

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tadalafil Sandoz 5 mg potahované tablety
Tadalafil Sandoz 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje tadalafilum 5 mg.

Pomocná látka se známým účinkem
Jedna tableta obsahuje 83,8 mg laktózy (jako monohydrát).

Jedna potahovaná tableta obsahuje tadalafilum 20 mg.

Pomocná látka se známým účinkem
Jedna tableta obsahuje 335,4 mg laktózy (jako monohydrát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

5 mg potahované tablety

Okrové až žluté oválné potahované tablety o rozměrech cca 8 x 4 mm, na jedné straně s vyraženým "5" a na druhé straně hladké.

20 mg potahované tablety

Okrové až žluté oválné potahované tablety o rozměrech cca 15 x 9 mm, na jedné straně s vyraženým "20". Na druhé straně tablety jsou dvě rýhy.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky - půlky a/nebo čtvrtky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tadalafil Sandoz 5 mg, 20 mg potahované tablety:
Léčba erektilní dysfunkce u dospělých mužů. K dosažení účinku tadalafilu je nezbytné sexuální dráždění.

Tadalafil Sandoz 5 mg potahované tablety:
Léčba příznaků benigní hyperplazie prostaty u dospělých mužů.

Tadalafil Sandoz není indikován k použití u žen.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Erektilní dysfunkce u dospělých mužů

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.

Dávka tadalafilu 10 mg a 20 mg je určena k použití před předpokládanou sexuální aktivitou a nedoporučuje se k trvalému každodennímu použití.

U pacientů, kteří předpokládají častější užívání přípravku Tadalafil Sandoz (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 dobu. Dávku je možné snížit na 2,5 mg jednou denně podle snášenlivosti pacienta. Tableta přípravku Tadalafil Sandoz 5 mg je nedělitelná. V případě nutnosti úpravy dávkování je nutné použít přípravky 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, užívá se v přibližně stejnou dobu každý den s jídlem nebo bez jídla. U dospělých mužů léčených jak na benigní hyperplazii prostaty, tak na erektilní dysfunkci je doporučená dávka rovněž 5 mg, jež se užívá každý den přibližně ve stejnou dobu. Pacienti, kteří při léčbě benigní hyperplazie prostaty nejsou schopni snášet dávku tadalafilu 5 mg, musí zvážit jinou léčbu, protože účinnost dávky tadalafilu 2,5 mg nebyla při léčbě benigní hyperplazie prostaty prokázána.

Zvláštní populace

Starší muži

U starších pacientů není nutná úprava dávky přípravku.

Muži s poruchou funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně závažnou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin je maximální doporučenou dávkou 10 mg. Podávání tadalafilu jednou denně (2,5 mg nebo 5 mg) k léčbě erektilní dysfunkce nebo benigní hyperplazie prostaty u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin není doporučeno (viz body 4.4 a 5.2).

Muži s poruchou funkce jater

K léčbě erektilní dysfunkce je obvykle doporučeno užití dávky 10 mg před předpokládanou sexuální aktivitou s jídlem nebo bez jídla. O bezpečnosti tadalafilu u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (třída C klasifikace Child-Pugh) 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 při léčbě erektilní dysfunkce a 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 body 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

Přípravek Tadalafil Sandoz je dostupný v 5 mg a 20 mg potahovaných tabletách k perorálnímu podání.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku přípravku 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 používán u mužů s onemocněním srdce, pro které není sexuální aktivita vhodná. Lékař má pečlivě zvážit riziko srdečních příhod spojených se sexuální aktivitou u pacientů s preexistujícím kardiovaskulárním onemocněním.

Do klinických studií nebyli zařazeni pacienti s níže uvedenými kardiovaskulárními chorobami, a proto je u nich použití tadalafilu kontraindikováno:

- pacienti, kteří prodělali v uplynulých 90ti dnech infarkt myokardu,
- pacienti s 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 6ti měsících,
- pacienti trpící neléčenými poruchami rytmu, hypotenzí (<90/50 mmHg) nebo neléčenou hypertenzí,
- pacienti, kteří prodělali v uplynulých 6ti měsících cévní mozkovou příhodu.

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

Současné podávání inhibitorů PDE5, včetně tadalafilu, se stimulatory guanylátcyklázy, jako je riociguát, je kontraindikováno, protože může potencionálně vést k symptomatické hypotenzi (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 zesiluje hypotenzivní účinek nitrátů (viz bod 4.3).

