

1. NÁZOV LIEKU

CIALIS® 5 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 5 mg tadalafilu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá obalená tableta obsahuje 121 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Bledožlté tablety, mandľového tvaru a na jednej strane označené „C 5“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba erektilnej dysfunkcie u dospelých mužov.

Na dosiahnutie účinku tadalafilu, pri liečbe erektilnej dysfunkcie, je potrebná sexuálna stimulácia.

Liečba znakov a príznakov benígnej hyperplázie prostaty u dospelých mužov.

CIALIS nie je indikovaný na použitie u žien.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Erektilná dysfunkcia u dospelých mužov

Vo všeobecnosti, odporúčaná dávka CIALISU je 10 mg podaná pred očakávanou pohlavnou aktivitou bez ohľadu na príjem potravy.

U pacientov, u ktorých tadalafil v dávke 10 mg nevedie k očakávanému účinku, sa môže použiť dávka 20 mg. Liek sa môže užiť aspoň 30 minút pred pohlavnou aktivitou.

Maximálne dávkovanie je jedenkrát denne.

Tadalafil 10 a 20 mg je určený na užívanie pred očakávanou sexuálnou aktivitou a neodporúča sa na trvalé každodenné užívanie.

U pacientov, u ktorých sa predpokladá časté užívanie CIALISU (t.j. aspoň dvakrát týždenne) možno bude vhodné zvážiť dávkovanie s najnižšou dávkou CIALISU jedenkrát denne, na základe rozhodnutia pacienta a zváženia lekára.

U týchto pacientov sa odporúča dávka 5 mg jedenkrát denne v približne rovnakom čase. Dávku je možné znížiť na 2,5 mg jedenkrát denne podľa znášanlivosti pacienta.

Vhodnosť kontinuálneho používania jedenkrát denne sa má pravidelne prehodnocovať.

Benígna hyperplázia prostaty u dospelých mužov

Odporúčaná dávka je 5 mg, ktorá sa má užívať denne v približne rovnakom čase s jedlom alebo bez jedla. Pre dospelých mužov liečených na obidve ochorenia – benígnu hyperpláziu prostaty aj erektilnú dysfunkciu je odporúčaná dávka takisto 5 mg a má sa užívať denne v približne rovnakom čase. Pacienti, ktorí nie sú schopní tolerovať tadalafil 5 mg na liečbu benígnej hyperplázie prostaty majú zvážiť alternatívnu liečbu, nakoľko účinnosť 2,5 mg tadalafilu pri liečbe benígnej hyperplázie prostaty nebola preukázaná.

Osobitné skupiny pacientov

Starší muži

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Muži s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s ľahkou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky. Pre pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek je maximálna doporučená dávka 10 mg pri vyžiadanej liečbe.

Dávkovanie tadalafilu 2,5 mg alebo 5 mg jedenkrát denne či už na liečbu erektilnej dysfunkcie alebo benígnej hyperplázie prostaty sa neodporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.4 a 5.2).

Muži s poruchou funkcie pečene

Pri liečbe erektilnej dysfunkcie užívajúc CIALIS na vyžiadanie je odporúčaná dávka CIALISU 10 mg podaná pred očakávanou pohlavnou aktivitou bez ohľadu na príjem potravy. O bezpečnosti použitia CIALISU u pacientov so závažnou poruchou pečene (trieda C Childovej-Pughovej klasifikácie) sú dostupné iba obmedzené klinické údaje; v prípade predpisania CIALISU, musí predpisujúci lekár individuálne a dôsledne zvážiť pomer prospechu a rizika. O podávaní vyšších dávok tadalafilu ako 10 mg pacientom s poruchou funkcie pečene nie sú dostupné žiadne údaje.

Dávkovanie CIALISU jedenkrát denne či už na liečbu erektilnej dysfunkcie alebo benígnej hyperplázie prostaty sa nehodnotilo u pacientov s poruchou funkcie pečene, preto v prípade predpisania lieku, musí lekár individuálne a dôsledne zvážiť pomer prospechu a rizika (pozri časti 4.4 a 5.2).

Muži s diabetom

U mužov s diabetom nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Pediatrická populácia

Použitie CIALISU sa netýka detí ani dospievajúcich v indikácii liečby erektilnej dysfunkcie.

Spôsob podávania

CIALIS je dostupný vo forme 2,5 mg, 5 mg, 10 mg a 20 mg filmom obalených tabliet na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

V klinických štúdiách sa zistilo, že tadalafil zosilňuje hypotenzívne účinky nitrátov. To pravdepodobne vyplýva z kombinovaných účinkov nitrátov a tadalafilu na metabolickú dráhu oxid dusnatý/cGMP. Z toho dôvodu je kontraindikované podávanie CIALISU pacientom užívajúcim organické nitráty v akejkoľvek forme (pozri časť 4.5).

CIALIS sa nesmie používať u mužov so srdcovým ochorením, pre ktorých sa sexuálna aktivita neodporúča. Potenciálne kardiálne riziko sexuálnej aktivity pacientov s kardiovaskulárnym ochorením zváži ošetrojúci lekár.

Nasledujúce skupiny pacientov s kardiovaskulárnym ochorením neboli zahrnuté v klinických štúdiách, a preto je u nich použitie tadalafilu kontraindikované:

- pacienti s infarktom myokardu počas posledných 90 dní,
- pacienti s nestabilnou angínou pectoris alebo angínou pectoris, ktorá sa prejavuje počas pohlavného styku,
- pacienti so zlyhaním srdca NYHA 2 alebo väčším počas posledných 6 mesiacov,
- pacienti s neliečenými arytmiami, hypotenziou (< 90/50 mm Hg), alebo neliečenou hypertenziou,
- pacienti s mozgovou príhodou počas posledných 6 mesiacov.

CIALIS je kontraindikovaný u pacientov, ktorí majú stratu videnia v jednom oku v dôsledku neareritickej prednej ischemickej neuropatie zrkového nervu (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy, NAION) bez ohľadu na to, či táto príhoda súvisela alebo nesúvisela s predchádzajúcou expozíciou inhibítora PDE5 (pozri časť 4.4).

Súbežné podanie PDE5 inhibítorov, vrátane tadalafilu, so stimulátormi guanylátcyklázy, akým je napr. riociguát, je kontraindikované, pretože môže viesť k symptomatickej hypotenzii (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pred liečbou CIALISOM

Pri diagnostike erektilnej dysfunkcie alebo benígnej hyperplázie prostaty je potrebné pred zvážením farmakologickej liečby zohľadniť anamnézu a výsledky lekárskej prehliadky a určiť potenciálne skryté príčiny.

Pred začatím akejkoľvek liečby erektilnej dysfunkcie lekár má zvážiť kardiovaskulárny stav pacienta, pretože v súvislosti so sexuálnou aktivitou existuje určitý stupeň kardiálneho rizika. Tadalafil má vazodilatačné vlastnosti, ktoré spôsobujú mierne a prechodné zníženie krvného tlaku (pozri časť 5.1), a ako taký potencuje hypotenzívny účinok nitrátov (pozri časť 4.3).

Skôr ako začnete liečbu benígnej hyperplázie prostaty tadalafilom, pacient má byť vyšetrený, aby sa vylúčila prítomnosť karcinómu prostaty a má sa dôkladne posúdiť jeho kardiovaskulárny stav (pozri časť 4.3)

V rámci vyšetrenia erektilnej dysfunkcie je potrebné diagnostikovať jej možné príčiny, pričom príslušná liečba sa stanoví až po dostatočnom lekárskom vyšetrení. Nie je známe, či je CIALIS účinný u pacientov, ktorí sa podrobili operačnému zákroku v panvovej oblasti, alebo radikálnej prostatektómii.

Kardiovaskulárne udalosti

V postmarketingovom sledovaní a/alebo v klinických štúdiách boli hlásené závažné kardiovaskulárne udalosti, vrátane infarktu myokardu, náhlej smrti, nestabilnej angíny pectoris, ventrikulárnej arytmie, mozgovej príhody, tranzitórnych ischemických atakov, bolesti na hrudníku, palpitácií a tachykardií. Väčšina pacientov, u ktorých boli tieto udalosti hlásené, vykazovali už predtým prítomnosť kardiovaskulárnych rizikových faktorov. Nedá sa však definitívne určiť, či boli hlásené udalosti v priamej súvislosti s týmito rizikovými faktormi, s CIALISOM, so sexuálnou aktivitou alebo s kombináciou týchto či ďalších faktorov.

