

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

TADALAFIL FMK 20 mg  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg tadalafilu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá 20 mg tableta obsahuje 312,5 mg laktózy a 2,8 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Žltá filmom obalená tableta mandľového tvaru, bikonvexná, označená „T 20“ na jednej strane a bez označenia na druhej strane, s nominálnou dĺžkou 13,5 mm a šírkou 6,6 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba erektilnej dysfunkcie u dospelých mužov.

Na dosiahnutie účinku tadalafilu je potrebná sexuálna stimulácia.

TADALAFIL FMK 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 FMK 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 FMK (t. j. aspoň dvakrát týždenne) môže byť vhodné zvážiť dávkovanie s najnižšou dávkou TADALAFILU FMK 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.

TADALAFIL FMK 2,5 mg nie je na trhu dostupný. Tablety s obsahom 2,5 mg však môžu byť dostupné od iných držiteľov rozhodnutia o registrácii.

Vhodnosť kontinuálneho používania jedenkrát denne sa má pravidelne prehodnocovať.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Starší muži*

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky.

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

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

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

Odporúčaná dávka TADALAFILU FMK je 10 mg podaná pred očakávanou pohlavnou aktivitou bez ohľadu na príjem potravy. O bezpečnosti tadalafilu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C Childovej-Pughovej klasifikácie) sú k dispozícii iba obmedzené klinické údaje; v prípade predpisania lieku, musí predpisujúci lekár individuálne a dôsledne zvážiť pomer prospechu 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 prospechu 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 sa netýka detí ani dospelých v indikácii liečby erektilnej dysfunkcie.

##### Spôsob podávania

TADALAFIL FMK 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 FMK pacientom užívajúcim organické nitráty v akejkoľvek forme (pozri časť 4.5).

TADALAFIL FMK sa nesmie používať u mužov so srdcovým ochorením, pre ktorých sa sexuálna aktivita neodporúča. Potenciálne kardiálne riziko sexuálnej aktivity pacientov s kardiovaskulárnym ochorením zväzi 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 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 FMK 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 inhibítora, 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 FMK

Pri diagnostike erektilnej dysfunkcie 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 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 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 FMK účinný u pacientov, ktorí sa podrobili operačnému zákroku v panvovej oblasti, alebo radikálnej prostatektómii.

##### Kardiovaskulárne udalosti

V postmarketingovom sledovaní a/alebo v klinických štúdiách 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 alfa<sub>1</sub> blokátory môže súčasné podanie TADALAFILU FMK 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 inhibítora 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 FMK 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

O bezpečnosti použitia tadalafilu jedenkrát denne u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C Childovej-Pughovej klasifikácie) sú dostupné iba obmedzené klinické údaje. V prípade predpisania TADALAFILU FMK, musí lekár individuálne a dôsledne zvážiť pomer prospechu 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 FMK je potrebné užívať s opatnosťou u pacientov s anatomickými deformáciami penisu (ako je angulácia, fibróza kavernózných 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 FMK 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 FMK 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 preskúmaná. Poučte pacientov, aby neužívali TADALAFIL FMK v takýchto kombináciách.

