

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tadalafil Teva 20 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 20 mg tadalafilu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 250 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Filmom obalené tablety 20 mg sú svetložlté, filmom obalené tablety oválneho tvaru s vyrazeným "20" na jednej strane a bez označenia na druhej strane. Tablety majú veľkosť 12 mm x 7,4 mm a hrúbku 4,6 až 5,2 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba erektilnej dysfunkcie u dospelých mužov.

Aby bol tadalafil účinný je potrebná sexuálna stimulácia.

Tadalafil Teva nie je indikovaný na použitie u žien.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí muži

Všeobecne odporúčaná dávka je 10 mg podaná pred očakávanou sexuálnou aktivitou s jedlom alebo bez jedla. U pacientov, u ktorých tadalafil v dávke 10 mg nevedie k očakávanému účinku, sa môže použiť dávka 20 mg. Liek sa môže užiť najmenej 30 minút pred sexuálnou aktivitou.

Maximálna frekvencia dávkovania je jedenkrát denne.

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

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

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

Vhodnosť kontinuálneho používania raz denne sa má pravidelne prehodnocovať.

Osobitné skupiny pacientov

Starší muži

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávky.

Muži s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. Pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek pri liečbe podľa potreby sa odporúča maximálna dávka 10 mg.

Dávkovanie tadalafilu jedenkrát denne sa u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.4 a 5.2) neodporúča.

Muži s poruchou funkcie pečene

Na liečbu erektilnej dysfunkcie sa odporúča dávka Tadalafilu Teva 10 mg podaná pred očakávanou sexuálnou aktivitou s jedlom alebo bez jedla. O bezpečnosti použitia tadalafilu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre C) sú dostupné iba obmedzené klinické údaje; v prípade jeho predpisania má 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.

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

Muži s diabetom

Mužom s diabetom nie je potrebné upraviť dávku.

Pediatrická populácia

Použitie Tadalafilu Teva sa netýka pediatrickej populácie v indikácii liečby erektilnej dysfunkcie.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

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

V klinických skúšaniach sa zistilo, že tadalafil zosilňuje hypotenzívne účinky nitrátov. Pravdepodobne to vyplýva z kombinovaných účinkov nitrátov a tadalafilu na metabolickú dráhu oxid dusnatý/cGMP. Z toho dôvodu je kontraindikované podávanie Tadalafilu Teva pacientom užívajúcim organické nitráty v akejkoľvek forme (pozri časť 4.5).

Tadalafil Teva sa nesmie používať u mužov so srdcovým ochorením, pre ktorých sa sexuálna aktivita neodporúča. Ošetrojúci lekár má zvážiť potenciálne kardiálne riziko plynúce zo sexuálnej aktivity u pacientov s preexistujúcim kardiovaskulárnym ochorením.

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

- pacienti s infarktomyokardu počas posledných 90 dní,
- pacienti s nestabilnou angínou pectoris alebo angínou pectoris, ktorá sa prejavuje počas pohlavného styku,

- pacienti so zlyhávaním srdca triedy NYHA 2 (New York Heart Association Class 2) alebo vyšším 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 Teva je kontraindikovaný pacientom, ktorí stratili schopnosť vidieť jedným okom v dôsledku neareritickej 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 inhibítora PDE5 vrátane tadalafilu so stimulátormi guanylátcyklázy, ako je riociguát, je kontraindikované, pretože môže potenciálne viesť k symptomatickej hypotenzii (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pred liečbou Tadalafilom Teva

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

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

V rámci vyšetrenia erektilnej dysfunkcie je potrebné diagnostikovať jej možné príčiny, pričom príslušná liečba sa stanoví až po dostatočnom lekárskom vyšetrení. Nie je známe, či je Tadalafil Teva 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 skúškaniach boli hlásené závažné kardiovaskulárne udalosti, vrátane infarktu myokardu, náhlej smrti, nestabilnej angíny pectoris, ventrikulárnej arytmie, mozgovej príhody, tranzitórnych ischemických atakov, bolesti na hrudníku, palpitácií a tachykardií. Väčšina pacientov u ktorých boli tieto udalosti hlásené, vykazovali už predtým prítomnosť kardiovaskulárnych rizikových faktorov. Nedá sa však definitívne určiť, či boli hlásené udalosti v priamej súvislosti s týmito rizikovými faktormi, s Tadalafilom Teva, so sexuálnou aktivitou alebo s kombináciou týchto či ďalších faktorov.

