

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tadalafil Medreg 10 mg
Tadalafil Medreg 20 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Tadalafil Medreg 10 mg:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg tadalafilu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 98,572 mg laktózy (vo forme monohydrátu) a 4,5 mg hydroxystearoylmakrogol-glycerolu.

Tadalafil Medreg 20 mg:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg tadalafilu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 197,144 mg laktózy (vo forme monohydrátu) a 9 mg hydroxystearoylmakrogol-glycerolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Tadalafil Medreg 10 mg:

Biela, bikonvexná, filmom obalená tableta v tvare kapsuly s rozmermi približne 10,1 mm x 5,1 mm, s vyrazeným „T16“ na jednej strane a „H“ na druhej strane.

Tadalafil Medreg 20 mg:

Biela, bikonvexná, filmom obalená tableta v tvare kapsuly s rozmermi približne 12,2 mm x 6,1 mm, s vyrazeným „T15“ na jednej strane a „H“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba erektilnej dysfunkcie u dospelých mužov.

Na dosiahnutie účinku tadalafilu je potrebná sexuálna stimulácia.

Tadalafil Medreg nie je indikovaný na použitie u žien.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí muži

Vo všeobecnosti sa odporúča dávka 10 mg užitá pred očakávanou pohlavnou 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 najmenej 30 minút pred pohlavnou 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 Tadalafilu Medreg (t. j. aspoň dvakrát týždenne), môže byť vhodné zvážiť dávkovanie s najnižšou dávkou Tadalafilu Medreg 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. Pre dávkovanie 2,5 mg sú k dispozícii iné lieky.

Vhodnosť kontinuálneho používania jedenkrát denne sa má pravidelne prehodnocovať.

Osobitné skupiny pacientov

Starší muži

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Muži s poruchou funkcie obličiek

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

Muži s poruchou funkcie pečene

Odporúčaná dávka Tadalafilu Medreg je 10 mg podaná pred očakávanou pohlavnou aktivitou bez ohľadu na príjem potravy. O bezpečnosti použitia Tadalafilu Medreg u pacientov so závažnou poruchou pečene (trieda C Childovej-Pughovej klasifikácie) sú dostupné iba obmedzené klinické údaje; v prípade predpisania lieku musí predpisujúci lekár dôsledne a individuálne zhodnotiť pomer prínosu a rizika. O podávaní vyšších dávok tadalafilu ako 10 mg pacientom s poruchou funkcie pečene nie sú dostupné žiadne údaje.

Dávkovanie jedenkrát denne sa nehodnotilo u pacientov s poruchou funkcie pečene; preto v prípade predpisania lieku musí lekár dôsledne a individuálne zhodnotiť pomer prínosu a rizika (pozri časti 4.4 a 5.2).

Muži s diabetom

U mužov s diabetom nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Pediatrická populácia

Použitie Tadalafilu Medreg sa netýka pediatrickej populácie pre indikáciu liečby erektilnej dysfunkcie.

Spôsob podávania

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 tadalafil zosilňuje hypotenzné účinky nitrátov. Predpokladá sa, že je to výsledkom kombinovaných účinkov nitrátov a tadalafilu na metabolickú dráhu oxid dusnatý/cGMP.

Z tohto dôvodu je podávanie Tadalafilu Medreg pacientom užívajúcim organické nitráty v akejkoľvek forme kontraindikované (pozri časť 4.5).

Tadalafil Medreg sa nesmie používať u mužov so srdcovým ochorením, u ktorých sa sexuálna aktivita neodporúča. Lekári majú zvážiť potenciálne kardiálne riziko sexuálnej aktivity u pacientov s už existujúcim kardiovaskulárnym ochorením.

Nasledujúce skupiny pacientov s kardiovaskulárnym ochorením neboli zahrnuté v klinických skúšaniach, 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 zlyhávaním srdca triedy 2 alebo závažnejším podľa klasifikácie NYHA (*New York Heart Association*) počas posledných 6 mesiacov,
- pacienti s neliečenými arytmiami, hypotenziou (< 90/50 mm Hg) alebo neliečenou hypertenziou,
- pacienti s cievnu mozgovou príhodou počas posledných 6 mesiacov.

Tadalafil Medreg 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 podávanie 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 liečbou Tadalafilom Medreg

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 ako taký zosilňuje hypotenzný účinok nitrátov (pozri časť 4.3).

V rámci vyšetrenia erektilnej dysfunkcie je potrebné diagnostikovať jej možné príčiny a určiť vhodnú liečbu po príslušnom lekárskom vyšetrení. Nie je známe, či je Tadalafil Medreg účinný u pacientov, ktorí sa podrobili operačnému zákroku v panvovej oblasti alebo radikálnej prostatektómii.

