

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Tadilecto 10 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg tadalafilu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 1,5 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

10 mg filmom obalené tablety: Žlté, oválne, bikonvexné filmom obalené tablety so znakom 10 na jednej strane. Rozmery tablety: dĺžka približne 12 mm a šírka 7,5 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba erektilnej dysfunkcie u dospelých mužov. Na dosiahnutie účinku tadalafilu je potrebná sexuálna stimulácia.

Tadilecto nie je indikované na použitie u žien.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

##### *Dospelí muži*

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

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

Liek sa má užiť aspoň 30 minút pred sexuálnou aktivitou.

Maximálne dávkovanie je jedenkrát denne.

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

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

U týchto pacientov sa odporúča dávka 5 mg jedenkrát denne v približne rovnakom čase. Dávka sa môže znížiť na 2,5 mg jedenkrát denne v závislosti na individuálnej znášanlivosti.

Vhodnosť kontinuálneho používania jedenkrát denne sa má pravidelne prehodnocovať.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Starší muži*

U starších ľudí sa nevyžaduje úprava dávkovania.

##### *Muži s poruchou funkcie obličiek*

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky. Pre pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek je maximálna doporučená dávka 10 mg pre liečbu podľa potreby (on-demand).

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

##### *Muži s poruchou funkcie pečene*

Odporúčaná dávka Tadilecta je 10 mg podaná pred očakávanou sexuálnou aktivitou s jedlom alebo bez jedla. O bezpečnosti použitia tadalafilu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childova – Pughova trieda C) sú dostupné iba obmedzené klinické údaje; v prípade jeho predpisania musí predpisujúci lekár individuálne a dôsledne zvážiť pomer prínosu a rizika. O podávaní vyšších dávok tadalafilu ako 10 mg pacientom s poruchou funkcie pečene nie sú dostupné žiadne údaje.

Podávanie tadalafilu jedenkrát denne nebolo u pacientov s poruchou funkcie pečene hodnotené, preto v prípade predpisania lieku musí lekár individuálne a dôsledne zvážiť pomer prínosu a rizika (pozri časti 4.4 a 5.2).

##### *Muži s diabetom*

U pacientov s diabetom nie je potrebná žiadna úprava dávky.

##### *Pediatrická populácia*

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

#### Spôsob podávania

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

### **4.3 Kontraindikácie**

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

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

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

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

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

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

Tadalafil je kontraindikovaný u pacientov, ktorí majú stratu videnia v jednom oku v dôsledku nearteritickej prednej ischemickej neuropatie zrakového nervu (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy, NAION) bez ohľadu na to, či táto príhoda súvisela alebo nesúvisela s predchádzajúcou expozíciou inhibítora PDE5 (pozri časť 4.4).

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

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

##### Pred liečbou Tadilectom

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

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

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

##### Kardiovaskulárne udalosti

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

U pacientov užívajúcich alfa<sub>1</sub>-blokátory môže súbežné podávanie tadalafilu viesť k symptomatickej hypotenzii (pozri časť 4.5). Preto sa kombinácia tadalafilu a doxazosínu neodporúča.

##### Zrak

V súvislosti s užitím tadalafilu a iných inhibítorov PDE5 boli hlásené poruchy zraku a prípady 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 náhlejšej poruchy videnia prestal užívať Tadilecto a ihneď sa poradil s lekárom (pozri časť 4.3).

##### Zhoršenie alebo náhla strata sluchu

Po užití tadalafilu boli hlásené prípady náhlejšej straty sluchu. Hoci v niektorých prípadoch boli prítomné aj iné rizikové faktory (akými sú vek, diabetes, hypertenzia a anamnéza straty sluchu), v prípade náhlejšej 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 (Childova – Pughova trieda C) sú dostupné obmedzené klinické údaje. V prípade predpisania tadalafilu musí lekár individuálne dôsledne zvážiť pomer prínosu a rizika.

#### Priapizmus a anatomická deformácia penisu

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

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

#### Použitie s inhibítormi CYP3A4

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

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

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

#### Laktóza

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

#### Sodík

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

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

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

#### Vplyv iných liečiv na tadalafil

##### *Inhibítory cytochrómu P450*

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

Inhibítor proteázy ritonavir (200 mg dvakrát denne), ktorý je inhibítorom CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6, zvýšil expozíciu (AUC) tadalafilu (20 mg) 2-násobne bez zmeny  $C_{max}$ .

Hoci špecifické interakcie neboli skúmané, ostatné inhibítory proteázy, ako sachinavir 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). V dôsledku toho sa môže zvýšiť výskyt nežiaducich účinkov popísaných v časti 4.8.

