

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Tadalafil Aristo 10 mg filmom obalené tablety  
Tadalafil Aristo 20 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Tadalafil Aristo 10 mg filmom obalené tablety  
Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg tadalafilu.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 126 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Tadalafil Aristo 20 mg filmom obalené tablety  
Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg tadalafilu.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 252 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

#### Tadalafil Aristo 10 mg filmom obalené tablety

Žltá, bikonvexná, filmom obalená tableta, oválneho tvaru, s ryhou na jednej strane a s označením „T 10“ na druhej strane, s rozmermi 11,50 x 5,90 mm. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

#### Tadalafil Aristo 20 mg filmom obalené tablety

Žltá, bikonvexná, filmom obalená tableta, oválneho tvaru, s ryhou na jednej strane a s označením „T 20“ na druhej strane, s rozmermi 13,90 x 7,20 mm. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba erektilnej dysfunkcie u dospelých mužov.

Na dosiahnutie účinku tadalafilu je potrebná sexuálna stimulácia.

Tadalafil Aristo nie je indikovaný na použitie u žien.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

##### Dospelí muži

Vo všeobecnosti, odporúčaná dávka je 10 mg podaná 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 môže užiť aspoň 30 minút pred pohlavnou aktivitou.

Maximálne dávkovanie je jedenkrát denne.

Tadalafil 10 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 Aristo (t.j. aspoň dvakrát týždenne) možno bude vhodné zvážiť dávkovanie s najnižšou dávkou Tadalafilu Aristo 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 znášateľnosti pacienta.

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. Pre 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 Aristo je 10 mg užitá pred očakávanou pohlavnou aktivitou bez ohľadu na príjem potravy. O bezpečnosti použitia Tadalafilu Aristo u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C Childovej-Pughovej klasifikácie) sú dostupné iba obmedzené klinické údaje; v prípade predpisania Tadalafilu Aristo, 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. Dávkovanie tadalafilu jedenkrát denne sa nehodnotilo u pacientov s poruchou funkcie pečene, preto v prípade predpisania lieku, musí lekár individuálne a dôsledne zvážiť pomer prínosu a rizika (pozri časti 4.4 a 5.2).

##### *Muži s diabetom*

U mužov s diabetom nie je potrebná žiadna úprava dávky.

##### *Pediatrická populácia*

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

#### Spôsob podávania

Tadalafil Aristo je dostupný vo forme 5 mg, 10 mg a 20 mg filmom obalených tabliet na perorálne použitie.

### **4.3 Kontraindikácie**

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

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

Tadalafil Aristo sa nesmie používať u mužov so srdcovým ochorením, pre ktorých sa sexuálna aktivita neodporúča. Potenciálne kardiálne riziko sexuálnej aktivity pacientov s preexistujúcim kardiovaskulárnym ochorením zväži ošetrojúci lekár.

Nasledujúce skupiny pacientov s kardiovaskulárnym ochorením neboli zahrnuté v klinických štúdiách, 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 NYHA 2 alebo väčším počas posledných 6 mesiacov,
- pacienti s neliečenými arytmiami, hypotenziou (< 90/50 mm Hg), alebo neliečenou hypertenziou,
- pacienti s cievnou mozgovou príhodou počas posledných 6 mesiacov.

Tadalafil Aristo je kontraindikovaný u pacientov, ktorí majú stratu videnia v jednom oku v dôsledku neareritickej prednej ischemickej neuropatie zrkového 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 liečbou Tadalafilom Aristo

Pri diagnostike erektilnej dysfunkcie alebo benígnej hyperplázie prostaty je potrebné pred zvážením farmakologickej liečby zohľadniť anamnézu a výsledky lekárskej prehliadky a určiť potenciálne skryté príčiny.

Pred začatím akejkoľvek liečby erektilnej dysfunkcie lekár má zväžiť 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 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 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 skúšaní boli hlásené závažné kardiovaskulárne udalosti, vrátane infarktu myokardu, náhlejšrdcovej 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, so sexuálnou aktivitou alebo s kombináciou týchto či ďalších faktorov.