Před zahájením léčby benigní hyperplazie prostaty tadalafilem musí být pacienti vyšetřeni, aby se vyloučila přítomnost karcinomu prostaty a aby se pečlivě vyhodnotil stav kardiovaskulárního systému (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 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 předtím přítomnost kardiovaskulárních rizikových faktorů. 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. Na začátku léčby tadalafilem jednou denně je zapotřebí klinické zvážení případné úpravy dávky antihypertenzivní terapie.

U pacientů užívajících alfa-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 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 předchozí historie ztráty sluchu), 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 se závažnou poruchou funkce ledvin.

O bezpečnosti jednorázového použití tadalafilu u pacientů se závažnou poruchou funkce jater (třída C Child-Pughovy klasifikace) jsou dostupné pouze omezené klinické údaje. Podávání přípravku jednou denně při léčbě erektilní dysfunkce nebo benigní hyperplazie prostaty 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

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 používat 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 anémie, mnohočetný myelom nebo leukémie).

Použití s inhibitory CYP3A4

Opatrnosti je třeba při předepisování tadalafilu pacientům užívajícím silné inhibitory CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, ketokonazol, itraconazol a erythromycin) neboť byla v kombinaci s těmito léky pozorována zvýšená systémová expozice tadalafilu (AUC) (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 zjišťována. Pacienti mají být informováni, aby tadalafil v těchto kombinacích neužívali.

Přípravek Tadalafil Sandoz obsahuje laktózu a sodík

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

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované 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 saquinavir a jiné inhibitory CYP3A4 jako erytromycin, klaritromycin, itraconazol a grapefruitová šťáva se mají s tadalafilem 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 odstavci 4.8.

Transportéry

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 léky

Nitráty

Tadalafil (5, 10 a 20 mg) vykázal v klinických studiích schopnost posilovat hypotenzivní účinek nitrátů. Použití tadalafilu u pacientů používajících 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, 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 náležitého 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. 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 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, 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 tříd. U jedinců užívajících vícečetná antihypertenziva 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 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. Pacienti, kteří užívají antihypertenziva, však 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. Současné používání riociguátu 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 hlášeny žádné nové nežádoucí účinky. Vzhledem k tomu, že ale nebyla provedena formální studie lékových interakcí hodnotící účinky tadalafilu a inhibitorů alfa-reduktázy, je nicméně zapotřebí zvýšené opatrnosti při podávání tadalafilu společně s inhibitory 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, má 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 0,8 ‰) 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 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 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 Sandoz 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 nemá být používán 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 body 5.1 a 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tadalafil má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a 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

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u pacientů užívajících tadalafil k léčbě erektilní dysfunkce nebo benigní hyperplazie prostaty byly bolest hlavy, dyspepsie, bolest zad a bolest svalů, 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.

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 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 ($< 1/10\,000$) a frekvence není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
<i>Poruchy imunitního systému</i>				
		hypersenzitivní reakce	angioedém ²	
<i>Poruchy nervového systému</i>				
	bolest hlavy	závratě	cévní mozková příhoda ¹ (včetně krvácivých příhod), synkopa, tranzitorní ischemické	

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
			ataky ¹ , migréna ² , epileptické záchvaty ² , přechodná amnézie	
<i>Poruchy oka</i>				
		rozmazané vidění, pocity popisované jako bolesti oka	poruchy zorného pole, otok víček, hyperémie spojivek, nearteritická přední ischemická neuropatie optiku (NAION) ² , retinální vaskulární okluze ²	centrální serózní chorioretinopatie
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>				
		tinitus	náhlá ztráta sluchu	
<i>Srdeční poruchy</i>				
		tachykardie, palpitace	infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris ² , ventrikulární arytmie ²	
<i>Cévní poruchy</i>				
	návaly	hypotenze ³ , hypertenze		
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>				
	zduření nosní sliznice	dyspnoe, epistaxe		
<i>Gastrointestinální poruchy</i>				
	dyspepsie	bolest břicha, zvracení, nauzea, gastroezofageální reflux		
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>				
		vyrážka	kopřivka, Stevensův- Johnsonův syndrom ² , exfoliativní dermatitida ² , hyperhidróza (pocení)	
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>				
	bolest zad, myalgie, bolest končetin			
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>				
		hematurie		

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>				
		prodloužená erekce	priapismus ² , krvácení z penisu, hematospermie ²	
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>				
		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 tadalafillem hlášený mírně zvýšený výskyt abnormalit EKG, především sinusové bradykardie. Většina těchto abnormalit EKG nebyla spojena s výskytem nežádoucích účinků.

