

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ZENAVIL 5 mg potahované tablety

ZENAVIL 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje tadalafilum 5 mg.

Jedna potahovaná tableta obsahuje tadalafilum 20 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: laktóza

- Jedna potahovaná tableta přípravku ZENAVIL 5 mg obsahuje 61,375 mg monohydrátu laktózy.
- Jedna potahovaná tableta přípravku ZENAVIL 20 mg obsahuje 245,5 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

ZENAVIL 5 mg potahované tablety: cihlově červené, kulaté, konvexní, potahované tablety s průměrem jádra 6 mm

ZENAVIL 20 mg potahované tablety: žluté, kulaté, konvexní, potahované tablety s průměrem jádra 10,3 mm

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Léčba erektilní dysfunkce u dospělých mužů. K dosažení účinku tadalafilu pro léčbu erektilní dysfunkce je nezbytné sexuální dráždění.
- Léčba plicní arteriální hypertenze (PAH) třídy II a III dle funkční klasifikace WHO ke zlepšení zátěžové kapacity (viz bod 5.1) u dospělých. Účinnost byla prokázána u idiopatické PAH (IPAH) i PAH spojené se systémovou vaskulární kolagenózou.
- Léčba známek a příznaků benigní hyperplazie prostaty u dospělých mužů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Erektilní dysfunkce u dospělých mužů

Obvykle je doporučeno užití dávky 10 mg (dvě tablety přípravku ZENAVIL 5 mg nebo léčivý přípravek v síle 10 mg od jiného držitele rozhodnutí o registraci) před předpokládanou sexuální aktivitou nezávisle na příjmu potravy. U pacientů, kde dávka 10 mg tadalafilu nevede k přiměřenému účinku, je možno použít dávku 20 mg. Přípravek lze užít nejpozději 30 minut před sexuální aktivitou.

Maximální četnost užití dávky je jedenkrát denně.

Tadalafil 10 mg a 20 mg je určen k užití před předpokládanou sexuální aktivitou a nedoporučuje se k trvalému každodennímu použití.

U pacientů, kteří předpokládají častější užívání tadalafilu (tj. alespoň dvakrát týdně), může být vhodné zvážit dávkování s nejnižšími dávkami tadalafilu jednou denně, na základě rozhodnutí pacienta a zvážení lékaře.

U těchto pacientů se doporučuje dávka 5 mg jednou denně v přibližně stejnou denní dobu.

Vhodnost kontinuálního podávání jednou denně se má pravidelně přehodnocovat.

Benigní hyperplazie prostaty u dospělých mužů

Doporučená dávka je 5 mg užívaná každý den přibližně ve stejnou dobu nezávisle na jídle. U pacientů netolerujících při léčbě benigní hyperplazie prostaty dávku tadalafilu 5 mg se má zvážit jiná léčba, protože účinnost nižších dávek tadalafilu v léčbě benigní hyperplazie prostaty nebyla prokázána.

U dospělých mužů léčených současně pro benigní hyperplazii prostaty a erektilní dysfunkci je doporučená dávka také 5 mg užívaná každý den přibližně ve stejnou dobu.

Plicní arteriální hypertenze

Léčba má být zahájena a sledována lékařem, který má zkušenosti s léčbou PAH. Doporučená dávka je 40 mg jednou denně nezávisle na příjmu potravy.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávky přípravku.

Porucha funkce ledvin

- *Dospělý muži s erektilní dysfunkcí nebo benigní hyperplazií prostaty:* úpravy dávky nejsou nutné u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je maximální doporučená dávka 10 mg v případě léčby podle potřeby (on-demand). Dávkování 5 mg tadalafilu jednou denně pro léčbu erektilní dysfunkce nebo benigní hyperplazie prostaty se u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).
- *Plicní arteriální hypertenze:* u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin je doporučená zahajovací dávka 20 mg jednou denně. Dávka může být zvýšena na 40 mg jednou denně v závislosti na individuální účinnosti a snášenlivosti. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se použití tadalafilu nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

- *Dospělí muži s erektilní dysfunkcí nebo benigní hyperplazií prostaty:* pro léčbu erektilní dysfunkce pomocí tadalafilu podle potřeby (on-demand) je doporučená dávka 10 mg tadalafilu před předpokládanou sexuální aktivitou nezávisle na příjmu potravy. O bezpečnosti tadalafilu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C klasifikace Child-Pugh) jsou k dispozici pouze omezené klinické údaje; v případě předepsání přípravku musí lékař individuálně a důkladně zvážit poměr prospěchu a rizika. Údaje o podávání dávek vyšších než 10 mg pacientům s poruchou funkce jater nejsou dostupné. Podávání tadalafilu jednou denně pro léčbu erektilní dysfunkce nebo benigní hyperplazie prostaty nebylo u pacientů s poruchou funkce jater hodnoceno, proto lékař musí v případě jeho předepsání individuálně a důkladně zvážit poměr prospěchu a rizika (viz body 4.4 a 5.2).
- *Plicní arteriální hypertenze:* vzhledem k omezeným klinickým zkušenostem u pacientů s lehkou až středně těžkou cirhózou jater (třída A a B klasifikace Child-Pugh) užívajících jednotlivé dávky 10 mg tadalafilu, může být zváženo podání zahajovací dávky 20 mg jednou denně. Při předepisování tadalafilu musí lékař a důkladně zvážit individuální poměr poměr prospěchu a rizika. Pacienti s těžkou cirhózou jater (třída C klasifikace Child-Pugh) nebyli klinicky hodnoceni, podávání tadalafilu se proto nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Muži s diabetem mellitem

Dospělí muži s erektilní dysfunkcí a benigní hyperplazií prostaty: u pacientů s diabetem není nutná úprava dávky.

Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití tadalafilu u pediatrické populace v indikaci léčby erektilní dysfunkce.

Bezpečnost a účinnost tadalafilu u pediatrické populace nebyla dosud stanovena. Dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.1.

Způsob podání

Tablety jsou určeny k perorálnímu podání.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Tadalafil vykázal v klinických studiích schopnost zesílit hypotenzivní účinek nitrátů, pravděpodobně kombinovaným působením nitrátů a tadalafilu na metabolické dráze NO/cGMP. Použití tadalafilu u pacientů užívajících organické nitráty v jakékoli formě je proto kontraindikováno (viz bod 4.5).
- Tadalafil nesmí být užíván u mužů s onemocněním srdce, pro které není sexuální aktivita vhodná. Lékaři mají pečlivě zvážit riziko srdečních příhod spojených se sexuální aktivitou u pacientů s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním.
- Do klinických zkoušek nebyli zařazeni pacienti s níže uvedenými kardiovaskulárními chorobami, a proto je u nich použití tadalafilu kontraindikováno:
 - ✓ pacienti, kteří prodělali v uplynulých 90 dnech infarkt myokardu
 - ✓ pacienti trpící nestabilní formou anginy pectoris nebo anginózními bolestmi v průběhu pohlavního styku
 - ✓ pacienti se srdečním selháním třídy 2 a závažnějším podle klasifikace New York Heart Association v posledních 6 měsících
 - ✓ pacienti s nekontrolovanými arytmiemi, hypotenzí (<90/50 mm Hg) nebo neléčenou hypertenzí
 - ✓ pacienti, kteří prodělali v uplynulých 6 měsících cévní mozkovou příhodu

Tadalafil je kontraindikován u pacientů, u kterých došlo ke ztrátě zraku na jednom oku z důvodu nearteritické přední ischemické neuropatie optického nervu (NAION), bez ohledu na to, zda ke ztrátě došlo v souvislosti s předchozím podáváním inhibitorů PDE5 (viz bod 4.4).

