

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ZENAVIL 5 mg filmom obalené tablety

ZENAVIL 20 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 5 mg tadalafilu.

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 20 mg tadalafilu.

Pomocné látky so známym účinkom: laktóza

- Jedna 5 mg filmom obalená tableta obsahuje 61,375 mg monohydrátu laktózy.
- Jedna 20 mg filmom obalená tableta obsahuje 245,5 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

ZENAVIL 5 mg filmom obalené tablety: tehlovo červené, okrúhle, konvexné, filmom obalené tablety s priemerom jadra 6 mm.

ZENAVIL 20 mg filmom obalené tablety: žlté, okrúhle, konvexné, filmom obalené tablety s priemerom jadra 10,3 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba erektilnej dysfunkcie u dospelých mužov. K dosiahnutiu účinku tadalafilu pre liečbu erektilnej dysfunkcie je potrebné sexuálna stimulácia.

Liečba pľúcnej arteriálnej hypertenzie (PAH) klasifikovanej ako funkčná trieda II a III podľa WHO na zlepšenie záťažovej kapacity (pozri časť 5.1) u dospelých. Účinnosť sa preukázala pri idiopatickej PAH (IPAH) a u PAH v súvislosti so systémovou vaskulárnou kolagenózou.

Liečba prejavov a príznakov benígnej hyperplázie prostaty u dospelých mužov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Erektilná dysfunkcia u dospelých mužov

Vo všeobecnosti, odporúčaná dávka je 10 mg podaná pred očakávanou sexuálnou aktivitou bez ohľadu na príjem potravy. 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 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 tadalafilu (t.j. aspoň dvakrát týždenne), môže byť vhodné zvážiť dávkovanie s najnižšou dávkou tadalafilu jedenkrát denne, na základe rozhodnutia pacienta a zváženia lekára.

U týchto pacientov sa odporúča dávka 5 mg jedenkrát denne v približne rovnakom čase.

Vhodnosť kontinuálneho používania jedenkrát denne sa má pravidelne prehodnocovať.

Benígna hyperplázia prostaty u dospelých mužov

Odporučená dávka je 5 mg užívaná každý deň približne v rovnakú dobu nezávisle na jedle. U pacientov netolerujúcich pri liečbe benígnej hyperplázie prostaty dávku tadalafilu 5 mg sa má zvážiť iná liečba, pretože účinnosť nižších dávok tadalafilu v liečbe benígnej hyperplázie prostaty nebola preukázaná.

U dospelých mužov liečených súčasne na benígnu hyperpláziu prostaty a erektilnú dysfunkciu je odporučená dávka tiež 5 mg užívaná každý deň približne v rovnakú dobu.

Pľúcna arteriálna hypertenzia

Liečba má byť začatá a sledovaná lekárom, ktorý má skúsenosti s liečbou PAH. Odporučená dávka je 40 mg jedenkrát denne nezávisle od príjmu potravy.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek

- Dospelí muži s erektilnou dysfunkciou alebo benígnu hyperpláziou prostaty: u pacientov s ľahkou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky. Pre pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek je maximálna doporučená dávka 10 mg pre liečbu podľa potreby (on-demand). Dávkovanie 5 mg tadalafilu jedenkrát denne pre liečbu erektilnej dysfunkcie alebo benígnej hyperplázie prostaty sa u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).
- Pľúcna arteriálna hypertenzia: u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa odporúča úvodná dávka 20 mg jedenkrát denne. Dávka sa môže zvýšiť na 40 mg jedenkrát denne na základe individuálnej účinnosti a znášanlivosti. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa používanie tadalafilu neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Dospelí muži s erektilnou dysfunkciou alebo benígnu hyperpláziou prostaty: pre liečbu erektilnej dysfunkcie pomocou tadalafilu podľa potreby (on-demand) je odporúčaná dávka 10 mg tadalafilu podaná pred očakávanou sexuálnou aktivitou bez ohľadu na príjem potravy. O bezpečnosti použitia tadalafilu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C Childovej - Pughovej klasifikácie) 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 tadalafilu ako 10 mg pacientom s poruchou funkcie pečene nie sú dostupné žiadne údaje. Podávanie tadalafilu jedenkrát denne pre liečbu erektilnej dysfunkcie a benígnej hyperplázie prostaty 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).

Pľúcna arteriálna hypertenzia

Vzhľadom na obmedzené klinické skúsenosti u pacientov s miernou až stredne závažnou cirhózou pečene (trieda A a B Childovej-Pughovej klasifikácie) sa po jednorazových dávkach 10 mg môže zvážiť úvodná dávka 20 mg jedenkrát denne. V prípade predpisania tadalafilu má predpisujúci lekár dôsledne zvážiť individuálny pomer prínosu a rizika. Pacienti so závažnou cirhózou pečene (trieda C Childovej-Pughovej klasifikácie) sa neskúmali a preto sa im podávanie tadalafilu neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Muži s diabetom

Dospelí muži s erektilnou dysfunkciou a benígnu hyperpláziou prostaty: u pacientov s diabetom nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Pediatrická populácia

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

Bezpečnosť a účinnosť tadalafilu u pediatrickej populácie neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.1.

Spôsob podávania

Tablety sú určené na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

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

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

Tadalafil nesmú užívať muži so srdcovým ochorením, ktorým sa sexuálna aktivita neodporúča. Potenciálne kardiálne riziko sexuálnej aktivity u pacientov s pre-existujúcim kardiovaskulárnym ochorením má zvážiť lekár.

Nasledujúce skupiny pacientov s kardiovaskulárnym ochorením neboli zahrnuté v klinických štúdiách, a preto je u nich použitie tadalafilu 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 mm Hg) 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 (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy, NAION) bez ohľadu na to, či táto príhoda súvisela alebo nesúvisela s predchádzajúcou expozíciou inhibítora PDE5 (pozri časť 4.4).

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pred začatím liečby tadalafilom

- Pri diagnóze erektilnej dysfunkcie alebo benígnej hyperplázie prostaty 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 ako taký zosilňuje hypotenzný účinok nitrátov (pozri časť 4.3).
- Pred začatím liečby tadalafilom majú byť pacienti s benígnou hyperpláziou prostaty vyšetrení, aby sa vylúčila prítomnosť karcinómu prostaty a má byť starostlivo posúdený ich kardiovaskulárny stav (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 štúdiách boli hlásené závažné kardiovaskulárne udalosti, vrátane infarktu myokardu, náhlejš srdcovej smrti, nestabilnej angíny pectoris, ventrikulárnej

arytmie, cievnej 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. Avšak nedá sa definitívne určiť, či boli hlásené udalosti v priamej súvislosti s týmito rizikovými faktormi, s tadafilom, sexuálnou aktivitou alebo s kombináciou týchto alebo ďalších faktorov.