### Laktóza

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

## **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<sub>max</sub> o 15 % v porovnaní s hodnotami AUC a C<sub>max</sub> pre samotný tadalafil. Ketokonazol (400 mg denne) zvýšil expozíciu (AUC) tadalafilu (20-mg) 4-násobne a C<sub>max</sub> o 22%. Inhibítor proteázy ritonavir (200 mg 2-krát denne), ktorý je inhibítormi CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6, zvýšil expozíciu (AUC) tadalafilu (20-mg) 2-násobne bez zmeny C<sub>max</sub>. Hoci špecifické interakcie neboli skúmané, ostatné inhibítory proteázy, ako sakvinavir, a iné inhibítory CYP3A4, ako erytromycín, klaritromycín, itraconazol 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 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 FMK pacientom, ktorí užívajú organický nitrát v akejkolvek 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 FMK 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 kalciového 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 kalciového kanála (amlodipín), inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín (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 štúdií 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 štúdií, 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, by však mali 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 FMK 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 štúdiu nezistila žiadna farmakokinetická interakcia. Jediným farmakodynamickým účinkom bolo malé (3,5 úderov/min) zrýchlenie tepu. Hoci bol tento účinok malý, a v štúdiu 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 viedol ku klinicky významnej inhibícii alebo indukcii klirensu liekov metabolizovaných 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 vplyv na expoziáciu (AUC) S-warfarínu alebo R-warfarínu (substrát pre CYP2C9), ani nespôsobil zmeny protrombínového času navodené warfarínom.

#### *Aspirín*

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 FMK 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 FMK 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 FMK 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 FMK má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Hoci výskyt závratu v klinických štúdiách bol podobný v skupinách placebo a tadalafilu, pred vedením motorových vozidiel alebo používaním strojov majú pacienti poznať svoju reakciu na TADALAFIL FMK.

## **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 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 skúšaniach (zahŕňajúcich celkovo 8 022 pacientov liečených tadalafilom a 4 422 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>				

Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
		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 zrkovitého nervu (NAION) <sup>2</sup> , sietnicová cievná oklúzia <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 angína pectoris <sup>2</sup> , ventrikulárna arytmia <sup>2</sup>	
<i>Poruchy ciev</i>				
	Návaly tepla	Hypotenzia <sup>1</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	



Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
			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>Trieda orgánového systému: 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 nahlásené, keď sa tadalafil podáva pacientom, ktorí už užívajú antihypertenzívne lieky.

#### Popis 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

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 podávaným podľa potreby 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 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, 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. Bez pohlavnej stimulácie nemá tadalafil žiadny účinok.

#### Farmakodynamické účinky

V *in vitro* štúdiách sa ukázalo, že tadalafil je selektívnym inhibitorom PDE5. PDE5 je enzým nachádzajúci sa v hladkej svalovine corpus cavernosum, ciev a vnútorných orgánov, ďalej v kostrovom svalstve, krvných doštičkách, obličkách, pľúcach a mozočku. Účinok tadalafilu na PDE5 je silnejší ako na iné fosfodiesterázy. Tadalafil má viac ako 10 000-krát silnejší účinok na PDE5 ako na PDE1, PDE2 a PDE4, 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 fototransdukciu. Tadalafil má taktiež viac ako 10 000-krát silnejší účinok na PDE5 ako na PDE7 - PDE10.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

V troch klinických štúdiách vykonaných na 1 054 pacientoch v domácom prostredí sa sledovalo obdobie reakcie pacienta na tadalafil. Tadalafil v porovnaní s placebom viedol k štatisticky významnému zlepšeniu erektilnej funkcie a k schopnosti vykonať úspešný pohlavný styk v období až do 36 hodín po jeho užití, rovnako ako schopnosti dosiahnuť a udržať erekciu dostatočnú na úspešný pohlavný styk už 16 minút po jeho užití.

V porovnaní s placebom, tadalafil podávaný zdravým osobám nevedol k žiadnym významným zmenám systolického a diastolického tlaku v ľahu (priemerné maximálne zníženie o 1,6/0,8 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 Farnsworth-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 je motilita, morfológia a FSH.

Tadalafil podávaný v dávkach 2-100 mg bol hodnotený v 16 klinických štúdiách zahŕňajúcich 3250 pacientov, vrátane pacientov s rozličným stupňom erektilnej dysfunkcie (mierna, stredne ťažká a ťažká), rôznymi etiológiami, rozličným vekom (21-86 rokov) a etnickou príslušnosťou. Väčšina

pacientov udávala erektilnú dysfunkciu trvajúcu najmenej 1 rok. V štúdiách skúmajúcich primárnu účinnosť na vzorke všeobecnej populácie udávalo zlepšenie erekcie po užití tadalafilu až 81 % pacientov, 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.