Současné podávání inhibitorů PDE5, včetně tadalafilu, se stimulanty guanylátcyklázy, jako je riocigvát, je kontraindikováno, protože může vést k symptomatické hypotenzii (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Před zahájením léčby tadalafillem

- Diagnóza erektilní dysfunkce nebo benigní hyperplazie prostaty se stanoví na základě anamnézy a lékařského vyšetření a určí se možné skryté příčiny dříve, než se zahájí farmakologická léčba.
- Před zahájením jakékoliv léčby erektilní dysfunkce má lékař posoudit kardiovaskulární stav pacienta, protože sexuální aktivita s sebou nese jisté riziko srdečních příhod. Tadalafil má vazodilatační vlastnosti způsobující mírné a přechodné snížení krevního tlaku (viz bod 5.1) a tak zesiluje hypotenzivní účinek nitrátů (viz bod 4.3).
- Před zahájením léčby tadalafillem mají být pacienti s benigní hyperplazií prostaty vyšetřeni, aby se vyloučila přítomnost karcinomu prostaty, a má být pečlivě posouzen i jejich kardiovaskulární stav (viz bod 4.3).

- Vyšetření erektilní dysfunkce zahrnuje stanovení její možné příčiny a příslušná léčba se stanoví až po patřičném lékařském vyšetření. Není známo, zda je tadalafil účinný u pacientů, kteří se podrobili operaci v pánevní oblasti či nervy nešetřící radikální prostatektomii.

Kardiovaskulární systém

V postmarketingovém sledování a/nebo v klinických studiích byly hlášeny závažné kardiovaskulární příhody, včetně infarktu myokardu, náhlé srdeční smrti, nestabilní angíny pectoris, komorových arytmií, cévní mozkové příhody, tranzitorní ischemické ataky, bolesti na hrudi, palpitací a tachykardie. U většiny pacientů, u kterých byly tyto příhody hlášeny, byly již předtím přítomny kardiovaskulární rizikové faktory. Nelze však definitivně určit, zda byly hlášené příhody v přímé souvislosti s těmito rizikovými faktory, s tadalafil, se sexuální aktivitou nebo s kombinací těchto či dalších faktorů.

Následující skupiny pacientů s kardiovaskulárním onemocněním nebyly zahrnuty do klinických studií PAH:

- Pacienti s klinicky významným onemocněním aortální a mitrální chlopně
- Pacienti s perikardiální konstrikcí
- Pacienti s restriktivní nebo kongestivní kardiomyopatií
- Pacienti s významnou poruchou funkce levé komory
- Pacienti s život ohrožujícími arytmiemi
- Pacienti se symptomatickou ischemickou chorobou srdeční
- Pacienti s nekontrolovanou hypertenzí.

Vzhledem k tomu, že nejsou žádné klinické údaje o bezpečnosti tadalafilu u těchto pacientů, použití tadalafilu se nedoporučuje.

Plicní vazodilatancia mohou významně zhoršit kardiovaskulární stav pacientů s plicním venookluzivním onemocněním (PVOD). Vzhledem k nedostatku klinických údajů o podávání tadalafilu pacientům s venookluzivním onemocněním se podávání tadalafilu těmto pacientům nedoporučuje. Pokud se během podávání tadalafilu objeví příznaky plicního edému, má být zvážena možnost přidruženého PVOD.

Tadalafil má systémové vasodilatační vlastnosti, které mohou vést k přechodnému snížení krevního tlaku. Lékaři mají pečlivě zvážit, zda jejich pacienti s onemocněními jako obstrukce odtoku krve z levé komory, ztráta tekutin, vegetativní anebo klidová hypotenze mohou být nepříznivě ovlivněni těmito vasodilatačními účinky.

U pacientů užívajících alfa-1 blokátory může současné podání tadalafilu vést k symptomatické hypotenzii (viz bod 4.5). Kombinace tadalafilu s doxazosinem se proto nedoporučuje.

U pacientů, kteří zároveň užívají antihypertenziva, může tadalafil vyvolat snížení krevního tlaku. Při zahájení denní léčby tadalafil, má být klinicky zvážena možnost úpravy dávky antihypertenzní léčby.

Zrak

V souvislosti s podáváním tadalafilu a dalších inhibitorů PDE5 byly hlášeny poruchy zraku a případy NAION. Analýzy observačních dat naznačují zvýšené riziko akutního NAION u mužů s erektilní dysfunkcí po expozici tadalafilu nebo jiným inhibitorům PDE5. Jelikož toto může být relevantní pro všechny pacienty vystavené tadalafilu, pacienti mají být poučeni, aby v případě náhle vzniklé poruchy zraku přestali tadalafil užívat a ihned vyhledali svého lékaře (viz bod 4.3). Pacienti se známými dědičnými degenerativními poruchami sítnice, včetně retinitis pigmentosa, nebyli zařazeni do klinických studií, a použití tadalafilu se u těchto pacientů nedoporučuje.

Náhlé zhoršení nebo ztráta sluchu

Po použití tadalafilu byly hlášeny případy náhlé ztráty sluchu. Přestože v některých případech byly přítomny další rizikové faktory (jako je věk, cukrovka, hypertenze a předchozí anamnéza ztráty sluchu),

je třeba pacientům doporučit, aby přestali užívat tadalafil a v případě náhlého zhoršení nebo ztráty sluchu okamžitě vyhledali lékařskou pomoc.

Porucha funkce ledvin a jater

Vzhledem ke zvýšené expozici tadalafilu (AUC), omezeným klinickým zkušenostem a nedostatku schopnosti ovlivnit clearance dialýzou, se podávání tadalafilu jednou denně u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nedoporučuje.

K dispozici jsou pouze omezené klinické údaje o bezpečnosti podání jedné dávky tadalafilu na léčbu erektilní dysfunkce nebo benigní hyperplazie prostaty u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C klasifikace Child-Pugh). Pacienti s těžkou jaterní cirhózou (třída C klasifikace Child-Pugh) a plicní arteriální hypertenzí nebyli studováni, a proto se podávání tadalafilu nedoporučuje. Podávání tadalafilu jednou denně k léčbě erektilní dysfunkce nebo benigní hyperplazie prostaty nebylo u pacientů s poruchou funkce jater hodnoceno. V případě předepsání tadalafilu musí lékař individuálně a důkladně zvážit poměr prospěchu a rizika.

Priapismus a anatomické deformity penisu

Priapismus byl hlášen u mužů léčených PDE5 inhibitory. Pacienti s erekcí přetrvávající déle než 4 hodiny mají neodkladně vyhledat lékařskou pomoc. Není-li léčba priapismu zahájena včas, může nastat poškození tkáně penisu a trvalá ztráta potence.

Tadalafil je třeba užívat s opatrností u pacientů s anatomickými deformacemi penisu (jako je angulace, kavernózní fibróza nebo Peyronieova choroba) nebo u pacientů trpících onemocněními, která mohou predisponovat ke vzniku priapismu (jako je srpková anemie, mnohočetný myelom nebo leukémie).

Použití s induktory nebo inhibitory CYP3A4

Opatrnosti je třeba při předepisování tadalafilu pacientům užívajícím silné inhibitory CYP3A4 (ritonavir, sachinavir, ketokonazol, itraconazol a erythromycin) neboť v kombinaci s těmito léčivými přípravky byla pozorována zvýšená systémová expozice tadalafilu (AUC), viz bod 4.5.

U pacientů chronicky užívajících silné induktory CYP3A4 jako je rifampicin se použití tadalafilu nedoporučuje (viz bod 4.5).

Tadalafil a další způsoby léčby erektilní dysfunkce

Bezpečnost a účinnost kombinace tadalafilu s jinými inhibitory PDE5 nebo s jinými formami léčby erektilní dysfunkce nebyla zjišťována. Pacienti mají být informováni, aby tadalafil v těchto kombinacích neužívali.

Prostacyklin a jeho analogy

Účinnost a bezpečnost tadalafilu podávaného současně s prostacykinem nebo jeho analogy nebyla v kontrolovaných klinických studiích zkoumána. Proto se při souběžném podání doporučuje opatrnost.

Bosentan

Účinnost tadalafilu u pacientů, kteří jsou léčeni bosentanem, nebyla přesvědčivě prokázána (viz body 4.5 a 5.1).

