

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tadalafil Stada 5 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Tadalafil Stada 5 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje tadalafilum 5 mg.

#### Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna 5mg tableta obsahuje 58,1 mg laktózy (jako monohydrát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Světle žluté, kulaté, bikonvexní potahované tablety o průměru  $6,1 \pm 0,2$  mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba erektilní dysfunkce u dospělých mužů.

Pro dosažení účinku tadalafilu k léčbě erektilní dysfunkce je nezbytné sexuální dráždění.

Léčba známek a příznaků benigní hyperplazie prostaty u dospělých mužů.

Přípravek Tadalafil Stada není indikován k použití u žen.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### *Dospělí muži s erektilní dysfunkcí*

Obvykle je doporučeno užití dávky 10 mg 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.

Dávky 10 mg a 20 mg jsou určeny k užití před předpokládanou sexuální aktivitou a nedoporučují se k trvalému každodennímu použití.

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

U těchto pacientů se doporučuje dávka 5 mg jednou denně v přibližně stejnou denní dobu. Dávku je možné snížit na 2,5 mg jednou denně podle snášenlivosti pacienta. Síla 2,5 mg není k dispozici od společnosti STADA Arzneimittel AG, ale může být dostupná u jiných držitelů rozhodnutí o registraci.

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 dospělých mužů léčených jak pro benigní hyperplazii prostaty, tak i pro erektilní dysfunkci je doporučená dávka také 5 mg užívaná každý den přibližně ve stejnou dobu. U pacientů netolerujících při léčbě benigní hyperplazie prostaty dávku tadalafilu 5 mg se má zvážit jiná léčba, protože účinnost tadalafilu 2,5 mg v léčbě benigní hyperplazie prostaty nebyla prokázána. Síla 2,5 mg není k dispozici od společnosti STADA Arzneimittel AG, ale může být dostupná u jiných držitelů rozhodnutí o registraci.

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### *Starší muži*

U starších pacientů není nutná úprava dávky přípravku.

##### *Muži s poruchou funkce ledvin*

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky.

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je maximální doporučenou dávkou 10 mg. Podávání tadalafilu jednou denně není doporučeno u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz body 4.4 a 5.2).

Podávání tadalafilu 2,5 mg nebo 5 mg jednou denně jak pro léčbu erektilní dysfunkce, tak i benigní hyperplazie prostaty, není doporučeno u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.4 a 5.2). Síla 2,5 mg není k dispozici od společnosti STADA Arzneimittel AG, ale může být dostupná u jiných držitelů rozhodnutí o registraci.

##### *Muži s poruchou funkce jater*

K léčbě erektilní dysfunkce tadalafilem podávaným podle potřeby je obvykle doporučeno užití dávky 10 mg před předpokládanou sexuální aktivitou bez ohledu na příjem stravy. O bezpečnosti tadalafilu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) jsou k dispozici pouze omezené klinické údaje; v případě předepsání přípravku musí lékař individuálně a důsledně zvážit poměr prospěchu a rizika. Údaje o podávání dávek vyšších než 10 mg pacientům s poruchou funkce jater nejsou dostupné.

Podávání tadalafilu jednou denně jak k léčbě erektilní dysfunkce, tak i k léčbě benigní hyperplazie prostaty nebylo hodnoceno u pacientů s poruchou funkce jater, a proto musí lékař v případě předepsání přípravku individuálně a důsledně zvážit poměr prospěchu a rizika (viz bod 4.4 a bod 5.2).

##### *Muži s diabetem*

U pacientů s diabetem není nutná úprava dávky přípravku.

##### *Pediatrická populace*

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

#### Způsob podání

Perorální podání.

Tadalafil je dostupný také v tabletách o síle 2,5 mg, 10 mg a 20 mg. Síla 2,5 mg a síla 10 mg není k dispozici od společnosti STADA Arzneimittel AG, ale může být dostupná u jiných držitelů rozhodnutí o registraci. Na místo jedné tablety o síle 10 mg lze užít dvě tablety o síle 5 mg od společnosti STADA Arzneimittel AG.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### 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. Proto je podávání tadalafilu u pacientů užívajících organické nitráty v jakékoli formě kontraindikováno (viz bod 4.5).