U pacientov užívajúcich súčasne antihypertenzívne lieky môže tadalafil vyvolať zníženie krvného tlaku. Na začiatku liečby tadalafilom jedenkrát denne je potrebné klinické zváženie prípadnej úpravy dávky antihypertenzívnej terapie.

U pacientov užívajúcich alfa₁ blokátory môže súčasné podanie CIALISU viesť u niektorých pacientov k symptomatickej hypotenzii (pozri časť 4.5). Kombinácia tadalafilu s doxazosínom sa neodporúča.

Zrak

V súvislosti s užitím CIALISU a iných inhibítorov PDE5 boli hlásené poruchy zraku, vrátane centrálnej seróznej chorioretinopatie (Central Serous Chorioretinopathy, CSCR) a prípady NAION. Väčšina prípadov CSCR ustúpila spontánne po vysadení tadalafilu. Pokiaľ ide o NAION, analýzy sledovaných údajov naznačujú zvýšené riziko akútneho NAION u mužov s erektilnou dysfunkciou v dôsledku vystavenia sa tadalafilu alebo iným PDE5 inhibítorom. Keďže sa to môže týkať všetkých pacientov vystavených tadalafilu, pacient má byť poučený, aby v prípade náhle poruchy videnia, zhoršenia zrakovej ostrosti a/alebo skresleného videnia, prestal užívať CIALIS a ihneď sa poradil s lekárom (pozri časť 4.3).

Zhoršenie alebo náhla strata sluchu

Po užití tadalafilu boli hlásené prípady náhle straty sluchu. Hoci v niektorých prípadoch boli prítomné aj iné rizikové faktory (akými sú vek, diabetes, hypertenzia a anamnéza straty sluchu), v prípade náhleho zhoršenia alebo straty sluchu majú byť pacienti poučení, aby prestali užívať tadalafil a vyhľadali okamžitú zdravotnú starostlivosť.

Poruchy funkcie obličiek a pečene

Z dôvodu zvýšenej expozície tadalafilu (AUC), obmedzenej klinickej skúsenosti a nedostatočnej schopnosti ovplyvňovať klírens dialýzou, dávkovanie CIALISU jedenkrát denne sa neodporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek.

O bezpečnosti použitia CIALISU jedenkrát denne u pacientov so závažnou hepatálnou insuficienciou (trieda C Childovej-Pughovej klasifikácie) sú dostupné iba obmedzené klinické údaje. Dávkovanie jedenkrát denne či už pri liečbe erektilnej dysfunkcie alebo benígnej hyperplázie prostaty sa nehodnotilo u pacientov s hepatálnou insuficienciou. V prípade predpisania CIALISU, musí lekár individuálne a dôsledne zvážiť pomer prospechu a rizika.

Priapizmus a anatomická deformácia penisu

Pacientov, u ktorých trvá erekcia 4 hodiny a viac, je potrebné poučiť o nutnosti okamžitého vyhľadania lekára. Ak nedôjde k okamžitej liečbe priapizmu, môže dôjsť k poškodeniu tkaniva penisu a k trvalej strate potencie.

CIALIS je potrebné užívať s opatrnosťou u pacientov s anatomickými deformáciami penisu (ako je angulácia, fibróza kavernóznych telies alebo Peyronieho choroba) alebo u pacientov trpiacich ochoreniami, ktoré môžu predisponovať ku vzniku priapizmu (ako je kosáčiková anémia, mnohopočetný myelóm alebo leukémia).

Použitie s inhibítormi CYP3A4

Opatrnosť je potrebná pri predpisovaní CIALISU pacientom užívajúcim silné inhibítory CYP3A4 (ritonavir, sakvinavir, ketokonazol, itrakonazol a erytromycín), keďže bola v kombinácii s týmito liekmi pozorovaná zvýšená systémová expozícia tadalafilu (AUC) (pozri časť 4.5).

CIALIS a iné lieky na liečbu erektilnej dysfunkcie

Bezpečnosť a účinnosť kombinovanej liečby CIALISOM a inými PDE5 inhibítormi alebo inými liekmi na liečbu erektilnej dysfunkcie nebola preskúmaná. Poučte pacientov, aby neužívali CIALIS v takýchto kombináciách.

Laktóza

CIALIS obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavou dedičnou intoleranciou galaktózy, úplným deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nemajú užívať tento liek

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, čo je v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Ako je popísané nižšie, interakčné štúdie boli vykonané s dávkami 10 mg a/alebo 20 mg tadalafilu. Na základe tých interakčných štúdií, kde bola použitá iba dávka 10 mg, sa nedajú úplne vylúčiť klinicky relevantné interakcie pri vyššom dávkovaní.

Vplyv iných liečiv na tadalafil

Inhibítory cytochrómu P450

Tadalafil sa metabolizuje hlavne prostredníctvom CYP3A4. Selektívny inhibítor CYP3A4 ketokonazol (200 mg denne) zvýšil expozíciu (AUC) tadalafilu (10 mg) 2-násobne a C_{max} o 15% v porovnaní s hodnotami AUC a C_{max} pre samotný tadalafil. Ketokonazol (400 mg denne) zvýšil expozíciu (AUC) tadalafilu (20 mg) 4-násobne a C_{max} o 22%. Inhibítor proteázy ritonavir (200 mg 2-krát denne), ktorý je inhibítorom CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6, zvýšil expozíciu (AUC) tadalafilu (20 mg) 2-násobne bez zmeny C_{max} . Hoci špecifické interakcie neboli skúmané, ostatné inhibítory proteázy, ako sakvinavir, a iné inhibítory CYP3A4, ako erytromycín, klaritromycín, itrakonazol a grapefruitová šťava sa spolu s tadalafilom majú používať opatrne, pretože je možné predpokladať, že by mohli zvyšovať plazmatické koncentrácie tadalafilu (pozri časť 4.4). Následkom toho sa môže zvýšiť výskyt nežiaducich reakcií popísaných v časti 4.8.

Transportné proteíny

Úloha transportných proteínov (napr. p-glykoproteínu) pri distribúcii tadalafilu nie je známa. Aj tak však existuje potenciál liekových interakcií sprostredkovaných inhibíciou transportných proteínov.

Induktory cytochrómu P450

Rifampicín, ktorý je induktorom CYP3A4, znížil hodnotu AUC tadalafilu o 88% v porovnaní s hodnotami AUC po podaní samotného tadalafilu (10 mg). Predpokladá sa, že táto znížená expozícia zníži účinok tadalafilu, rozsah zníženia účinku nie je známy. Iné induktory CYP3A4, ako sú fenobarbital, fenytoín a karbamazepín môžu taktiež znížiť plazmatické koncentrácie tadalafilu.

Vplyv tadalafilu na iné lieky

Nitráty

V klinických štúdiách sa zistilo, že tadalafil (5, 10 a 20 mg) zosilňuje hypotenzívne účinky nitrátov. Z toho dôvodu je kontraindikované podávanie CIALISU pacientom, ktorí užívajú organický nitrát v akejkoľvek forme (pozri časť 4.3). Podľa výsledkov klinickej štúdie, v ktorej 150 jednotlivcov užívalo po dobu 7 dní v rôznych časoch dennú dávku 20 mg tadalafilu a 0,4 mg sublingválneho nitroglycerínu bolo zistené, že interakcia pretrvávala po dobu dlhšiu ako 24 hodín, ale nebola už zaznamenaná po uplynutí 48 hodín od poslednej dávky tadalafilu. U pacienta užívajúceho akúkoľvek dávku CIALISU (2,5 mg-20 mg), kde sa v život ohrozujúcej situácii javí podanie nitrátov z medicínskeho hľadiska nevyhnutné, by malo pred podaním nitrátov uplynúť od užitia poslednej dávky CIALISU aspoň 48 hodín. Za týchto okolností je možné nitráty aplikovať, avšak iba pod priamym lekárskej dohľadom a za náležitého monitorovania hemodynamických funkcií.

Antihypertenzíva (vrátane blokátorov kalciového kanála)

Súčasné podanie doxazosínu (4 a 8 mg denne) a tadalafilu (5 mg denná dávka a 20 mg ako jednorazová dávka) signifikantne zvyšuje hypotenzívny účinok tohto alfa-blokátora.

Tento účinok trvá aspoň dvanásť hodín a môže byť symptomatický vrátane synkopy. Preto sa táto kombinácia neodporúča (pozri časť 4.4).