ZENAVIL obsahuje laktózu

Pacienti se vzácnými dědičnými poruchami s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Jak je popsáno níže, interakční studie byly provedeny s dávkou 10 mg a/nebo 20 mg tadalafilu. Na základě těchto interakčních studií s dávkou pouze 10 mg nelze zcela vyloučit klinicky relevantní interakce při vyšším dávkování.

Účinky jiných látek na tadalafil

Inhibitory cytochromu P450

Tadalafil je metabolizován převážně prostřednictvím CYP3A4.

- Selektivní inhibitor CYP3A4 ketokonazol (200 mg denně) zvýšil expozici (AUC) tadalafilu (10 mg) po jedné dávce dvojnásobně a C_{max} o 15 % v porovnání s hodnotami AUC a C_{max} pro samotný tadalafil.
- Ketokonazol (400 mg denně) zvýšil expozici (AUC) tadalafilu (20 mg) po jedné dávce čtyřnásobně a C_{max} o 22 %.
- Ritonavir (500 mg nebo 600 mg dvakrát denně) zvýšil expozici (AUC) tadalafilu (20 mg) po jedné dávce o 32 % a snížil C_{max} o 30 %.
- Ačkoli nebyly studovány specifické interakce, některé inhibitory proteázy jako sachinavir a jiné inhibitory CYP3A4 jako erythromycin, klarithromycin, itraconazol a grapefruitová šťáva se mají s tadalafilem používat opatrně, jelikož lze předpokládat, že budou zvyšovat plazmatické koncentrace tadalafilu. V důsledku toho může dojít ke zvýšení výskytu nežádoucích účinků popsaných v bodě 4.8.

Transportní proteiny

Funkce transportních proteinů (např. p-glykoproteinu) při distribuci tadalafilu není známa. Proto existuje potenciál lékových interakcí zprostředkované inhibicí transportních proteinů.

Induktory cytochromu P450

Antimikrobiální léčivé přípravky (např. rifampicin)

Rifampicin, induktor CYP3A4, snížil AUC tadalafilu o 88 % a C_{max} o 46 %, ve srovnání s hodnotami AUC a C_{max} samostatně podaného tadalafilu (10 mg). Dá se předpokládat, že tato snížená expozice sníží účinek tadalafilu; rozsah tohoto snížení účinku není znám.

Další induktory CYP3A4 jako fenobarbital, fenytoin a karbamazepin mohou rovněž snížit plazmatickou koncentraci tadalafilu v plazmě.

Antagonisté receptoru pro endotelin-1 (např. bosentan)

Bosentan (125 mg dvakrát denně), substrát CYP2C9 a CYP3A4 a středně silný induktor CYP3A4, CYP2C9 a možná CYP2C19, snížili systémovou expozici tadalafilu (40 mg jednou denně) o 42 % a C_{max} o 27 % po vícenásobném společném podávání. Účinnost tadalafilu u pacientů užívajících bosentan, nebyla přesvědčivě prokázána (viz body 4.4 a 5.1). Tadalafil neovlivnil expozici (AUC a C_{max}) bosentanu nebo jeho metabolitů.

Bezpečnost a účinnost kombinace tadalafilu a jiných antagonistů receptoru pro endotelin-1 nebyly zkoumány.

Účinky tadalafilu na jiné léky

Nitráty

Tadalafil (5, 10 a 20 mg) vykázal v klinických studiích schopnost posilovat hypotenzivní účinek nitrátů. Tato interakce trvala déle než 24 hodin a po uplynutí 48 hodin od poslední dávky tadalafilu již nebyla detekovatelná. Použití tadalafilu u pacientů užívajících organické nitráty v jakékoli formě je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).

Dle výsledků klinické studie, ve které 150 subjektů užívalo po dobu 7 dní v různých časech denní dávku 20 mg tadalafilu a 0,4 mg sublinguálního nitroglycerinu bylo zjištěno, že interakce přetrvávala po dobu delší než 24 hodin, ale nebyla již zaznamenána po uplynutí 48 hodin od poslední dávky tadalafilu. U pacienta užívajícího jakoukoli dávku tadalafilu (5 mg – 20 mg), kde se v život ohrožující situaci jeví podání nitrátů z medicínského hlediska nezbytné, má před podáním nitrátů uplynout od užití poslední dávky tadalafilu alespoň 48 hodin. Za těchto okolností lze nitráty aplikovat, avšak pouze pod přímým lékařským dohledem a za náležitých monitorování hemodynamických funkcí.

Antihypertenziva (včetně blokátorů kalciového kanálu)

Současné podání doxazosinu (4 a 8 mg denně) a tadalafilu (5 mg denně a 20 mg podaných jednorázově) zvyšuje významným způsobem účinek tohoto alfablokátoru na snížení krevního tlaku. Tento efekt přetrvává nejméně dvanáct hodin a může být symptomatický, včetně synkopy. Tato kombinace se proto nedoporučuje (viz bod 4.4).

Ve studiích interakcí provedených na omezeném počtu zdravých dobrovolníků nebyly tyto účinky hlášeny u alfuzosinu a tamsulosinu. Při použití tadalafilu u pacientů léčených jakýmkoli alfablokátorem je nicméně zapotřebí zvýšené opatrnosti, zejména u starších pacientů. Léčba má být zahájena nejmenší dávkou a upravována postupně.

V průběhu klinických farmakologických studií byla zkoumána schopnost tadalafilu zesilovat hypotenzivní účinek antihypertenziv. Byly zkoumány hlavní skupiny antihypertenziv podávané samostatně nebo v kombinaci, zahrnující blokátory kalciového kanálu (amlodipin), inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu – ACE inhibitory (enalapril), betablokátory (metoprolol), thiazidová diuretika (bendrofluazid) a blokátory receptorů pro angiotensin II (různé typy a dávky, podávané samostatně nebo v kombinaci s thiazidovými diuretiky, blokátory kalciového kanálu, betablokátory a/nebo alfa-blokátory). Tadalafil (v dávce 10 mg kromě studií s blokátory receptorů angiotensinu II a amlodipinem, kde byla použita dávka 20 mg), nevykázal s žádnou z těchto skupin jakoukoli klinicky významnou interakci. V jiné klinicko-farmakologické studii byl zkoumán tadalafil (20 mg) v kombinaci s až 4 antihypertenzivy z různých tříd. U jedinců užívajících více antihypertenziv byly změny krevního tlaku při ambulantních kontrolách ve vztahu ke stupni kompenzace hypertenze. Účastníci studie, jejichž hypertenze byla dobře kontrolována terapií, vykazovali pouze minimální pokles krevního tlaku, podobný snížení pozorovanému u zdravých osob. U subjektů ve studii, u nichž krevní tlak nebyl korigován, bylo pozorováno větší snížení krevního tlaku, které však u většiny subjektů nebylo spojeno s příznaky hypotenze. U pacientů, kteří zároveň užívají antihypertenziva, může tadalafil v dávce 20 mg způsobit snížení krevního tlaku, které (s výjimkou alfablokátorů - viz výše) je většinou mírné a je nepravděpodobné, že bude klinicky významné.

Rozbor údajů získaných ve fázi 3 klinických studií neprokázal rozdíl v profilu nežádoucích účinků u pacientů užívajících tadalafil samostatně nebo s antihypertenzivou. Pacienti, kteří užívají antihypertenziva, však mají být náležitě upozorněni na možné snížení krevního tlaku.

