

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tadalafil Zentiva 20 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 20 mg tadalafilu.

#### Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 250 mg laktózy (jako monohydrát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta)

20mg potahované tablety jsou: světle žluté, oválné, potahované tablety, s vyraženým „20“ na jedné straně a s druhou stranou hladkou. Tableta má průměr 12 mm × 7,4 mm a tloušťku 4,6-5,2 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba erektilní dysfunkce u dospělých mužů.

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

Přípravek Tadalafil Zentiva není indikován k použití u žen.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### *Dospělí muži*

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.

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 přípravku Tadalafil Zentiva (tj. alespoň dvakrát týdně), může být vhodné zvážit dávkování s nejnižšími dávkami přípravku Tadalafil Zentiva 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. Vzhledem k tomu, že přípravek Tadalafil Zentiva není dostupný jako 2,5mg potahované tablety, je třeba ověřit dostupnost jiných vhodných lékových forem.

Vhodnost kontinuálního podávání jednou denně se má pravidelně přehodnocovat.

### Zvláštní populace

#### *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).

#### *Muži s poruchou funkce jater*

Doporučená dávka přípravku Tadalafil Zentiva je 10 mg před předpokládanou sexuální aktivitou bez ohledu na příjem stravy. 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 tadalafilu vyšších než 10 mg pacientům s poruchou funkce jater nejsou dostupné. Podávání tadalafilu jednou denně 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 přípravku Tadalafil Zentiva u pediatrické populace v indikaci léčby erektilní dysfunkce.

### Způsob podání

Perorální podání.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo 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 dráze NO/cGMP. Použití přípravku Tadalafil Zentiva u pacientů používajících organické nitráty v jakékoli formě je proto kontraindikováno (viz bod 4.5).

Přípravek Tadalafil Zentiva nesmí být používán u mužů s onemocněním srdce, pro které není sexuální aktivita vhodná. Lékaři mají 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 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 6 měsících,
- pacienti s neléčenými poruchami rytmu, hypotenzí (< 90/50 mmHg) nebo neléčenou hypertenzí,
- pacienti, kteří prodělali v uplynulých 6 měsících cévní mozkovou příhodu.

Přípravek Tadalafil Zentiva je kontraindikován u pacientů, u kterých došlo ke ztrátě zraku na jednom oku z důvodu nearterické 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 stimulatory guanylátcyklázy, jako je riocigvát, je kontraindikováno, protože může potencionálně vést k symptomatické hypotenzii (viz bod 4.5).

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

##### Před zahájením léčby přípravkem Tadalafil Zentiva

Diagnóza erektilní dysfunkce se stanoví na základě anamnézy a lékařského vyšetření, a určí se možné základní příčiny dysfunkce 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 tak hypotenzivní účinek nitrátů (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 přípravek Tadalafil Zentiva 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 přípravkem Tadalafil Zentiva, se sexuální aktivitou nebo s kombinací těchto či dalších faktorů.

U pacientů užívajících alfa1 blokátory může současné podání tadalafilu vést u některých pacientů k symptomatické hypotenzii (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 výskytu 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 přípravek Tadalafil Zentiva 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.

#### Jaterní poruchy

O bezpečnosti jednorázového použití tadalafilu u pacientů s těžkou nedostatečností funkce jater (třída C Child-Pughovy klasifikace) jsou dostupné pouze omezené klinické údaje. V případě předepsání přípravku Tadalafil Zentiva musí lékař individuálně a důsledně zvážit poměr prospěchu a rizika.

#### Priapismus a anatomické deformity penisu

Pacienti s erekcí přetrvávající déle než 4 hodiny mají být poučeni, aby neodkladně vyhledali lékařskou pomoc. Není-li léčba priapismu zahájena včas, může nastat poškození tkáně penisu a trvalá ztráta potence.

Přípravek Tadalafil Zentiva 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 inhibitory CYP3A4

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

#### Přípravek Tadalafil Zentiva 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 přípravek Tadalafil Zentiva v těchto kombinacích neužívali.

#### Laktóza

Přípravek Tadalafil Zentiva obsahuje laktózu. 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 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 2× 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, jiné inhibitory proteázy jako saquinavir 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 (viz bod 4.4). Následkem toho může dojít ke zvýšení výskytu nežádoucích účinků popsanych v odstavci 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 léky

### *Nitráty*

Tadalafil (5, 10 a 20 mg) vykázal v klinických studiích schopnost posilovat hypotenzivní účinek nitrátů. Použití přípravku Tadalafil Zentiva 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 přípravku tadalafil (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 přípravku tadalafil 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 se zdálo, že změny krevního tlaku při ambulantních kontrolách jsou 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, by 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 podávání 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 hlášeny žádné nové nežádoucí účinky. Vzhledem k tomu, že ale nebyla provedena formální studie lékových interakcí hodnotící účinky tadalafilu a inhibitorů alfa5-reduktázy, je nicméně zapotřebí zvýšené opatrnosti při podávání tadalafilu společně s inhibitory alfa5-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 0,08 %) 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 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**

Přípravek Tadalafil Zentiva 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 přípravku Tadalafil Zentiva 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. Přípravek Tadalafil Zentiva 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 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

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.