V interakčných štúdiách vykonaných s limitovaným počtom zdravých dobrovoľníkov neboli tieto účinky hlásené pri alfuzosíne alebo tamsulozíne. Avšak pozornosť treba venovať pri používaní tadalafilu

u pacientov liečených alfa-blokátormi a najmä u starších osôb. Liečbu treba začať s minimálnou dávkou a postupne upraviť.

V klinicko-farmakologických štúdiách sa skúmala schopnosť tadalafilu zosilniť hypotenzívne účinky antihypertenzívnych liekov. Skúmal sa pritom vplyv na hlavné skupiny antihypertenzívnych liekov, vrátane blokátorov kalciového kanála (amlodipín), inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín (enalapril), beta-blokátorov (metoprolol), tiazidových diuretik (bendrofluazid) a blokátorov receptorov angiotenzínu II (rozličné typy a dávky, podávané samostatne alebo v kombinácii s tiazidmi, blokátormi kalciového kanála, beta-blokátormi a/alebo alfa-blokátormi). Tadalafil (v dávke 10 mg, okrem štúdií s blokátormi receptorov angiotenzínu II a amlodipínom, v ktorých sa použila dávka 20 mg) nemal klinicky významné interakcie so žiadnym liekom z týchto skupín. V inej klinicko-farmakologickej štúdií bol skúmaný tadalafil (20 mg) v kombinácii s až 4 triedami antihypertenzív. U jednotlivcov užívajúcich početné antihypertenzíva boli zmeny krvného tlaku pri ambulantných kontrolách vo vzťahu k stupňu kompenzácie hypertenzie. Účastníci štúdie, ktorých hypertenzia bola dobre kontrolovaná terapiou, vykazovali iba minimálny pokles krvného tlaku, podobný zníženiu pozorovanému u zdravých osôb. U jednotlivcov v štúdií, ktorých krvný tlak nebol kompenzovaný, bolo pozorované väčšie zníženie krvného tlaku, ktoré však u väčšiny jednotlivcov nebolo spojené s príznakmi hypotenzie. U pacientov, ktorí súbežne používajú antihypertenzívne lieky, môže tadalafil v dávke 20 mg spôsobiť zníženie krvného tlaku, ktoré je (s výnimkou alfa-blokátorov, pozri vyššie) všeobecne mierne a nie je pravdepodobné, že bude klinicky významné. Pri analýze údajov získaných v klinických štúdiách III. fázy sa taktiež nezistili žiadne rozdiely nežiaducich účinkov medzi pacientmi užívajúcimi tadalafil v kombinácii s antihypertenzívnymi liekmi alebo bez nich. Pacienti, ktorí užívajú antihypertenzívne lieky, by však mali byť primerane upozornení na možné zníženie krvného tlaku.

Riociguát

Predklinické štúdie ukázali aditívny systémový účinok znižujúci krvný tlak, keď sa inhibítory PDE5 podávali súčasne s riociguátom. Klinické štúdie preukázali, že riociguát zosilňuje hypotenzívne účinky inhibítorov PDE5. V skúšanej populácii nebol nájdený žiadny dôkaz o priaznivom klinickom účinku spomínanej kombinácie. Súčasné užívanie riociguátu s PDE5 inhibítormi, vrátane tadalafilu, je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Inhibítory 5-alfa reduktázy

V klinickom skúšaní, kde sa porovnával účinok tadalafilu 5 mg v súbežnom podávaní s finasteridom 5 mg oproti placebo podávanému spolu s finasteridom 5 mg na zlepšení príznakov BPH sa nevyskytli žiadne nové nežiaduce reakcie. Avšak nebola vykonaná oficiálna porovnávací štúdia hodnotiaca vplyv interakcií porovnávajúcí vplyv tadalafilu a inhibítorov 5-alfa reduktázy (5-ARI), a preto je potrebné podávať tadalafil súbežne s 5-ARI so zvýšenou opatrnosťou.

Substráty pre CYP1A2 (napr. teofylín)

Pri podaní tadalafilu v dávke 10 mg spolu s teofylínom (neselektívny inhibítor fosfodiesterázy) sa v klinicko-farmakologickej štúdií nezistila žiadna farmakokinetická interakcia. Jediným farmakodynamickým účinkom bolo malé (3,5 úderov/min) zrýchlenie tepu. Hoci bol tento účinok malý, a v štúdií nevykazoval klinickú významnosť, pri spoločnom podaní týchto liekov by sa mal vziať do úvahy.

Etinylestradiol a terbutalín

Zistilo sa, že tadalafil spôsobuje zvýšenie biologickej dostupnosti etinylestradiolu po perorálnom podaní, a pri perorálnom podaní terbutalínu sa dá očakávať podobné zvýšenie, hoci jeho klinický dôsledok je neistý.

Alkohol

Koncentrácia alkoholu (priemerná maximálna koncentrácia alkoholu v krvi 0,08%) nebola ovplyvnená súčasným podaním tadalafilu (10 mg alebo 20 mg). Okrem toho neboli pozorované žiadne zmeny v koncentrácii tadalafilu po 3 hodinách po súbežnom užití s alkoholom. Alkohol bol podávaný za podmienok maximalizujúcich rýchlosť jeho vstrebávania (ráno nalačno a bez jedla ešte 2 hodiny po požití alkoholu). Tadalafil (20 mg) nezosilňoval priemerné zníženie krvného tlaku spôsobené alkoholom (0,7 g/kg, t.j. približne 180 ml 40% alkoholu [vodky] u 80-kg muža), u niektorých osôb však boli pozorované posturálne závraty a ortostatická hypotenzia. Pokiaľ bol tadalafil podaný s nižšou dávkou alkoholu (0,6 g/kg),

hypotenzia nebola pozorovaná a výskyt závratov mal podobnú frekvenciu ako po alkohole samotnom. Tadalafil (10 mg) nezosilňoval vplyv alkoholu na kognitívne funkcie.

Lieky metabolizované cytochrómom P450

Nepredpokladá sa, že by tadalafil spôsoboval klinicky významnú inhibíciu alebo indukciu klírensu liekov, ktoré sú metabolizované izoformami CYP450. Štúdie potvrdili, že tadalafil neinhibuje ani neindukuje izoformy CYP450, vrátane CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 a CYP2C19.

Substráty pre CYP2C9 (napr. R-warfarín)

Tadalafil (10 mg a 20 mg) nemá žiadny klinicky významný účinok na expozíciu (AUC) S-warfarínu alebo R-warfarínu (substrát pre CYP2C9), ani nespôsobil zmeny protrombínového času navodené warfarínom.

Aspirín

Tadalafil (10 mg a 20 mg) nepotenciuje predĺženie času krvácania spôsobeného kyselinou acetylsalicylovou.

Antidiabetické lieky

Neuskutočnili sa žiadne špecifické interakčné štúdie s antidiabetikami.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

CIALIS nie je indikovaný na použitie u žien.

Gravidita

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití tadalafilu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky na priebeh tehotenstva, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Užívanie CIALISU v tehotenstve sa z preventívnych dôvodov neodporúča.

Dojčenie

Dostupné farmakodynamické/toxikologické dáta u zvierat preukázali exkréciu tadalafilu do materinského mlieka. Nemôže byť vylúčené riziko pre dojčené dieťa. CIALIS sa nemá užívať v priebehu dojčenia

Fertilita

U psov sa objavili účinky, ktoré môžu indikovať poruchu fertility. Dve po sebe nasledujúce klinické skúšania naznačujú, že nie je pravdepodobné, aby sa tento účinok objavil u ľudí, ale u niektorých mužov bola zaznamenaná znížená koncentrácia spermií (pozri časti 5.1 a 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky u pacientov užívajúcich CIALIS na liečbu erektilnej dysfunkcie alebo benígnej hyperplázie prostaty boli bolesť hlavy, dyspepsia, bolesť chrbta a myalgia, u ktorých incidencia narastala so zvyšujúcou sa dávkou CIALISU. Hlásené nežiaduce účinky boli prechodné a zvyčajne mierne alebo stredne závažné. Najčastejšie bola bolesť hlavy hlásená pri užívaní CIALISU jedenkrát denne medzi 10-tym a 30-tym dňom od začiatku liečby.

Tabuľkové zhrnutie nežiaducich účinkov

V nižšie uvedenej tabuľke sú vymenované nežiaduce účinky zo spontánných hlásení v placebom kontrolovaných klinických štúdiách (zahŕňajúcich celkovo 8022 pacientov liečených CIALISOM a 4422 pacientov na placebe) v liečbe erektilnej dysfunkcie na vyžiadanie alebo jedenkrát denne alebo v liečbe benígnej hyperplázie prostaty jedenkrát denne .