##### *Transportné proteíny*

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

### *Induktory cytochrómu P450*

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

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

### Vplyv tadalafilu na iné lieky

#### *Nitráty*

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

#### *Antihypertenzíva (vrátane blokátorov vápnikového kanála)*

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

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

V klinicko-farmakologických štúdiách sa skúmal potenciál tadalafilu zosilniť hypotenzné účinky antihypertenzívnych liekov. Skúmal sa pritom vplyv na hlavné skupiny antihypertenzívnych liekov, vrátane blokátorov vápnikového kanála (amlodipín), inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE) (enalapril), betablokátorov (metoprolol), tiazidových diuretík (bendroflumetiazid) a blokátorov receptorov angiotenzínu II (rozličné typy a dávky, podávané samostatne alebo v kombinácii s tiazidmi, blokátormi vápnikového kanála, betablokátormi a/alebo alfablokátormi). Tadalafil (v dávke 10 mg, okrem štúdií s blokátormi receptorov angiotenzínu II a amlodipínom, v ktorých sa použila dávka 20 mg) nemal klinicky významné interakcie so žiadnym liekom z týchto skupín. V inej klinicko-farmakologickej štúdií sa skúmal tadalafil (20 mg) v kombinácii až so 4 triedami antihypertenzív. U jednotlivcov užívajúcich viacero antihypertenzív boli zmeny krvného tlaku pri ambulantných kontrolách vo vzťahu k stupňu kontroly hypertenzie. Účastníci štúdie, ktorých hypertenzia bola dobre kontrolovaná liečbou, vykazovali iba minimálny pokles krvného tlaku podobný zníženiu pozorovanému u zdravých osôb. U osôb v štúdií, ktorých krvný tlak nebol kontrolovaný, bolo pozorované väčšie zníženie krvného tlaku, ktoré však u väčšiny jednotlivcov nebolo spojené s príznakmi hypotenzie. U pacientov, ktorí súbežne užívajú antihypertenzné lieky, môže tadalafil v dávke 20 mg spôsobiť zníženie krvného tlaku, ktoré je (s výnimkou alfablokátorov – pozri vyššie) všeobecne mierne a nie je pravdepodobné, že bude klinicky významné. Pri analýze údajov získaných v klinických štúdiách III. fázy sa taktiež nezistili žiadne rozdiely v profile nežiaducich účinkov medzi pacientmi užívajúcimi tadalafil v kombinácii s antihypertenznými liekmi alebo bez nich. Avšak pacienti, ktorí sú liečení antihypertenzívami, majú byť náležite upozornení na možné zníženie krvného tlaku.

#### *Riociguát*

Predklinické štúdie preukázali aditívny systémový účinok na zníženie krvného tlaku, keď sa inhibítory PDE5 kombinovali s riociguátom. V klinických skúšaní sa dokázalo, že riociguát zosilňuje

hypotenzné účinky inhibítorov PDE5. Nezaznamenal sa priaznivý klinický účinok tejto kombinácie v sledovanej populácii. Súbežné použitie riociguátu s inhibítormi PDE5 vrátane tadalafilu je kontraindikované (pozri časť 4.3)

#### *Inhibítory 5-alfa reduktázy*

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

#### *Substráty pre CYP1A2 (napr. teofylín)*

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

#### *Etinylestradiol a terbutalín*

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

#### *Alkohol*

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

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

#### *Lieky metabolizované cytochrómom P450*

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

#### *Substráty pre CYP2C9 (napr. R-warfarín)*

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

Tadilecto nie je indikované na použitie u žien.

### Gravidita

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

#### Dojčenie

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

#### Fertilita

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

### **4.7 Ovpłyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

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

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Zhrnutie bezpečnostného profilu

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

#### Tabuľkové zhrnutie nežiaducich účinkov

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

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

Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
<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 krvácaných 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	Poruchy zorného poľa, opuch očných viečok, hyperémia spojovky, neareritická predná ischemická neuropatia zrakového

			nervu (NAION) <sup>2</sup> , cievna oklúzia sietnice <sup>2</sup>
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>			
		Tinitus	Náhla strata sluchu
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti<sup>1</sup></i>			
		Tachykardia, palpitácie	Infarkt myokardu, nestabilná angína 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 mediastína</i>			
	Nazálna kongescia	Dyspnoe, epistaxa	
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>			
	Dyspepsia	Bolesť brucha, vracanie, nauzea, gastroezofageálny reflux	
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>			
		Vyrážka	Hyperhidróza (potenie), urtikária, Stevensonov-Johnsonov syndróm <sup>2</sup> , exfoliatívna dermatitída <sup>2</sup>
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>			
	Bolesť chrbta, myalgia, bolesť končatín		
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>			
		Hematúria	
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>			
		Predĺžené erekcie	Krvácanie z penisu, hematospermia, priapizmus
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>			
		Bolesť na hrudníku <sup>1</sup> , únava, periférny edém	Edém tváre <sup>2</sup> , náhla srdcová smrť <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Väčšina pacientov mala preexistujúce kardiovaskulárne rizikové faktory (pozri časť 4.4).

<sup>2</sup> Nežiaduce reakcie hlásené v rámci sledovania po uvedení na trh, nepozorované v placebom kontrolovaných klinických skúšaníach.

<sup>3</sup> Častejšie hlásené, keď bol tadalafil podaný pacientom, ktorí už užívajú antihypertenzíva.