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

### Pediatrická populácia

Bola vykonaná jedna štúdia s pediatrickými pacientmi s Duchennovou svalovou dystrofiou (DMD - Duchenne Muscular Dystrophy), v ktorej nebola preukázaná žiadna účinnosť. Randomizované, dvojito zaslepené, placebo kontrolované, paralelné klinické skúšanie s 3 skupinami bolo vykonané s 331 chlapcami s DMD vo veku 7-14 rokov, ktorí užívali súčasne kortikosteroidovú liečbu. Do skúšania bola zahrnutá 48-týždňová dvojito zaslepená fáza, počas ktorej boli pacienti denne randomizovaní na 0,3 mg/kg tadalafilu, 0,6 mg/kg tadalafilu alebo placebo. Tadalafil nepreukázal účinnosť na spomalenie poklesu chôdze, meraného ako primárny cieľový ukazovateľ v teste 6 minútovej chôdze (6MWD): priemerná zmena stanovená metódou najmenších štvorcov (LS) počas 48 týždňov bola -51,0 metrov (m) v skupine s placebo v porovnaní s -64,7 m v skupine s tadalafilom 0,3 mg/kg ( $p = 0,307$ ) a -59,1 m v skupine s tadalafilom 0,6 mg/kg ( $p = 0,538$ ). Okrem toho sa nepreukázala účinnosť žiadnej zo sekundárnych analýz vykonaných v tomto klinickom skúšaní. Vo všeobecnosti boli výsledky bezpečnosti zhodné so známym bezpečnostným profilom tadalafilu a s nežiaducimi udalosťami (AE) očakávanými v pediatrickej populácii s DMD, ktorá dostávala kortikosteroidy.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre tadalafil vo všetkých vekových podskupinách detí a dospelých pre erektilnú dysfunkciu. Pre informácie o použití pre deti a dospelých 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 po jeho užití. Absolútna biologická dostupnosť tadalafilu po perorálnom podaní nebola stanovená.

Príjem potravy neovplyvňuje rýchlosť a stupeň absorpcie tadalafilu, a preto sa TADALAFIL FMK 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 izofórm 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/hod a priemerný polčas je 17,5 hod. 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 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 mg - 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 zlyhania obličiek. U hemodialyzovaných pacientov bola C<sub>max</sub> 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 poruchou funkcie pečene (trieda C Childovej-Pughovej klasifikácie) sú dostupné iba obmedzené klinické údaje. V prípade predpisania TADALAFILU FMK, musí lekár individuálne dôsledne zvážiť pomer prospechu a rizika. Údaje o podaní tadalafilu v dávke vyššej ako 10 mg pacientom s poškodením funkcie pečene nie sú dostupné.

#### *Diabetici*

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

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje 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 nepreukázala žiadna teratogenita, embryotoxicita a fetotoxicita. 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 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 semenotvorných kanálikov, ktorá u niektorých psov viedla k zníženiu spermatogenézy. Pozri tiež časť 5.1.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety:

laktóza  
kroskarmelóza, sodná soľ  
laurylsíran sodný  
hydroxypropylcelulóza  
polysorbát 80  
stearát horečnatý

#### Obal tablety:

hypromelóza 2910 (E464)  
laktóza, monohdrát  
oxid titaničitý (E171)  
triacetín  
mastenec (E553b)  
žltý 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

Balenie: 2, 4, 8, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 80, 84, 90, 100 tabliet.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

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

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

Farmak International Sp. z o.o.  
Aleja Jana Pawła II 22

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2024/00004-Z1A  
Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2024/00374-Z1B

00-133 Varšava  
Poľsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

83/0394/19-S

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

Dátum prvej registrácie: 13. január 2020  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 13. júna 2024

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

07/2024