Do klinických štúdií s PAH neboli zaradené nasledujúce skupiny pacientov s kardiovaskulárnym ochorením:

- pacienti s klinicky významným ochorením aortálnej a mitrálnej chlopne
- pacienti s perikardovou konstrikciou
- pacienti s obmedzenou alebo kongestívnou kardiomyopatiou
- pacienti s významnou dysfunkciou ľavej komory
- pacienti so život ohrozujúcimi arytmiami
- pacienti so symptomatickou ischemickou srdcovou chorobou
- pacienti s nekontrolovanou hypertenziou.

Keďže neexistujú žiadne klinické údaje o bezpečnosti tadafilu u týchto pacientov, používanie tadafilu sa im neodporúča.

Pľúcne vazodilatancia môžu významne zhoršiť kardiovaskulárny stav pacientov s pľúcnou venooklúziálnou chorobou (PVOD). Keďže neexistujú žiadne klinické údaje o podávaní tadafilu pacientom s venooklúziálnou chorobou, podávanie tadafilu týmto pacientom sa neodporúča. Ak sa pri podávaní tadafilu objavia príznaky pľúcneho edému, je potrebné zvážiť možnosť pridruženej PVOD.

Tadafil má systémové vazodilatačné vlastnosti, ktoré môžu viesť k prechodnému zníženiu tlaku krvi. Lekári majú starostlivo zvážiť, či ich pacienti s niektorými prebiehajúcimi ochoreniami, ako je závažná obštrukcia výtokovej časti ľavej komory, deplécia tekutín, vegetatívna hypotenzia alebo pacienti s pokojovou hypotenziou, by mohli byť negatívne ovplyvnení týmito vazodilatačnými účinkami.

U pacientov užívajúcich alfa1 blokátory môže súčasné podanie tadafilu viesť k symptomatickej hypotenzii (pozri časť 4.5). Preto sa kombinácia tadafilu s doxazosínom neodporúča.

U pacientov, ktorí zároveň užívajú antihypertenzíva, môže tadafil vyvolať zníženie krvného tlaku. Pri začatí dennej liečby tadafilom má byť klinicky zvážená možnosť úpravy dávky antihypertenznej liečby.

Zrak

V súvislosti s užívaním tadafilu a iných inhibítorov PDE5 boli hlásené poruchy zraku vrátane centrálnej seróznej chorioretinopatie (*Central Serous Chorioretinopathy*, CSCR) a prípady NAION. Väčšina prípadov CSCR ustúpila spontánne po vysadení tadafilu. Analýzy sledovaných údajov naznačujú zvýšené riziko akútneho NAION u mužov s erektilnou dysfunkciou v dôsledku vystavenia sa tadafilu alebo iným PDE5 inhibítorom. Keďže sa to môže týkať všetkých pacientov vystavených tadafilu, pacient má byť poučený, aby v prípade náhle poruchy videnia, zhoršenia zrakovej ostrosti a/alebo skresleného videnia prestal užívať tadafil a ihneď sa poradil s lekárom (pozri časť 4.3). Pacienti so známymi dedičnými degeneratívnymi poruchami sietnice, vrátane pigmentovej retinitídy, neboli zaradení do klinických štúdií a používanie u týchto pacientov sa neodporúča.

Zhoršenie alebo náhla strata sluchu

Po užití tadafilu boli hlásené prípady náhle 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 tadafil a vyhľadali okamžitú lekársku pomoc.

Porucha funkcie obličiek a pečene

Vzhľadom na zvýšenú expozíciu tadafilu (AUC), obmedzené klinické skúsenosti a chýbajúcu schopnosť ovplyvniť klírens dialýzou sa tadafil neodporúča používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek.

K dispozícii sú len obmedzené klinické údaje o bezpečnosti podaní jednej dávky tadalafilu na liečbu erektilnej dysfunkcie alebo benígnej hyperplázie prostaty u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (trieda C Childovej-Pughovej klasifikácie). Pacienti so závažnou cirhózou pečene (trieda C Childovej-Pughovej klasifikácie) a pľúcnou arteriálnou hypertenziou sa neskúmali a preto sa im podávanie tadalafilu neodporúča. Podávanie tadalafilu jedenkrát denne k liečbe erektilnej dysfunkcie alebo benígnej hyperplázie prostaty nebolo u pacientov s poruchou funkcie pečene hodnotené. V prípade predpisania tadalafilu musí lekár individuálne a dôsledne zvážiť pomer prospechu a rizika.

Priapizmus a anatomická deformácia penisu

U mužov liečených inhibítormi PDE5 bol hlásený priapizmus. 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 sa má užívať s opatrnosťou u pacientov s anatomickými deformáciami penisu (ako je angulácia, fibróza kavernóznych telies alebo Peyronieho choroba) alebo u pacientov trpiacich ochoreniami, ktoré môžu predisponovať ku vzniku priapizmu (ako je kosáčiková anémia, mnohopočetný myelóm alebo leukémia).

Použitie s CYP3A4 induktormi alebo inhibítormi

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

U pacientov súbežne užívajúcich silné inhibítory CYP3A4, ako je rifampicín, sa používanie tadalafilu neodporúča (pozri časť 4.5).

Tadalafil a ďalší spôsob liečby erektilnej dysfunkcie

Bezpečnosť a účinnosť kombinácie tadalafilu s inými PDE5 inhibítormi alebo inou liečbou erektilnej dysfunkcie sa neskúmali. Pacienti majú byť poučení, aby neužívali tadalafil v takýchto kombináciách.

Prostacyklín a jeho analógy

Účinnosť a bezpečnosť tadalafilu pri súbežnom podávaní s prostacyklínom alebo jeho analógmi sa neskúmala v kontrolovaných klinických štúdiách. Preto sa odporúča opatrnosť v prípade súbežného podávania.

Bosentan

Účinnosť tadalafilu u pacientov liečených bosentanom sa dostatočne nepreukázala (pozri časti 4.5 a 5.1).

ZENAVIL obsahuje laktózu.