Frekvencia výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
<i>Poruchy imunitného systému</i>				
		Hypersenzitívne reakcie	Angioedém ²	
<i>Poruchy nervového systému</i>				
	Bolesť hlavy	Závrat	Mozgová príhoda ¹ (vrátane krvácajúcich príhod), synkopa, tranzitórne ischemické ataky ¹ , migréna ² , záchvaty ² , prechodná amnézia	
<i>Poruchy oka</i>				
		Rozmazané videnie, pocity opisované ako bolesť oka,	Defekt zorného poľa, opuch očných viečok, konjunktiválna hyperémia nearteritická predná ischemická neuropatia zrakového nervu (NAION) ² , sietnicová cievna oklúzia ²	Centrálna serózna chorioretinopatia
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>				
		Tinitus	Náhla hluchota	
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti¹</i>				
		Tachykardia, palpitácie	Infarkt myokardu, nestabilná angína pectoris ² , ventrikulárna arytmia ²	
<i>Poruchy ciev</i>				
	Návaly tepla	Hypotenzia ³ , hypertenzia		
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>				
	Kongescia nosovej sliznice	Dyspnoe, Krvácanie z nosa		

Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>				
	Dyspepsia	Bolesť brucha, vracanie, nauzea, gastroezofágový reflux		
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>				
		Vyrážka	Žihľavka, Stevensov- Johnsonov syndróm ² , exfoliatívna dermatitída ² , hyperhidróza (potenie)	
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>				
	Bolesť chrbta, Myalgia, bolesť končatín			
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>				
		Hematúria		
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>				
		Predĺžené erekcie	Priapizmus, krvácanie z penisu, hematospermia	
<i>Trieda orgánového systému: Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>				
		Bolesť na hrudníku ¹ , periférny edém, únava	Tvárový edém ² , náhla srdcová smrť ^{1,2}	

(1) Väčšina pacientov vykazovala už predtým prítomnosť kardiovaskulárnych rizikových faktorov (pozri časť 4.4).

(2) Nežiaduce účinky hlásené v rámci postmarketingového sledovania nepozorované v placebom kontrolovaných klinických štúdiách.

(3) Častejšie nahlásené, keď sa tadalafil podáva pacientom, ktorí už užívajú antihypertenzívne lieky.

Popis vybraných nežiaducich účinkov

U pacientov liečených tadalafilom jedenkrát denne bol hlásený mierne zvýšený výskyt abnormalít EKG, najmä sínusovej bradykardie v porovnaní s placebom. Väčšina týchto abnormalít EKG nesúvisela s nežiaducimi účinkami.

Ostatné osobitné skupiny

Údaje o pacientoch starších ako 65 rokov veku, ktorí užívali tadalafil počas klinického skúšania, či už na liečbu erektilnej dysfunkcie alebo na liečbu benígnej hyperplázie prostaty sú obmedzené. V klinických skúšaníach s tadalafilom na vyžiadanie na liečbu erektilnej dysfunkcie bola u pacientov starších ako 65 rokov častejšie hlásená hnačka. V klinických skúšaníach s 5 mg tadalafilu užívanými jedenkrát denne na liečbu benígnej hyperplázie prostaty boli hlásené závraty a hnačka častejšie u pacientov starších ako 75 rokov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: +421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke

www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

4.9 Predávkovanie

Zdravým osobám boli podané jednorazové dávky do 500 mg a pacientom sa podali opakované denné dávky do 100 mg. Nežiaduce účinky boli podobné ako pri nižších dávkach. V prípade predávkovania je potrebné začať štandardnú podpornú liečbu. Hemodialýza prispieva k eliminácii tadalafilu iba nepatrne.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: urologiká, liečivá pri poruchách erekcie, ATC kód: G04BE08.

Mechanizmus účinku

Tadalafil je selektívny, reverzibilný inhibítor fosfodiesterázy typu 5 (PDE5) špecifickej pre cyklický guanozín-monofosfát (cGMP). Keď pohlavná stimulácia spôsobuje lokálne uvoľnenie oxidu dusnatého, inhibícia PDE5 tadalafilom zvyšuje hladiny cGMP v corpus cavernosum. To vedie k relaxácii hladkej svaloviny a umožneniu vtoku krvi do tkanív penisu s následnou erekciou. Pri liečbe erektilnej dysfunkcie nemá tadalafil žiadny účinok bez pohlavnej stimulácie.

Účinok inhibície PDE5 na cGMP koncentráciu v dutinkových telesách sa taktiež pozoroval v hladkej svalovine prostaty, mechúra a ich cievnom zásobovaní. Výsledná vaskulárna relaxácia zvyšuje prekrvenie, ktoré by mohlo byť mechanizmom, ktorý redukuje symptómy benígnej hyperplázie prostaty. Tieto vaskulárne účinky môžu byť doplnené inhibíciou aktivity aferentného nervu mechúra a relaxáciou hladkej svaloviny prostaty a mechúra.

Farmakodynamické účinky

V *in vitro* štúdiách sa ukázalo, že tadalafil je selektívnym inhibítorom PDE5. PDE5 je enzým nachádzajúci sa v hladkej svalovine corpus cavernosum, ciev a vnútorných orgánov, ďalej v kostrovom svalstve, krvných doštičkách, obličkách, pľúcach a mozočku. Účinok tadalafilu na PDE5 je silnejší ako na iné fosfodiesterázy. Tadalafil má viac ako 10 000-krát silnejší účinok na PDE5 ako na PDE1, PDE2 a PDE4, ktoré sa nachádzajú v srdci, mozgu, cievach, pečeni a iných orgánoch. Tadalafil má viac ako 10 000-krát silnejší účinok na PDE5 ako na PDE3, ktorý sa nachádza v srdci a cievach. Táto selektivita k PDE5 oproti PDE3 je dôležitá, pretože PDE3 má význam pri kontrakcii myokardu. Okrem toho, tadalafil má približne 700-krát silnejší účinok na PDE5 ako na PDE6, enzým nachádzajúci sa v sietnici a ktorý je zodpovedný za fototransdukciu. Tadalafil má taktiež viac ako 10 000-krát silnejší účinok na PDE5 ako na PDE7 - PDE10.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V porovnaní s placebom, tadalafil podávaný zdravým osobám nevedol k žiadnym významným zmenám systolického a diastolického tlaku v ľahu (priemerné maximálne zníženie o 1,6/0,8 mm Hg), systolického a diastolického tlaku v stojí (priemerné maximálne zníženie o 0,2/4,6 mm Hg) a srdcovej frekvencie.

V štúdiu hodnotiacej vplyv tadalafilu na zrak sa pri Farnsworth-Munsellovom 100-odtieňovom teste nezistila žiadna porucha farebného rozlíšenia (modrá/zelená). Toto zistenie je v súlade s nízkou afinitou tadalafilu k PDE6 v porovnaní s PDE5. Vo všetkých klinických štúdiách sa pozoroval zriedkavý výskyt porúch farebného videnia (< 0,1%).

Boli vykonané tri štúdie u mužov zamerané na zhodnotenie potenciálneho účinku CIALISU 10 mg (jedna 6-mesačná štúdia) a 20 mg (jedna 6-mesačná a jedna 9-mesačná štúdia) podávaného denne na spermatogézu. V dvoch z týchto štúdií bol v súvislosti s liečbou tadalafilom pozorované poklesy v počte a koncentrácii

spermii pravdepodobne bez klinickej významnosti. Tieto účinky neboli spojené so zmenami v ďalších parametroch ako je motilita, morfológia a FSH.

Erektálna dysfunkcia

Pre CIALIS na vyžiadanie, boli vykonané tri klinické štúdie s 1 054 pacientmi v domácom prostredí a sledovalo sa obdobie reakcie pacienta na CIALIS podávaný podľa potreby. Tadalafil v porovnaní s placebom preukázal štatisticky významné zlepšenie erektilnej funkcie a schopnosti mať úspešný pohlavný styk v období až do 36 hodín po jeho užití, rovnako ako schopnosti dosiahnuť a udržať erekciu dostatočnú na úspešný pohlavný styk už 16 minút po jeho užití.