Kardiovaskulárne udalosti

V postmarketingovom sledovaní a/alebo v klinických skúšaniach boli hlásené závažné kardiovaskulárne udalosti, vrátane infarktu myokardu, náhleho 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. Nedá sa však definitívne

určiť, či boli hlásené udalosti v priamej súvislosti s týmito rizikovými faktormi, s Tadalafilom Medreg, so sexuálnou aktivitou alebo s kombináciou týchto či ďalších faktorov.

U pacientov užívajúcich alfa₁ blokátory môže súbežné podanie Tadalafilu Medreg viesť u niektorých pacientov k symptomatickej hypotenzii (pozri časť 4.5). Kombinácia tadalafilu s doxazosínom sa neodporúča.

Zrak

V súvislosti s užitím tadalafilu 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 tadalafilu. Pokiaľ ide o NAION, analýzy observačných údajov naznačujú zvýšené riziko akútneho NAION u mužov s erektilnou dysfunkciou v dôsledku vystavenia sa tadalafilu alebo iným PDE5 inhibítorom. Keďže sa to môže týkať všetkých pacientov vystavených tadalafilu, pacient má byť poučený, aby v prípade náhle poruchy videnia, zhoršenia zrakovej ostrosti a/alebo skresleného videnia prestal užívať Tadalafil Medreg a ihneď sa poradil s lekárom (pozri časť 4.3).

Zhoršenie alebo náhla strata sluchu

Po užití tadalafilu boli hlásené prípady náhle straty sluchu. Hoci v niektorých prípadoch boli prítomné aj iné rizikové faktory (ako 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 pečene

O bezpečnosti jednorazového použitia Tadalafilu Medreg u pacientov so závažnou hepatálnou insuficienciou (trieda C Childovej-Pughovej klasifikácie) sú dostupné iba obmedzené klinické údaje. V prípade predpisania Tadalafilu Medreg musí lekár dôsledne a individuálne zhodnotiť 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 Medreg je potrebné používať s opatrnosťou u pacientov s anatomickou deformáciou penisu (ako je angulácia, kavernózna fibróza alebo Peyronieho choroba) alebo u pacientov trpiacich ochoreniami, ktoré môžu predisponovať ku vzniku priapizmu (ako je kosáčikovitá anémia, mnohopočetný myelóm alebo leukémia).

Použitie s inhibítormi CYP3A4

Opatrnosť je potrebná pri predpisovaní Tadalafilu Medreg pacientom užívajúcim silné inhibítory CYP3A4 (ritonavir, sakvinavir, ketokonazol, itrakonazol a erytromycín), keďže bola v kombinácii s týmito liekmi pozorovaná zvýšená systémová expozícia tadalafilu (AUC) (pozri časť 4.5).

Tadalafil Medreg a iné lieky na liečbu erektilnej dysfunkcie

Bezpečnosť a účinnosť kombinovanej liečby Tadalafilom Medreg a inými PDE5 inhibítormi alebo inými liekmi na liečbu erektilnej dysfunkcie nebola preskúmaná. Pacienti majú byť poučení, aby neužívali Tadalafil Medreg v takýchto kombináciách.

Laktóza

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

Hydroxystearoylmakrogol-glycerol

Môže vyvolať žalúdočné ťažkosti a hnačku.

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

Ako je popísané nižšie, interakčné štúdie boli vykonané s dávkami 10 mg a/alebo 20 mg tadalafilu. Na základe tých interakčných štúdií, kde bola použitá iba dávka 10 mg tadalafilu, sa nedajú úplne vylúčiť klinicky relevantné interakcie pri vyššom dávkovaní.

Vplyv iných liečiv na tadalafil

Inhibitory cytochrómu P450

Tadalafil sa metabolizuje hlavne prostredníctvom CYP3A4. Selektívny inhibitor 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 2-krát denne), ktorý je inhibitorom 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 sakvinavir, a iné inhibitory CYP3A4, ako erytromycín, klaritromycín, itraconazol a grapefruitová šťava, sa spolu s tadalafilom majú používať s opatrnosťou, pretože je možné predpokladať, že budú zvyšovať plazmatické koncentrácie tadalafilu (pozri časť 4.4). Následkom toho sa môže zvýšiť výskyt nežiaducich reakcií 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