Další skupiny 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 tadalafilu podávaného v případě potřeby k léčbě erektilní dysfunkce, byl průjem častěji hlášen u pacientů starších 65 let. 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: 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 zanedbatelně ovlivňuje eliminaci tadalafilu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Urologika, léčiva používaná při poruchách erekce, ATC kód G04BE08.

Mechanismus účinku

Tadalafil je selektivní a 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 neúčinný bez sexuální stimulace.

Účinky inhibice PDE5 na koncentrace cGMP v corpus cavernosum se rovněž pozorují v hladké svalovině prostaty, močového měchýře a jejich cévního zásobování. Výsledná relaxace cév zvyšuje průtok krve, což může být oním mechanismem, kterým se omezí příznaky benigní hyperplazie prostaty. Tyto účinky na cévy mohou být doplněny inhibicí aferentní nervové aktivity vedoucí do močového měchýře a uvolněním hladké svaloviny v prostatě a močovém měchýři.

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 enzymům, které se nacházejí v srdci, mozku, cévách, játrech a jiných orgánech. Tadalafil má více než 10 000krát větší účinnost na PDE5 než na PDE3, enzymu nacházejícímu 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 10 000 násobnou 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. 0,8 mmHg), systolického a diastolického tlaku ve stoje (průměrný maximální pokles o 0,2/resp. 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 (jedna 6ti měsíční) a 20 mg (jedna 6-měsíční a jedna 9-měsíční) denně 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.

Erektilní dysfunkce

S tadalafillem podávaným podle potřeby byly u 1 054 doma setrvávajících pacientů provedeny tři klinické studie s cílem definovat dobu, po kterou dochází k odpovědi na přípravek. U tadalafilu bylo v porovnání s placebem prokázáno statisticky významné zlepšení erektilní funkce a schopnosti úspěšně vykonat pohlavní styk až 36 hodin po podání dávky i schopnosti pacientů dosáhnout a udržet erekci k úspěšnému pohlavnímu styku již 16 minut po podání dávky.

V 16 klinických studiích zahrnujících 3 250 pacientů, včetně pacientů s erektilní dysfunkcí různého stupně závažnosti (mírná, středně závažná, závažná), etiologie, věku (rozmezí 21 až 86 let) a etnického původu, byl hodnocen tadalafil podávaný podle potřeby v dávkách 2 až 100 mg. Většina pacientů hlásila erektilní dysfunkci trvající nejméně 1 rok. V primárních studiích účinnosti provedených u obecné populace hlásilo zlepšení erekce 81 % pacientů užívajících tadalafil v porovnání se 35 % pacientů užívajících placebo. Pacienti s erektilní dysfunkcí ve všech kategoriích závažnosti rovněž hlásili zlepšené erekce při užívání tadalafilu (86, 83 a 72 % u mírné, středně závažné, respektive těžké, v porovnání se 45, 42, respektive 19 % u placeba). V primárních studiích účinnosti bylo u pacientů léčených tadalafilem 75 % pokusů o pohlavní styk úspěšných v porovnání se 32 % u placeba.

Ve 12ti týdenní studii provedené u 186 pacientů (142 užívajících tadalafil, 44 placebo) se sekundární erektilní dysfunkci způsobenou poraněním míchy tadalafil signifikantně zlepšoval erektilní funkci vedoucí k 48% podílu úspěšných pokusů o pohlavní styk na subjekt u pacientů užívajících tadalafil 10 nebo 20 mg (flexibilní dávka, podle potřeby) ve srovnání se 17% u pacientů užívajících placebo.

Tadalafil v dávkách 2,5 mg, 5 mg a 10 mg podávaný jednou denně byl nejprve hodnocen ve 3 klinických studiích zahrnujících 853 pacientů s poruchami erekce různého stupně (lehké, středně závažné, závažné) 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 a 46 % v případě tadalafilu 5 mg a tadalafil 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 přípravku tadalafil 5 mg vs. 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, které zahrnovaly více než 1 500 pacientů se známkami a příznaky benigní hyperplazie prostaty. Zlepšení celkového skóre mezinárodních prostatických symptomů pomocí tadalafilu v dávce 5 mg v těchto čtyřech studiích bylo -4,8, -5,6, -6,1 a -6,3 v porovnání s -2,2, -3,6, -3,8 a -4,2 u placeba. Ke zlepšení celkového skóre mezinárodních prostatických symptomů došlo již za 1 týden. V jedné ze studií, která rovněž zahrnovala tamsulosin 0,4 mg jako aktivní komparátor, bylo zlepšení celkového skóre mezinárodních prostatických symptomů u tadalafilu v dávce 5 mg -6,3, u tamsulosinu -5,7 a u placeba -4,2.