Tadalafil nesmí být užíván u mužů s onemocněním srdce, pro které není sexuální aktivita vhodná. Lékaři by měli pečlivě zvážit riziko srdečních příhod spojených se sexuální aktivitou u pacientů s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním.

Následující skupiny pacientů s kardiovaskulárními chorobami nebyly zařazeny do klinických studií, a proto je u nich použití tadalafilu kontraindikováno:

- pacienti, kteří prodělali v posledních 90 dnech infarkt myokardu,
- pacienti trpící nestabilní formou anginy pectoris nebo anginózními bolestmi v průběhu pohlavního styku,
- pacienti se srdečním selháním třídy II a závažnějším podle klasifikace New York Heart Association v posledních 6 měsících,
- pacienti s nekontrolovanými arytmiemi, hypotenzí (< 90/50 mmHg) nebo nekontrolovanou 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 neareritické přední ischemické neuropatie optiku (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 stimulátory guanylátcyklázy, jako je riocigvát, je kontraindikováno, protože může potenciálně vést k symptomatické hypotenzii (viz bod 4.5).

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Před zahájením léčby tadalafilem

Diagnóza erektilní dysfunkce se stanoví na základě anamnézy a lékařského vyšetření, a určí se možné skryté příčiny dysfunkce nebo benigní hyperplazie prostaty dříve, než se zahájí farmakologická léčba.

Před zahájením jakékoli 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 zesiluje hypotenzivní účinek nitrátů (viz bod 4.3).

Před zahájením léčby benigní hyperplazie prostaty tadalafilem mají být pacienti vyšetřeni, aby byl vyloučen karcinom prostaty a podrobně zhodnocen 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 podstoupili nervy nešetřící radikální prostatektomii.

#### Kardiovaskulární systém

V postmarketingovém sledování a/nebo v klinických studiích byly hlášeny závažné kardiovaskulární příhody, včetně infarktu myokardu, náhlé smrti ze srdeční příčiny, nestabilní anginy pectoris, komorových arytmií, cévní mozkové příhody, tranzitorní ischemické ataky, bolesti na hrudi, palpitací a tachykardií. Většina pacientů, u kterých byly tyto příhody hlášeny, vykazovala již dříve přítomnost kardiovaskulárních rizikových faktorů. Nicméně nelze však definitivně určit, zda byly hlášené příhody

v přímé souvislosti s těmito rizikovými faktory, s tadalafilem, se sexuální aktivitou nebo s kombinací těchto či dalších faktorů.

U pacientů užívajících současně antihypertenziva může tadalafil vyvolat snížení krevního tlaku. Při zahájení denní léčby tadalafilem je zapotřebí klinické zvážení případné úpravy dávky antihypertenzivní terapie.

U pacientů užívajících alfa1-blokátory může současné podání tadalafilu vést u některých pacientů k symptomatické hypotenzi (viz bod 4.5). Kombinace tadalafilu s doxazosinem se nedoporučuje.

### Zrak

V souvislosti s podáváním tadalafilu a dalších inhibitorů PDE5 byly hlášeny poruchy zraku včetně centrální serózní chorioretinopatie (CSCR - Central Serous Chorioretinopathy) a případy NAION. Většina případů CSCR vymizela spontánně po vysazení tadalafilu. Analýzy observačních dat, týkající se případů NAION, naznačují zvýšené riziko akutní NAION u mužů s erektilní dysfunkcí po epizodní expozici tadalafilu nebo jiným inhibitorům PDE5. Protože to může být relevantní pro všechny pacienty, kteří jsou vystaveni tadalafilu, pacient má být poučen, aby v případě náhle vzniklé poruchy zraku, zhoršení zrakové ostrosti a/nebo zrakového zkreslení, přestal tadalafil užívat a ihned vyhledal svého lékaře (viz bod 4.3).

### Zhoršení sluchu nebo náhlá ztráta sluchu

Po použití tadalafilu byly hlášeny případy náhlé ztráty sluchu. Přesto, že v některých případech byly přítomny další rizikové faktory (jako věk, diabetes, hypertenze a ztráta sluchu v anamnéze), mají být pacienti poučeni, aby v případě náhlého zhoršení nebo ztráty sluchu přestali tadalafil užívat a vyhledali okamžitou lékařskou pomoc.

