

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Tadalafil PMCS 5 mg  
Tadalafil PMCS 10 mg  
Tadalafil PMCS 20 mg  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Tadalafil PMCS 5 mg: každá tableta obsahuje 5 mg tadalafilu.  
Tadalafil PMCS 10 mg: každá tableta obsahuje 10 mg tadalafilu.  
Tadalafil PMCS 20 mg: každá tableta obsahuje 20 mg tadalafilu.

Pomocné látky so známym účinkom: 63,875 mg, 127,75 mg alebo 225,5 mg monohydrátu laktózy.  
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Tadalafil PMCS 5 mg: žlté okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety s priemerom 6 mm.

Tadalafil PMCS 10 mg: žlté okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety s deliacou ryhou na jednej strane a hladké na druhej strane s priemerom 8 mm.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Tadalafil PMCS 20 mg: žlté podlhovasté bikonvexné filmom obalené tablety s deliacou ryhou na oboch stranách s dĺžkou 15 mm a šírkou 6 mm.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba erektilnej dysfunkcie u dospelých mužov.

Aby bol tadalafil účinný, je potrebná sexuálna stimulácia.

Tadalafil PMCS nie je určený 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 bez ohľadu na príjem potravy. U pacientov, u ktorých tadalafil v dávke 10 mg nevedie k očakávanému účinku, sa môže použiť dávka 20 mg. Liek sa má užiť aspoň 30 minút pred sexuálnou aktivitou.

Maximálne dávkovanie je jedenkrát denne.

Tadalafil 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 (t.j. aspoň dvakrát týždenne), môže byť vhodné zvážiť dávkovanie s najnižšou dávkou Tadalafilu PMCS jedenkrát denne, na základe rozhodnutia pacienta a zváženia lekára.

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

možné znížiť na 2,5 mg jedenkrát denne podľa znášanlivosti pacienta (2,5 mg tablety sú dostupné na trhu).

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 ľahkou 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 PMCS je 10 mg podaná pred očakávanou sexuálnou aktivitou bez ohľadu na príjem potravy. O bezpečnosti použitia tadalafilu u pacientov so závažnou poruchou pečene (trieda C Childovej-Pughovej klasifikácie) sú dostupné iba obmedzené klinické údaje; v prípade jeho predpisania musí predpisujúci lekár individuálne a dôsledne zvážiť pomer prínosu a rizika. O podávaní vyšších dávok tadalafilu ako 10 mg pacientom s poruchou funkcie pečene nie sú dostupné žiadne údaje. Dávkovanie 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 PMCS sa netýka pediatrickej populácie v indikácii liečby erektilnej dysfunkcie.

#### Spôsob podávania

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

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

Nasledujúce skupiny pacientov s kardiovaskulárnym ochorením neboli zahrnuté v klinických skúšaní, 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 NYHA 2 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 PMCS 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 PMCS

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 lekár má zvážiť kardiovaskulárny stav pacienta, pretože v súvislosti so sexuálnou aktivitou existuje určitý stupeň kardiálneho rizika.

Tadalafil má vazodilatačné vlastnosti, ktoré spôsobujú mierne a prechodné zníženie krvného tlaku (pozri časť 5.1), a ako taký potenciuje 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, 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, so sexuálnou aktivitou alebo s kombináciou týchto či ďalších faktorov.

U pacientov užívajúcich súčasne antihypertenzné lieky môže tadalafil vyvolať zníženie krvného tlaku. Na začiatku liečby tadalafilom jedenkrát denne je potrebné klinické zváženie prípadnej úpravy dávky antihypertenznej liečby.

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 ostatných inhibítorov PDE5 boli hlásené poruchy zraku, vrátane centrálnej seróznej chorioretinopatie (Central Serous Chorioretinopathy, CSCR) a prípady NAION. Väčšina prípadov CSCR ustúpila spontánne po vysadení tadalafilu. Pokiaľ ide o NAION, analýzy 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 PMCS a ihneď sa poradil s lekárom (pozri časť 4.3).