Riocigvát

Předklinické studie prokázaly aditivní systémový účinek na snížení krevního tlaku při kombinaci inhibitorů PDE5 s riocigvátém. V klinických studiích bylo prokázáno, že riocigvát zvyšuje hypotenzní účinky inhibitorů PDE5. Ve studované populaci nebyl prokázán příznivý klinický účinek kombinace. Současné užívání riocigvátu s inhibitory PDE5, včetně tadalafilu, je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Inhibitory 5-alfa reduktázy

V klinické studii srovnávající podávání tadalafilu 5 mg současně s finasteridem 5 mg a finasteridu 5 mg současně s placebem na zlepšení symptomů BPH nebyly zjištěny žádné nové nežádoucí účinky. Nicméně vzhledem k tomu, že nebyla provedena formální studie lékových interakcí hodnotící účinky tadalafilu a inhibitorů 5-alfa-reduktázy (5-ARIs), je při podávání tadalafilu společně s inhibitory alfa-reduktázy zapotřebí zvýšené opatrnosti.

Substráty CYP1A2 (např. teofylin)

Při podání tadalafilu 10 mg s teofylinem (neselektivní inhibitor fosfodiesterázy) nebyla v klinicko-farmakologické studii zjištěna žádná farmakokinetická interakce. Jediným farmakodynamickým účinkem bylo malé (3,5 úderu/min) zvýšení tepové frekvence. Přestože byl tento účinek slabý a klinicky nevýznamný, má být při společném podání těchto léčivých přípravků vzat v úvahu.

Perorální antikoncepční pilulky

V ustáleném stavu tadalafil (40 mg jednou denně) zvýšil expozici ethinylestradiolu (AUC) o 26 % a C_{max} o 70 % ve srovnání s perorálními kontraceptivy podávanými s placebem. Neprokázal se statisticky významný účinek tadalafilu na levonorgestrel, což naznačuje, že účinek na ethinylestradiol je způsoben tadalafillem zprostředkovanou inhibicí střevní sliznice. Klinický význam tohoto zjištění je nejasný.

Terbutalin

Podobné zvýšení AUC a C_{max} jako u ethinylestradiolu lze očekávat při perorálním podání terbutalinu, pravděpodobně v důsledku inhibice střevní sulfatace tadalafil. Klinický význam tohoto zjištění je nejasný.

Alkohol

Hladiny alkoholu v krvi (průměrná maximální koncentrace alkoholu v krvi 0,08 %) nebyly ovlivněny současným podáním tadalafilu (10 nebo 20 mg). Kromě toho nebyly pozorovány žádné změny v koncentraci tadalafilu po 3 hodinách při současném užití s alkoholem. Alkohol byl podáván za podmínek maximalizujících rychlost jeho vstřebávání (ráno nalačno a bez jídla ještě 2 hodiny po požití alkoholu). Tadalafil (20 mg) nezesiloval průměrné snížení krevního tlaku způsobené alkoholem (0,7 g/kg, tj. přibližně 180 ml 40% alkoholu [vodky] pro 80 kg muže), u některých osob však byly pozorovány posturální závratě a ortostatická hypotenze. Pokud byl tadalafil podán s nižší dávkou alkoholu (0,6 g/kg), hypotenze nebyla pozorována a výskyt závratí měl podobnou frekvenci jako po alkoholu samotném. Tadalafil (10 mg) nezesiloval vliv alkoholu na kognitivní funkce.

Léčivé přípravky metabolizované cytochromem P450

Nepředpokládá se, že by tadalafil vyvolával klinicky významnou inhibici nebo indukci clearance léčivých přípravků metabolizovaných isoformami CYP450. Studie potvrdily, že tadalafil neinhibuje ani neindukuje isoformy CYP450 včetně CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 a CYP2C19.

Substráty CYP2C9 (např. R-warfarin)

Tadalafil (10 mg a 20 mg) neměl žádný klinicky významný účinek na expozici (AUC) S-warfarinu nebo R-warfarinu (substrát CYP2C9), ani neovlivnil změny protrombinového času vyvolané warfarinem.

Kyselina acetylsalicylová

Tadalafil (10 mg a 20 mg) nenavyšoval prodloužení času krvácení způsobeného kyselinou acetylsalicylovou.

Substráty P-glykoproteinu (např. digoxin)

Tadalafil (40 mg jednou denně) neměl klinicky významný účinek na farmakokinetiku digoxinu.

Antidiabetika

Specifické interakční studie s antidiabetiky nebyly provedeny.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O podávání tadalafilu těhotným ženám jsou k dispozici pouze omezené údaje. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Podávání v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Dostupná farmakodynamická/toxikologická data u zvířat prokázala exkreci tadalafilu do mateřského mléka. Nelze vyloučit riziko pro kojené dítě. Tadalafil nemá být užíván v průběhu kojení.

Fertilita

U psů byly pozorovány účinky, které by mohly naznačovat poruchu fertility. Dvě následné studie naznačují, že u lidí je tento účinek nepravděpodobný, ačkoli bylo u některých mužů pozorováno snížení koncentrace spermií (viz body 5.1 a 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tadalafil má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Přestože údaje o četnosti výskytu závratí jsou v klinických studiích podobné pro placebo i tadalafil, pacienti mají znát svoji reakci na tadalafil dříve, než budou řídit motorové vozidlo nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu tadalafilu u erektilní dysfunkce a benigní hyperplazie prostaty

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u pacientů užívajících tadalafil k léčbě erektilní dysfunkce nebo benigní hyperplazie prostaty byly bolest hlavy, dyspepsie, bolest zad a myalgie, jejichž výskyt narůstal se zvyšující s dávkou tadalafilu. Většina případů bolesti hlavy hlášená při podávání tadalafilu jednou denně se vyskytla v průběhu 10 až 30 dnů od zahájení léčby.

Tabulkové shrnutí nežádoucích účinků

V níže uvedené tabulce jsou nežádoucí účinky získané ze spontánních hlášení a z placebem kontrolovaných klinických studií (celkem 8022 pacientů užívajících tadalafil a 4422 pacientů užívajících placebo) při podávání podle potřeby (on-demand) a jednou denně k léčbě erektilní dysfunkce a při podávání jednou denně k léčbě benigní hyperplazie prostaty.

Vyjadřování frekvence

- velmi časté ($\geq 1/10$)
- časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
- vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
- velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)
- není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
Poruchy imunitního systému			
		hypersenzitivní reakce	angioedém ²
Poruchy nervového systému			
	bolest hlavy	závratě	cévní mozková příhoda ¹ (včetně krvácivých příhod), synkopa, tranzitorní ischemické ataky ¹ , migréna ² , epileptické záchvaty, přechodná amnézie
Poruchy oka			
		rozmazané vidění, pocity popisované jako bolesti oka	poruchy zorného pole, otok víček, hyperémie spojivek, nearterická přední ischemická neuropatie optického nervu (NAION) ² , retinální vaskulární okluze ²
Poruchy ucha a labyrintu			
		tinitus	náhlá ztráta sluchu
Srdeční poruchy ¹			

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné
		tachykardie, palpitace	infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris ³ , ventrikulární arytmie ³
Cévní poruchy			
	návaly	hypotenze ³ , hypertenze	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
	nosní kongesce	dyspnoe, epistaxe	
Gastrointestinální poruchy			
	dyspepsie	bolest břicha, zvracení, nevolnost, gastroezofageální reflux	
Poruchy kůže a podkožní tkáně			
		vyrážka	kopřivka, Stevens-Johnsonův syndrom ² , exfoliativní dermatitida ² , hyperhidróza (pocení)
Poruchy ledvin a močových cest			
		hematurie	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			
	bolest zad, bolest svalů, bolest končetin		
Poruchy reprodukčního systému a prsu			
		prodloužená erekce	priapismus, krvácení z penisu, hematospermie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
		bolest na hrudi ¹ , periferní edém, únava	faciální edém ² , náhlá srdeční smrt ^{1,2}

¹ Většina pacientů vykazovala již předtím přítomnost kardiovaskulárních rizikových faktorů (viz bod 4.4).

² Nežádoucí účinky hlášené v rámci postmarketingového sledování nepozorované v placebem kontrolovaných klinických studiích.

³ Častěji hlášená, pokud je tadalafil podáván pacientům užívajícím antihypertenziva.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Ve srovnání s placebem byl u pacientů léčených jednou denně tadalafilem hlášený mírně zvýšený výskyt abnormalit EKG, především sinusové bradykardie. Většina těchto abnormalit EKG nebyla spojena s výskytem nežádoucích účinků.