Jedna z těchto studií hodnotila zlepšení erektilní dysfunkce a známek a příznaků benigní hyperplazie prostaty u pacientů s oběma stavy. Zlepšení mezinárodního indexu erektilní funkce v oblasti erektilní dysfunkce a celkového skóre mezinárodních prostatických symptomů bylo v této studii 6,5 a -6,1 u tadalafilu v dávce 5 mg v porovnání s 1,8 a -3,8 u placeba. Střední hodnota podílu úspěšných pokusů o pohlavní styk byla 71,9 % u tadalafilu v dávce 5 mg v porovnání s 48,3 % u placeba.

Udržení účinku bylo hodnoceno v otevřené prodloužené části jedné ze studií, která prokázala, že zlepšení celkového skóre mezinárodních prostatických symptomů pozorované po 12 týdnech bylo při léčbě tadalafilem v dávce 5 mg uchováno po dobu až jednoho dalšího roku.

Pediatrická populace

Byla provedena jedna studie u pediatrických pacientů s Duchennovou muskulární dystrofií (DMD), ve které nebyla prokázána žádná účinnost. Randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie

s tadalafil 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 dvojité zaslepené období, během kterého byli pacienti denně randomizováni na tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg nebo placebo. U tadalafilu nebyla prokázána účinnost na zpomalení snížení pohyblivosti, měřené pomocí primárního cíle vzdálenosti 6-ti minutové chůze (6MWD): průměrná změna stanovená metodou nejmenších čtverců (LS) ve 48 týdnech byla -51,0 metrů (m) ve skupině s placebem v porovnání s -64,7 m ve skupině s tadalafil 0,3 mg/kg ($p = 0,307$) a -59,1 m ve skupině s tadalafil 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 (AE) očekávanými u pediatrické populace s DMD, která dostává kortikosteroidy.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Tadalafil se po perorálním podání rychle vsřebává 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 bez jídla. 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. 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 3A4 cytochromu 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 orální 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 5ti dnů při podávání jedné dávky denně.

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

Speciální populace

Starší jedinci

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. Hledisko věku zde není klinicky signifikantní a nevyžaduje úpravu dávky.

Porucha funkce ledvin

V klinickofarmakologických studiích s jednotlivými dávkami tadalafilu (5 mg až 20 mg) byla systémová expozice tadalafil (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 funkcí 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 zanedbatelně ovlivňuje eliminaci tadalafilu.

Porucha funkce jater

Hodnota expozice tadalafilu (AUC) při podání dávky 10 mg u pacientů s mírnou a středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pughova klasifikace-třída A a B) je srovnatelná s hodnotami u zdravých jedinců. O bezpečnosti tadalafilu u pacientů s těžkou nedostatečností funkce jater (třída C klasifikace Child-Pugh) jsou k dispozici pouze omezené klinické údaje. Nejsou k dispozici údaje o podávání tadalafilu jednou denně pacientům s poruchou funkce jater. 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

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 1 000 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 potkana byla AUC pro vypočtenou volnou léčivou látku přibližně 18ti násobná 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 kanálek, která u některých psů vedla ke snížení spermatogeneze (viz bod 5.1).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohydrát laktózy
Natrium-lauryl-sulfát
Povidon 2,5
Krospovidon (typ B)
Natrium-stearyl-fumarát

Potahová vrstva tablety:

Polyvinylalkohol (E 1203)

Makrogol 3350 (E 1521)

Oxid titaničitý (E171)

Mastek

Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Potahované tablety jsou baleny do Al/OPA/Al/PVC blistrů nebo PVC/ACLAR/PVC – Al blistrů nebo PVC/ACLAR/PVdC/PVC KPMAX-Al blistrů nebo PVC/PVdC-Al blistrů a vloženy do krabičky.

Velikosti balení:

Tadalafil Sandoz 5 mg: 14x1, 28x1, 84x1 potahovaná tableta

Tadalafil Sandoz 20 mg: 2x1, 4x1, 5x1, 8x1, 10x1, 12x1, 24x1, 36x1, 48x1, 56x1 potahovaná tableta

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4 - Nusle, Česká republika

8. REGISTRÁČNÍ ČÍSLO

Tadalafil Sandoz 5 mg potahované tablety: 83/773/15-C

Tadalafil Sandoz 20 mg potahované tablety: 83/774/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. 3. 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 15. 4. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

5. 5. 2024