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili s dávkami 10 mg a/alebo 20 mg tadalafilu, ako je uvedené nižšie. Na základe tých interakčných štúdií, kde 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) po jednorazovej dávke 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) po jednorazovej dávke 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) po jednorazovej dávke 2-násobne bez zmeny C_{max} . Ritonavir (500 mg alebo 600 mg dvakrát denne), zvýšil expozíciu (AUC) tadalafilu (20 mg) po jednej dávke o 32 % a znížil C_{max} o 30 %.
- Hoci špecifické interakcie neboli skúmané, ostatné inhibítory proteázy, ako sachinavir, a iné inhibítory CYP3A4, ako erytromycín, klaritromycín, itraconazol 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. Aj tak však existuje potenciál liekových interakcií sprostredkovaných inhibíciou transportných proteínov.

Induktory cytochrómu P450

Antimikrobiálne lieky (napr. rifampicín)

Induktor CYP3A4, rifampicín, znížil AUC tadalafilu o 88 % a C_{max} o 46 % v porovnaní s hodnotami AUC a C_{max} samostatne podaného tadalafilu (10 mg). Dá sa predpokladať, že táto znížená expozícia zníži účinok tadalafilu, rozsah tohto zníženia účinku nie je známy.

Ďalší induktory CYP3A4 ako fenobarbital, fenytoín a karbamazepín môžu rovnako znížiť plazmatickú koncentráciu tadalafilu v plazme.

Antagonisty receptora pre endotelín-1 (napr. bosentan)

Bosentan (125 mg dvakrát denne), substrát CYP2C9 a CYP3A4 a stredne silný induktor CYP3A4, CYP2C9 a možno CYP2C19, znížil systémovú expozíciu tadalafilu (40 mg jedenkrát denne) o 42 % a C_{max} o 27 % po viacnásobnom súbežnom podaní dávky. Účinnosť tadalafilu u pacientov, ktorí sú už liečení bosentanom, sa dostatočne nepreukázala (pozri časti 4.4 a 5.1). Tadalafil neovplyvnil expozíciu (AUC a C_{max}) bosentanu a jeho metabolitov.

Bezpečnosť a účinnosť kombinácií tadalafilu a iných antagonistov receptora pre endotelín-1 sa neskúmala.

Vplyv tadalafilu na iné lieky

Nitráty

V klinických štúdiách sa zistilo, že tadalafil (5, 10 a 20 mg) zosilňuje hypotenzné účinky nitrátov. Táto interakcia pretrvávala viac ako 24 hodín a po uplynutí 48 hodín po poslednej dávke tadalafilu sa už nepozorovala. Z toho dôvodu je kontraindikované podávanie tadalafilu pacientom, ktorí užívajú organický nitrát v akejkoľvek forme (pozri časť 4.3). Na základe výsledkov klinickej štúdie, 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 po dobu dlhšiu ako 24 hodín, ale nebola už zaznamenaná po uplynutí 48 hodín od poslednej dávky tadalafilu. U pacienta užívajúceho akúkoľvek dávku tadalafilu (5 mg – 20 mg), kde 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 nitráty aplikovať, avšak iba pod priamym lekársym dohľadom a za náležitého monitorovania hemodynamických funkcií.

Antihypertenzíva (vrátane blokátorov vápnikového kanála)

Súčasné podanie doxazosínu (4 a 8 mg denne) a tadalafilu (5 mg denná dávka a 20 mg ako jednorazová dávka) signifikantne zvyšuje hypotenzný účinok tohto alfa-blokátora. Tento účinok trvá aspoň dvanásť hodín a môže byť symptomatický, vrátane synkopy. Preto sa táto kombinácia neodporúča (pozri časť 4.4).

V interakčných štúdiách vykonaných s limitovaným počtom zdravých dobrovoľníkov neboli tieto účinky hlásené pri alfuzosíne alebo tamsulozíne. Avšak pozornosť treba venovať pri používaní tadalafilu u pacientov liečených alfa-blokátormi a najmä u starších osôb. Liečbu treba začať s minimálnou dávkou a postupne upraviť.

V klinicko-farmakologických štúdiách sa skúmala schopnosť tadalafilu zosilniť hypotenzné účinky antihypertenzných liekov. Skúmal sa pritom vplyv na hlavné skupiny antihypertenzných liekov, vrátane blokátora vápnikového kanála (amlodipín), inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE) (enalapril), beta-blokátorov (metoprolol), tiazidových diuretik (bendrofluazid) a blokátorov receptorov angiotenzínu II (rozličné typy a dávky, podávané samostatne alebo v kombinácii s tiazidmi, blokátormi vápnikového kanála, beta-blokátormi a/alebo alfa-blokátormi). 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 jednotlivcov v štúdii, 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 používajú antihypertenzné lieky, môže tadalafil v dávke 20 mg spôsobiť zníženie krvného tlaku, ktoré je (s výnimkou alfa-blokátorov, 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 nežiaducich účinkov medzi pacientmi užívajúcimi tadalafil v kombinácii s antihypertenznými liekmi alebo bez nich. Avšak pacienti, ktorí sú liečení antihypertenznými liekmi, majú byť náležite upozornení na možné zníženie krvného tlaku.

Riociguát

Predklinické štúdie ukázali aditívny systémový účinok na zníženie krvného tlaku, keď sa inhibítory PDE5 podávali súčasne s riociguátom. Klinické štúdie preukázali, že riociguát zosilňuje hypotenzívne účinky inhibítorov PDE5. V skúšanej populácii nebol nájdený žiadny dôkaz o priaznivom klinickom účinku spomínanej kombinácie. Súčasné užívanie riociguátu s PDE5 inhibítormi, vrátane tadalafilu, je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Inhibítory 5-alfa reduktázy

V klinickom skúšaní, kde sa porovnával účinok tadalafilu 5 mg v súbežnom podávaní s finasteridom 5 mg oproti placebo podávanému spolu s finasteridom 5 mg na zlepšenie príznakov BPH, sa nevyskytli žiadne nové nežiaduce reakcie. Avšak nebola vykonaná oficiálna štúdia liekových interakcií hodnotiaca vplyv tadalafilu a inhibítorov 5-alfa reduktázy (5-ARI), a preto je potrebné podávať tadalafil súbežne s 5-ARI s opatnosťou.

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 spoločnom podaní týchto liekov sa má vziať do úvahy.

Perorálne kontraceptíva

V rovnovážnom stave tadalafil (40 mg jedenkrát denne) zvýšil expozíciu etinylestradiolu (AUC) o 26 % a C_{max} o 70 % v porovnaní s perorálnym kontraceptívom podávaným s placebom. Tadalafil nemal štatisticky významný účinok na levonorgestrel, čo svedčí o tom, že účinok etinylestradiolu spočíva v inhibícii črevnej sulfatácie tadalafilom. Klinický význam tohto zistenia nie je jasný.