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

Zrak

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

Zhoršenie alebo náhla strata sluchu

Po užití tadalafilu boli hlásené prípady náhlej straty sluchu. Hoci v niektorých prípadoch boli prítomné aj iné rizikové faktory (akými sú vek, diabetes, hypertenzia a strata sluchu v anamnéze), 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 použitia tadalafilu jedenkrát denne u pacientov so závažnou hepatálnou insuficienciou (Childovo-Pughovo skóre C) sú dostupné iba obmedzené klinické údaje. V prípade predpisania Tadalafilu Teva má lekár individuálne a dôsledne zvážiť pomer prínosu a rizika.

Priapizmus a anatomická deformácia penisu

Pacientov, u ktorých trvá erekcia 4 hodiny alebo 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 Teva je potrebné užívať s opatrnosťou u pacientov s anatomickými deformáciami penisu (ako je angulácia, fibróza kavernóznych telies alebo Peyronieho choroba) alebo u pacientov s ochoreniami, ktoré môžu predisponovať ku vzniku priapizmu (ako je kosáčiková anémia, mnohopočetný myelóm alebo leukémia).

Použitie s inhibítormi CYP3A4

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

Tadalafil Teva a iné lieky na liečbu erektilnej dysfunkcie

Bezpečnosť a účinnosť kombinovanej liečby tadalafilu a inými PDE5 inhibítormi alebo inými liekmi na liečbu erektilnej dysfunkcie nebola preskúmaná. Pacientov je potrebné poučiť, aby neužívali Tadalafil Teva v takýchto kombináciách.

Pomocné látky

Laktóza

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

Sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Vplyv iných liečiv na tadalafil

Inhibítory cytochrómu P450

Tadalafil sa metabolizuje hlavne prostredníctvom CYP3A4. Selektívny inhibítor CYP3A4, ketokonazol (200 mg denne), zvýšil expozíciu (AUC) tadalafilu (10 mg) 2-násobne a C_{max} o 15 % v porovnaní s hodnotami AUC a C_{max} pre samotný tadalafil. Ketokonazol (400 mg denne) zvýšil expozíciu (AUC) tadalafilu (20 mg) 4-násobne a C_{max} o 22 %. Inhibítor proteázy ritonavir (200 mg 2-krát denne), ktorý je inhibítorom CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6, zvýšil expozíciu (AUC) tadalafilu (20 mg) 2-násobne bez zmeny C_{max} . Hoci špecifické interakcie neboli skúmané, ostatné inhibítory proteázy, ako sachinavir, a iné inhibítory CYP3A4, ako erytromycín, klaritromycín,

itakonazol 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). 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. Aj tak však 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 účinnosť tadalafilu, rozsah zníženia účinku nie je známy. Iné induktory CYP3A4, ako sú fenobarbital, fenytoín a karbamazepín, môžu taktiež znížiť plazmatické koncentrácie tadalafilu.

Vplyv tadalafilu na iné lieky

Nitráty

V klinických skúšaní sa zistilo, že tadalafil (5, 10 a 20 mg) zosilňuje hypotenzívne účinky nitrátov. Z toho dôvodu je kontraindikované podávanie Tadalafilu Teva pacientom, ktorí užívajú organický nitrát v akejkoľvek forme (pozri časť 4.3). Podľa výsledkov klinického skúšania, v ktorej 150 účastníkov užívalo po dobu 7 dní v rôznych časoch dennú dávku 20 mg tadalafilu a 0,4 mg sublingválneho nitroglycerínu bolo zistené, že interakcia pretrvávala viac ako 24 hodín, ale nebola už zaznamenaná po uplynutí 48 hodín od poslednej dávky tadalafilu. U pacienta užívajúceho akúkoľvek dávku Tadalafilu Teva (2,5 mg - 20 mg), keď sa v život ohrozujúcej situácii javí podanie nitrátov z medicínskeho hľadiska nevyhnutné, by malo pred podaním nitrátov uplynúť od užitia poslednej dávky tadalafilu aspoň 48 hodín. Za týchto okolností je možné podať nitráty, ale iba pod priamym lekárskeym 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 hypotenzívny účinok tohto alfablokátora. Účinok trvá najmenej dvanásť hodín a môže byť symptomatický, vrátane synkopy. Preto sa táto kombinácia neodporúča (pozri časť 4.4).