U pacientov užívajúcich alfa<sub>1</sub> blokátory môže súčasné podanie tadalafilu 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. V súvislosti s NAION, analýzy sledovaných 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 náhlej poruchy videnia, zhoršenia zrakovej ostrosti a/alebo skresleného videnia prestal užívať Tadalafil Aristo a ihneď sa poradil s lekárom (pozri časť 4.3).

### Zhoršenie alebo náhla strata sluchu

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

### Poruchy funkcie pečene

K dispozícii sú obmedzené klinické údaje o bezpečnosti podania tadalafilu jedenkrát denne u pacientov so závažnou hepatálnou insuficienciou (trieda C podľa Childa-Pugha). Ak je predpísaný tadalafil, predpisujúci lekár má individuálne starostlivo zvážiť pomer prínosu a rizika.

### Priapizmus a anatomická deformácia penisu

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

Tadalafil Aristo je potrebné užívať s opatnosťou 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 kosáčikovitá anémia, mnohopočetný myelóm alebo leukémia).

### Použitie s inhibítormi CYP3A4

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

### Tadalafil Aristo a iné lieky na liečbu erektilnej dysfunkcie

Bezpečnosť a účinnosť kombinovanej liečby Tadalafilom Aristo a inými PDE5 inhibítormi alebo inými liekmi na liečbu erektilnej dysfunkcie nebola preskúmaná. Poučte pacientov, aby neužívali Tadalafil Aristo v takýchto kombináciách.

### Tadalafil Aristo obsahuje laktózu

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

### Tadalafil Aristo obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej filmom obalenej tablete, to znamená, že je v podstate „bez 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

#### 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 sakvinavir, a iné inhibítory CYP3A4, ako erytromycín, klaritromycín, itrakonazol a grapefruitová šťava sa spolu s tadalafilom majú používať opatrne, pretože je možné predpokladať, že by mohli zvyšovať plazmatické koncentrácie tadalafilu (pozri časť 4.4). 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 hypotenzívne účinky nitrátov. Z toho dôvodu je kontraindikované podávanie tadalafilu pacientom, ktorí užívajú organický nitrát v akejkoľvek forme (pozri časť 4.3). Podľa 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 (2,5 mg-20 mg), kde 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 nitráty aplikovať, avšak iba pod priamym lekárskej 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 hypotenzívny 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 hypotenzívne účinky

antihypertenzívnych liekov. Skúmal sa pritom vplyv na hlavné skupiny antihypertenzívnych liekov, vrátane blokátorov 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 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 terapiou, 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 antihypertenzívne 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 antihypertenzívnymi liekmi alebo bez nich. Pacienti, ktorí užívajú antihypertenzívne lieky, však majú byť primerane upozornení na možné zníženie krvného tlaku.

#### Riociguát

Predklinické štúdie ukázali aditívny systémový účinok znižujúci krvný tlak, 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 zlepšení príznakov BPH sa nevyskytli žiadne nové nežiaduce reakcie. Avšak nebola vykonaná oficiálna porovnávací štúdia hodnotiaca vplyv interakcií porovnávajúci vplyv tadalafilu a inhibítorov 5-alfa reduktázy (5-ARI), a preto je potrebné podávať tadalafil súbežne s 5-ARI so zvýšenou opatrnosťou.

#### Substráty pre CYPIA2 (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 spoločnom podaní týchto liekov sa má vziať do úvahy.

#### Etinylestradiol a terbutalín

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

#### 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 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. 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 P-450

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) nepotenciuje predĺženie času krvácania spôsobeného kyselinou acetylsalicylovou.

#### Antidiabetické lieky

Neuskutočnili sa žiadne špecifické interakčné štúdie s antidiabetikami.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Tadalafil Aristo 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 Aristo v tehotenstve sa z preventívnych dôvodov neodporúča.

#### Dojčenie

Dostupné farmakodynamické/toxikologické dáta u zvierat preukázali exkréciu tadalafilu do materského mlieka. Nemôže byť vylúčené riziko pre dojčené dieťa. Tadalafil Aristo 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 Aristo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Hoci výskyt závratov v klinických skúšaníach bol podobný v skupinách placebo a tadalafilu, pred vedením motorových vozidiel alebo používaním strojov by pacienti mali poznať svoju reakciu na Tadalafil Aristo.

