boli bolesť hlavy, dyspepsia, bolesť chrbta a myalgia, u ktorých incidencia narastala so zvyšujúcou sa dávkou tadalafilu. Hlásené nežiaduce účinky boli prechodné a zvyčajne mierne alebo stredne závažné. Najčastejšie bola hlásená bolesť hlavy pri užívaní tadalafilu jedenkrát denne medzi 10-tým a 30-tým dňom od začiatku liečby.

Tabuľkové zhrnutie nežiaducich účinkov

V nižšie uvedenej tabuľke sú vymenované nežiaduce účinky zo spontánnych hlásení v placebom kontrolovaných klinických štúdiách (zahŕňajúcich celkovo 8 022 pacientov liečených tadalafilom a 4 422 pacientov užívajúcich placebo) v liečbe erektilnej dysfunkcie podľa potreby alebo jedenkrát denne alebo v liečbe benígnej hyperplázie prostaty jedenkrát denne.

Frekvencia výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
<i>Poruchy imunitného systému</i>				
		hypersenzitívne reakcie	angioedém ²	

<i>Poruchy nervového systému</i>				
	bolesť hlavy	závrat	mozgová príhoda ¹ (vrátane krvácaných príhod), synkopa, tranzitórne ischemické ataky ¹ , migréna ² , záchvaty ² , prechodná amnézia	
<i>Poruchy oka</i>				
		rozmazané videnie, pocity opisované ako bolesť oka	poruchy zorného poľa, opuch očných viečok, hyperémia spojovky, neareritická predná ischemická neuropatia zrakového nervu (NAION) ² , cievna oklúzia sietnice ²	centrálna serózna chorioretinopatia
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>				
		tinitus	náhla strata sluchu	
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti¹</i>				
		tachykardia, palpitácie	infarkt myokardu, nestabilná angína pectoris ² , ventrikulárna arytmia ²	
<i>Poruchy ciev</i>				
	návaly tepla	hypotenzia ³ , hypertenzia		
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>				
	nazálna kongescia	dyspnoe, epistaxa		
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>				
	dyspepsia	bolesť brucha, vracanie, nauzea, gastroezofágový reflux		
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>				
		vyrážka	hyperhidróza (potenie), urtikária, Stevensonov-Johnsonov syndróm ² , exfoliatívna dermatitída ²	
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>				
	bolesť chrbta, myalgia, bolesť končatín			
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>				
		hematúria		
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>				

		predĺžené erekcie	krvácanie z penisu, hematospermia, priapizmus	
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>				
		bolesť na hrudníku ¹ , únava, periférny edém	edém tváre ² , náhla srdcová smrť ^{1,2}	

¹ Väčšina pacientov vykazovala už predtým prítomnosť kardiovaskulárnych rizikových faktorov (pozri časť 4.4).

² Nežiaduce reakcie hlásené v rámci sledovania po uvedení na trh, nepozorované v placebom kontrolovaných klinických skúšaní.

³ Častejšie hlásené, keď bol tadalafil podaný pacientom, ktorí už užívajú antihypertenzíva.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

U pacientov liečených tadalafilom jedenkrát denne bol hlásený mierne zvýšený výskyt abnormalít EKG, najmä sínusovej bradykardie v porovnaní s placebom. Väčšina týchto abnormalít EKG nesúvisela s nežiaducimi reakciami.

Ostatné osobitné skupiny pacientov

Údaje o pacientoch starších ako 65 rokov, ktorí počas klinického skúšania užívali tadalafil, či už na liečbu erektilnej dysfunkcie alebo na liečbu benígnej hyperplázie prostaty, sú obmedzené.

V klinických skúšaní s tadalafilom užívaným podľa potreby na liečbu erektilnej dysfunkcie bola hlásená hnačka častejšie u pacientov starších ako 65 rokov. V klinických skúšaní s tadalafilom 5 mg tadalafilu užívanými jedenkrát denne na liečbu benígnej hyperplázie prostaty boli hlásené závraty a hnačka častejšie u pacientov starších ako 75 rokov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Zdravým osobám boli podané jednorazové dávky do 500 mg a pacientom sa podali opakované denné dávky do 100 mg. Nežiaduce udalosti boli podobné ako pri nižších dávkach.

V prípade predávkovania je potrebné začať štandardnú podpornú liečbu. Hemodialýza prispieva k eliminácii tadalafilu iba nepatrne.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: urologiká, lieky určené na liečbu erektilnej dysfunkcie, ATC kód: G04BE08.