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

V klinicko-farmakologických štúdiách sa skúmala schopnosť tadalafilu zosilniť hypotenzívne účinky antihypertenzívnych liekov. Skúmal sa pritom vplyv na hlavné skupiny antihypertenzívnych liekov, vrátane blokátorov kalciového kanála (amlodipín), inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín (enalapril), betablokátorov (metoprolol), tiazidových diuretik (bendrofluazid) a blokátorov receptorov angiotenzínu II (rozličné typy a dávky, podávané samostatne alebo v kombinácii s tiazidmi, blokátormi kalciového kanála, betablokátormi a/alebo alfablokátormi). Tadalafil (v dávke 10 mg, okrem štúdií s blokátormi receptorov angiotenzínu II a amlodipínom, v ktorých sa použila dávka 20 mg) nemal klinicky významné interakcie so žiadnym liekom z týchto skupín. V inej klinicko-farmakologickej štúdií bol skúmaný tadalafil (20 mg) v kombinácii až so 4 triedami antihypertenzív. U účastníkov 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 účastníkov štúdie, ktorých krvný tlak nebol kontrolovaný, bolo pozorované väčšie zníženie krvného tlaku, ktoré však u väčšiny osôb nebolo spojené s príznakmi hypotenzie. U pacientov, ktorí súbežne užívajú antihypertenzívne lieky, môže tadalafil v dávke 20 mg spôsobiť zníženie krvného tlaku, ktoré je (s výnimkou alfablokátorov, pozri vyššie) všeobecne mierne a nie je pravdepodobné, že bude klinicky významné. Pri analýze údajov získaných

v klinických skúšaní III. fázy sa taktiež nezistili žiadne rozdiely v nežiaducich účinkoch medzi pacientmi užívajúcimi tadalafil v kombinácii s antihypertenzívnymi liekmi alebo bez nich. Pacienti, ktorí užívajú antihypertenzívne lieky, by však mali 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. Súbežné užívanie riociguátu s PDE5 inhibítormi, vrátane tadalafilu, je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Inhibítory 5-alfa reduktázy

V klinickom skúšaní, v ktorom sa porovnával účinok tadalafilu 5 mg súbežne podávaného s finasteridom 5 mg oproti placebo podávanému spolu s finasteridom 5 mg na zlepšenie príznakov benígnej hyperplázie prostaty (BHP), sa nezistili žiadne nové nežiaduce reakcie. Nebola však vykonaná formálna štúdia liekových interakcií hodnotiaca vplyv tadalafilu a inhibítorov 5-alfa reduktázy (5-ARI), a preto je potrebné podávať tadalafil súbežne s 5-ARI 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 podávaní týchto liekov by sa mal vziať do úvahy.

Etinylestradiol a terbutalín

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

Alkohol

Koncentrácie alkoholu (priemerná maximálna koncentrácia alkoholu v krvi 0,08 %) neboli ovplyvnené súbežným podaním tadalafilu (10 mg alebo 20 mg). Okrem toho neboli pozorované žiadne zmeny v koncentrácii tadalafilu po 3 hodinách po súbežnom užití s alkoholom. Alkohol bol podávaný za podmienok maximalizujúcich rýchlosť jeho 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 [vodky] u 80-kg muža), u niektorých osôb však boli pozorované posturálne závraty a ortostatická hypotenzia. Keď sa tadalafil podával s nižšou dávkou alkoholu (0,6 g/kg), hypotenzia sa nepozorovala a výskyt závratov mal podobnú frekvenciu ako po alkohole samotnom. Tadalafil (10 mg) nezosilňoval vplyv alkoholu na kognitívne funkcie.