Rifampicín, ktorý je induktorom CYP3A4, 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 štúdiách sa zistilo, že tadalafil (5, 10 a 20 mg) zosilňuje hypotenzné účinky nitrátov. Z tohto dôvodu je kontraindikované podávanie Tadalafilu Medreg pacientom, ktorí užívajú organický nitrát v akejkoľvek forme (pozri časť 4.3). Podľa výsledkov klinickej štúdie, v ktorej 150 osôb 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. Preto u pacienta, ktorému je predpísaná akákoľvek dávka Tadalafilu Medreg (5 mg – 20 mg), u ktorého sa podanie nitrátov považuje z medicínskeho hľadiska za nevyhnutné v život ohrozujúcej situácii, má pred podaním nitrátov uplynúť od užitia poslednej dávky Tadalafilu Medreg aspoň 48 hodín. Za týchto okolností je možné nitráty aplikovať,

avšak iba pod priamym lekársnym dohľadom a za náležitého monitorovania hemodynamických funkcií.

Antihypertenzíva (vrátane blokátorov kalciového kanála)

Súbežné 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 sa má venovať pri používaní tadalafilu u pacientov liečených alfa-blokátormi a najmä u starších osôb. Liečbu je potrebné začať s minimálnou dávkou a postupne ju upravovať.

V klinicko-farmakologických štúdiách sa skúmala schopnosť tadalafilu zosilniť hypotenzné účinky antihypertenzných liekov. Skúmal sa pritom vplyv na hlavné skupiny antihypertenzných liekov, vrátane blokátorov kalciového kanála (amlodipín), inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín (enalapril), blokátorov beta-adrenergických receptorov (metoprolol), tiazidových diuretik (bendrofluazid) a blokátorov receptorov angiotenzínu II (rozličné typy a dávky, podávané samostatne alebo v kombinácii s tiazidmi, blokátormi kalciového 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 bol skúmaný tadalafil (20 mg) v kombinácii s až 4 triedami antihypertenzív. U jednotlivcov užívajúcich početné antihypertenzíva boli zmeny krvného tlaku pri ambulantných kontrolách vo vzťahu k stupňu kompenzácie 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 kompenzovaný, 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 fázy III sa taktiež nezistili žiadne rozdiely v nežiaducich účinkoch medzi pacientmi užívajúcimi tadalafil v kombinácii s antihypertenznými liekmi alebo bez nich.

Pacienti, ktorí užívajú antihypertenzné lieky, však majú byť primerane upozornení na možné zníženie krvného tlaku.

Riociguát

Predklinické štúdie ukázali aditívny účinok znižujúci systémový krvný tlak, keď sa inhibítory PDE5 podávali súbežne s riociguátom. Klinické štúdie preukázali, že riociguát zosilňuje hypotenzné účinky inhibítorov PDE5. V skúšanej populácii nebol nájdený žiadny dôkaz o priaznivom klinickom účinku spomínanej kombinácie. Súbežné 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 benígnej hyperplázie prostaty, 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 so zvýšenou 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 tepu. Hoci bol tento účinok malý, a v štúdii nevykazoval klinickú významnosť, pri súbežnom podaní týchto liekov sa má vziať do úvahy.

Etinylestradiol a terbutalín

Bolo preukázané, že tadalafil spôsobuje zvýšenie perorálnej biologickej dostupnosti etinylestradiolu; podobné zvýšenie sa môže očakávať pri perorálnom podaní terbutalínu, hoci klinický dôsledok je neistý.

Alkohol

Koncentrácia alkoholu (priemerná maximálna koncentrácia alkoholu v krvi 0,08 %) nebola ovplyvnená 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 vstrebávania (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 u muža vážiaceho 80 kg), 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) nemal žiadny klinicky významný účinok na expozíciu (AUC) S-warfarínu alebo R-warfarínu (substrát pre CYP2C9), ani nespôsobil zmeny protrombínového času navodené warfarínom.

Aspirín

Tadalafil (10 mg a 20 mg) nepotencioval predĺženie času krvácania spôsobené kyselinou acetylsalicylovou.

Antidiabetické lieky

Neuskutočnili sa žiadne špecifické interakčné štúdie s antidiabetikami.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Tadalafil Medreg nie je indikovaný na použitie u žien.

Gravidita

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití tadalafilu u tehotných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky na priebeh tehotenstva, embryonálny/fetálny vývin, pôrod alebo postnatálny vývin (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu Tadalafilu Medreg počas gravidity.

Dojčenie

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali exkréciu tadalafilu do mlieka. Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené. Tadalafil Medreg sa nemá užívať počas dojčenia.

Fertilita

U psov sa objavili účinky, ktoré môžu indikovať poruchu fertility. Dve následné klinické štúdie naznačujú, že nie je pravdepodobné, aby sa tento účinok objavil u ľudí, hoci u niektorých mužov bola zaznamenaná znížená koncentrácia spermií (pozri časti 5.1 a 5.3).