Terbutalín

Podobné zvýšenie AUC a C_{max} pozorované pri etinylestradiole sa môže očakávať pri perorálnom podaní terbutalínu, pravdepodobne z dôvodu inhibície črevnej sulfatácie tadalafilom. Klinický význam tohto zistenia je nejasný.

Alkohol

Koncentrácia alkoholu (priemerná maximálna koncentrácia alkoholu v krvi 0,08 %) nebola ovplyvnená súčasným 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 klírensu 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) nezvyšoval predĺženie času krvácania spôsobeného kyselinou acetylsalicylovou.

Substráty P-glykoproteínu (napr. digoxín)

Tadalafil (40 mg jedenkrát denne) nemal žiadny významný vplyv na farmakokinetiku digoxínu.

Antidiabetické lieky

Neuskutočnili sa žiadne špecifické interakčné štúdie s antidiabetikami.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

Dojčenie

Dostupné farmakodynamické/toxikologické dáta u zvierat preukázali exkréciu tadalafilu do materinského mlieka. Nemôže byť vylúčené riziko pre dojčené dieťa. Tadalafil sa nemá užívať v priebehu dojčenia.

Fertilita

U psov sa objavili účinky, ktoré môžu indikovať poruchu fertility. Dve po sebe nasledujúce klinické skúšania naznačujú, že nie je pravdepodobné, aby sa tento účinok objavil u ľudí, ale 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 štúdiách bol podobný v skupinách placebo a tadalafilu, pred vedením motorových vozidiel alebo používaním strojov by pacienti mali poznať svoju reakciu na tadalafil.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu tadalafilu u erektilnej dysfunkcie alebo benígnej hyperplázie prostaty

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. Najčastejšie bola bolesť hlavy hlásená 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 získané zo spontánných hlásení a placebom kontrolovaných klinických štúdií (celkom 8 022 pacientov užívajúcich tadalafil a 4 422 pacientov užívajúcich placebo) pri podávaní podľa potreby (on-demand) a raz denne k liečbe erektilnej dysfunkcie a pri podávaní raz denne k liečbe benígnej hyperplázie prostaty.

Frekvencie nežiaducich účinkov sú definované nasledovne:

- Veľmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)
- Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$)
- Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)
- 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	cievna mozgová príhoda ¹ (vrátane krvácaných príhod), synkopa, tranzitórne ischemické ataky ¹ , migréna ² , epileptické záchvaty, prechodná amnézia	
<i>Poruchy oka</i>				
		rozmazané videnie, pocity opísané ako bolesť oka,	defekt zorného poľa, opuch očných viečok, hyperémia spojiviek, nearteritická predná ischemická neuropatia zrakového nervu (NAION) ² , cievna oklúzia sietnice ²	centrálna serózna chorioretinopatia
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>				
		tinnitus	náhla hluchota	
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti¹</i>				
		tachykardia, palpitácie	infarkt myokardu, nestabilná angína pectoris ³ , ventrikulárna arytmia ³	
<i>Poruchy ciev</i>				
	návaly tepla	hypotenzia ³ , hypertenzia		
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>				

Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
	kongescia nosovej sliznice	dyspnoe, krvácanie z nosa		
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>				
	dyspepsia	bolesť brucha, vracanie, nauzea, gastroezofágový reflux		
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>				
		vyrážka	žihľavka, Stevensov-Johnsonov syndróm ² , exfoliatívna dermatitída ² , hyperhidróza (potenie)	
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>				
		hematúria		
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>				
	bolesť chrbta, myalgia, bolesť končatín			
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>				
		predĺžené erekcie	priapizmus, krvácanie z penisu, hematospermia	
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>				
		bolesť na hrudníku ¹ , periférny edém, únava	tvárový edém ² , náhla srdcová smrť ^{1,2}	

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

² Nežiaduce účinky hlásené v rámci postmarketingového sledovania nepozorované v placebom kontrolovaných klinických skúšaniach.

³ Častejšie hlásené, keď sa tadalafil podáva pacientom, ktorí už užívajú antihypertenzné lieky.

Popis vybraných nežiaducich účinkov

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 účinkami.

Ostatné osobitné skupiny

Údaje o pacientoch starších ako 65 rokov, ktorí užívali tadalafil počas klinického skúšania, či už na liečbu erektilnej dysfunkcie alebo na liečbu benígnej hyperplázie prostaty sú obmedzené. V klinických skúšaniach s tadalafilom na vyžiadanie na liečbu erektilnej dysfunkcie bola u pacientov starších ako 65 rokov častejšie hlásená hnačka. V klinických skúšaniach s 5 mg tadalafilu užívanými jedenkrát denne na liečbu benígnej hyperplázie prostaty boli hlásené závraty a hnačka častejšie u pacientov starších ako 75 rokov.

Zhrnutie bezpečnostného profilu tadalafilu u pľúcnej arteriálnej hypertenzie

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky vyskytujúci sa u ≥ 10 % pacientov pri liečbe tadalafilom 40 mg boli bolesti hlavy, nevoľnosť, bolesť chrbta, dyspepsia, návaly, myalgie, nasofaringitída a bolesť

končatín. Hlásenie nežiaducich účinkov boli prechodné, prevažne miernej až strednej intenzity. Údaje o nežiaducich účinkoch u pacientov starších ako 75 rokov sú obmedzené.

V kľúčovej placebom kontrolovanej štúdii s tadalafilom na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie (PAH) bolo celkovo 323 pacientov liečených tadalafilom v dávkach, ktoré sa pohybovali v rozmedzí od 2,5 mg do 40 mg jedenkrát denne a 82 pacientov bolo liečených placebom. Liečba trvala 16 týždňov. Celková frekvencia ukončenia liečby z dôvodu nežiaducich udalostí bola nízka (tadalafil 11 %, placebo 16 %). Tristopäťdesiatšesť (357) osôb, ktoré dokončili kľúčovú štúdiu, bolo zaradených do dlhodobej rozšírenej štúdie. Skúmané dávky boli 20 mg a 40 mg jedenkrát denne.

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov

V nižšie uvedenej tabuľke sú vymenované nežiaduce účinky hlásené počas placebom kontrolovanej klinickej štúdie u pacientov s PAH liečených tadalafilom. V tabuľke sú uvedené aj niektoré nežiaduce udalosti/účinky, ktoré boli hlásené v klinických štúdiách s tadalafilom na liečbu mužskej erektilnej dysfunkcie a/alebo po jeho uvedení na trh. Frekvencia týchto udalostí bola buď označená ako „neznáma“, pretože ju nemožno odhadnúť z dostupných údajov u pacientov s PAH, alebo bola frekvencia odhadnutá na základe údajov z kľúčovej placebom kontrolovanej klinickej štúdie s tadalafilom.