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

Na zhodnotenie tadalafilu jedenkrát denne podávaného v dávkach 2,5, 5 a 10 mg boli pôvodne vykonané 3 klinické štúdie zahŕňajúce 853 pacientov rôzneho veku (v rozmedzí 21-82 rokov) a etnickej príslušnosti s erektilnou dysfunkciou rôznej závažnosti (mierna, stredne ťažká, ťažká) a pôvodu. V dvoch štúdiách skúmajúcich primárnu účinnosť na vzorke celkovej populácie, bol priemerný podiel úspešnosti pohlavných stykov 57 a 67% pri CIALISE 5 mg, 50% pri CIALISE 2,5 mg v porovnaní s 31 a 37% pri placebe. V štúdií s pacientami so sekundárnou erektilnou dysfunkciou pri diabete bol priemerný podiel úspešnosti pohlavných stykov 41 a 46% pri CIALISE 5 mg, resp. pri CIALISE 2,5 mg v porovnaní s 28% pri placebe. Väčšina pacientov vo všetkých troch štúdiách reagovala na predchádzajúcu liečbu PDE5 inhibítormi užívanými podľa potreby. V následnej štúdií, bolo 217 pacientov, ktorí ešte neboli liečení PDE5 inhibítormi, randomizovaných na CIALIS 5 mg jedenkrát denne oproti placebo. Priemerný podiel úspešnosti pohlavných stykov bol 68 % v prospech CIALISU oproti 52 % pacientov užívajúcich placebo.

Benígna hyperplázia prostaty

CIALIS bol hodnotený v 4 klinických štúdiách, ktoré trvali 12 týždňov a bolo do nich zapísaných vyše 1500 pacientov so znakmi a príznakmi benígnej hyperplázie prostaty. Zlepšenie celkového medzinárodného skóre symptómov prostaty s CIALISOM 5 mg v týchto 4 štúdiách bolo -4,8; -5,6; -6,1 a -6,3 oproti -2,2; -3,6; -3,8 a -4,2 s placebom. Zlepšenie podľa medzinárodného skóre symptómov prostaty sa objavilo už po týždni liečby. V jednej zo štúdií, v ktorej sa používalo 0,4 mg tamsulosínu ako aktívny komparátor, bolo zlepšenie celkového medzinárodného skóre symptómov prostaty u CIALISU, tamsulosínu a placebo -6,3; -5,7 a -4,2 v danom poradí.

Jedna zo štúdií hodnotila zlepšenie erektilnej dysfunkcie a znakov a príznakov benígnej hyperplázie prostaty u pacientov s oboma ťažkosťami. Zlepšenie erektilnej funkcie podľa medzinárodného indexu erektilnej funkcie a zlepšenie celkového medzinárodného skóre symptómov prostaty dosiahli 6,5 a -6,1 s CIALISOM 5 mg oproti 1,8 a -3,8 s placebom. Priemer podielu pokusov o úspešný pohlavný styk na pacienta bol 71,9 % s CIALISOM 5 mg oproti 48,3 % s placebom.

Udržanie účinku bolo hodnotené v otvorenom predĺžení jednej zo štúdií, ktoré preukázalo zlepšenie celkového medzinárodného skóre symptómov prostaty pozorovaného pri 12 týždňovom klinickom skúšaní aj počas nasledujúceho roku liečby CIALISOM 5 mg.

Pediatrická populácia

Bola vykonaná jedna štúdia s pediatrickými pacientmi s Duchennovou svalovou distrofiou (DMD - Duchenne Muscular Dystrophy), v ktorej sa nezaznamenala žiadna účinnosť. Randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované, paralelné klinické skúšanie s 3 ramenami bolo vykonané s 331 chlapcami s DMD vo veku 7-14 rokov, ktorí užívali súčasne kortikosteroidovú liečbu. Klinické skúšanie zahŕňalo 48-týždňovú dvojito zaslepenú fázu, kde boli pacienti randomizovaní na 0,3 mg/kg tadalafilu, 0,6 mg/kg tadalafilu alebo placebo denne. Tadalafil nepreukázal spomalenie zníženia pohyblivosti stanoveného ako primárny koncový ukazovateľ počas 6-minútovej chôdzovej vzdialenosti (6MWD): najmenej štvorcov (LS) stredná zmena 6MWD počas 48 týždňov bola -51,0 metrov (m) v skupine s placebom v porovnaní s -64,7 m v skupine s 0,3 mg/kg tadalafilu ($p = 0,307$) a -59,1 m v skupine s 0,6 mg/kg tadalafilu ($p = 0,538$). Navyše

sa nepreukázala účinnosť žiadnej zo sekundárnych analýz vykonaných v tomto klinickom skúšaní. Celkové bezpečnostné výsledky z tohto skúšania boli vo všeobecnosti konzistentné so známym bezpečnostným profilom tadalafilu a nežiaducimi účinkami (AE) očakávanými v pediatrickej DMD populácii užívajúcej kortikosteroidy.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre CIALIS vo všetkých vekových podskupinách detí a dospievajúcich pre erektilnú dysfunkciu. Pre informácie o použití pre deti a dospievajúcich pozri časť 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Tadalafil sa rýchlo vstrebáva po perorálnom podaní, pričom priemerná maximálna plazmatická koncentrácia liečiva (C_{max}) sa dosahuje 2 hodiny (priemerný čas) po jeho užití. Absolútna biologická dostupnosť tadalafilu po perorálnom podaní nebola stanovená.

Príjem potravy neovplyvňuje rýchlosť a stupeň absorpcie tadalafilu, a preto sa CIALIS môže užívať bez ohľadu na príjem potravy. Čas podania (ráno alebo večer) nemá žiadny klinicky významný vplyv na rýchlosť a stupeň absorpcie tadalafilu.

Distribúcia

Priemerná hodnota distribučného objemu je približne 63 l, čo odráža prienik tadalafilu do tkanív. Pri terapeutických koncentráciách sa 94% tadalafilu viaže na plazmatické bielkoviny. Porucha renálnej funkcie nemá žiadny vplyv na väzbu látky na plazmatické bielkoviny.

V ejakuláte zdravých osôb bolo prítomné menej ako 0,0005% podanej dávky.

Biotransformácia

Tadalafil sa metabolizuje najmä prostredníctvom izoformy 3A4 cytochrómu P450 (CYP). Hlavným metabolitom cirkulujúcim v krvi je metylcatechol glukuronid. Tento metabolit má najmenej 13 000-krát nižší účinok na PDE5 ako tadalafil. Z toho dôvodu sa pri pozorovaných koncentráciách metabolitu nepredpokladá jeho klinicky významný účinok.

Eliminácia

U zdravých osôb je priemerná hodnota perorálneho klírensu tadalafilu 2,5 l/hod a priemerný polčas je 17,5 hod. Tadalafil sa vylučuje prevažne vo forme inaktívnych metabolitov najmä stolicou (približne 61% z podanej dávky) a v menšej miere tiež močom (približne 36% z podanej dávky).

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika tadalafilu u zdravých osôb je lineárna z hľadiska času a dávky. V dávkovom rozmedzí 2,5-20 mg stúpa expozícia (AUC) priamo úmerne s veľkosťou dávky. Pri dávkovaní raz denne sa rovnovážne plazmatické koncentrácie dosiahnu v priebehu 5 dní.

Farmakokinetika tadalafilu u osôb s erektilnou dysfunkciou je podobná ako u zdravých ľudí.

Osobitné skupiny pacientov

Starší

Zdravé staršie osoby (65 rokov a starší) majú nižšiu hodnotu perorálneho klírensu tadalafilu, čo vedie k zvýšeniu expozície (AUC) o 25% v porovnaní so zdravými osobami vo veku 19-45 rokov. Tento vplyv veku nie je klinicky významný a nevyžaduje si žiadnu úpravu dávkovania.

Renálna insuficiencia

V klinicko-farmakologických štúdiách s jednotlivými dávkami tadalafilu (5 mg-20 mg) bola systémová expozícia tadalafilu (AUC) približne dvojnásobná u osôb s ľahkým (klírens kreatinínu 51 až 80 ml/min) alebo stredne závažným (klírens kreatinínu 31 až 50 ml/min) poškodením funkcie obličiek a tiež u dialyzovaných osôb v konečnom štádiu zlyhania obličiek. U hemodialyzovaných pacientov bola C_{max} o 41% vyššia v porovnaní so zdravými jednotlivcami. Hemodialýza prispieva k eliminácii tadalafilu iba nepatrne.