##### Poruchy funkcie obličiek a pečene

Z dôvodu zvýšenej expozície tadalafilu (AUC), obmedzenej klinickej skúsenosti a nedostatočnej schopnosti ovplyvňovať klírens dialýzou, dávkovanie Tadalafilu PMCS jedenkrát denne sa neodporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek.

O bezpečnosti použitia tadalafilu jedenkrát denne u pacientov so závažnou hepatálnou insuficienciou (trieda C Childovej-Pughovej klasifikácie) sú dostupné iba obmedzené klinické údaje. Dávkovanie jedenkrát denne sa nehodnotilo u pacientov s hepatálnou insuficienciou. V prípade predpisania Tadalafilu PMCS musí lekár individuálne a 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 PMCS 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 kosáčiková anémia, mnohopočetný myelóm alebo leukémia).

#### Použitie s inhibítormi CYP3A4

Opatnosť je potrebná pri predpisovaní Tadalafilu PMCS 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 PMCS 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. Pacienti majú byť poučení, aby neužívali Tadalafil PMCS v takýchto kombináciách.

#### Laktóza

Tadalafil PMCS obsahuje laktózu.

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

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

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Ako je popísané nižšie, interakčné štúdie boli vykonané s dávkami 10 mg a/alebo 20 mg tadalafilu. Na základe tých interakčných štúdií, kde bola použitá iba dávka 10 mg, 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 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). 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 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 skúšaníach sa zistilo, že tadalafil (5 mg, 10 mg a 20 mg) zosilňuje hypotenzné účinky nitrátov.

Z toho dôvodu je kontraindikované podávanie tadalafilu pacientom, ktorí užívajú organický nitrát v akekoľvek 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 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 lekárskeym dohľadom a za náležitého monitorovania hemodynamických funkcií.

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

Súčasné podanie doxazosínu (4 mg a 8 mg denne) a tadalafilu (5 mg denná dávka a 20 mg ako jednorazová dávka) signifikantne zvyšuje hypotenzný účinok tohto alfablokátora.

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 alfablokátormi a najmä u starších osôb. Liečbu treba začať s minimálnou dávkou a postupne upraviť.

V klinicko-farmakologických štúdiách sa skúmala schopnosť tadalafilu zosilniť hypotenzné účinky antihypertenzných liekov. Skúmal sa pritom vplyv na hlavné skupiny antihypertenzných liekov, vrátane 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 jednotlivcov nebolo spojené s príznakmi hypotenzie. U pacientov, ktorí súbežne používajú antihypertenzné lieky, môže tadalafil v dávke 20 mg spôsobiť zníženie krvného tlaku, ktoré je (s výnimkou alfablokátorov, pozri vyššie) všeobecne mierne a nie je pravdepodobné, že bude klinicky významné. Pri analýze údajov získaných v klinických skúšaníach III. fázy sa taktiež nezistili žiadne rozdiely nežiaducich účinkov medzi pacientmi užívajúcimi tadalafil v kombinácii s antihypertenznými liekmi alebo bez nich. Pacienti, ktorí užívajú antihypertenzné lieky, by však mali byť náležite 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 hypotenzné účinky inhibítorov PDE5. V skúšanej populácii nebol nájdený žiadny dôkaz o priaznivom klinickom účinku spomínanej kombinácie. Súčasné užívanie riociguátu s PDE5 inhibítormi, vrátane tadalafilu, je kontraindikované (pozri časť 4.3).

#### *Inhibítory 5-alfa reduktázy*

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

podávať tadalafil súbežne s 5-ARI 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 štúdií nezistila žiadna farmakokinetická interakcia. Jediným farmakodynamickým účinkom bolo malé (3,5 úderov/min) zrýchlenie tepu. Hoci bol tento účinok malý, a v štúdií nevykazoval klinickú významnosť, pri spoločnom podaní týchto liekov by sa mal 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 P450*

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

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

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

#### *Aspirín*

Tadalafil (10 mg a 20 mg) nepotencuje 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 účinky na priebeh tehotenstva, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Užívanie tadalafilu v tehotenstve sa z preventívnych dôvodov neodporúča.