### Poruchy funkce ledvin a jater

Z důvodu zvýšené expozice tadalafilu (AUC), omezené klinické zkušenosti a nedostatečné schopnosti ovlivnit clearance dialýzou, se dávkování tadalafilu jednou denně nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.

O bezpečnosti jednorázového použití tadalafilu u pacientů s těžkou nedostatečností funkce jater (Child-Pugh třída C) jsou dostupné pouze omezené klinické údaje. Podávání přípravku jednou denně nebylo vyhodnocováno u pacientů s jaterní insuficiencí. V případě předepsání tadalafilu musí lékař individuálně a důsledně zvážit poměr prospěchu a rizika.

### Priapismus a anatomické deformity penisu

Pacienty je třeba poučit, aby při erekci přetrvávající déle než 4 hodiny neodkladně vyhledali lékařskou pomoc. Není-li léčba priapismu zahájena včas, může nastat poškození tkáně penisu a trvalá ztráta potency.

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 srpkovitá anemie, mnohočetný myelom nebo leukémie).

### Použití s inhibitory CYP3A4

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

### Tadalafil a další přípravky k léčbě erektilní dysfunkce

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

### Pomocné látky

- Laktóza: Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.
- Sodík: Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

#### 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 úplně 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) 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) čtyřnásobně a  $C_{max}$  o 22 %. Inhibitor proteázy ritonavir (200 mg 2x denně), který je inhibitorem CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6, zvýšil expozici (AUC) tadalafilu (20 mg) dvojnásobně bez změny  $C_{max}$ . Ačkoli nebyly studovány specifické interakce, některé inhibitory proteázy jako sachinavir a jiné inhibitory CYP3A4 jako erythromycin, klarithromycin, itraconazol a grapefruitová šťáva se mají s tadafilem používat opatrně, jelikož lze předpokládat, že budou zvyšovat plazmatické koncentrace tadalafilu (viz bod 4.4). Následkem toho může dojít ke zvýšení výskytu nežádoucích účinků popsaných v bodě 4.8.

###### *Transportní proteiny*

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

###### *Induktory cytochromu P450*

Rifampicin, induktor CYP3A4, snížil AUC tadalafilu o 88 %, ve srovnání s hodnotami AUC samostatně podaného tadalafilu (10 mg). Dá se předpokládat, že tato snížená expozice sníží účinek tadalafilu, rozsah tohoto snížení účinku není známý. Další induktory CYP3A4 jako fenobarbital, fenytoin a karbamazepin mohou rovněž snížit plazmatickou koncentraci tadalafilu v plazmě.

##### Účinky tadalafilu na jiné léčivé přípravky

###### *Nitráty*

Tadalafil (5, 10 a 20 mg) vykázal v klinických studiích schopnost posilovat hypotenzivní účinek nitrátů. Podávání 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 (2,5 mg-20 mg), kde se v život ohrožující situaci jeví podání nitrátů z medicínského hlediska nezbytné, by mělo 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 mg a 8 mg denně) a tadalafilu (5 mg denně a 20 mg podaných jednorázově) zvyšuje významným způsobem účinek tohoto alfa-blokátoru na snížení krevního tlaku. Tento efekt přetrvává nejméně dvanáct hodin a může být symptomatický, včetně synkopy. Z tohoto důvodu se tato kombinace 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 alfa-

blokátorem je nicméně zapotřebí zvýšené opatrnosti, zejména u starších pacientů. Léčba by měla 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, zahrnující blokátory kalciového kanálu (amlodipin), ACE inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (enalapril), beta-blokátory (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, beta-blokátory, 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 klinickofarmakologické studii byl zkoumán tadalafil (20 mg) v kombinaci s až 4 antihypertenzivy z různých skupin. U jedinců užívajících více antihypertenziv byly změny krevního tlaku při ambulantních kontrolách ve vztahu ke stupni kompenzace hypertenze. Účastníci studie, u kterých byla hypertenze terapií dobře kontrolována, 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 alfa- blokátorů – viz výše) je všeobecně mírné a je nepravděpodobné, že bude klinicky významné. Rozbor údajů získaných ve fázi 3 klinických studií rovněž nepotvrdil žádný rozdíl v profilu nežádoucích účinků u pacientů užívajících tadalafil samostatně nebo s antihypertenzivy. Nicméně pacienti, kteří užívají antihypertenziva, mají být náležitě upozorněni na možné snížení krevního tlaku.