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

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

#### Ostatné osobitné skupiny pacientov

Údaje o pacientoch starších ako 65 rokov, ktorí počas klinického skúšania užívali tadalafil, či už na liečbu erektilnej dysfunkcie alebo na liečbu benígnej hyperplázie prostaty, sú obmedzené. V klinických skúšaníach s tadalafilom užívaným podľa potreby na liečbu erektilnej dysfunkcie bola hlásená hnačka častejšie u pacientov starších ako 65 rokov. V klinických skúšaníach s tadalafilom 5



mg tadalafilu užívanými jedenkrát denne na liečbu benígnej hyperplázie prostaty boli hlásené závraty a hnačka častejšie u pacientov starších ako 75 rokov veku.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

### **4.9 Predávkovanie**

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

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

#### Mechanizmus účinku

Tadalafil je selektívny, reverzibilný inhibitor 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 v liečbe erektilnej dysfunkcie bez sexuálnej stimulácie.

#### Farmakodynamické účinky

V *in vitro* štúdiách sa ukázalo, že tadalafil je selektívnym inhibítorom PDE5. PDE5 je enzým nachádzajúci sa v hladkej svalovine corpus cavernosum, ciev a vnútorných orgánov, ďalej v kostrovom svalstve, krvných doštičkách, obličkách, pľúcach a mozočku. Účinok tadalafilu na PDE5 je silnejší ako na iné fosfodiesterázy. Tadalafil má viac ako 10 000-krát silnejší účinok na PDE5 ako na PDE1, PDE2 a PDE4, enzýmy, ktoré sa nachádzajú v srdci, mozgu, cievach, pečeni a iných orgánoch. Tadalafil má viac ako 10 000-krát silnejší účinok na PDE5 ako na PDE3, enzým, ktorý sa nachádza v srdci a cievach. Táto selektivita k PDE5 oproti PDE3 je dôležitá, pretože PDE3 sa zapája pri kontrakcii myokardu. Okrem toho, tadalafil má približne 700-krát silnejší účinok na PDE5 ako na PDE6, enzým nachádzajúci sa v sietnici 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

Boli vykonané tri klinické skúšania 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 krvného tlaku v ľahu (priemerné maximálne zníženie o 1,6/0,8 mmHg), systolického a diastolického krvného tlaku v stoj (priemerné maximálne zníženie o 0,2/4,6 mmHg) a srdcovej frekvencie.

V 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 v dávkach od 2 do 100 mg bol hodnotený v 16 klinických skúšaniach zahŕňajúcich 3 250 pacientov, vrátane pacientov s erektilnou dysfunkciou rôznych stupňov závažnosti (mierna, stredne závažná, závažná), etiológie, veku (v rozmedzí od 21 do 86 rokov) a etnickej príslušnosti. Väčšina pacientov hlásila poruchy erekcie v trvaní najmenej 1 rok. V štúdiách primárnej účinnosti u všeobecnej populácie 81 % pacientov uviedlo, že tadalafil zlepšil erekciu v porovnaní s 35 % pri placebe. Aj pacienti s erektilnou dysfunkciou vo všetkých kategóriách závažnosti uviedli zlepšenie erekcie počas užívania tadalafilu (86 % pre miernu, 83 % pre stredne závažnú a 72 % pre závažnú dysfunkciu v porovnaní s 45 % pre miernu, 42 % pre stredne závažnú a 19 % pre závažnú dysfunkciu pri placebe). V štúdiách primárnej účinnosti bolo 75 % pokusov o pohlavný styk u pacientov liečených tadalafilom úspešných v porovnaní s 32 % u pacientov užívajúcich placebo.

V 12-týždňovom skúšaní vykonanom u 186 pacientov (142 užívali tadalafil, 44 placebo) so sekundárnou erektilnou dysfunkciou spôsobenou poranením miechy tadalafil významne zlepšoval erektilnú funkciu vedúcu ku 48 % priemernému 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 distrofiou (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 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 pediatickej DMD populácii užívajúcej kortikosteroidy.

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

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

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

### Distribúcia

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

### Biotransformácia

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

### Eliminácia

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

### Linearita/nelinearita

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

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

### Osobitné skupiny

#### *Starší ľudia*

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

#### *Renálna insuficiencia*

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

#### *Hepatálna insuficiencia*

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

#### *Pacienti s diabetom*

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

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

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

Na potkanoch alebo myšiach, ktorým boli podávané dávky tadalafilu až do 1 000 mg/kg/deň, sa nezistili žiadne náznaky teratogenity, embryotoxicity a fetotoxicity. V 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 počas obdobia 6 až 12 mesiacov v denných dávkach 25 mg/kg/deň (čo je minimálne trojnásobne vyššia expozícia [rozmedzie 3,7 - 18,6] než u ľudí pri 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:

hypromelóza ftalát

manitol

sodná soľ kroskarmelózy

laurylsíran sodný

stearát horečnatý (E470b)

#### Filmový obal:

monohydrát laktózy

hypromelóza

mastenec (E553b)

oxid titaničitý (E171)

žltý oxid železitý (E172)

triacetín (E1518)

### **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**

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

Schválený text k rozhodnutiu o predĺžení, ev. č.: 2021/02749-PRE

požiadavkami.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

83/0071/17-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 9. marca 2017

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Január 2022

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