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tadalafil Medreg má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Hoci výskyt závratov v klinických skúšaníach bol podobný v skupinách placebo a tadalafilu, pred vedením vozidiel alebo obsluhou strojov majú pacienti poznať svoju reakciu na Tadalafil Medreg.

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 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 zo spontánnych hlásení a z placebom kontrolovaných klinických skúšaní (zahŕňajúcich celkovo 8 022 pacientov liečených tadalafilom a 4 422 pacientov s placebom) pri liečbe erektilnej dysfunkcie podľa potreby alebo jedenkrát denne alebo pri liečbe benígnej hyperplázie prostaty jedenkrát denne.

Frekvencia nežiaducich účinkov je definovaná podľa nasledujúcej konvencie: 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	Cievna 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	Defekt zorného poľa, opuch očných viečok, konjunktiválna hyperémia, neareritická predná ischemická neuropatia zrakového nervu (NAION) ² , sietnicová cievna oklúzia ²	Centrálna serózna chorioretinopatia
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>				
		Tinitus	Náhla hluchota	
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti¹</i>				

		Tachykardia, palpitácie	Infarkt myokardu, nestabilná angina pectoris ² , ventrikulárna arytmia ²	
<i>Poruchy ciev</i>				
	Návaly tepla	Hypotenzia ³ , hypertenzia		
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>				
	Kongescia nosovej sliznice	Dyspnoe, krvácanie z nosa		
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>				
	Dyspepsia	Bolesť brucha, vracanie, nauzea, gastroezofágová refluxová choroba		
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>				
		Vyrážka	Žihľavka, Stevensov- Johnsonov syndróm ² , exfoliatívna dermatitída ² , hyperhidróza (potenie)	
<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	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 skúšaníach.

(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 skúšaníach s tadalafilom užívaným podľa potreby na liečbu erektilnej dysfunkcie bola u pacientov starších ako 65 rokov častejšie hlásená hnačka. V klinických skúšaníach s 5 mg tadalafilu užívaným jedenkrát denne na liečbu benígnej hyperplázie prostaty boli závraty a hnačka hlásené 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 boli podané opakované denné dávky 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, reverzibilný inhibitor fosfodiesterázy typu 5 (PDE5) špecifickej pre cyklický guanozín-monofosfát (cGMP). Zatiaľ čo pohlavná stimulácia spôsobuje lokálne uvoľnenie oxidu dusnatého, inhibícia PDE5 tadalafilom zvyšuje hladiny cGMP v corpus cavernosum. To vedie k relaxácii hladkej svaloviny a prítoku krvi do tkanív penisu s následnou erekciou. Bez pohlavnej stimulácie nemá tadalafil žiadny účinok.

Farmakodynamické účinky

V *in vitro* štúdiách sa ukázalo, že tadalafil je selektívnym inhibitorom 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 je enzým, ktorý 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 troch klinických štúdiách vykonaných s 1 054 pacientmi v domácom prostredí sa sledovalo obdobie reakcie pacienta na tadalafil. Tadalafil v porovnaní s placebom preukázal štatisticky významné zlepšenie erektilnej funkcie a schopnosti vykonať úspešný pohlavný styk v období až do 36 hodín po jeho užití, ako aj zlepšenie schopnosti dosiahnuť a udržať erekciu dostatočnú na úspešný pohlavný styk už 16 minút po jeho užití.

Tadalafil podávaný zdravým osobám neviedol v porovnaní s placebom k žiadnym významným zmenám systolického a diastolického krvného tlaku v ľahu (priemerné maximálne zníženie o 1,6/0,8 mm Hg), systolického a diastolického krvného 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.

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 závažná a závažná), rôznymi etiológiami, rozličným vekom (21 – 86 rokov) a etnickou príslušnosťou. Väčšina pacientov hlásila erektilnú dysfunkciu trvajúcu najmenej 1 rok. V štúdiách skúmajúcich primárnu účinnosť na vzorke všeobecnej populácie hlásilo zlepšenie erekcie po užití tadalafilu až 81 % pacientov porovnaní s 35 % s placebom. Pacienti s rôznym stupňom erektilnej dysfunkcie tiež hlásili zlepšenie erekcie počas užívania tadalafilu (86 % pri miernej forme, 83 % pri stredne závažnej forme a 72 % pri závažnej forme erektilnej dysfunkcie v porovnaní so 45 %, 42 % a 19 % s placebom, v uvedenom poradí). V štúdiách skúmajúcich primárnu účinnosť sa u pacientov liečených tadalafilom zaznamenala 75 % úspešnosť pohlavných stykov v porovnaní s 32 % s placebom.