Hepatálna insuficiencia

U osôb s miernym alebo stredne závažným poškodením pečene (skupina A a B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) je expozícia voči tadalafilu (AUC) pri podaní dávky 10 mg porovnateľná so zdravými osobami. O bezpečnosti CIALISU u pacientov so závažnou hepatálnou insuficienciou (trieda C Childovej-Pughovej klasifikácie) sú dostupné iba obmedzené klinické údaje. O užívaní tadalafilu jedenkrát denne u pacientov s poruchou funkcie pečene nie sú dostatočné údaje. Ak je CIALIS predpísaný jedenkrát denne, musí lekár individuálne a dôsledne zvážiť pomer prospechu a rizika.

Diabetici

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

U potkanov a myší, ktorým boli podávané dávky až 1 000 mg/kg/deň tadalafilu, sa nezistili žiadne známky teratogenity, embryotoxicity a fetotoxicity. V štúdiu, ktorá hodnotila prenatálny a postnatálny vývoj u potkanov, bola dávka, pri ktorej sa nezistil žiadny účinok 30 mg/kg/deň. U gravidných potkanov bola AUC pre vypočítané voľné liečivo pri tejto dávke približne 18-krát vyššia ako bolo zistené u ľudí po podaní dávky 20 mg.

U samíc a samcov potkanov sa nezistila žiadna porucha plodnosti. U psov, ktorým sa podával tadalafil v denných dávkach 25 mg/kg/deň počas obdobia 6-12 mesiacov (čo je minimálne trojnásobne vyššia expozícia [rozmedzie 3,7 – 18,6] než u ľudí pri jednotlivej dávke 20 mg) a väčších, sa zistila regresia epitelu semenných kanálikov, ktorá u niektorých psov viedla k zníženiu spermatogenézy. Pozri tiež časť 5.1.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

monohydrát laktózy,
sodná soľ kroskarmelózy,
hyprolóza,
mikrokryštalická celulóza,
nátriumlaurylsulfát,
magnéziumstearát.

Obal tablety

monohydrát laktózy,
hypromelóza,
triacetín,
oxid titaničitý (E171),

žltý oxid železitý (E172),
mastenec.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Alumínium/PVC blistre v papierovej škatuľke obsahujúce 14, 28 alebo 84 filmom obalených tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/02/237/007-008, 010

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. novembra 2002

Dátum posledného predĺženia: 12. novembra 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

25. augusta 2023

Podrobné informácie o tomto lieku môžete nájsť na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

CIALIS® 10 mg filmom obalené tablety

CIALIS® 20 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

CIALIS 10 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje 10 mg tadalafilu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá obalená tableta obsahuje 170 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

CIALIS 20 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje 20 mg tadalafilu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá obalená tableta obsahuje 233 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

CIALIS 10 mg filmom obalené tablety

Bledožlté tablety, mandľového tvaru a na jednej strane sú označené „C 10“.

CIALIS 20 mg filmom obalené tablety

Žlté tablety, mandľového tvaru a na jednej strane sú označené „C 20“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba erektilnej dysfunkcie u dospelých mužov.

Na dosiahnutie účinku tadalafilu je potrebná sexuálna stimulácia.

CIALIS nie je indikovaný na použitie u žien.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí muži

Vo všeobecnosti, odporúčaná dávka je 10 mg podaná pred očakávanou pohlavnou aktivitou bez ohľadu na príjem potravy.

U pacientov, u ktorých tadalafil v dávke 10 mg nevedie k očakávanému účinku, sa môže použiť dávka 20 mg. Liek sa môže užiť aspoň 30 minút pred pohlavnou aktivitou.

Maximálne dávkovanie je jedenkrát denne.

Tadalafil 10 a 20 mg je určený na užívanie pred očakávanou sexuálnou aktivitou a neodporúča sa na trvalé každodenné užívanie.

U pacientov, u ktorých sa predpokladá časté užívanie CIALISU (t.j. aspoň dvakrát týždenne) možno bude vhodné zvážiť dávkovanie s najnižšou dávkou CIALISU jedenkrát denne, na základe rozhodnutia pacienta a zváženia lekára.

U týchto pacientov sa odporúča dávka 5 mg jedenkrát denne v približne rovnakom čase. Dávku je možné znížiť na 2,5 mg jedenkrát denne podľa znášanlivosti pacienta.

Vhodnosť kontinuálneho používania jedenkrát denne sa má pravidelne prehodnocovať.

Osobitné skupiny pacientov

Starší muži

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Muži s poruchou funkcie obličiek

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

Muži s poruchou funkcie pečene

Odporúčaná dávka CIALISU je 10 mg podaná pred očakávanou pohlavnou aktivitou bez ohľadu na príjem potravy. O bezpečnosti CIALISU u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C Childovej-Pughovej klasifikácie) sú k dispozícii iba obmedzené klinické údaje; v prípade predpisania lieku, musí predpisujúci lekár individuálne a dôsledne zvážiť pomer prospechu a rizika. O podávaní vyšších dávok tadalafilu ako 10 mg pacientom s poruchou funkcie pečene nie sú dostupné žiadne údaje. Dávkovanie jedenkrát denne sa nehodnotilo u pacientov s poruchou funkcie pečene, preto v prípade predpisania lieku, musí lekár individuálne a dôsledne zvážiť pomer prospechu a rizika (pozri časti 4.4 a 5.2).

Muži s diabetom

U mužov s diabetom nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Pediatrická populácia

Použitie CIALISU sa netýka detí ani dospievajúcich v indikácii liečby erektilnej dysfunkcie.

Spôsob podávania

CIALIS je dostupný vo forme 2,5 mg, 5 mg, 10 mg a 20 mg filmom obalených tabliet na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

V klinických štúdiách sa zistilo, že tadalafil zosilňuje hypotenzívne účinky nitrátov. To pravdepodobne vyplýva z kombinovaných účinkov nitrátov a tadalafilu na metabolickú dráhu oxid dusnatý/cGMP. Z toho dôvodu je kontraindikované podávanie CIALISU pacientom užívajúcim organické nitráty v akejkoľvek forme (pozri časť 4.5).

CIALIS sa nesmie používať u mužov so srdcovým ochorením, pre ktorých sa sexuálna aktivita neodporúča. Potenciálne kardiálne riziko sexuálnej aktivity pacientov s kardiovaskulárnym ochorením zväži ošetrojúci lekár.

Nasledujúce skupiny pacientov s kardiovaskulárnym ochorením neboli zahrnuté v klinických štúdiách, a preto je u nich použitie tadalafilu kontraindikované:

- pacienti s infarktom myokardu počas posledných 90 dní,
- pacienti s nestabilnou angínou pectoris alebo angínou pectoris, ktorá sa prejavuje počas pohlavného styku,
- pacienti so zlyhaním srdca NYHA 2 alebo väčším počas posledných 6 mesiacov,
- pacienti s neliečenými arytmiami, hypotenziou (< 90/50 mm Hg), alebo neliečenou hypertenziou,
- pacienti s mozgovou príhodou počas posledných 6 mesiacov.

CIALIS je kontraindikovaný u pacientov, ktorí majú stratu videnia v jednom oku v dôsledku neareritickej prednej ischemickej neuropatie zrakového nervu (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy, NAION) bez ohľadu na to, či táto príhoda súvisela alebo nesúvisela s predchádzajúcou expozíciou inhibítora PDE5 (pozri časť 4.4).

Súbežné podanie PDE5 inhibítorov, vrátane tadalafilu, so stimulátormi guanylátcyklázy, akým je napr. riociguát, je kontraindikované, pretože môže viesť k symptomatickej hypotenzii (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pred liečbou CIALISOM

Pri diagnostike erektilnej dysfunkcie je potrebné pred zvážením farmakologickej liečby zohľadniť anamnézu a výsledky lekárskej prehliadky a určiť potenciálne skryté príčiny.

Pred začatím akejkoľvek liečby erektilnej dysfunkcie lekár má zvážiť kardiovaskulárny stav pacienta, pretože v súvislosti so sexuálnou aktivitou existuje určitý stupeň kardiálneho rizika. Tadalafil má vazodilatačné vlastnosti, ktoré spôsobujú mierne a prechodné zníženie krvného tlaku (pozri časť 5.1), a ako taký potenciuje hypotenzívny účinok nitrátov (pozri časť 4.3).

V rámci vyšetrenia erektilnej dysfunkcie je potrebné diagnostikovať jej možné príčiny, pričom príslušná liečba sa stanoví až po dostatočnom lekárskom vyšetrení. Nie je známe, či je CIALIS účinný u pacientov, ktorí sa podrobili operačnému zákroku v panvovej oblasti, alebo radikálnej prostatektómii.