#### Laktácia

Dostupné farmakodynamické/toxikologické dáta u zvierat preukázali exkréciu tadalafilu do mlieka. Nemôže byť vylúčené 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 nie je pravdepodobné, aby sa tento účinok objavil u ľudí, ale u niektorých mužov bola zaznamenaná znížená koncentrácia spermií (pozri časti 5.1 a 5.3).

### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tadalafil má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Hoci výskyt závratov v klinických skúšaníach bol podobný v skupinách s placebom a tadalafilom, pred vedením motorových vozidiel alebo používaním strojov by pacienti mali poznať svoju reakciu na tadalafil.

### 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. Väčšina prípadov bolesti hlavy hlásená pri užívaní tadalafilu jedenkrát denne bola 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 a placebom kontrolovaných klinických skúšaní (zahŕňajúcich celkovo 8 022 pacientov liečených tadalafilom a 4 422 pacientov na placebe) v liečbe erektilnej dysfunkcie na vyžiadanie 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).

Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
<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>	Centrálna serózna chorioretinopatia
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>			
	Tinnitus	Náhla hluchota	
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti<sup>1</sup></i>			

	Tachykardia, palpitácie	Infarkt myokardu, nestabilná angína pektoris <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>			
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, 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 <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 účinky hlásené v rámci postmarketingového sledovania nepozorované v placebom kontrolovaných klinických skúšaníach.

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

#### Popis vybraných nežiaducich účinkov

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

#### Ostatné osobitné skupiny

Údaje o pacientoch starších ako 65 rokov, ktorí užívali tadalafil počas klinického skúšania, či už na liečbu erektilnej dysfunkcie alebo na liečbu benígnej hyperplázie prostaty sú obmedzené.

V klinických skúšaníach s tadalafilom na vyžiadanie na liečbu erektilnej dysfunkcie bola u pacientov starších ako 65 rokov častejšie hlásená hnačka.

V klinických skúšaníach s 5 mg tadalafilu 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 až do 500 mg a pacientom sa podali opakované denné dávky až do 100 mg. Nežiaduce účinky boli podobné ako pri nižších dávkach. V prípade predávkovania je potrebné začať štandardnú podpornú liečbu. Hemodialýza prispieva k eliminácii tadalafilu iba nepatrne.

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: urologiká, liečivá pri poruchách erekcie, ATC kód: G04BE08.

##### Mechanizmus účinku

Tadalafil je selektívny, reverzibilný inhibitor fosfodiesterázy typu 5 (PDE5) špecifický 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. Pri liečbe erektilnej dysfunkcie nemá tadalafil žiadny účinok bez sexuálnej 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, 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 skúšaní vykonaných u 1054 pacientov v domácom prostredí sa sledovalo obdobie reakcie pacienta na tadalafil podávaný podľa potreby. Tadalafil v porovnaní s placebom viedol k štatisticky významnému zlepšeniu erektilnej funkcie a schopnosti vykonať úspešný pohlavný styk v období až do 36 hodín po jeho užití, rovnako ako schopnosti dosiahnuť a udržať erekciu dostatočnú na úspešný pohlavný styk už 16 minút po jeho užití.

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 stojí (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

spermatogenézu. V dvoch z týchto štúdií boli v súvislosti s liečbou tadalafilom pozorované poklesy v počte a koncentrácii spermií pravdepodobne bez klinickej významnosti. Tieto účinky neboli spojené so zmenami v ďalších parametroch ako je motilita, morfológia a FSH.

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

Na zhodnotenie tadalafilu jedenkrát denne podávaného v dávkach 2,5, 5 a 10 mg boli pôvodne vykonané 3 klinické štúdie zahŕňajúce 853 pacientov rôzneho veku (v rozmedzí 21–82 rokov) a etnickej príslušnosti s erektilnou dysfunkciou rôznej závažnosti (mierna, stredne ťažká, ťažká) a pôvodu. V dvoch štúdiách skúmajúcich primárnu účinnosť na vzorke celkovej populácie bol priemerný podiel úspešnosti pohlavných stykov 57 a 67 % pri tadalafile 5 mg, 50 % pri tadalafile 2,5 mg v porovnaní s 31 a 37 % pri placebe. V štúdiu s pacientami so sekundárnou erektilnou dysfunkciou pri diabete bol priemerný podiel úspešných pokusov o pohlavný styk na jeden subjekt 41 a 46 % pri tadalafile 5 mg a pri tadalafile 2,5 mg v porovnaní s 28 % pri placebe. Väčšina pacientov vo všetkých troch štúdiách reagovala na predchádzajúcu liečbu PDE5 inhibítormi užívanými podľa potreby. V následnej štúdiu bolo 217 pacientov, ktorí ešte neboli liečení PDE5 inhibítormi, randomizovaných na tadalafil 5 mg jedenkrát denne oproti placebo. Priemerný podiel úspešných pokusov o pohlavný styk na jeden subjekt bol 68 % v prospech tadalafilu oproti 52 % pacientov užívajúcich placebo.