Lieky metabolizované cytochrómom P450

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

Substráty pre CYP2C9 (napr. R-warfarín)

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

Kyselina acetylsalicylová

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

Antidiabetické lieky

Neuskutočnili sa žiadne špecifické interakčné štúdie s antidiabetikami.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Tadalafil nie je indikovaný na použitie u žien.

Gravidita

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

Dojčenie

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje preukázali exkréciu tadalafilu do mlieka u zvierat. Riziko pre dojčené dieťa nemožno vylúčiť. Tadalafil sa nemá užívať počas dojčenia.

Fertilita

U psov sa objavili účinky, ktoré môžu indikovať poruchu fertility. Dve po sebe nasledujúce klinické skúšania naznačujú, že tento účinok nie je pravdepodobný u ľudí, hoci u niektorých mužov sa zaznamenala 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 frekvencia hlásení závratov v klinických skúšaníach bola podobná v skupinách s placebom a tadalafilom, pred vedením vozidiel alebo obsluhovaním strojov, pacienti majú poznať svoju reakciu na tadalafil.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie 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. Zaznamenané nežiaduce reakcie boli prechodné a vo všeobecnosti mierne až mierne závažné. Väčšina prípadov bolesti hlavy hlásená pri užívaní tadalafilu jedenkrát denne bola medzi 10. a 30. dňom od začiatku liečby.

Tabuľkové zhrnutie nežiaducich reakcií

V nižšie uvedenej tabuľke sú zoradené nežiaduce reakcie, ktoré sa zaznamenali v spontánných hláseniach a placebom kontrolovaných klinických skúšaníach (zahŕňajúcich celkovo 8 022 pacientov liečených tadalafilom a 4 422 pacientov s placebom) v liečbe erektilnej dysfunkcie podľa potreby a jedenkrát denne alebo v liečbe benígnej hyperplázie prostaty jedenkrát denne.

Frekvencia výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (nemožno odhadnúť 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	závraty	mozgová príhoda ¹ (vrátane krvácajúcich)	

			príhod), synkopa, tranzitórne ischemické ataky ¹ , migréna ² , záchvaty, prechodná amnézia	
<i>Poruchy oka</i>				
		rozmazané videnie, pocity opisované ako bolesť oka,	defekt zorného poľa, opuch očných viečok, konjunktiválna hyperémia, nearteritická predná ischemická neuropatia zrkového nervu (NAION) ² , cievna oklúzia sietnice ²	centrálna serózna chorioretinopatia
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>				
		tinitus	náhla strata sluchu	
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti¹</i>				
		tachykardia, palpitácie	infarkt myokardu, nestabilná angína pektoris ² , ventrikulárna arytmia ²	
<i>Poruchy ciev</i>				
	návaly tepla	hypotenzia ³ , hypertenzia		
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>				
	nazálna kongescia	dyspnoe, krvácanie z nosa		
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>				
	dyspepsia,	bolesť brucha vracanie nevoľnosť refluxná choroba pažeráka		
<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	edém tváre ² , náhla srdcová smrť ^{1,2}	

- (1) Väčšina pacientov vykazovala už predtým prítomnosť kardiovaskulárnych rizikových faktorov (pozri časť 4.4).
- (2) Nežiaduce reakcie hlásené v rámci postmarketingového sledovania nepozorované v placebom kontrolovaných klinických skúšaníach.
- (3) Častejšie hlásené, keď sa tadalafil podával pacientom, ktorí už užívajú antihypertenzívne lieky.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