Kardiovaskulárne udalosti

V postmarketingovom sledovaní a/alebo v klinických štúdiách boli hlásené závažné kardiovaskulárne udalosti, vrátane infarktu myokardu, náhlej smrti, nestabilnej angíny pectoris, ventrikulárnej arytmie, mozgovej príhody, tranzitórnych ischemických atakov, bolesti na hrudníku, palpitácií a tachykardií. Väčšina pacientov, u ktorých boli tieto udalosti hlásené, vykazovali už predtým prítomnosť kardiovaskulárnych rizikových faktorov. Nedá sa však definitívne určiť, či boli hlásené udalosti v priamej súvislosti s týmito rizikovými faktormi, s CIALISOM, so sexuálnou aktivitou alebo s kombináciou týchto či ďalších faktorov.

U pacientov užívajúcich α_1 blokátory môže súčasné podanie CIALISU viesť u niektorých pacientov k symptomatickej hypotenzii (pozri časť 4.5). Kombinácia tadalafilu s doxazosínom sa neodporúča.

Zrak

V súvislosti s užitím CIALISU a ostatných inhibítorov PDE5 boli hlásené poruchy zraku, vrátane centrálnej seróznej chorioretinopatie (Central Serous Chorioretinopathy, CSCR) a prípady NAION. Väčšina prípadov CSCR ustúpila spontánne po vysadení tadalafilu. Pokiaľ ide o NAION, analýzy sledovaných údajov naznačujú zvýšené riziko akútneho NAION u mužov s erektilnou dysfunkciou v dôsledku vystavenia sa tadalafilu alebo iným PDE5 inhibítorom. Keďže sa to môže týkať všetkých pacientov vystavených tadalafilu, pacient má byť poučený, aby v prípade náhle poruchy videnia, zhoršenia zrakovej ostrosti a/alebo skresleného videnia, prestal užívať CIALIS a ihneď sa poradil s lekárom (pozri časť 4.3).

Zhoršenie alebo náhla strata sluchu

Po užití tadalafilu boli hlásené prípady náhle straty sluchu. Hoci v niektorých prípadoch boli prítomné aj iné rizikové faktory (akými sú vek, diabetes, hypertenzia a anamnéza straty sluchu), v prípade náhleho zhoršenia alebo straty sluchu majú byť pacienti poučení, aby prestali užívať tadalafil a vyhľadali okamžitú zdravotnú starostlivosť.

Poruchy funkcie pečene

O bezpečnosti použitia CIALISU jedenkrát denne u pacientov so závažnou hepatálnou insuficienciou (trieda C Childovej-Pughovej klasifikácie) sú dostupné iba obmedzené klinické údaje. V prípade predpisania CIALISU, musí lekár individuálne a dôsledne zvážiť pomer prospechu a rizika.

Priapizmus a anatomická deformácia penisu

Pacientov, u ktorých trvá erekcia 4 hodiny a viac, je potrebné poučiť o nutnosti okamžitého vyhľadania lekára. Ak nedôjde k okamžitej liečbe priapizmu, môže dôjsť k poškodeniu tkaniva penisu a k trvalej strate potencie.

CIALIS je potrebné užívať s opatrnosťou u pacientov s anatomickými deformáciami penisu (ako je angulácia, fibróza kavernóznych telies alebo Peyronieho choroba) alebo u pacientov trpiacich ochoreniami, ktoré môžu predisponovať ku vzniku priapizmu (ako je kosáčiková anémia, mnohopočetný myelóm alebo leukémia).

Použitie s inhibítormi CYP3A4

Opatrnosť je potrebná pri predpisovaní CIALISU pacientom užívajúcim silné inhibítory CYP3A4 (ritonavir, sakvinavir, ketokonazol, itrakonazol a erytromycín), keďže bola v kombinácii s týmito liekmi pozorovaná zvýšená systémová expozícia tadalafilu (AUC) (pozri časť 4.5).

CIALIS a iné lieky na liečbu erektilnej dysfunkcie

Bezpečnosť a účinnosť kombinovanej liečby CIALISOM a inými PDE5 inhibítormi alebo inými liekmi na liečbu erektilnej dysfunkcie nebola preskúmaná. Poučte pacientov, aby neuzívali CIALIS v takýchto kombináciách.

Laktóza

CIALIS obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavou dedičnou intoleranciou galaktózy, úplným deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nemajú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, čo je v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Ako je popísané nižšie, interakčné štúdie boli vykonané s dávkami 10 a/alebo 20 mg tadalafilu. Na základe tých interakčných štúdií, kde bola použitá iba dávka 10 mg, sa nedajú úplne vylúčiť klinicky relevantné interakcie pri vyššom dávkovaní.

Vplyv iných liečiv na tadalafil

Inhibítory cytochrómu P450

Tadalafil sa metabolizuje hlavne prostredníctvom CYP3A4. Selektívny inhibítor CYP3A4 ketokonazol (200 mg denne) zvýšil expozíciu (AUC) tadalafilu (10-mg) 2-násobne a C_{max} o 15% v porovnaní s hodnotami AUC a C_{max} pre samotný tadalafil. Ketokonazol (400 mg denne) zvýšil expozíciu (AUC) tadalafilu (20-mg) 4-násobne a C_{max} o 22%. Inhibítor proteázy ritonavir (200 mg 2-krát denne), ktorý je inhibítorom CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6, zvýšil expozíciu (AUC) tadalafilu (20-mg) 2-násobne bez zmeny C_{max} . Hoci špecifické interakcie neboli skúmané, ostatné inhibítory proteázy, ako sakvinavir, a iné inhibítory CYP3A4, ako erytromycín, klaritromycín, itrakonazol a grapefruitová šťava sa spolu s tadalafilom majú používať opatrne, pretože je možné predpokladať, že by mohli zvyšovať plazmatické koncentrácie tadalafilu. Následkom toho sa môže zvýšiť výskyt nežiaducich reakcií popísaných v časti 4.8.

Transportné proteíny

Úloha transportných proteínov (napr. p-glykoproteínu) pri distribúcii tadalafilu nie je známa. Aj tak však existuje potenciál liekových interakcií sprostredkovaných inhibíciou transportných proteínov.

Induktory cytochrómu P450

Rifampicín, ktorý je induktorom CYP3A4, znížil hodnotu AUC tadalafilu o 88% v porovnaní s hodnotami AUC po podaní samotného tadalafilu (10 mg). Predpokladá sa, že táto znížená expozícia zníži účinok tadalafilu, rozsah zníženia účinku nie je známy. Iné induktory CYP3A4 ako fenobarbital, fenytoín a karbamazepín môžu taktiež znížiť plazmatické koncentrácie tadalafilu.

Vplyv tadalafilu na iné lieky

Nitráty

V klinických štúdiách sa zistilo, že tadalafil (5, 10 a 20 mg) zosilňuje hypotenzívne účinky nitrátov. Z toho dôvodu je kontraindikované podávanie CIALISU pacientom, ktorí užívajú organický nitrát v akejkoľvek forme (pozri časť 4.3). Podľa výsledkov klinickej štúdie, v ktorej 150 jednotlivcov užívalo po dobu 7 dní v rôznych časoch dennú dávku 20 mg tadalafilu a 0,4 mg sublingválneho nitroglycerínu bolo zistené, že interakcia pretrvávala po dobu dlhšiu ako 24 hodín, ale nebola už zaznamenaná po uplynutí 48 hodín od poslednej dávky tadalafilu. U pacienta užívajúceho akúkoľvek dávku CIALISU (2,5 mg – 20 mg), kde sa v život ohrozujúcej situácii javí podanie nitrátov z medicínskeho hľadiska nevyhnutné, by malo pred podaním nitrátov uplynúť od užitia poslednej dávky CIALISU aspoň 48 hodín. Za týchto okolností je možné nitráty aplikovať, avšak iba pod priamym lekárskej dohľadom a za náležitého monitorovania hemodynamických funkcií.