#### *Riocigvát*

Preklinické studie ukázaly aditivní účinek kombinace inhibitorů PDE5 s riocigvátém na snížení systémového krevního tlaku. V klinických studiích bylo prokázáno, že riocigvát zvyšuje hypotenzivní účinek inhibitorů PDE5. Ve studované populaci nebyly pozorovány žádné známky příznivého klinického účinku této kombinace. Konkomitantní 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 oproti finasteridu 5 mg současně s placebem na zlepšení symptomů BPH nebyly hlášeny žádné nové nežádoucí účinky. Vzhledem k tomu, že nebyla provedena formální studie lékových interakcí hodnotící účinky tadalafilu a inhibitorů 5-alfa reduktázy, je nicméně zapotřebí zvýšené opatrnosti při podávání tadalafilu společně s inhibitory 5-alfa reduktázy.

#### *Substráty CYP1A2 (např. theofylin)*

Při podání tadalafilu 10 mg s theofylinem (neselektivní inhibitor fosfodiesterázy) nebyla v klinickofarmakologické 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, měl by být při společném podání těchto léčivých přípravků vzat v úvahu.

#### *Ethinylestradiol a terbutalin*

Bylo prokázáno, že tadalafil způsobuje zvýšení biologické dostupnosti ethinylestradiolu po perorálním podání. Při perorálním podání terbutalinu se dá očekávat podobné zvýšení, avšak klinický následek tohoto zvýšení je nejistý.

#### *Alkohol*

Hladiny alkoholu v krvi (průměrná maximální koncentrace alkoholu v krvi 0,08 %) nebyly ovlivněny současným podáním tadalafilu (10 mg 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 80kg 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 izoformami CYP450. Studie potvrdily, že tadalafil neinhibuje ani neindukuje izoformy 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) nepotencoval prodloužení času krvácivosti způsobené kyselinou acetylsalicylovou.

#### *Antidiabetika*

Specifické interakční studie s antidiabetiky nebyly provedeny.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Tadalafil není indikován k použití u žen.

### Těhotenství

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

### Kojení

Dostupná farmakodynamická/toxikologická data u zvířat prokázala exkreci tadalafilu do mateřského mléka. Nemůže být vyloučeno riziko pro kojené dítě. Tadalafil se nemá užívat v průběhu kojení.

### Fertilita

U psů byly pozorovány účinky naznačující poruchu fertility. Dvě následné studie naznačují, že u lidí je tento účinek nepravděpodobný, ačkoli bylo u některých mužů pozorováno snížení koncentrace spermií (viz bod 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**

### Souhrn bezpečnostního profilu

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 se dávkou tadalafilu. Hlášené nežádoucí účinky byly přechodné a obvykle mírné nebo středně závažné. Většina případů bolesti hlavy hlášená při podávání tadalafilu jednou denně byla v průběhu 10 až 30 dnů od zahájení léčby.

### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V níže uvedené tabulce jsou nežádoucí účinky získané ze spontánních hlášení a z placebem kontrolovaných klinických studií (celkem 8 022 pacientů užívajících tadalafil a 4 422 pacientů užívajících placebo) při podávání podle potřeby a jednou denně v léčbě erektilní dysfunkce a při podávání jednou denně v 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	Není známo
<i>Poruchy imunitního systému</i>				
		hypersenzitivní reakce	angioedém <sup>2</sup>	
<i>Poruchy nervového systému</i>				
	bolest hlavy	závratě	cévní mozková příhoda <sup>1</sup> (včetně krvácivých příhod), synkopa, tranzitorní ischemické ataky <sup>1</sup> , migréna <sup>2</sup> , epileptické záchvaty <sup>2</sup> , přechodná amnézie	
<i>Poruchy oka</i>				
		rozmazané vidění, pocity popisované jako bolesti oka	poruchy zorného pole, otok víček, hyperémie spojivek, nearterická přední ischemická neuropatie optiku (NAION) <sup>2</sup> , retinální vaskulární okluze <sup>2</sup>	centrální serózní chorioretinopatie
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>				
		tinitus	náhlá ztráta sluchu	
<i>Srdeční poruchy<sup>1</sup></i>				
		tachykardie palpitace	infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris <sup>2</sup> , ventrikulární arytmie <sup>2</sup>	
<i>Cévní poruchy</i>				
	návaly	hypotenze <sup>3</sup> , hypertenze		
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>				
	nosní kongesce	dyspnoe,		