Frekvencie nežiaducich účinkov sú definované nasledovne:

- Veľmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)
- Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$)
- Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)
- Neznáme (z dostupných údajov)

Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy imunitného systému				
	hypersenzitívne reakcie ⁵			angioedém
Poruchy nervového systému				
bolesť hlavy ⁶	synkopa, migréna ⁵ ,	záchvaty ⁵ , prechodná amnézia ⁵		cievna mozgová príhoda ² (vrátane krvácaných príhod)
Poruchy oka				
	rozmazané videnie			neareritická predná ischemická neuropatia zrakového nervu (NAION), retinálna vaskulárna oklúzia, defekt zorného poľa
Poruchy ucha a labyrintu				
		Tinnitus		náhla hluchota
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				

Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
	palpitácie ^{2,5}	tachykardia ^{2,5} , náhla srdečná smrť ^{2,5}		nestabilná angína pectoris ² , ventrikulárna arytmia, infarkt myokardu ²
Poruchy ciev				
návaly	Hypotenzia	Hypertenzia		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				
nasofaringitída (vrátane kongescie nosovej sliznice, sínusovej kongescie a rinitídy)	krvácanie z nosa			
Poruchy gastrointestinálneho traktu				
nauzea, dyspepsia (vrátane bolesti brucha/abdominálneho diskomfortu ³)	vracanie, gastroezofageálny reflux			
Poruchy kože a podkožného tkaniva				
	Vyrážka	žihľavka ⁵ , hyperhidróza (potenie) ⁵		Stevensov- Johnsonov syndróm, exfoliatívna dermatitída
Poruchy obličiek a močových ciest				
		Hematúria		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				
myalgia, bolesť chrbta, bolesť končatín (vrátane diskomfortu končatín)				
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov				
	zvýšené maternicové krvácanie ⁴	priapizmus ⁵ krvácanie z penisu, hematospermia		predĺžené erektie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania				
	faciálny edém, bolesť na hrudníku ²			

¹ Udalosti, ktoré neboli hlásené v štúdiách potrebných pre registráciu a ich frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov. Nežiaduce účinky boli zahrnuté do tabuľky na základe údajov z postmarketingového sledovania alebo z klinických štúdií s použitím tadalafilu pri liečbe erektilnej dysfunkcie.

² Väčšina pacientov, u ktorých boli hlásené tieto nežiaduce udalosti, vykazovala už predtým prítomnosť kardiovaskulárnych rizikových faktorov.

³ Zahnuté sú súčasné termíny MedDRA konvencie: tráviace ťažkosti, bolesť brucha, bolesť v podbrušku, bolesť v nadbrušku a žalúdočné ťažkosti.

⁴ Klinický termín (nie MedDRA), ktorý zahŕňa hlásenia o nezvyčajnom/nadmernom menštruačnom krvácaní, ako je menorágia, metrorágia, menometrorágia alebo vaginálne krvácanie.

⁵ Nežiaduce účinky boli zahrnuté do tabuľky na základe údajov z postmarketingového sledovania alebo z klinickej štúdie s použitím tadalafilu pri liečbe erektilnej dysfunkcie, a navyše sú to odhady frekvencie výskytu založené len na 1 alebo 2 pacientoch s nežiaducim účinkom v kľúčovej (pivotej) placebom kontrolovanej štúdii s tadalafilom.

⁶ Najčastejšie opísaným nežiaducim účinkom bola bolesť hlavy. Bolesť sa môže objaviť na začiatku liečby a v priebehu liečby sa znižuje.

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 až do 500 mg a pacientom sa podali opakované denné dávky až do 100 mg. Nežiaduce účinky 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, liečivá pri poruchách erekcie, ATC kód: G04BE08

Mechanizmus účinku

Tadalafil je selektívny a reverzibilný inhibítor špecifickej fosfodiesterázy typu 5 (PDE5) vedúcej k tvorbe cyklického guanozín monofosfátu (cGMP).

Erektlná dysfunkcia a benígna hyperplázia prostaty

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. Pri liečbe erektilnej dysfunkcie nemá tadalafil žiadny účinok bez sexuálnej stimulácie.

Účinok inhibície PDE5 na koncentráciu cGMP v corpus cavernosum je tiež pozorovaný v hladkom svalu prostaty, močového mechúra a ich cievnych zásobení. Výsledná vaskulárna relaxácia zvyšuje prietok krvi, čo môže byť mechanizmus, ktorým sú príznaky benígnej hyperplázie prostaty potlačené. Tieto vaskulárne účinky môžu byť doplnené inhibíciou aferentnej nervovej aktivity močového mechúra a relaxácie hladkého svalstva prostaty a močového mechúra.

Pľúcna arteriálna hypertenzia

Pľúcna arteriálna hypertenzia súvisí s poruchou uvoľňovania oxidu dusnatého v cievnom endoteli a s následným znížením koncentrácií cGMP v hladkej svalovine pľúcnych ciev. PDE5 je prevládajúcou fosfodiesterázou v pľúcnom cievnom riečisku. Inhibícia PDE5 tadalafilom zvyšuje koncentráciu cGMP, čo vedie k uvoľneniu buniek hladkého svalstva pľúcnych ciev a k vazodilatácii pľúcneho cievneho riečiska.

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 mozgu. 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 má význam pri kontrakcii myokardu. Okrem toho, tadalafil má približne 700-krát silnejší účinok na PDE5 ako na PDE6, enzým nachádzajúci sa v sietnici a ktorý je zodpovedný za fototransdukciu. Tadalafil má taktiež viac ako 10 000-krát silnejší účinok na PDE5 ako na PDE7 - PDE10.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V porovnaní s placebom, tadalafil podávaný zdravým osobám neviedol k významným zmenám systolického a diastolického tlaku v ľahu (priemerné maximálne zníženie o 1,6/0,8 mm Hg, v uvedenom poradí), systolického a diastolického tlaku v stojí (priemerné maximálne zníženie o 0,2/4,6 mm Hg, v uvedenom poradí) a srdcovej frekvencie.

V štúdií hodnotiacej vplyv tadalafilu na zrak sa pri Farnsworth-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 je motilita, morfológia a FSH.