Další zvláštní populace

Údaje z klinických studií o pacientech starších 65 let užívajících tadalafil k léčbě erektilní dysfunkce nebo k léčbě benigní hyperplazie prostaty jsou omezené. V klinických studiích s tadalafillem podávaným podle potřeby (on-demand) k léčbě erektilní dysfunkce byl častěji hlášen průjem u pacientů starších 65 let. V klinických studiích s tadalafillem 5 mg užívaných jednou denně k léčbě benigní hyperplazie prostaty byly u pacientů starších 75 let častěji hlášeny závratě a průjem.

Shrnutí bezpečnostního profilu tadalafilu u plicní arteriální hypertenze

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky vyskytující se u $\geq 10\%$ pacientů při léčbě tadalafillem 40 mg byly bolest hlavy, nauzea, bolest zad, dyspepsie, návaly, myalgie, nasofaringitida a bolest končetin. Hlášené nežádoucí účinky byly přechodné, většinou mírné až střední intenzity. Údaje o nežádoucích účincích u pacientů starších 75 let jsou omezené.

V pivotalní placebem kontrolované studii použití tadalafilu k léčbě plicní arteriální hypertenze (PAH) bylo celkem 323 pacientů léčeno tadalafillem v dávkách od 2,5 mg do 40 mg jednou denně a 82 pacientů dostávalo placebo. Doba léčby byla 16 týdnů. Celková četnost přerušení z důvodu nežádoucích účinků byla nízká (tadalafil 11 %, placebo 16 %). 357 u pacientů, kteří studii dokončili, vstoupilo do rozšířené dlouhodobé studie. Studované dávky byly 20 mg a 40 mg jednou denně.

Tabulkové shrnutí nežádoucích účinků

V následující tabulce jsou uvedeny nežádoucí účinky hlášené v průběhu klinické placebem kontrolované studie u pacientů s PAH léčených tadalafillem. V tabulce jsou též zahrnuty některé nežádoucí účinky, které byly hlášeny v klinických studiích a/nebo v postmarketingovém sledování u tadalafilu v léčbě erektilní dysfunkce. Frekvence výskytu těchto příhod je označována jako „Není známo“, vzhledem k nemožnosti odhadnout z dostupných dat frekvenci u pacientů s PAH, nebo je přiřazena frekvence na základě údajů z pivotalní klinické placebem kontrolované studie tadalafilu.

Vyjadřování frekvence

- velmi časté ($\geq 1/10$)
- časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)
- vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)
- velmi vzácné ($< 1/10\,000$)
- není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo ¹
Poruchy imunitního systému				
	hypersenzitivní reakce ⁵			angioedém
Poruchy nervového systému				
bolest hlavy ⁶	synkopa, migréna ⁵	záchvaty ⁵ , přechodná amnézie ⁵		cévní mozková příhoda ² (včetně krvácivých příhod)
Poruchy oka				
	rozmazané vidění			neareritická přední ischemická neuropatie optického nervu (NAION), retinální

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo ¹
				vaskulární okluze, poruchy zorného pole
Poruchy ucha a labyrintu				
		tinitus		náhlá ztráta sluchu
Srdeční poruchy				
	palpitace ^{2,5}	náhlá srdeční smrt ^{2,5} , tachykardie ^{2,5}		nestabilní angina pectoris, ventrikulární arytmie, infarkt myokardu ²
Cévní poruchy				
návaly	hypotenze	hypertenze		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				
nasofaringitida (včetně nosní kongesce, sinusové kongesce a rinitidy)	epistaxe			
Gastrointestinální poruchy				
nauzea, dyspepsie (včetně bolesti břicha/ diskomfortu ³)	zvracení, gastroezofageální reflux			
Poruchy kůže a podkožní tkáň				
	vyrážka	kopřivka ⁵ , hyperhidróza (pocení) ⁵		Stevens- Johnsonův syndrom, exfoliativní dermatitida
Poruchy ledvin a močových cest				
		hematurie		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň				
myalgie, bolest zad, bolest končetin (včetně diskomfortu)				
Poruchy reprodukčního systému a prsu				
	zvýšené děložní krvácení ⁴	priapismus ⁵ , krvácení z penisu, hematospermie		prodloužená erekce

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo ¹
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace				
	faciální edém, bolest na hrudi ²			

¹ Účinky nehlášené v registračních studiích, jejich frekvenci nelze odhadnout z dostupných údajů. Nežádoucí účinky byly zahrnuty do tabulky jako výstup z postmarketingových studií nebo údajů z klinické studie použití tadalafilu k léčbě erektilní dysfunkce.

² Většina pacientů, u kterých byly tyto příhody hlášeny, měla již dříve existující kardiovaskulární rizikové faktory.

³ Aktuální zahrnuté MedDRA termíny jsou břišní diskomfort, bolest břicha, bolest v podbřišku, bolest v nadbřišku a žaludeční potíže.

⁴ Klinické non-MedDRA termíny zahrnují zprávy o abnormálním/nadměrném menstruačním krvácení, jako jsou menoragie, metroragie, menometroragie nebo vaginální krvácení.

⁵ Nežádoucí účinky byly zahrnuty do tabulky jako výstup z postmarketingového sledování nebo jako údaje z klinických studií použití tadalafilu k léčbě erektilní dysfunkce; navíc odhady frekvence jsou založeny pouze na 1 nebo 2 pacientech, u kterých došlo k nežádoucí reakci ve pivotní placebem kontrolované studii tadalafilu.

⁶ Bolest hlavy byla nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem. Bolest hlavy se může objevit na začátku léčby a během jejího pokračování se postupně snižuje.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Jednorázové dávky až 500 mg byly podávány zdravým dobrovolníkům a opakované denní dávky až 100 mg pacientům. Nežádoucí účinky byly podobné nežádoucím účinkům pozorovaným při nižších dávkách.

V případě předávkování jsou podle potřeby nutná standardní podpůrná opatření. Hemodialýza přispívá k eliminaci tadalafilu jen zanedbatelně.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Urologika, léčiva používaná při poruchách erekce

ATC kód G04BE08.

Mechanismus účinku

Tadalafil je silný a selektivní inhibitor fosfodiesterázy typu 5 (PDE5), enzymu zodpovědného za degradaci cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP).

Erektilní dysfunkce a benigní hyperplazie prostaty

Zatímco při sexuální stimulaci dochází k lokálnímu uvolnění oxidu dusnatého (NO), inhibice PDE5 tadalafillem zvyšuje hladiny cGMP v corpus cavernosum. Tento proces vede k uvolnění hladkého

svalstva, přítoku krve do tkání penisu, a tím k erekci. Tadalafil je v léčbě erektilní dysfunkce neúčinný bez sexuální stimulace.

Účinek inhibice PDE5 na koncentraci cGMP v corpus cavernosum je také pozorován v hladkém svalstvu prostaty, močového měchýře a jejich cévním zásobení. Výsledná relaxace cév zvyšuje prokrvení, což může být mechanismus, kterým jsou symptomy benigní hyperplazie prostaty redukovány. Tyto vaskulární účinky mohou být doplněny inhibicí aferentní nervové aktivity močového měchýře a relaxací hladkého svalstva prostaty a močového měchýře.

Plicní arteriální hypertenze

Plicní arteriální hypertenze je spojena s poruchou uvolňování oxidu dusnatého cévním endotelem a následným snížením koncentrace cGMP v hladkém svalstvu plicních cév. PDE5 je převládající fosfodiesteráza v plicních cévách. Inhibice PDE5 tadalafillem zvyšuje koncentrace cGMP, což vede k uvolnění buněk hladkého svalstva plicních cév a vazodilataci plicního cévního řečiště.