		epistaxe		
<i>Gastrointestinální poruchy</i>				
	dyspepsie	bolest břicha, zvracení, nauzea, gastroezofageální reflux		
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>				
		vyrážka	kopřivka, Stevensův- Johnsonův syndrom <sup>2</sup> , exfoliativní dermatitida <sup>2</sup> , hyperhidróza (pocení)	
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i>				
	bolest zad, myalgie, bolest končetin			
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>				
		hematurie		
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>				
		prodloužená erekce	priapismus, krvácení z penisu, hematospermie	
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>				
		bolest na hrudi <sup>1</sup> , periferní edém, únava	faciální edém <sup>2</sup> , náhlá srdeční smrt <sup>1,2</sup>	

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

<sup>2</sup> Nežádoucí účinky hlášené v rámci postmarketingového sledování nepozorované v placebem kontrolovaných klinických studiích.

<sup>3</sup> 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 skupiny pacientů

Údaje z klinických studií týkající se pacientů starších 65 let užívajících tadalafil k léčbě erektilní dysfunkce nebo k léčbě benigní hyperplazie prostaty jsou omezené.

V klinických studiích tadalafilu podávaného v případě potřeby k léčbě erektilní dysfunkce, byl u pacientů starších 65 let častěji hlášen průjem.

V klinických studiích tadalafilu 5 mg užívaného jednou denně k léčbě benigní hyperplazie prostaty byly u pacientů starších 75 let častěji hlášeny závratě a průjem.

#### 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**

Ve studiích s jednorázovými dávkami až 500 mg podávanými zdravým dobrovolníkům a s opakovanými denními dávkami do 100 mg u pacientů byly nežádoucí účinky podobné nežádoucím účinkům pozorovaným při nižších dávkách.

V případě předávkování jsou nutná podle potřeby standardní podpůrná opatření. Hemodialýza ovlivňuje 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 selektivní reverzibilní inhibitor fosfodiesterázy typu 5 (PDE5) specifické pro cGMP (cyklický guanosin monofosfát). Zatím co 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 svalu prostaty, močového měchýře a jejich cévním zásobení. Výsledná relaxace cév zvyšuje prokrvení, což může být mechanismus, kterým jsou příznaky benigní hyperplazie prostaty redukovány. Tyto vaskulární účinky mohou být doplněny inhibicí aferentní nervové aktivity močového měchýře a relaxací hladkého svalstva prostaty a močového měchýře.

##### 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, trombocytech, 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 enzymy PDE5 než na PDE1, PDE2 a PDE4, 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 000násobnou účinnost na PDE5 než na PDE7 až PDE10.

##### Klinická účinnost a bezpečnost

Tadalafil nevyvolal u zdravých osob ve srovnání s placebem žádné významné změny hodnot systolického a diastolického tlaku vleže (průměrný maximální pokles o 1,6, resp. o 0,8 mmHg), systolického a diastolického tlaku ve stoje (průměrný maximální pokles o 0,2, resp. o 4,6 mmHg) ani významné změny tepové frekvence.

Studie zkoumající vliv tadalafilu na zrak neprokázala ve Farnsworthově-Munsellově testu se 100 odstíny žádnou poruchu barvocitu (modrá/zelená). Tento nálezn je ve shodě s nízkou afinitou tadalafilu k PDE6 oproti PDE5. Během všech klinických studií byly změny barevného vidění pozorovány velmi vzácně (<0,1 %).