Mechanizmus účinku

Tadalafil je selektívny, reverzibilný inhibítor fosfodiesterázy typu 5 špecifickej pre cyklický guanozín-monofosfát (cGMP).

Zatiaľ čo sexuálna stimulácia spôsobuje lokálne uvoľnenie oxidu dusnatého, inhibícia PDE5 tadalafilom zvyšuje hladiny cGMP v *corpus cavernosum*. To vedie k relaxácii hladkej svaloviny a umožneniu vtoku krvi do tkanív penisu s následnou erekciou. Tadalafil nemá žiadny účinok v liečbe erektilnej dysfunkcie bez sexuálnej stimulácie.

Farmakodynamické účinky

V *in vitro* štúdiách sa ukázalo, že tadalafil je selektívnym inhibítorom PDE5. PDE5 je enzým nachádzajúci sa v hladkej svalovine *corpus cavernosum*, ciev a vnútorných orgánov, ďalej

v kostrovom svalstve, krvných doštičkách, obličkách, pľúcach a mozočku. Účinok tadalafilu na PDE5 je silnejší ako na iné fosfodiesterázy. Tadalafil má viac ako 10 000-krát silnejší účinok na PDE5 ako na PDE1, PDE2 a PDE4, enzýmy, ktoré sa nachádzajú v srdci, mozgu, cievach, pečeni a iných orgánoch. Tadalafil má viac ako 10 000-krát silnejší účinok na PDE5 ako na PDE3, enzým, ktorý sa nachádza v srdci a cievach. Táto selektivita k PDE5 oproti PDE3 je dôležitá, pretože PDE3 sa zapája pri kontrakcii myokardu. Okrem toho, tadalafil má približne 700-krát silnejší účinok na PDE5 ako na PDE6, enzým nachádzajúci sa v sietnici, ktorý je zodpovedný za fototransdukciiu. Tadalafil má taktiež viac ako 10 000-krát silnejší účinok na PDE5 ako na PDE7 – PDE10.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Boli vykonané tri klinické skúšania s 1 054 pacientmi v domácom prostredí a sledovalo sa obdobie reakcie pacienta na tadalafil podávaného podľa potreby. Tadalafil v porovnaní s placebom preukázal štatisticky významné zlepšenie erektilnej funkcie a schopnosti mať úspešný pohlavný styk v období až do 36 hodín po jeho užití, rovnako ako schopnosti dosiahnuť a udržať erekciu dostatočnú na úspešný pohlavný styk už 16 minút po jeho užití.

V porovnaní s placebom, tadalafil podávaný zdravým osobám neviedol k žiadnym významným zmenám systolického a diastolického krvného tlaku v ľahu (priemerné maximálne zníženie o 1,6/0,8 mmHg), systolického a diastolického krvného tlaku v stoj (priemerné maximálne zníženie o 0,2/4,6 mmHg) a srdcovej frekvencie.

V štúdií hodnotiacej vplyv tadalafilu na zrak sa pri Farnsworthovom-Munsellovom 100-odtieňovom teste nezistila žiadna porucha farebného rozlíšenia (modrá/zelená). Toto zistenie je v súlade s nízkou afinitou tadalafilu k PDE6 v porovnaní s PDE5. Vo všetkých klinických štúdiách sa pozoroval zriedkavý výskyt porúch farebného videnia (< 0,1 %).

Boli vykonané tri štúdie u mužov zamerané na zhodnotenie potenciálneho účinku tadalafilu 10 mg (jedna 6-mesačná štúdia) a 20 mg (jedna 6-mesačná a jedna 9-mesačná štúdia) podávaného denne na spermatogézu. V dvoch z týchto štúdií boli v súvislosti s liečbou tadalafilom pozorované poklesy v počte a koncentrácii spermií pravdepodobne bez klinickej významnosti. Tieto účinky neboli spojené so zmenami v ďalších parametroch ako sú motilita, morfológia a hladina folikuly stimulujúceho hormónu (FSH).