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

Pediatrická populácia

Bola vykonaná jedna štúdia s pediatrickými pacientmi s Duchennovou svalovou dystrofiou (DMD - *Duchenne Muscular Dystrophy*), v ktorej sa nezaznamenala žiadna účinnosť. Randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná, paralelná štúdia s 3 ramenami bolo vykonaná s 331 chlapcami s DMD vo veku 7 – 14 rokov, ktorí užívali súbežne kortikosteroidovú liečbu. Štúdia zahŕňala 48-týždňovú dvojito zaslepenú fázu, kde boli pacienti randomizovaní na užívanie 0,3 mg/kg tadalafilu, 0,6 mg/kg tadalafilu alebo placebo denne. Tadalafil nepreukázal účinnosť na spomalenie poklesu chôdze meraného ako primárny koncový ukazovateľ vzdialenosti 6-minútovej chôdze (*6 minute walk distance*, 6MWD): 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 v žiadnej zo sekundárnych analýz vykonaných v tejto štúdiu. Celkové bezpečnostné výsledky z tejto štúdie 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 vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe 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 dosiahne priemerne za 2 hodiny po jeho užití. Absolútna biologická dostupnosť tadalafilu po perorálnom podaní nebola stanovená.

Prijem potravy neovplyvňuje rýchlosť a stupeň absorpcie tadalafilu, a preto sa Tadalafil Medreg môže užívať bez ohľadu na príjem potravy. Čas podania (ráno alebo večer) nemá žiadny klinicky významný vplyv na rýchlosť a stupeň absorpcie.

Distribúcia

Priemerná hodnota distribučného objemu je približne 63 l, čo naznačuje distribúciu tadalafilu do tkanív. Pri terapeutických koncentráciách sa 94 % tadalafilu viaže na plazmatické bielkoviny. Porucha funkcie obličiek 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 l/h a priemerný polčas je 17,5 h. 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. V dávkovom rozmedzí 2,5 – 20 mg stúpa expozícia (AUC) priamo úmerne s veľkosťou dávky. Pri dávkovaní raz denne sa rovnovážne plazmatické koncentrácie dosiahnu v priebehu 5 dní.

Farmakokinetika tadalafilu u osôb s erektilnou dysfunkciou je podobná ako u zdravých ľudí.

Osobitné skupiny pacientov

Starší

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 jednorazovými dávkami tadalafilu (5 mg – 20 mg) bola systémová expozícia tadalafilu (AUC) približne dvojnásobná u osôb s miernym (klírens kreatinínu 51 až 80 ml/min) alebo stredne závažným (klírens kreatinínu 31 až 50 ml/min) poškodením obličiek a tiež u dialyzovaných osôb v konečnom štádiu ochorenia 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 miernym alebo stredne závažným poškodením pečene (trieda A a B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) je expozícia tadalafilu (AUC) pri podaní dávky 10 mg porovnateľná so zdravými osobami. O bezpečnosti Tadalafilu Medreg u pacientov so závažnou hepatálnou insuficienciou (trieda C Childovej-Pughovej klasifikácie) sú dostupné iba obmedzené klinické údaje. V prípade predpisania Tadalafilu Medreg musí predpisujúci lekár individuálne a dôsledne zhodnotiť pomer prínosu a rizika. Údaje o podávaní tadalafilu v dávke vyššej ako 10 mg pacientom s poruchou funkcie pečene nie sú dostupné.

Diabetici

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, 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 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 v denných dávkach 25 mg/kg/deň a väčších počas obdobia 6 – 12 mesiacov (čo je minimálne trojnásobne vyššia expozícia [rozmedzie 3,7 – 18,6] než u ľudí pri jednorazovej dávke 20 mg), 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:

laktóza, monohydrát
kopovidón
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
hydroxystearoylmakrogol-glycerol
celulóza, mikrokryštalická
kroskarmelóza, sodná soľ
stearát horečnatý

Obal tablety:

hypromelóza 2910 (E 464)
laktóza, monohydrát
oxid titaničitý (E 171)
triacetín
mastenec (E 553b)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Priehľadný PVC/PE/Aclar//ALU blister, škatuľka.

Veľkosť balenia: 2, 4, 8 alebo 12 filmom obalených tabliet.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Medreg s.r.o.
Na Florenci 2116/15
Nové Město
110 00 Praha 1
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Tadalafil Medreg 10 mg: 83/0326/25-S
Tadalafil Medreg 20 mg: 83/0327/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2025