V 12-týždennej štúdiu vykonanej so 186 pacientmi (142 užívajúcich 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 alebo 20 mg (flexibilná dávka, podľa potreby) v porovnaní so 17 % pacientov užívajúcimi placebo.

### Pediatrická populácia

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 pozorovaná plazmatická koncentrácia liečiva ( $C_{max}$ ) sa dosahuje priemerne za 2 hodiny 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 klírensu tadalafilu 2,5 l/h a priemerný polčas je 17,5 h. Tadalafil sa vylučuje prevažne vo forme inaktívnych metabolitov najmä stolicou (približne 61 % z podanej dávky) a v menšej miere tiež močom (približne 36 % z podanej dávky).

### Linearita/nelinearita

Farmakokinetika tadalafilu u zdravých osôb je lineárna z hľadiska času a dávky. V dávkovom rozmedzí 2,5–20 mg stúpa expozícia (AUC) priamo úmerne s veľkosťou dávky. Pri dávkovaní raz denne sa rovnovážne plazmatické koncentrácie dosiahnu v priebehu 5 dní.

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

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Staršie osoby*

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

#### *Renálna insuficiencia*

V klinicko-farmakologických štúdiách s jednotlivými dávkami tadalafilu (5–20 mg) bola systémová expozícia tadalafilu (AUC) približne dvojnásobná u osôb s ľahkou (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 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 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. V prípade predpisania tadalafilu musí lekár individuálne dôsledne zvážiť pomer prínosu a rizika. Údaje o podaní tadalafilu v dávke vyššej ako 10 mg pacientom s poruchou funkcie pečene nie sú dostupné.

O užívaní tadalafilu jedenkrát denne u pacientov s poruchou funkcie pečene nie sú dostatočné údaje. Ak je tadalafil predpísaný jedenkrát denne, musí lekár individuálne a dôsledne zvážiť pomer prínosu 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 do 1 000 mg/kg/deň tadalafilu, sa nezistili žiadne známky teratogenity, embryotoxicity alebo fetotoxicity. V štúdiu, ktorá hodnotila prenatálny a postnatálny vývoj u potkanov, bola dávka, pri ktorej sa nezistil žiadny účinok 30 mg/kg/deň.

U gravidných potkanov bola AUC pre vypočítané voľné liečivo pri tejto dávke približne 18-krát vyššia ako bolo zistené u ľudí po podaní dávky 20 mg.

U samíc a samcov potkanov sa nezistila žiadna porucha plodnosti. U psov, ktorým sa podával tadalafíl 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

monohydrát laktózy  
mikrokryštalická celulóza  
povidón 25  
sodná soľ kroskarmelózy  
stearát horečnatý  
laurylsíran sodný

#### Obal tablety

Opadry žltá 0Y-32823:  
hypromelóza 6 cp  
oxid titaničitý (E171)  
makrogol 400  
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**

PVC/PVdC/Al blister alebo OPA/Al/PVC/Al blister, papierová škatuľka.

Veľkosť balenia: 2, 4, 8, 10, 12, 20, 30, 50 a 100 filmom obalených tabliet.  
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

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

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika

## **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA**

Tadalafil PMCS 5 mg: 83/0261/14-S  
Tadalafil PMCS 10 mg: 83/0262/14-S  
Tadalafil PMCS 20 mg: 83/0263/14-S

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

Dátum prvej registrácie: 11. 08. 2014  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 31. 10. 2019

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

01/2024