Tadalafil podávaný v dávkach 2,5 mg, 5 mg a 10 mg jedenkrát denne bol najskôr hodnotený v 3 klinických štúdiách zahŕňajúcich 853 pacientov rôzneho veku (od 21 do 82 rokov) a rôznej etnickej príslušnosti s erektilnou dysfunkciou rôznej závažnosti (mierna, stredne závažná, závažná) a etiológie. V dvoch štúdiách skúmajúcich primárnu účinnosť na vzorke celkovej populácie bol priemerný podiel úspešnosti pohlavných stykov 57 a 67 % pri tadalafilu 5 mg, 50 % pri tadalafilu 2,5 mg v porovnaní s 31 a 37 % pri placebe. V štúdií s pacientmi so sekundárnou erektilnou dysfunkciou pri diabete bol priemerný podiel úspešných pokusov o pohlavný styk na jedného účastníka 41 a 46 % pri tadalafilu 5 mg a pri tadalafilu 2,5 mg v porovnaní s 28 % pri placebe. Väčšina pacientov vo všetkých troch štúdiách reagovala na predchádzajúcu liečbu inhibítormi PDE5 užívanými podľa potreby. V ďalšom skúšaní bolo 217 pacientov, ktorí ešte neboli liečení inhibítormi PDE5, randomizovaných na tadalafil 5 mg jedenkrát denne oproti placebu. Priemerný podiel úspešných pokusov o pohlavný styk na jedného účastníka bol 68 % v prospech tadalafilu oproti 52 % pacientov užívajúcich placebo.

V 12-týždňovom skúšaní vykonanom u 186 pacientov (142 užívali tadalafil, 44 placebo) so sekundárnou erektilnou dysfunkciou spôsobenou poranením miechy tadalafil signifikantne zlepšoval erektilnú funkciu vedúcu ku 48 % priemernému podielu úspešných pokusov o pohlavný styk na účastníka u pacientov užívajúcich tadalafil 10 mg alebo 20 mg (flexibilná dávka, podľa potreby) v porovnaní so 17 % pacientov užívajúcimi placebo.

Pediatrická populácia

Bola vykonaná jedna štúdia s pediatrickými pacientmi s Duchennovou svalovou dystrofiou (DMD, z angl. *Duchenne Muscular Dystrophy*), v ktorej sa nezaznamenala žiadna účinnosť. Randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované, paralelné klinické skúšanie s 3 ramenami bolo vykonané s

331 chlapcami s DMD vo veku 7 – 14 rokov, ktorí užívali súbežne kortikosteroidnú liečbu. Klinické skúšanie zahŕňalo 48-týždňovú dvojito zaslepenú fázu, kde boli pacienti randomizovaní na 0,3 mg/kg tadalafilu, 0,6 mg/kg tadalafilu alebo placebo denne. Tadalafil nepreukázal spomalenie zníženia pohyblivosti stanoveného pomocou primárneho koncového ukazovateľa vzdialenosti pri 6-minútovom teste chôdze (6MWD – z angl. *6-Minute Walk Distance*): priemerná zmena stanovená metódou najmenších štvorcov (LS) po 48 týždňoch bola -51,0 metrov (m) v skupine s placebom v porovnaní s -64,7 m v skupine s 0,3 mg/kg tadalafilu ($p = 0,307$) a -59,1 m v skupine s 0,6 mg/kg tadalafilu ($p = 0,538$). Navyše sa nepreukázala účinnosť žiadnej zo sekundárnych analýz vykonaných v tomto klinickom skúšaní. Celkové bezpečnostné výsledky z tohto skúšania boli vo všeobecnosti konzistentné so známym bezpečnostným profilom tadalafilu a nežiaducimi účinkami očakávanými v pediatrickej DMD populácii užívajúcej kortikosteroidy.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s tadalafilom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie na liečbu erektilnej dysfunkcie. Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Tadalafil sa po perorálnom podaní rýchlo absorbuje, pričom priemerná maximálna pozorovaná plazmatická koncentrácia liečiva (C_{max}) sa dosahuje priemerne za 2 hodiny po užití. Absolútna biologická dostupnosť tadalafilu po perorálnom podaní nebola stanovená.

Rýchlosť a rozsah absorpcie tadalafilu nezávisí od príjmu potravy, preto sa tadalafil môže užívať s jedlom alebo bez jedla. Čas podania (ráno alebo večer) nemal klinicky významný účinok na rýchlosť a rozsah absorpcie.

Distribúcia

Priemerná hodnota distribučného objemu je približne 63 l, čo ukazuje, že tadalafil je distribuovaný do tkanív. Pri terapeutických koncentráciách sa 94 % tadalafilu viaže na plazmatické bielkoviny. Porucha renálnej funkcie nemá žiadny vplyv na väzbu liečiva na plazmatické bielkoviny. Menej ako 0,0005 % podanej dávky sa prejavilo v ejakuláte zdravých osôb.

Biotransformácia

Tadalafil sa metabolizuje najmä prostredníctvom izoformy 3A4 cytochrómu P450 (CYP). Hlavným cirkulujúcim metabolitom je metylkatechol glukuronid. Tento metabolit má najmenej 13 000-krát menší účinok na PDE5 ako tadalafil. Z toho dôvodu sa pri pozorovaných koncentráciách metabolitu nepredpokladá jeho klinicky významný účinok.