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

Ostatné osobitné skupiny pacientov

Údaje o pacientoch starších ako 65 rokov, ktorí užívali tadalafil počas klinických skúšaní, 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 užívanými raz denne na liečbu benígnej hyperplázie prostaty sa hlásili závraty a hnačka častejšie u pacientov starších ako 75 rokov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Zdravým osobám sa podávali jednorazové dávky až do 500 mg a pacientom sa podávali opakované denné dávky až do 100 mg. Nežiaduce udalosti boli podobné tým, ktoré sa pozorovali 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 inhibítor fosfodiesterázy typu 5 (PDE5) špecifickej pre cyklický guanozín-monofosfát (cGMP). Zatiaľ čo sexuálna stimulácia spôsobuje lokálne uvoľnenie oxidu dusnatého, inhibícia PDE5 tadalafilom zvyšuje hladiny cGMP v *corpus cavernosum*. To vedie k relaxácii hladkej svaloviny a umožneniu vtoku krvi do tkanív penisu s následnou erekciou. Tadalafil nemá žiadny účinok bez sexuálnej stimulácie.

Farmakodynamické účinky

V *in vitro* štúdiách sa ukázalo, že tadalafil je selektívnym inhibítorom PDE5. PDE5 je enzým nachádzajúci sa v hladkej svalovine *corpus cavernosum*, ciev a vnútorných orgánov, ďalej v kostrovom svalstve, krvných doštičkách, obličkách, pľúcach a mozoku. 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 troch klinických štúdiách vykonaných na 1 054 pacientoch v domácom prostredí sa sledovalo obdobie reakcie pacienta na tadalafil. Tadalafil v porovnaní s placebom viedol k štatisticky 38 významnému zlepšeniu erektilnej funkcie a k 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.

V porovnaní s placebom, tadalafil podávaný zdravým osobám nevedol k žiadnym významným zmenám systolického a diastolického tlaku v ľahu (priemerné maximálne zníženie o 1,6/0,8 mmHg), 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 sú motilita, morfológia a hladina folikuly stimulujúceho hormónu (FSH).

Tadalafil podávaný v dávkach 2 až 100 mg bol hodnotený v 16 klinických skúšaních zahŕňajúcich 3 250 pacientov, vrátane pacientov s rozličným stupňom erektilnej dysfunkcie (mierna, stredne ťažká a ťažká), rôznymi etiologickými príčinami, rozličným vekom (v rozmedzí 21-86 rokov) a etnickou príslušnosťou. Väčšina pacientov udávala erektilnú dysfunkciu trvajúcu najmenej 1 rok. V štúdiách skúmajúcich primárnu účinnosť na vzorke všeobecnej populácie udávalo zlepšenie erekcie po užití tadalafilu až 81% pacientov, v porovnaní s 35 % po užití placeba. Aj pacienti s rôznym stupňom erektilnej dysfunkcie udávali zlepšenie erekcie počas užívania tadalafilu (86 % pri miernej forme, 83 % pri stredne ťažkej forme a 72 % pri ťažkej forme erektilnej dysfunkcie, v porovnaní so 45%, 42 % a 19 % počas užívania placeba) v uvedenom poradí. V skúšaních skúmajúcich primárnu účinnosť sa u pacientov liečených tadalafilom zaznamenala 75 % úspešnosť pohlavných stykov, v porovnaní s 32 % u pacientov liečených placebom.

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

Pediatrická populácia

Bola vykonaná jedna štúdia s pediatrickými pacientmi s Duchennovou svalovou distrofiou (DMD - Duchenne Muscular Dystrophy), v ktorej sa nezaznamenala žiadna účinnosť. Randomizované, dvojito zaslepené, placebo kontrolované, paralelné klinické skúšanie s 3 skupinami bolo vykonané s 331 chlapcami s DMD vo veku 7-14 rokov, ktorí užívali súčasne kortikosteroidovú liečbu. Klinické skúšanie zahŕňalo 48-týždňovú dvojitozaslepenú fázu, kde boli pacienti randomizovaní na 0,3 mg/kg tadalafilu, 0,6 mg/kg tadalafilu alebo placebo denne. Tadalafil nepreukázal spomalenie zníženia pohyblivosti stanoveného ako primárny koncový ukazovateľ počas 6-minútovej chôdzovej vzdialenosti (6MWD): najmenej štvorcov (LS) stredná zmena 6MWD počas 48 týždňov bola -51,0 metrov (m) v skupine s placebo v porovnaní s -64,7 m v skupine s 0,3 mg/kg tadalafilu ($p = 0,307$) a -59,1 m v skupine s 0,6 mg/kg tadalafilu ($p = 0,538$). Navyše sa nepreukázala účinnosť žiadnej zo sekundárnych analýz vykonaných v tomto klinickom skúšaní. Celkové bezpečnostné výsledky z tohto skúšania boli vo všeobecnosti konzistentné so známym bezpečnostným profilom tadalafilu a nežiaducimi účinkami (AE) 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 za 2 hodiny (priemerný čas) po jeho užití. Absolútna biologická dostupnosť tadalafilu po perorálnom podaní nebola stanovená.