### **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. Hlásené nežiaduce reakcie boli

prechodné a zvyčajne mierne alebo stredne závažné. Najčastejšie bola bolesť hlavy hlásená pri užívaní Tadalafilu Aristo jedenkrát denne medzi 10-tym a 30-tym dňom od začiatku liečby.

### Tabuľkové zhrnutie nežiaducich reakcií

V nižšie uvedenej tabuľke sú vymenované nežiaduce reakcie zo spontánnych hlásení v placebom kontrolovaných klinických skúšaní (zahŕňajúcich celkovo 8022 pacientov liečených Tadalafilom Aristo a 4422 pacientov na placebe) v liečbe erektilnej dysfunkcie podľa potreby alebo jedenkrát denne alebo v liečbe benígnej hyperplázie prostaty jedenkrát denne.

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

<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Zriedkavé</b>	<b>Neznáme</b>
<i>Poruchy imunitného systému</i>				
		Hypersenzitívne reakcie	Angioedém <sup>2</sup>	
<i>Poruchy nervového systému</i>				
	Bolesť hlavy	Závrat	Mozgová príhoda <sup>1</sup> (vrátane krvácajúcich príhod), synkopa, tranzitórne ischemické ataky <sup>1</sup> , migréna <sup>2</sup> , záchvaty <sup>2</sup> , 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) <sup>2</sup> , cievna oklúzia sietnice <sup>2</sup>	Centrálne serózne chorioretinopatia
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>				
		Tinitus	Náhla hluchota	
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti<sup>1</sup></i>				
		Tachykardia, palpitácie	Infarkt myokardu, nestabilná angina pectoris <sup>2</sup> , ventrikulárna arytmia <sup>2</sup>	
<i>Poruchy ciev</i>				
	Návaly tepla	Hypotenzia <sup>3</sup> , hypertenzia		
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastínu</i>				
	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 <sup>2</sup> , exfoliatívna dermatitída <sup>2</sup> , hyperhidróza(potenie)	
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>				
	Bolesť chrbta, Myalgia,			
<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 <sup>1</sup> , periférny edém, únava	Tvárový edém <sup>2</sup> , náhla srdcová smrť <sup>1,2</sup>	

(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 nahlásené, keď sa tadalafíl podáva pacientom, ktorí už užívajú antihypertenzívne lieky.

#### Popis vybraných nežiaducich účinkov

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

#### Ostatné osobitné skupiny

Údaje o pacientoch starších ako 65 rokov veku, ktorí užívali tadalafíl počas klinického skúšania, či už na liečbu erektilnej dysfunkcie alebo na liečbu benígnej hyperplázie prostaty sú obmedzené. V klinických skúšaníach s tadalafíлом užívaného podľa potreby na liečbu erektilnej dysfunkcie bola u pacientov starších ako 65 rokov častejšie hlásená hnačka. V klinických skúšaníach s 5 mg tadalafílu užívanými jedenkrát denne na liečbu benígnej hyperplázie prostaty boli hlásené závraty a hnačka častejšie u pacientov starších ako 75 rokov.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

## 4.9 Predávkovanie

Zdravým osobám boli podané jednorazové dávky do 500 mg a pacientom sa podali opakované denné dávky do 100 mg. Nežiaduce 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). Keď pohlavná 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 pohlavnej stimulácie.

#### 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, 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, 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 fototransdukciiu. Tadalafil má taktiež viac ako 10 000-krát silnejší účinok na PDE5 ako na PDE7 - PDE10.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

V porovnaní s placebom, tadalafil podávaný zdravým osobám 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 bol 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 FSH (folikulostimulačný hormón).