Eliminácia

U zdravých osôb je priemerná hodnota perorálneho klírens tadalafilu v rovnovážnom stave 2,5 l/h a priemerný polčas je 17,5 hodín. Tadalafil sa vylučuje prevažne vo forme inaktívnych metabolitov, najmä stolicou (približne 61 % z podanej dávky) a v menšej miere tiež močom (približne 36 % z podanej dávky).

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika tadalafilu u zdravých osôb je lineárne závislá od času a dávky. V dávkovom rozmedzí 2,5 mg až 20 mg stúpa expozícia (AUC) priamo úmerne s dávkou. Plazmatické koncentrácie sa v rovnovážnom stave dosahujú v priebehu 5 dní po jednorazovej dávke.

Farmakokinetika tadalafilu stanovená v populácii pacientov s erektilnou dysfunkciou je podobná ako u osôb bez erektilnej dysfunkcie.

Osobitné skupiny

Starší ľudia

Zdravé staršie osoby (65 rokov a starší) majú nižšiu hodnotu perorálneho klírensu tadalafilu, čo vedie k zvýšeniu expozície (AUC) o 25 % v porovnaní so zdravými osobami vo veku 19 – 45 rokov. Vplyv veku nie je klinicky významný a nevyžaduje úpravu dávkovania.

Renálna insuficiencia

V klinicko-farmakologických štúdiách s jednorazovými dávkami tadalafilu (5 mg až 20 mg) bola systémová expozícia (AUC) tadalafilu približne dvojnásobná u osôb s miernou (klírens kreatinínu 51 až 80 ml/min) alebo stredne závažnou (klírens kreatinínu 31 až 50 ml/min) poruchou funkcie obličiek a tiež u dialyzovaných osôb v konečnom štádiu zlyhávania obličiek. U hemodialyzovaných pacientov bola $C_{\max}$ o 41 % vyššia v porovnaní so zdravými osobami. Hemodialýza prispieva k eliminácii tadalafilu iba nepatrne.

Hepatálna insuficiencia

U osôb s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A a B) je expozícia (AUC) tadalafilu pri podaní dávky 10 mg porovnateľná so zdravými osobami. O bezpečnosti tadalafilu u pacientov so závažnou hepatálnou insuficienciou (Childova-Pughova trieda C) sú dostupné iba obmedzené klinické údaje. Pre pacientov s poruchou funkcie pečene nie sú dostupné žiadne údaje o užívaní tadalafilu jedenkrát denne. Ak je tadalafil predpísaný jedenkrát denne, musí lekár individuálne dôsledne zvážiť pomer prínosu a rizika.

Pacienti s diabetom

Expozícia (AUC) tadalafilu u diabetikov je približne o 19 % nižšia ako hodnota AUC u zdravých osôb. Tento rozdiel v expozícii si nevyžaduje úpravu dávkovania.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Na potkanoch alebo myšiach, ktorým boli podávané dávky tadalafilu až do 1 000 mg/kg/deň, sa nezistili žiadne náznaky teratogenity, embryotoxicity a fetotoxicity. V štúdii, ktorá hodnotila prenatálny a postnatálny vývin u potkanov, bola dávka, pri ktorej sa nezistil žiadny účinok 30 mg/kg/deň. U gravidných potkanov bola AUC pre vypočítané voľné liečivo pri tejto dávke približne 18-krát vyššia ako bolo zistené u ľudí po podaní dávky 20 mg.

U samíc a samcov potkanov sa nezistila žiadna porucha plodnosti. U psov, ktorým sa podával tadalafil počas obdobia 6 až 12 mesiacov v denných dávkach 25 mg/kg/deň (čo je minimálne trojnásobne vyššia expozícia [rozmedzie 3,7 – 18,6] než u ľudí pri jednorazovej dávke 20 mg) a väčších, sa zistila regresia epitelu semenných kanálikov, ktorá u niektorých psov viedla k zníženiu spermatogenézy. Pozri tiež časť 5.1.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

hypromelóza ftalát
manitol
sodná soľ kroskarmelózy
laurylsíran sodný
stearát horečnatý (E470b)

Filmový obal:

monohydrát laktózy

hypromelóza
mastenec (E553b)
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172)
triacetín (E1518)
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Veľkosti balenia: (blister OPA/Alu/PVC//Alu fólia): 2, 4, 8, 12, 14, 28, 56 a 84 filmom obalených tabliet v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa musí zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

83/0069/17-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 9. marca 2017

Dátum posledného predĺženia registrácie: 1. februára 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2025

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).