#### Tabulkové shrnutí 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 ( $< 1/10\ 000$ ) a frekvence není známa (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	Závrať	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>				
		Tinnitus	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		



Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
<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 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>	

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

(2) Nežádoucí účinky hlášené v rámci sledování přípravku po jeho uvedení na trh 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 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: <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 podpurná 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). Zatímco při sexuální stimulaci dochází k lokálnímu uvolnění oxidu dusnatého (NO), inhibice PDE5 tadalafilem 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.

#### 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 000násobnou účinnost na PDE5 než na PDE7 až PDE10.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Ve třech klinických studiích na 1 054 pacientech v domácím prostředí bylo hodnoceno časové rozmezí, ve kterém je tadalafil účinný. Tadalafil ve srovnání s placebem vykazoval statisticky významné zlepšení schopnosti erekce a úspěšného pohlavního styku až do 36 hodin po užití přípravku, stejně jako i schopnosti dosažení a udržení dostatečné erekce již 16 minut po podání.

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 6měsíční) a 20 mg (jedna 6měsíční a jedna 9měsíční) 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.

Tadalafil v dávkách od 2 do 100 mg byl podáván v 16 klinických studiích celkem 3 250 pacientům zahrnující nemocné s poruchami erekce různého stupně (lehké, středně těžké, těžké), různé etiologie, v různé věkové kategorii (od 21 do 86 let) a různých etnických skupin. Většina pacientů uváděla nejméně 1 rok trvající poruchy erekce. 81 % pacientů zahrnutých do primárních studií účinnosti u obecné populace uvedlo, že tadalafil zlepšil jejich erekci oproti 35 % pacientů na placebo. Rovněž pacienti trpící poruchami erekce všech stupňů závažnosti uváděli zlepšení erekce při užívání tadalafilu (86 % s lehkou, 83 % se středně těžkou a 72 % pacientů s těžkou poruchou oproti 45 %, 42 % a 19 % na placebo). V primárních studiích účinnosti bylo u pacientů léčených tadalafillem úspěšných 75 % všech pokusů o pohlavní styk oproti 32 % na placebo.

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 nebo 20 mg (flexibilní dávka, podle potřeby) ve srovnání se 17 % u pacientů užívajících placebo.

#### 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 tadalafillem 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 randomizováni k užívání tadalafilu 0,3 mg/kg, tadalafilu 0,6 mg/kg nebo placebo denně. Tadalafil neprokázal účinnost na zpomalení poklesu chůze měřeného 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 tadalafillem 0,3 mg/kg ( $p = 0,307$ ) a -59,1 m ve skupině s tadalafillem 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 tadalafillem u všech podskupin pediatrické populace ve schválené indikaci léčby erektilní dysfunkce (informace o použití u pediatrické populace 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. 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 metylcatecholglukuronid. 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 5 dnů při podávání jedné dávky denně.

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

### Zvláštní populace

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

#### *Porucha funkce ledvin*

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

### *Porucha funkce jater*

Hodnota expozice tadalafilu (AUC) při podání dávky 10 mg u pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughova klasifikace-třída A a B) je srovnatelná s hodnotami u zdravých jedinců. O bezpečnosti tadalafilu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C klasifikace Child-Pugh) jsou k dispozici pouze omezené klinické údaje. Pokud je tadalafil předepsán, musí lékař individuálně a důsledně zvážit poměr prospěchu a rizika. Údaje o podávání tadalafilu v dávkách vyšších než 10 mg pacientům s poruchou funkce jater nejsou k dispozici.

### *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 podání, 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 prenatalních postnatalních vývojových studiích u potkanů nevyvolávala dávka 30 mg/kg/den žádný významný účinek. U březích samic potkana byla AUC pro vypočtenou volnou látku v této dávce 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 kanálek, která u některých psů vedla ke snížení spermatogeneze. Viz také bod 5.1.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

monohydrát laktózy  
předbobtnalý škrob  
koloidní bezvodý oxid křemičitý  
sodná sůl kroskarmelózy  
natrium-lauryl-sulfát  
magnesium-stearát

#### Potahová vrstva

hypromelóza (E464)  
monohydrát laktózy  
oxid titaničitý (E171)  
triacetin  
mastek (E553b)  
žlutý oxid železitý (E172)  
červený 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 uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Tablety jsou baleny v PVC/PCTFE/Al blistrech.

2, 4, 8, 12 a 24 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

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

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

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

83/011/23-C

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

Datum první registrace: 21. 12. 2023

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

26. 4. 2024