Farmakodynamické účinky

Studie *in vitro* prokázaly, že tadalafil je selektivní inhibitor PDE5. PDE5 je enzym, který se nalézá v hladkém svalstvu *corpus cavernosum*, viscerální hladké svalovině, hladkém svalstvu cév, kosterních svalech, krevních destičkách, ledvinách, plicích a mozečku. Působení tadalafilu na PDE5 je mnohem výraznější než jeho působení na ostatní fosfodiesterázy. Tadalafil má více než 10 000krát větší účinnost na PDE5 než na PDE1, PDE2 a PDE4, enzymy, které se nacházejí v srdci, mozku, cévách, játrech a jiných orgánech. Tadalafil má více než 10 000krát větší účinnost na PDE5 než na PDE3, enzym nacházející se v srdci a cévách. Tato selektivita k PDE5 oproti PDE3 je důležitá, neboť enzym PDE3 se podílí na srdeční kontraktilitě. Tadalafil má navíc asi 700krát vyšší účinnost na PDE5 než na PDE6, který se nachází v sítnici a je odpovědný za převod světla v sítnici. Tadalafil má rovněž více než 10 000krát větší účinnost na PDE5 než na PDE7 prostřednictvím PDE10.

Klinická účinnost a bezpečnost

Tadalafil podávaný zdravým jedincům neprokázal významný rozdíl ve srovnání s placebem pokud jde o systolický a diastolický krevní tlak vleže (průměrný maximální pokles o 1,6/0,8 mm Hg), v systolickém a diastolickém krevním tlaku ve stoje (průměrný maximální pokles o 0,2/4,6 mm Hg), a žádnou významnou změnu srdeční frekvence.

Ve studii k posouzení účinků tadalafilu na zrak nebylo pomocí testu Farnsworth-Munsell 100-hue detekováno žádné zhoršení barvocitu (modrá/zelená). Toto zjištění je v souladu s nízkou afinitou tadalafilu k PDE6 ve srovnání s PDE5. Ve všech klinických studiích byly změny v barevném vidění pozorovány vzácně (<0,1%).

U mužů byly provedeny tři studie k posouzení možného účinku tadalafilu na spermatogenezi, a to v dávkách 10 mg (jedna šestiměsíční studie) a 20 mg (jedna šestiměsíční a jedna devítiměsíční studie) podávaných denně. Ve dvou z těchto studií bylo v souvislosti s podáváním tadalafilu pozorováno pokles počtu a koncentrace spermií bez pravděpodobného klinického významu. Tyto účinky nebyly spojeny se změnami dalších parametrů, jako je pohyblivost, morfologie a hladina FSH.

Erektilní dysfunkce

Byly provedeny tři klinické studie u 1054 pacientů v domácím prostředí, aby se definovalo období reakce na tadalafil. Tadalafil prokázal statisticky významné zlepšení erektilní funkce a schopnost úspěšně provádět pohlavní styk až 36 hodin po podání, stejně jako schopnost pacientů dosažení a udržení erekce pro úspěšný pohlavní styk ve srovnání s placebem již 16 minut po podání.

Tadalafil v dávkách od 2 mg do 100 mg byl hodnocen v 16 klinických studiích, které zahrnovaly 3250 pacientů, včetně pacientů s poruchami erekce různého stupně (lehká, středně těžká, těžká), různé etiologie, různých věkových kategorií (21 až 86 let) a různých etnik. U většiny pacientů erektilní dysfunkce trvala nejméně 1 rok. V primárních studiích účinnosti na vzorku celkové populace 81 % pacientů uvedlo, že tadalafil zlepšil jejich erekci (oproti 35 % pacientů užívajících placebo). Také pacienti s poruchami erekce všech stupňů závažnosti hlásili během užívání tadalafilu zlepšení erekce (86 % s lehkou, 83 % se středně těžkou a 72 % s těžkou poruchou erekce ve srovnání s 45 %, 42 %

a 19 % pacientů na placebo). V primárních studiích účinnosti bylo u pacientů léčených tadalafilem úspěšných 75 % pokusů o pohlavní styk ve srovnání s 32 % u placebo.

Ve 12týdenní studii provedené u 186 pacientů (142 užívajících tadalafil, 44 placebo) se sekundární erektilní dysfunkcí způsobenou poraněním míchy tadalafil významně zlepšil erektilní funkci, což vedlo k průměrnému podílu 48 % úspěšných pokusů na subjekt u pacientů léčených tadalafilem 10 nebo 20 mg (flexibilní dávka, podle potřeby) ve srovnání se 17 % u pacientů užívajících placebo.

Podávání tadalafilu jednou denně v dávkách 2,5 mg 5 mg a 10 mg bylo nejprve hodnoceno ve 3 klinických studiích zahrnujících 853 pacientů různých věkových kategorií (21 až 82 let) a různých etnických skupin s poruchami erekce různého stupně (lehká, středně těžká, těžká) a různé etiologie. Ve dvou primárních studiích účinnosti na vzorku celkové populace byl průměrný podíl úspěšnosti pohlavního styku 57 % a 67 % pro tadalafil 5 mg a 50 % pro tadalafil 2,5 mg, ve srovnání s 31 % a 37 % u placebo. Ve studii u pacientů se sekundární erektilní dysfunkcí při diabetu byl průměrný podíl úspěšnosti pohlavního styku 41 % a 46 % pro tadalafil 5 mg a 2,5 mg, v daném pořadí, ve srovnání s 28 % u placebo. Většina pacientů v těchto třech studiích reagovala na předchozí léčbu inhibitory PDE5 užívanými podle potřeby (on-demand). V následné studii bylo 217 pacientů, kteří dosud nebyli léčeni inhibitory PDE5, randomizováno na tadalafil 5 mg jednou denně vs. placebo. Průměrný podíl úspěšných pokusů o sexuální styk na osobu byl 68 % u pacientů s tadalafilem ve srovnání s 52 % u pacientů užívajících placebo.

Benigní hyperplazie prostaty

Tadalafil byl studován ve 4 klinických studiích po dobu 12 týdnů. Studie zahrnovaly více než 1500 pacientů s příznaky a projevy benigní hyperplazie prostaty. Zlepšení celkového mezinárodního skóre prostatických symptomů pro tadalafil 5 mg ve čtyřech studiích bylo -4,8, -5,6, -6,1 a -6,3 oproti -2,2, -3,6, -3,8 a -4,2 s placebem. Ke zlepšení celkového mezinárodního skóre prostatických symptomů došlo již za 1 týden. V jedné ze studií, která zahrnovala i tamsulosin 0,4 mg jako aktivní komparátor, bylo zlepšení celkového mezinárodního skóre prostatických symptomů pro tadalafil 5 mg, tamsulosin a placebo -6,3, -5,7 a -4,2.

Jedna z těchto studií hodnotila zlepšení erektilní dysfunkce a známky a příznaky benigní hyperplazie prostaty u pacientů s oběma těmito stavy. Zlepšení erektilní funkce podle mezinárodního indexu erektilní funkce a celkového mezinárodního skóre prostatických symptomů v této studii bylo 6,5 a -6,1 při podávání tadalafilu 5 mg ve srovnání s 1,8 a -3,8 při podávání placebo. Průměrný podíl úspěšných pokusů o sexuální styk na osobu byl 71,9 % u tadalafilu 5 mg ve srovnání se 48,3 % u placebo.

Přetrvávání účinku bylo hodnoceno v jedné otevřené pokračující studii, která ukázala, že zlepšení celkového mezinárodního skóre prostatických symptomů pozorované ve 12. týdnu přetrvávalo až po dobu 1 dalšího roku léčby tadalafilem 5 mg.

Plicní arteriální hypertenze (PAH)

Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie byla provedena u 405 pacientů s plicní arteriální hypertenzí. Povolená základní léčba zahrnovala bosentan (stabilní udržovací dávky až 125 mg dvakrát denně), chronická antikoagulacia, digoxin, diuretika a kyslík. Více jak polovina (53,3 %) pacientů ve studii byla souběžně léčena bosentanem.