Erektílne dysfunkcie

V troch klinických štúdiách vykonaných u 1 054 pacientov v domácom prostredí sa sledovalo obdobie reakcie pacienta na tadalafil. Tadalafil v porovnaní s placebom viedol k štatisticky významnému zlepšeniu erektilnej funkcie a schopnosti vykonať 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. Tadalafil podávaný v dávkach 2 – 100 mg bol hodnotený v 16 klinických štúdiách zahŕňajúcich 3 250 pacientov, vrátane pacientov s rozličným stupňom erektilnej dysfunkcie (mierna, stredne ťažká a ťažká), rôznymi etiologickými príčinami, rozličným vekom (21 – 86 rokov) a etnickou príslušnosťou. Väčšina pacientov udávala erektilnú dysfunkciu trvajúcu najmenej 1 rok. V štúdiách skúmajúcich primárnu účinnosť u všeobecnej populácie udávalo zlepšenie erekcie po užití tadalafilu až 81 % pacientov v porovnaní s 35 % na placebe. Aj pacienti s rôznym stupňom erektilnej dysfunkcie udávali zlepšenie erekcie počas užívania tadalafilu (86 % pri ľahkej forme, 83 % pri stredne ťažkej forme a 72 % pri ťažkej forme erektilnej dysfunkcie, v porovnaní so 45 %, 42 % a 19 % na placebe). V štúdiách skúmajúcich primárnu účinnosť sa u pacientov liečených tadalafilom zaznamenala 75 % úspešnosť pohlavných stykov, v porovnaní s 32 % na placebe.

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

Na zhodnotenie tadalafilu jedenkrát denne podávaného v dávkach 2,5, 5 a 10 mg boli pôvodne vykonané 3 klinické štúdie zahŕňajúce 853 pacientov rôzneho veku (v rozmedzí 21 – 82 rokov) a etnickej príslušnosti s erektilnou dysfunkciou rôznej závažnosti (mierna, stredne ťažká, ťažká) a pôvodu. V dvoch štúdiách skúmajúcich primárnu účinnosť na vzorke celkovej populácie bol priemerný podiel úspešnosti pohlavných stykov 57 a 67 % pri tadalafile 5 mg, 50 % pri tadalafile 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 jeden subjekt 41 a 46 % pri tadalafile 5 mg a pri tadalafile 2,5 mg v porovnaní s 28 % pri placebe. Väčšina pacientov vo všetkých troch štúdiách reagovala na predchádzajúcu liečbu PDE5 inhibítormi užívanými podľa potreby (on-demand). V následnej štúdií, bolo 217 pacientov, ktorí ešte neboli liečení PDE5 inhibítormi, randomizovaných na tadalafil 5 mg jedenkrát denne oproti placebo. Priemerný podiel úspešnosti pohlavných stykov na subjekt bol 68 % v prospech tadalafilu oproti 52 % pacientov užívajúcich placebo.

Benígna hyperplázia prostaty

Tadalafil bol sledovaný v 4 klinických štúdiách po dobu 12 týždňov. Štúdie zahrňovali viac než 1500 pacientov s príznakmi a prejavmi benígnej hyperplázie prostaty. Zlepšenie celkového medzinárodného skóre prostatických príznakov pre tadalafil 5 mg v štyroch štúdiách bolo -4,8, -5,6, -6,1 a -6,3 oproti -2,2, -3,6, -3,8 a -4,2 s placebom. Ku zlepšeniu celkového medzinárodného skóre prostatických príznakov došlo už za 1 týždeň. V jednej zo štúdií, ktorá zahrňovala i tamsulosín 0,4 mg ako aktívny komparátor, bolo zlepšenie celkového medzinárodného skóre prostatických príznakov pre tadalafil 5 mg, tamsulosín a placebo -6,3, -5,7 a -4,2, v uvedenom poradí.

Jedna zo štúdií hodnotila zlepšenie erektilnej dysfunkcie a prejavy a príznaky benígnej hyperplázie prostaty u pacientov s oboma ťažkosťami. Zlepšenie erektilnej funkcie podľa medzinárodného indexu erektilnej funkcie a zlepšenie celkového medzinárodného skóre symptómov prostaty dosiahli 6,5 a -6,1 s tadalafilom 5 mg oproti 1,8 a -3,8 s placebom. Priemerný podiel úspešných pokusov o pohlavný styk na subjekt bol 71,9 % s tadalafilom 5 mg oproti 48,3 % s placebom.

Udržanie účinku bolo hodnotené v otvorenom predĺžení jednej zo štúdií, ktoré preukázalo zlepšenie celkového medzinárodného skóre symptómov prostaty pozorovaného pri 12 týždňovom klinickom skúšaní aj počas nasledujúceho roku liečby tadalafilom 5 mg.

Pľúcna arteriálna hypertenzia (PAH)

Uskutočnila sa randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia, ktorej sa zúčastnilo 405 pacientov s pľúcnou arteriálnou hypertenziou. Povolenou prebiehajúcou liečbou bola liečba bosentanom (stabilná udržiavacia dávka až do 125 mg dvakrát denne) a dlhodobá liečba antikoagulantami, digoxínom, diuretikami a kyslíkom. Viac ako polovica (53,3 %) pacientov v štúdiu užívala súbežnú liečbu bosentanom.