U mužů byly provedeny tři studie tadalafilu v dávkách 10 mg denně (jedna 6měsíční studie) a 20 mg denně (jedna 6měsíční a jedna 9měsíční studie) zaměřené na zhodnocení možného účinku na spermatogenezi. Ve dvou z těchto studií bylo v souvislosti s podáváním tadalafilu pozorováno snížení počtu a koncentrace spermií bez pravděpodobného klinického významu. Tyto účinky nebyly spojeny se změnami dalších parametrů jako je motilita, morfologie a hladina folikulostimulačního hormonu.

#### *Erektivní dysfunkce*

Ve třech klinických studiích na 1054 pacientech v domácím prostředí bylo hodnoceno časové rozmezí, ve kterém je tadalafil účinný při podávání v případě potřeby. Tadalafil vykazoval statisticky významné zlepšení schopnosti erekce a úspěšného pohlavního styku až do 36 hodin po užití přípravku, stejně jako i zlepšení schopnosti dosažení a udržení erekce pro úspěšný pohlavní styk již 16 minut po podání ve srovnání s placebem.

Ve 12týdenní studii provedené u 186 pacientů (142 užívajících tadalafil, 44 placebo) se sekundární erektilní dysfunkcí způsobenou poraněním míchy tadalafil signifikantně zlepšoval erektilní funkci vedoucí k 48% podílu úspěšných pokusů o pohlavní styk na subjekt u pacientů užívajících tadalafil 10 mg 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 s poruchami erekce různého stupně (lehké, středně těžké, těžké) v různé věkové kategorii (od 21 až 82 let) a různých etnických skupin. Ve dvou primárních studiích účinnosti na vzorku celkové populace byl průměrný podíl úspěšnosti pohlavního styku 57 a 67 % v případě tadalafilu 5 mg a 50 % v případě tadalafilu 2,5 mg, v porovnání s 31 a 37 % v případě placeba. Ve studii u pacientů se sekundární erektilní dysfunkcí při diabetu byl průměrný podíl úspěšnosti pohlavního styku 41 % v případě tadalafilu 5 mg a 46 % u tadalafilu 2,5 mg, v porovnání s 28 % v případě placeba. Většina pacientů v těchto třech studiích měla dobrou odpověď na předchozí léčbu inhibitory PDE5 užívanými podle potřeby. V následné studii bylo 217 pacientů, kterým nebyly dříve inhibitory PDE5 podávány, randomizováno do skupiny s podáváním tadalafilu 5 mg jednou denně nebo do skupiny s placebem. Průměrné procento úspěšných pokusů o pohlavní styk na jeden subjekt hodnocení bylo 68 % u pacientů užívajících tadalafil ve srovnání s 52 % u pacientů užívajících placebo.

#### *Benigní hyperplazie prostaty*

Tadalafil byl hodnocen ve 4 klinických studiích trvajících 12 týdnů a zahrnujících přes 1500 pacientů s příznaky benigní hyperplazie prostaty. Zlepšení celkového mezinárodního skóre prostatických symptomů bylo při podávání tadalafilu 5 mg ve čtyřech studiích -4,8; -5,6; -6,1 a -6,3 ve srovnání s hodnotami -2,2; -3,6; -3,8 a -4,2 při podávání placeba. Ke zlepšení celkového mezinárodního skóre prostatických symptomů došlo již během prvního týdne. V jedné z těchto studií, která zahrnovala jako aktivní komparátor také tamsulosin 0,4 mg, bylo zlepšení celkového mezinárodního skóre prostatických symptomů při podávání tadalafilu 5 mg, tamsulosinu a placeba -6,3; -5,7 a -4,2.

Jedna z těchto studií hodnotila zlepšení erektilní dysfunkce a známek a příznaků benigní hyperplazie prostaty u pacientů s oběma těmito stavy. Zlepšení erektilní funkce podle mezinárodního indexu a zlepšení celkového mezinárodního skóre prostatických syndromů bylo v této studii 6,5 a -6,1 při podávání tadalafilu 5 mg ve srovnání se 1,8 a -3,8 při podávání placeba. Podíl úspěšných pokusů o pohlavní styk na subjekt byl 71,9 % u pacientů užívajících tadalafilu 5 mg ve srovnání se 48,3 % u pacientů užívajících placebo.