Pacienti byli randomizováni do jedné z pěti léčebných skupin (tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, nebo placebo). Věk pacientů byl nejméně 12 let a měli diagnózu PAH, která byla idiopatická, nebo související se systémovou kolagenózou, s užíváním anorexigenu, s infekcí virem lidské imunodeficience (HIV), s defektem síňového septa nebo s chirurgickou korekcí nejméně jeden rok trvajících vrozeného zkratu mezi systémovým a plicním řečištěm (například defekt komorového septa nebo přetrvávající ductus arteriosus). Průměrný věk všech pacientů byl 54 let (rozmezí 14 až 90 let), většina pacientů byla bělošské rasy (80,5 %) a ženy (78,3 %). Plicní arteriální hypertenze (PAH) byla dle etiologie převážně idiopatická (61,0 %) a spojená se systémovou kolagenózou (23,5 %). Dle klasifikace WHO měla většina pacientů funkční třídu III (65,2 %) nebo II (32,1 %). Průměrná výchozí hodnota výsledku zátěžového testu šestiminutové chůze (6MWD) byla 343,6 m.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla změna výsledku zátěžového testu šestiminutové chůze (6MWD v 16. týdnu) oproti počátečním hodnotám. Pouze tadalafil 40 mg dosáhl protokolem definované hladiny významnosti s placebem korigovaným středním zvýšením 6MWD o 26 metrů ($p = 0,0004$; 95% CI: 9,5, 44,0; metoda dle Hodges-Lehmana) (průměr 33 m, 95% CI: 15,2, 50,3). Zlepšení vzdálenosti chůze bylo patrné od 8. týdne léčby. Signifikantní zlepšení ($p < 0,01$) 6MWD bylo prokázáno ve 12. týdnu, kdy byli pacienti požádáni, aby oddálili užití léčivého přípravku, aby bylo možno zohlednit nižší koncentrace léčivé látky. Výsledky byly celkově konzistentní u podskupin podle věku, pohlaví, etiologie PAH, základní funkční třídy WHO a výsledků testů 6MWD. Placebem korigovaný medián zvýšení 6MWD byl 17 m ($p=0,09$; 95% CI: -7,1, 43,0, metoda dle Hodges-Lehmana) (průměr 23 metrů, 95% CI: -2,4, 47,8) u pacientů, kteří dostávali tadalafil 40 mg společně s bosentanem ($n=39$) a 39 metrů ($p < 0,01$, 95% CI: 13,0, 66,0, metoda dle Hodges-Lehmana) (průměr 44 m, 95% CI: 19,7, 69,0) u pacientů, kteří dostávali 40 mg tadalafilu samostatně ($n=37$).

Podíl pacientů se zlepšením funkční třídy dle WHO v 16. týdnu byl podobný pro tadalafil 40 mg i pro skupinu placebo (23 % vs. 21 %). Výskyt klinického zhoršení v 16. týdnu u pacientů léčených tadalafilem 40 mg (5 %; 4 ze 79 pacientů) byl nižší než u skupiny placebo (16 %, 13 z 82 pacientů). Změny ve skóre dušnosti podle Borga byly v obou skupinách placebo i tadalafilu 40 mg malé a nevýznamné.

Kromě toho byla ve srovnání s placebem pozorována zlepšení ve skupině s tadalafilem 40 mg v tělesném fungování, tělesném omezení, tělesných bolestech, celkovém zdraví, vitalitě a sociálním fungování dle domén dotazníku SF-36. V oblasti emocionálního a duševního zdraví dle domén dotazníku SF-36 nebyla pozorována žádná zlepšení. Zlepšení ve srovnání s placebem bylo pozorováno ve skupině s tadalafilem v US a UK indexech skóre dotazníku EuroQol (EQ-5D) zahrnujících mobilitu, sebeobsahu, denní aktivity, bolest/diskomfort, úzkost/deprese, a na vizuální analogové škále (VAS).

Měření kardiopulmonální hemodynamiky bylo provedeno u 93 pacientů. Tadalafil 40 mg zvýšil srdeční výdej (0,6 l/min) a snížil tlak v plicnici (-4,3 mmHg) a plicní vaskulární rezistenci (-209 dyn.s/cm⁵) ve srovnání s výchozím stavem ($p < 0,05$). Post hoc analýzy však ukázaly, že změny oproti výchozím hodnotám u kardiopulmonálních hemodynamických parametrů u skupiny léčené tadalafilem 40 mg se významně nelišily ve srovnání s placebem.

Dlouhodobá léčba

Do dlouhodobé prodloužené studie vstoupilo 357 pacientů z placebem kontrolované studie. Z nich bylo 311 pacientů léčeno tadalafilem po dobu nejméně 6 měsíců a 293 po dobu 1 roku (střední expozice 365 dní; rozmezí 2 dny až 415 dní). U pacientů, u nichž jsou k dispozici údaje, je míra přežití po 1 roce 96,4 %. Navíc se u těch, kteří byli léčeni tadalafilem po dobu 1 roku, zdála být 6minutová chůze a stav funkční třídy WHO stabilní.

Tadalafil 20 mg podávaný zdravým jedincům neprokázal žádný významný rozdíl ve srovnání s placebem u systolického a diastolického krevního tlaku vleže (průměrný maximální pokles o 1,6/0,8 mm Hg, v tomto pořadí), u stálého systolického a diastolického krevního tlaku (průměrný maximální pokles o 0,2 4,6) mm Hg) a žádnou významnou změnu srdeční frekvence.

Ve studii k posouzení účinků tadalafilu na zrak nebylo pomocí testu Farnsworth-Munsell 100-hue detekováno žádné zhoršení barvocitu (modrá/zelená). Toto zjištění je v souladu s nízkou afinitou tadalafilu k PDE6 ve srovnání s PDE5. Ve všech klinických studiích byly změny v barevném vidění pozorovány vzácně ($< 0,1\%$).

U mužů byly provedeny tři studie k posouzení možného účinku tadalafilu na spermatogenezi, a to v dávkách 10 mg tadalafilu (jedna šestiměsíční studie) a 20 mg (jedna šestiměsíční a jedna devítiměsíční studie) podávaných denně. Ve dvou z těchto studií bylo v souvislosti s podáváním tadalafilu pozorováno pokles počtu a koncentrace spermií bez pravděpodobného klinického významu. Tyto účinky nebyly spojeny se změnami dalších parametrů, jako je pohyblivost, morfologie a hladina FSH.

Pediatrická populace

Byla provedena jedna studie u pediatrických pacientů s DMD (Duchennova muskulární dystrofie), ve které nebyl pozorován žádný důkaz účinnosti. Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem

kontrolovaná studie s tadalafilem se třemi paralelními rameny byla provedena u 331 chlapců ve věku 7–14 let s DMD, kteří dostávali souběžnou kortikosteroidní terapii. Studie zahrnovala 48týdenní dvojité zaslepené období, kdy byli pacienti randomizováni na tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg nebo placebo podávané denně. U tadalafilu nebyla neprokázána účinnost ve zpomalení poklesu chůze, měřeno dle primárního cíle vzdálenosti 6minutové chůze (6MWD): průměrná změna v 6MWD stanovená metodou nejmenších čtverců (LS) po 48 týdnech byla ve skupině s placebem -51,0 metrů (m), ve srovnání s -64,7 m ve skupině s tadalafilem 0,3 mg/kg ($p = 0,307$) a -59,1 m ve skupině s tadalafilem 0,6 mg/kg ($p = 0,538$). Kromě toho nebyla prokázána účinnost ze sekundárních analýz provedených v této studii. Celkově byly bezpečnostní výsledky z této studie obecně v souladu se známým bezpečnostním profilem tadalafilu a s nežádoucími příhodami (AE) očekávanými u pediatrické populace s DMD, která dostává kortikosteroidy.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií u všech podskupin pediatrické populace ve schválené indikaci léčby erektilní dysfunkce (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Tadalafil se po perorálním podání rychle vstřebává a průměrné maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) je dosaženo průměrně za 2–4 hodiny po podání. Hodnoty absolutní biologické dostupnosti po perorálním podání nebyly stanoveny.