Pacienti boli náhodne vybratí do jednej z piatich liečebných skupín (2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg tadalafilu alebo placebo). Pacienti boli vo veku minimálne 12 rokov a mali diagnostikovanú PAH, ktorá bola idiopatická, súvisela s kolagenózou, používaním anorexigénu, infekciou vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV), defektom predsieňovej prepážky alebo súvisela s chirurgickou opravou kongenitálnej spojky zo systémového obehu do pľúc (napr. defekt komorovej priehradky, otvorený ductus arteriosus) s trvaním minimálne 1 rok. Priemerný vek všetkých pacientov bol 54 rokov (v rozmedzí 14 až 90 rokov), pričom väčšina pacientov boli belosi (80,5 %) a ženy (78,3 %). Etiológia pľúcnej arteriálnej hypertenzie (PAH) bola predovšetkým idiopatická PAH (61,0 %) a PAH súvisiaca s vaskulárnou kolagenózou (23,5 %). Väčšina pacientov mala funkčnú triedu III (65,2 %) alebo II (32,1 %) podľa WHO (World Health Organization t.j. Svetová zdravotnícka organizácia). Priemerná východisková vzdialenosť prejdená chôdzou za 6 minút (6MWD) bola 343,6 metrov.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bola zmena vzdialenosti prejdenej chôdzou za 6 minút (6MWD) v 16. týždni z východiskovej hodnoty. Iba tadalafil 40 mg dosiahol protokolom definovanú 10 úroveň významnosti čo sa týka mediánu zvýšenia 6MWD 26 metrov upraveného vzhľadom na placebo ($p = 0,0004$; 95 % CI: 9,5, 44,0; vopred špecifikovaná Hodgesova-Lehmanova metóda) (priemer 33 metrov, 95 % CI: 15,2, 50,3). Zlepšenie vzdialenosti prejdenej chôdzou bolo zjavné od 8. týždňa liečby. Významné zlepšenie ($p < 0,01$) v 6MWD sa preukázalo v 12. týždni, kedy boli pacienti požiadaní, aby počkali s užitím skúšaného lieku, aby sa zistila minimálna koncentrácia liečiva. Výsledky sa celkovo zhodovali v podskupinách vzhľadom na vek, pohlavie, etiológiu PAH a východiskovú funkčnú skupinu WHO a 6MWD. Medián zvýšenia 6MWD upraveného vzhľadom na placebo bol 17 metrov ($p = 0,09$; 95 % CI: -7,1, 43,0; vopred špecifikovaná Hodgesova-Lehmanova metóda) (priemer 23 metrov, 95 % CI: -2,4, 47,8) u tých pacientov, ktorým sa tadalafil 40 mg podával navyše k ich súbežnej liečbe bosentanom ($n = 39$) a 39 metrov ($p < 0,01$, 95 % CI: 13,0, 66,0; vopred špecifikovaná Hodgesova-Lehmanova metóda) (priemer 44 metrov, 95 % CI: 19,7, 69,0) u tých pacientov, ktorí dostávali samotný tadalafil 40 mg ($n = 37$).

Podiel pacientov so zlepšením funkčnej triedy WHO do 16. týždňa bol podobný v skupine s tadalafilom 40 mg (23 %) a v placebovej skupine (21 %). Výskyt klinického zhoršenia do 16. týždňa u pacientov liečených tadalafilom 40 mg (5 %; 4 zo 79 pacientov) bol nižší ako pri placebe (16 %; 13 z 82 pacientov). Zmeny v Borgovom skóre dýchavičnosti boli malé a bezvýznamné pri placebe aj tadalafile 40 mg.

Navyše boli pri tadalafile 40 mg v porovnaní s placebom pozorované zlepšenia fyzickej aktivity, v postavení domén SF-36 - fyzickej činnosti, telesnej bolesti, celkového zdravia, vitality a sociálnej

aktivity. V postavení domén SF-36 - emočného a mentálneho zdravia sa nepozorovali žiadne zlepšenia. Pri tadalafilu 40 mg sa v porovnaní s placebom pozorovali zlepšenia v skóre EuroQol (EQ5D) US a UK indexu, ktoré zahŕňali mobilitu, starostlivosť o seba samého, zvyčajné činnosti, bolesť/ťažkosti, zložky úzkosti/depresie a vo vizuálnej analógovej škále (VAS).

Meranie kardiopulmonálnej hemodynamiky sa uskutočnilo u 93 pacientov. Tadalafil 40 mg zvýšil výdaj srdca (0,6 l/min) a znížil pľúcny arteriálny tlak (-4,3 mmHg) a pľúcnu vaskulárnu rezistenciu (-209 dyn.s/cm⁵) v porovnaní s východiskovou hodnotou ($p < 0,05$). Post hoc analýzy však preukázali, že zmeny z východiskových hodnôt kardiopulmonálnych hemodynamických parametrov v skupine liečenej tadalafilom 40 mg sa významne nelíšili od placeba.

Dlhodobá liečba

357 pacientov z placebom kontrolovanej štúdie sa zúčastnilo dlhodobej rozšírenej štúdie. Z toho 311 pacientov bolo liečených tadalafilom minimálne 6 mesiacov a 293 pacientov 1 rok (medián expozície 365 dní; rozmedzie 2 dni až 415 dní). U tých pacientov, u ktorých existujú údaje, je miera prežívania v prvom roku 96,4 %. Navyše vzdialenosť prejdená chôdzou za 6 minút a funkčná trieda WHO sa zdajú byť stabilné u pacientov liečených tadalafilom počas 1 roka.

V porovnaní s placebom, tadalafil 20 mg podávaný zdravým osobám nevedol k žiadnym významným zmenám systolického a diastolického tlaku v ľahu (priemerné maximálne zníženie o 1,6/0,8 mm Hg), systolického a diastolického tlaku v stoj (priemerné maximálne zníženie o 0,2/4,6 mm Hg) a srdcovej frekvencie.

V štúdiu 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 je motilita, morfológia a FSH.

Pediatrická populácia

Bola vykonaná jedna štúdia u pediatrických pacientov s Duchennovou svalovou dystrofiou (Duchenne Muscular Dystrophy, DMD), v ktorej sa nezaznamenala žiadna účinnosť. Randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované, paralelné klinické skúšanie s 3 ramenami bolo vykonané u 331 chlapcov s DMD vo veku 7–14 rokov, ktorí užívali súčasne kortikosteroidovú liečbu. Skúšanie zahŕňalo 48-týždňovú dvojito zaslepenú fázu, kde boli pacienti randomizovaní na 0,3 mg/kg tadalafilu, 0,6 mg/kg tadalafilu alebo placeba denne. Tadalafil nepreukázal spomalenie zníženia pohyblivosti stanoveného ako primárny koncový ukazovateľ počas 6-minútovej chôdzovej vzdialenosti (6 minute walk distance, 6MWD): priemerná zmena 6MWD stanovená metódou najmenších štvorcov (least squares, LS) počas 48 týždňov 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 skúšaní. Celkové bezpečnostné výsledky z tohto skúšania boli vo všeobecnosti konzistentné so známym bezpečnostným profilom tadalafilu a nežiaducimi účinkami (adverse events, AEs) 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 rýchlo vstrebáva po perorálnom podaní, pričom priemerná maximálna plazmatická koncentrácia liečiva ($C_{\max}$) sa dosahuje v strednom čase (medián) 2-4 hodiny po podaní. Absolútna biologická dostupnosť tadalafilu po perorálnom podaní nebola stanovená.

Príjem potravy neovplyvňuje rýchlosť a stupeň absorpcie tadalafilu, a preto sa tadalafil môže užívať bez ohľadu na príjem potravy. Čas podania (ráno alebo večer po jednorazovom podaní 10 mg) nemá žiadny klinicky významný vplyv na rýchlosť a stupeň absorpcie tadalafilu.