Príjem potravy neovplyvňuje rýchlosť a stupeň absorpcie tadalafilu, a preto sa tadalafil môže užívať s jedlom alebo bez jedla. Čas podania (ráno alebo večer) nemá žiadny klinicky významný vplyv na rýchlosť a stupeň absorpcie tadalafilu.

Distribúcia

Priemerná hodnota distribučného objemu je približne 63 l, čo ukazuje, že tadalafil je distribuovaný do tkanív. V terapeutických koncentráciách sa 94 % tadalafilu viaže na plazmatické bielkoviny. Porucha renálnej funkcie nemá žiadny vplyv na väzbu liečiva 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 menší účinok na PDE5 ako tadalafil. Z toho dôvodu sa pri pozorovaných koncentráciách metabolitu nepredpokladá jeho klinicky významný účinok.

Eliminácia

U zdravých osôb je priemerná hodnota perorálneho klirensu 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 lineárne závislá od času a dávky. V dávkovom rozmedzí 2,5 - 20 mg stúpa expozícia (AUC) priamo úmerne s dávkou. Pri dávkovaní raz denne sa rovnovážne plazmatické koncentrácie dosiahnu v priebehu 5 dní.

Farmakokinetika tadalafilu u stanovená u populácie pacientov s erektilnou dysfunkciou je podobná tej, ako u zdravých osôb.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

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

Renálna insuficiencia

V klinicko-farmakologických štúdiách s jednorazovými dávkami tadalafilu (5 mg - 20 mg) bola systémová expozícia tadalafilu (AUC) približne dvojnásobná u osôb s ľahkou (klirens kreatinínu 51 až 80 ml/min) alebo stredne závažnou (klirens kreatinínu 31 až 50 ml/min) poruchou 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.

Hepatálna insuficiencia

U osôb s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre A a B) je expozícia tadalafilu (AUC) pri podaní dávky 10 mg porovnateľná so zdravými osobami. O bezpečnosti tadalafilu u pacientov so závažnou hepatálnou insuficienciou (Childovo-Pughovo skóre C) sú dostupné iba obmedzené klinické údaje. Ak je tadalafil predpísaný, musí 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.

Pacienti s diabetom

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

Na potkanoch a myšiach, ktorým boli podávané dávky až do 1 000 mg/kg/deň tadalafilu, sa nezistili žiadne náznaky teratogenity, embryotoxicity alebo fetotoxicity. V štúdiu, 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 počas obdobia 6 - 12 mesiacov (čo je minimálne trojnásobne vyššia expozícia [rozmedzie 3,7 – 18,6] než u ľudí po jednorazovej dávke 20 mg) a väčších, sa zistila regresia epitelu semenných kanálikov, ktorá u niektorých psov viedla k zníženiu spermatogenézy. Pozri tiež časť 5.1.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

laktóza, monohydrát
predželatinovaný škrob
koloidný bezvodý oxid kremičitý
kroskarmelóza, sodná soľ
laurylsíran sodný

stearát horečnatý

Filmový obal:

hypromelóza (E464)

laktóza, monohydrát

oxid titaničitý (E171)

triacetín

mastenec (E553b)

žltý oxid železitý (E172)

červený oxid železitý (E172)

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

Tablety sú balené v PVC/PCTFE/Al blistroch.

Veľkosť balenia: 2, 4, 8, 12 a 56 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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandsko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

83/0268/16-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. mája 2016

Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2024