Přetrvávání účinku bylo hodnoceno v jedné otevřené pokračující studii, která prokázala, že zlepšení celkového mezinárodního skóre prostatických symptomů pozorované ve 12. týdnu přetrvávalo až po

dobu 1 roku léčby tadalafilem 5 mg.

### Pediatrická populace

Byla provedena jedna studie u pediatrických pacientů s Duchennovou muskulární dystrofií (DMD), ve které nebyla prokázána žádná účinnost. 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 léčbu kortikosteroidy. Do studie bylo zahrnuto 48týdenní dvojitě zaslepené období, během kterého byli pacienti denně randomizováni na tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg nebo placebo. Tadalafil neprokázal účinnost na zpomalení poklesu chůze, měřeného pomocí primárního cílového parametru vzdálenosti 6minutové chůze (6MWD): průměrná změna stanovená metodou nejmenších čtverců (LS) ve 48 týdnech byla -51,0 metrů (m) ve skupině s placebem oproti -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 ( $p = 0,538$ ). Navíc nebyla prokázána účinnost ze sekundárních analýz, provedených v této studii. Celkově byly výsledky bezpečnosti obecně shodné se známým bezpečnostním profilem tadalafilu a s nežádoucími příhodami 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 hodiny po podání. Hodnoty absolutní biologické dostupnosti po perorálním podání nebyly stanoveny.

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

### Distribuce

Průměrný distribuční objem je přibližně 63 l, což naznačuje distribuci tadalafilu do tkání. Devadesát čtyři procent 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 izoformou 3A4 cytochromu P450 (CYP). Hlavním cirkulujícím metabolitem je methylkatechol glukuronid. Tento metabolit vykazuje nejméně 13 000krát nižší účinnost na PDE5 než tadalafil. V pozorovaných koncentracích není proto klinický účinek metabolitu předpokládán.

### Eliminace

Průměrná perorální clearance tadalafilu u zdravých jedinců je 2,5 l/h a průměrný eliminační poločas je 17,5 hodiny.

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 ve vztahu k času a dávce lineární. V dávkovém rozmezí od 2,5 do 20 mg stoupají hodnoty expozice (AUC) proporcionálně s dávkou. Plazmatické koncentrace rovnovážného stavu jsou dosaženy během 5 dnů při podávání jedné dávky denně.

Farmakokinetika stanovená u populace trpící poruchami erekce je shodná s farmakokinetikou u jedinců bez erektilní dysfunkce.

### Zvláštní skupiny pacientů

### *Starší jedinci*

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

### *Renální nedostatečnost*

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 závažnou (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 jen zanedbatelně.

### *Jaterní nedostatečnost*

Hodnota expozice tadalafilu (AUC) při podání dávky 10 mg pacientům s mírnou a střední poruchou funkce jater (Child-Pugh třída A a B) je srovnatelná s hodnotami u zdravých jedinců. O bezpečnosti tadalafilu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) jsou k dispozici pouze omezené klinické údaje. Nejsou k dispozici údaje o podávání tadalafilu jednou denně pacientům s poruchou jaterních funkcí. Pokud je tadalafil předepsán pro podávání jednou denně, musí lékař individuálně a důsledně zvážit poměr prospěchu a rizika.

### *Pacienti s diabetem*

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

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje neprokázaly na základě konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, 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 přípravku. V prenatálních a postnatálních vývojových studiích u potkanů nevyvolávala dávka 30 mg/kg/den žádný významný účinek. U březích samic potkanů 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 potkana. 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

Sodná sůl kroskarmelózy

Natrium-lauryl-sulfát (E 487)

Hyprolosa

Polysorbát

Mikrokrytalická celulóza

Magnesium-stearát

#### Potahová vrstva tablety

Hypromelóza

Monohdrát laktózy  
Oxid titaničitý (E 171)  
Triacetin  
Žlutý oxid železitý (E 172)  
Mastek

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/PCTFE/PVC/Al blistr (jednodávkové balení)

Velikost balení: 14x1, 28x1, 30x1, 56x1 nebo 84x1 potahovaná tableta

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2 – 18  
61118 Bad Vilbel  
Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

83/523/18-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 10. 9. 2020

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

10. 12. 2023