Distribúcia

Priemerná hodnota distribučného objemu je približne 63-77 l, čo odráža prienik tadalafilu do tkanív. Pri terapeutických koncentráciách sa 94 % tadalafilu viaže na plazmatické bielkoviny. Porucha renálnej funkcie nemá žiadny vplyv na väzbu látky na plazmatické bielkoviny.

V ejakuláte zdravých osôb bolo prítomné menej ako 0,0005 % podanej dávky.

Biotransformácia

Tadalafil sa metabolizuje najmä prostredníctvom izoformy 3A4 cytochrómu P450 (CYP). Hlavným metabolitom cirkulujúcim v krvi je metylkatechol glukuronid. Tento metabolit má najmenej 13 000-krát nižší 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 klírensu tadalafilu 2,5-3,4 l/hod v ustálenom stave a priemerný eliminačný polčas je 16-17,5 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 lineárna z hľadiska času a dávky. U zdravých osôb v dávkovacom rozmedzí 2,5-20 mg stúpa expozícia tadalafilu (AUC) priamo úmerne s veľkosťou dávky. V rozmedzí dávok 20 mg až 40 mg je pozorované menšie než proporcionálne zvýšenie expozície. V priebehu podávania tadalafilu v dávkach 20 a 40 mg raz denne je dosiahnuté ustálenie stavu plazmatickej koncentrácie v priebehu 5 dňoch a expozícia je v porovnaní s jednorazovou dávkou približne 1,5 násobná.

Farmakokinetika u rozdielnych populácií

Farmakokinetika tadalafilu u osôb s erektilnou dysfunkciou je podobná ako u osôb bez erektilnej dysfunkcie.

U pacientov s pľúcnou hypertenziou, ktorí neužívali súčasne bosentan, bola priemerná expozícia tadalafilu 40 mg v rovnovážnom stave o 26 % vyššia v porovnaní s expozíciou u zdravých dobrovoľníkov. V porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi sa nezistili žiadne klinicky významné rozdiely v C_{max} . Výsledky naznačujú nižší klírens tadalafilu u pacientov s pľúcnou hypertenziou v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

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. Tento vplyv veku nie je klinicky významný a nevyžaduje si žiadnu úpravu dávkovania.

Renálna insuficiencia

V klinicko-farmakologických štúdiách s jednotlivými dávkami tadalafilu (5 -20 mg) bola systémová expozícia tadalafilu (AUC) približne dvojnásobná u osôb s ľahkým (klírens kreatinínu 51 až 80 ml/min) alebo stredne závažným (klírens kreatinínu 31 až 50 ml/min) poškodením funkcie obličiek a tiež u dialyzovaných osôb v konečnom štádiu zlyhania obličiek. U hemodialyzovaných pacientov bola C_{max} o 41 % vyššia v porovnaní so zdravými jednotlivcami. Hemodialýza prispieva k eliminácii tadalafilu iba nepatrne. Vzhľadom na zvýšenú expozíciu tadalafilu (AUC), obmedzené klinické skúsenosti a chýbajúcu schopnosť ovplyvniť klírens dialýzou sa tadalafil neodporúča u pacientov so závažnou renálnou poruchou.

Hepatálna insuficiencia

U osôb s miernym alebo stredne závažným poškodením pečene (skupina A B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) je expozícia voči tadalafilu (AUC) pri podaní dávky 10 mg porovnateľná s hodnotami u zdravých jedincov.

O bezpečnosti tadalafilu u pacientov so závažnou hepatálnou insuficienciou (trieda C Childovej-Pughovej klasifikácie) sú dostupné iba obmedzené klinické údaje. V prípade predpisania tadalafilu musí lekár dôsledne zvážiť individuálny pomer prospechu a rizika. Údaje o padaní tadalafilu v dávke vyššej ako 10 mg pacientom s pečňovou nedostatočnosťou nie sú dostupné. O užívaní tadalafilu jedenkrát denne u pacientov s poruchou funkcie pečene nie sú dostatočné údaje. Ak je tadalafil predpísaný jedenkrát denne, musí lekár individuálne a dôsledne zvážiť pomer prospechu a rizika.

Použitie u pacientov so závažnou pečňovou cirhózou (trieda C Childovej-Pughovej klasifikácie) nebolo skúmané a preto sa podávanie tadalafilu u týchto pacientov neodporúča.

Pacienti s diabetom

Expozícia (AUC) tadalafilu u diabetikov je približne o 19 % nižšia ako hodnota AUC u zdravých osôb po dávke 10 mg. Tento rozdiel v expozícii si nevyžaduje žiadnu úpravu dávkovania.

Rasa

Farmakokinetické štúdie zahŕňali osoby a pacientov rôznych etnických skupín a nezistili sa žiadne rozdiely v typickej expozícii tadalafilu. Žiadna úprava dávky sa nevyžaduje.

Pohlavie

U zdravých žien a mužov sa po jednorazovej dávke a viacnásobných dávkach tadalafilu nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely v expozícii. Žiadna úprava dávky sa nevyžaduje.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

U potkanov a myší, ktorým boli podávané dávky až 1 000 mg/kg/deň tadalafilu, sa nezistili žiadne známky teratogenity, embryotoxicity a fetotoxicity. V štúdii, ktorá hodnotila prenatálny a postnatálny vývoj 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 v denných dávkach 25 mg/kg/deň počas obdobia 6-12 mesiacov (čo je minimálne trojnásobne vyššia expozícia [rozmedzie 3,7 – 18,6] než u ľudí pri jednotlivej 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

- monohydrát laktózy
- hyprolóza
- sodná soľ kroskarmelózy
- laurylsíran sodný
- mikrokryštalická celulóza
- stearát horečnatý

Obal tablety

- hypromelóza

- monohydrát laktózy
- triacetín
- oxid titaničitý (E 171)
- mastenec
- 5 mg: červený oxid železitý (E 172)
- 20 mg: žltý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

5 mg tablety sú balené v blistroch z PVC-PE-PVDC/Al alebo oPa-Al-PVC/Al v škatuľkách po 2, 4, 10, 14, 28 a 84 tabletách.

20 mg tablety sú balené v blistroch z PVC-PE-PVDC/Al alebo oPa-Al-PVC/Al v škatuľkách po 2, 4, 8, 10, 12, 28 a 56 tabletách.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupolis street, 3011 Limassol, Cyprus

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

ZENAVIL 5 mg filmom obalené tablety: 83/0097/15-S

ZENAVIL 20 mg filmom obalené tablety: 83/0098/15-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 07.apríla 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 31. augusta 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2026