Tadalafil v dávkach 2 až 100 mg bol hodnotený v 16 klinických štúdiách, ktoré zahŕňali 3 250 pacientov, vrátane pacientov s erektilnou dysfunkciou rôznej závažnosti (mierna, stredne závažná, závažná), etiológie, veku (21 - 86 rokov) a etnických skupín. Väčšina pacientov hlásila erektilnú dysfunkciu v trvaní najmenej 1 roka. V štúdiách primárnej účinnosti u bežnej populácie 81% pacientov uviedlo, že tadalafil zlepšil ich erekciu v porovnaní 35% s placebom. Tiež pacienti s erektilnou dysfunkciou vo všetkých kategóriách závažnosti hlásili zlepšenie erekcie počas užívania tadalafilu (86%, 83% a 72% pre mierny, stredne závažný a ťažký stupeň v porovnaní s 45%, 42% a 19% pri placebe). V štúdiách primárnej účinnosti bolo 75% pokusov o pohlavný styk úspešných u pacientov liečených tadalafilom v porovnaní s 32% pri placebe.

V 12-týždenej štúdiu vykonanej so 186 pacientmi (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 účastníka u pacientov užívajúcich tadalafil 10 alebo 20 mg (flexibilná dávka, podľa potreby) v porovnaní so 17 % pacientov užívajúcimi placebo.

### Pediatrická populácia

Bola vykonaná jedna štúdia s pediatrickými pacientmi s Duchennovou svalovou dystrofiou (DMD - Duchenne Muscular Dystrophy), v ktorej sa nezaznamenala žiadna účinnosť. Randomizované, dvojito zaslepené, placebo kontrolované, paralelné klinické skúšanie s 3 ramenami 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 chôdze (6MWD): priemerná zmena stanovená metódou najmenších štvorcov (LS) 6MWD 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 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 vekových podskupinách pediatrickej populácie pre erektilnú dysfunkciu. Pre informácie o použití pre pediatrickú populáciu 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 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 bez ohľadu na príjem potravy. 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 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 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 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

##### *Staršie osoby*

Zdravé staršie osoby (65 rokov a 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. Tento vplyv veku nie je klinicky významný a nevyžaduje si žiadnu úpravu dávkovania.

##### *Renálna insuficiencia*

V klinicko-farmakologických štúdiách s jednotlivými dávkami tadalafilu (5 mg-20 mg) bola systémová expozícia tadalafilu (AUC) približne dvojnásobná u osôb s miernou (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 (skupina A a B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) je expozícia voči tadalafilu (AUC) pri podaní dávky 10 mg porovnateľná so zdravými osobami. O bezpečnosti tadalafilu u pacientov so závažnou hepatálnou insuficienciou (trieda C Childovej-Pughovej klasifikácie) sú dostupné iba obmedzené klinické údaje. 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.

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

U potkanov a myší, ktorým boli podávané dávky až 1 000 mg/kg/deň tadalafilu, sa nezistili žiadne náznaky teratogenity, embryotoxicity a 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 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,  
sodná soľ kroskarmelózy,  
čiastočne substituovaná hydroxypropylcelulóza,  
mikrokryštalická celulóza,  
laurylsíran sodný  
stearát horečnatý

#### Obal tablety:

hydroxypropylmetylcelulóza,  
monohydrát laktózy,  
oxid titaničitý (E171),  
triacetín,  
žltý oxid železitý (E172),  
mastenec

### **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**

#### Tadalafil Aristo 10 mg filmom obalené tablety

PVC/PVDC/Alumínium blistre v papierovej škatuľke obsahujúce 4, 8, 10, 12, 20, 30, 56 alebo 84 filmom obalených tabliet.

#### Tadalafil Aristo 20 mg filmom obalené tablety

PVC/PVDC/Alumínium blistre v papierovej škatuľke obsahujúce 2, 4, 8, 10, 12, 20, 24, 30, 48, 50, 56, 70, 84 alebo 100 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**

Aristo Pharma GmbH, Wallenroder Straße 8–10, 13435 Berlín, Nemecko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

Tadalafil Aristo 10 mg filmom obalené tablety: 83/0273/20-S

Tadalafil Aristo 20 mg filmom obalené tablety: 83/0274/20-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 01. januára 2021

Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. júna 2022

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

01/2024