Rychlost a rozsah absorpce tadalafilu nezávisí na příjmu potravy, je tedy možné tadalafil užívat s jídlem i nalačno. Doba podání přípravku (ráno nebo večer po jednorázovém podání 10 mg) neměla klinicky významný účinek na rychlost a rozsah absorpce.

Distribuce

Průměrný distribuční objem je v ustáleném stavu přibližně 63–77 l, což naznačuje distribuci tadalafilu do tkání. 94 % tadalafilu je při terapeutických koncentracích vázáno na plazmatické proteiny. Vazba na proteiny není ovlivněna poruchami funkce ledvin.

V ejakulátu zdravých jedinců bylo přítomno méně než 0,0005 % podané dávky.

Biotransformace

Tadalafil je metabolizován převážně isoformou 3A4cytochromu P450 (CYP). Hlavním cirkulujícím metabolitem je metylkatecholglukuronid. Tento metabolit vykazuje nejméně 13 000krát nižší účinnost na PDE5 než tadalafil. V pozorovaných koncentracích není proto klinický účinek metabolitu předpokládán.

Eliminace

Průměrná clearance tadalafilu po perorálním podání u zdravých jedinců je 2,5-3,4 l/h v ustáleném stavu a průměrný eliminační poločas je 16-17,5 hodin.

Tadalafil je vylučován především ve formě neaktivních metabolitů, převážně stolicí (přibližně 61 % podané dávky) a v menší míře močí (přibližně 36 % podané dávky).

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika tadalafilu u zdravých jedinců je lineární vzhledem k času a dávce. V dávkovém rozmezí od 2,5 do 20 mg stoupají u zdravých subjektů hodnoty expozice (AUC) tadalafilu proporcionálně s dávkou. V rozmezí dávek 20 mg až 40 mg je pozorováno menší než proporcionální zvýšení expozice. V průběhu podávání tadalafilu v dávkách 20 a 40 mg jednou denně je dosaženo ustáleného stavu plazmatické koncentrace v průběhu 5 dnů a expozice je v porovnání s jednorázovou dávkou přibližně 1,5 násobná.

Farmakokinetika u rozdílných populací

Farmakokinetika stanovaná u populace pacientů s erektilní dysfunkcí je podobná farmakokinetice subjektů bez erektilní dysfunkce.

U pacientů s plicní hypertenzí, kteří nedostávali současně bosentan, byla průměrná expozice tadalafilu v rovnovážném stavu po 40 mg o 26 % vyšší v porovnání se zdravými dobrovolníky. Ve srovnání se zdravými dobrovolníky nebyly zjištěny žádné klinicky významné rozdíly v hodnotách C_{max} . Výsledky naznačují nižší clearance tadalafilu u pacientů s plicní hypertenzí ve srovnání se zdravými dobrovolníky.

Speciální skupiny pacientů

Starší pacienti

Zdraví starší jedinci (65 let a více) vykazovali nižší hodnoty orální clearance tadalafilu. Výsledkem byla o 25 % vyšší expozice tadalafilu (AUC) oproti zdravým jedincům ve věku od 19 do 45 let. Vliv věku není klinicky signifikantní a nevyžaduje úpravu dávky.

Renální insuficience

V klinickofarmakologických studiích s jednotlivými dávkami tadalafilu (5 až 20 mg) byla systémová expozice tadalafilu (AUC) přibližně dvojnásobná u osob s lehkou (clearance kreatininu 51 až 80 ml/min) nebo středně těžkou (clearance kreatininu 31 až 50 ml/min) poruchou funkce ledvin a také u dialyzovaných osob v konečném stádiu selhání ledvin. U hemodialyzovaných pacientů byla C_{max} o 41 % vyšší ve srovnání se zdravými subjekty. Hemodialýza ovlivňuje eliminaci tadalafilu zanedbatelně. Vzhledem ke zvýšené expozici tadalafilu (AUC), omezeným klinickým zkušenostem a nedostatečným možnostem ovlivnit clearance dialýzou, se nedoporučuje podání tadalafilu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.

Jaterní insuficience

Hodnota expozice tadalafilu (AUC) při podání dávky 10 mg u pacientů s mírnou a střední poruchou funkce jater (třída A B klasifikace Child-Pugh) je srovnatelná s hodnotami u zdravých jedinců.

Jsou k dispozici pouze omezená klinická data týkající se bezpečnosti tadalafilu u pacientů s těžkou jaterní insuficiencí (třída C klasifikace Child-Pugh). V případě předepsání přípravku tadalafilu musí lékař důsledně zvážit individuální poměr prospěchu a rizika. Údaje o podání tadalafilu v dávce vyšší než 10 mg pacientům s jaterní insuficiencí nejsou dostupné. Nejsou k dispozici údaje o podávání tadalafilu jednou denně u pacientů s poruchou funkce jater. Pokud lékař předepisuje tadalafil jednou denně, musí důsledně zvážit individuální poměr prospěchu a rizika.

Použití u pacientů se závažnou jaterní cirhózou (třída C klasifikace Child-Pugh) nebylo zkoumáno a proto se podání tadalafilu u těchto pacientů nedoporučuje.

Pacienti s diabetem

Hodnota expozice tadalafilu (AUC) u diabetiků byla přibližně o 19 % nižší než AUC u zdravých jedinců po dávce 10 mg. Tento rozdíl expozice nevyžaduje úpravu dávky.

Rasa

Farmakokinetické studie zahrnovaly subjekty a pacienty z rozdílných etnických skupin a nebyly identifikovány žádné rozdíly v typické expozici tadalafilu. Není vyžadována úprava dávky.

Pohlaví

U zdravých dobrovolníků ženského a mužského pohlaví nebyly po podání jednorázové nebo opakovaných dávek tadalafilu pozorovány klinicky významné rozdíly v expozici. Není vyžadována úprava dávky.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinická data neprokázala na základě konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, kancerogenity a reprodukční toxicity žádná zvláštní rizika pro člověka.

U potkanů a myši, kterým byla podávána dávka tadalafilu až 1000 mg/kg/den, nebyly zjištěny známky teratogenity, embryotoxicity ani fetotoxicity. V prenatálních a postnatálních vývojových studiích

u potkanů byla bez účinku dávka 30 mg/kg/den. U březích samic potkana byla AUC pro vypočtenou volnou látku přibližně 18násobná ve srovnání s AUC u člověka po dávce 20 mg.

Nebyla zjištěna porucha fertility u samců a samic potkanů. U psů, kterým byl tadalafil podáván denně po dobu 6 až 12 měsíců v dávkách 25 mg/kg/den (tj. nejméně trojnásobně vyšší expozice [rozmezí 3,7–18,6] než u lidí při jednorázové dávce 20 mg) a větších, byla zjištěna regrese epitelu semenných kanálků, která u některých psů vedla ke snížení spermatogeneze (viz bod 5.1).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktózy

Hyprolosa

Sodná sůl kroskarmelosy

Natrium-lauryl-sulfát

Mikrokrytalická celulóza

Magnesium-stearát

Potah tablety

Hypromelosa

Monohydrát laktózy

Triacetin

Oxid titaničitý (E 171)

Mastek

5 mg: Červený oxid železitý (E 172)

20 mg: Žlutý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

ZENAVIL 5 mg: PVC/PE/PVDC-Al nebo OPA/Al/PVC-Al blistry v krabičkách po 2, 4, 10, 14, 28 a 84 tabletách.

ZENAVIL 20 mg: PVC/PE/PVDC-Al nebo OPA/Al/PVC-Al blistry v krabičkách po 2, 4, 8, 10, 12, 28 a 56 tabletách

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Kypr

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Registrační číslo: 83/194/15-C

Registrační číslo: 83/195/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. 4. 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 29. 5. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 2. 2022