Antihypertenzíva (vrátane blokátorov kalciového kanála)

Súčasné podanie doxazosínu (4 a 8 mg denne) a tadalafilu (5 mg denná dávka a 20 mg ako jednorazová dávka) signifikantne zvyšuje hypotenzívny účinok tohto alfa-blokátora. Tento účinok trvá aspoň dvanásť hodín a môže byť symptomatický vrátane synkopy. Preto sa táto kombinácia neodporúča (pozri časť 4.4). V interakčných štúdiách vykonaných s limitovaným počtom zdravých dobrovoľníkov neboli tieto účinky hlásené pri alfuzosíne alebo tamsulozíne. Avšak pozornosť treba venovať pri používaní tadalafilu u pacientov liečených alfa-blokátormi a najmä u starších osôb. Liečbu treba začať s minimálnou dávkou a postupne upraviť.

V klinicko-farmakologických štúdiách sa skúmala schopnosť tadalafilu zosilniť hypotenzívne účinky antihypertenzívnych liekov. Skúmal sa pritom vplyv na hlavné skupiny antihypertenzívnych liekov, vrátane blokátorov kalciového kanála (amlodipín), inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín (enalapril), beta-blokátorov (metoprolol), tiazidových diuretik (bendrofluazid) a blokátorov receptorov angiotenzínu II (rozličné typy a dávky, podávané samostatne alebo v kombinácii s tiazidmi, blokátormi kalciového kanála,

beta-blokátormi a/alebo alfa-blokátormi). Tadalafil (v dávke 10 mg, okrem štúdií s blokátormi receptorov angiotenzínu II a amlodipínom, v ktorých sa použila dávka 20 mg) nemal klinicky významné interakcie so žiadnym liekom z týchto skupín. V inej klinicko-farmakologickej štúdií bol skúmaný tadalafil (20 mg) v kombinácii s až 4 triedami antihypertenzív. U jednotlivcov užívajúcich početné antihypertenzíva boli zmeny krvného tlaku pri ambulantných kontrolách vo vzťahu k stupňu kompenzácie hypertenzie. Účastníci štúdie, ktorých hypertenzia bola dobre kontrolovaná terapiou, vykazovali iba minimálny pokles krvného tlaku, podobný zníženiu pozorovanému u zdravých osôb. U jednotlivcov v štúdií, ktorých krvný tlak nebol kompenzovaný, bolo pozorované väčšie zníženie krvného tlaku, ktoré však u väčšiny jednotlivcov nebolo spojené s príznakmi hypotenzie. U pacientov, ktorí súbežne používajú antihypertenzívne lieky, môže tadalafil v dávke 20 mg spôsobiť zníženie krvného tlaku, ktoré je (s výnimkou alfa-blokátorov, pozri vyššie) všeobecne mierne a nie je pravdepodobné, že bude klinicky významné. Pri analýze údajov získaných v klinických štúdiách III. fázy sa taktiež nezistili žiadne rozdiely nežiaducich účinkov medzi pacientmi užívajúcimi tadalafil v kombinácii s antihypertenzívnymi liekmi alebo bez nich. Pacienti, ktorí užívajú antihypertenzívne lieky, by však mali byť primerane upozornení na možné zníženie krvného tlaku.

Riociguát

Predklinické štúdie ukázali aditívny systémový účinok znižujúci krvný tlak, keď sa inhibítory PDE5 podávali súčasne s riociguátom. Klinické štúdie preukázali, že riociguát zosilňuje hypotenzívne účinky inhibítorov PDE5. V skúšanej populácii nebol nájdený žiadny dôkaz o priaznivom klinickom účinku spomínanej kombinácie. Súčasné užívanie riociguátu s PDE5 inhibítormi, vrátane tadalafilu, je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Inhibítory 5-alfa reduktázy

V klinickom skúšaní, kde sa porovnával účinok tadalafilu 5 mg v súbežnom podávaní s finasteridom 5 mg oproti placebo podávanému spolu s finasteridom 5 mg na zlepšenie príznakov BPH sa nevyskytli žiadne nové nežiaduce reakcie. Avšak nebola vykonaná oficiálna porovnávací štúdia hodnotiaca vplyv interakcií porovnávajúci vplyv tadalafilu a inhibítorov 5-alfa reduktázy (5-ARI), a preto je potrebné podávať tadalafil súbežne s 5-ARI so zvýšenou opatrnosťou.

Substráty pre CYP1A2 (napr. teofylín)

Pri podaní tadalafilu v dávke 10 mg spolu s teofylínom (neselektívny inhibítor fosfodiesterázy) sa v klinicko-farmakologickej štúdií nezistila žiadna farmakokinetická interakcia. Jediným farmakodynamickým účinkom bolo malé (3,5 úderov/min) zrýchlenie tepu. Hoci bol tento účinok malý, a v štúdií nevykazoval klinickú významnosť, pri spoločnom podaní týchto liekov by sa mal vziať do úvahy.

Etinylestradiol a terbutalín

Zistilo sa, že tadalafil spôsobuje zvýšenie biologickej dostupnosti etinylestradiolu po perorálnom podaní, a pri perorálnom podaní terbutalínu sa dá očakávať podobné zvýšenie, hoci jeho klinický dôsledok je neistý.

Alkohol

Koncentrácia alkoholu (priemerná maximálna koncentrácia alkoholu v krvi 0,08%) nebola ovplyvnená súčasným podaním tadalafilu (10 alebo 20 mg). Okrem toho neboli pozorované žiadne zmeny v koncentrácii tadalafilu po 3 hodinách po súbežnom užití s alkoholom. Alkohol bol podávaný za podmienok maximalizujúcich rýchlosť jeho vstrebávania (ráno nalačno a bez jedla ešte 2 hodiny po požití alkoholu). Tadalafil (20 mg) nezosilňoval priemerné zníženie krvného tlaku spôsobené alkoholom (0,7 g/kg, t.j. približne 180 ml 40% alkoholu [vodky] u 80-kg muža), u niektorých osôb však boli pozorované posturálne závraty a ortostatická hypotenzia. Pokiaľ bol tadalafil podaný s nižšou dávkou alkoholu (0,6 g/kg), hypotenzia nebola pozorovaná a výskyt závratov mal podobnú frekvenciu ako po alkohole samotnom. Tadalafil (10 mg) nezosilňoval vplyv alkoholu na kognitívne funkcie.

Lieky metabolizované cytochrómom P450

Nepredpokladá sa, že by tadalafil viedol ku klinicky významnej inhibícii alebo indukcií klírensú liekov metabolizovaných izoformami CYP450. Štúdie potvrdili, že tadalafil neinhibuje ani neindukuje izoformy CYP450, vrátane CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 a CYP2C19.

Substráty pre CYP2C9 (napr. R-warfarín)

Tadalafil (10 mg a 20 mg) nemá žiadny klinicky významný vplyv na expozíciu (AUC) voči S-warfarínu alebo R-warfarínu (substrát pre CYP2C9), ani neovplyvňuje zmeny protrombínového času navodené warfarínom.

Aspirín

Tadalafil (10 mg a 20 mg) nepotenciuje predĺženie času krvácania spôsobeného kyselinou acetylsalicylovou.

Antidiabetické lieky

Neuskutočnili sa žiadne špecifické interakčné štúdie s antidiabetikami.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

CIALIS nie je indikovaný na použitie u žien.

Gravidita

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití tadalafilu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky na priebeh tehotenstva, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Užívanie CIALISU v tehotenstve sa z preventívnych dôvodov neodporúča.

Dojčenie

Dostupné farmakodynamické/toxikologické dáta u zvierat preukázali exkréciu tadalafilu do materinského mlieka. Nemôže byť vylúčené riziko pre dojčené dieťa. CIALIS sa nemá užívať v priebehu dojčenia.

Fertilita

U psov sa objavili účinky, ktoré môžu indikovať poruchu fertility. Dve po sebe nasledujúce klinické skúšania naznačujú, že nie je pravdepodobné, aby sa tento účinok objavil u ľudí, ale u niektorých mužov bola zaznamenaná znížená koncentrácia spermií (pozri časti 5.1 a 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky u pacientov užívajúcich CIALIS na liečbu erektilnej dysfunkcie alebo benígnej hyperplázie prostaty boli bolesť hlavy dyspepsia, bolesť chrbta a myalgia, u ktorých incidencia narastala so zvyšujúcou sa dávkou CIALISU. Hlásené nežiaduce účinky boli prechodné a zvyčajne mierne alebo stredne závažné. Najčastejšie bola bolesť hlavy hlásená pri užívaní CIALISU jedenkrát denne medzi 10-tym a 30-tym dňom od začiatku liečby.

Tabuľkové zhrnutie nežiaducich účinkov

V nižšie uvedenej tabuľke sú vymenované nežiaduce účinky zo spontánnych hlásení v placebom kontrolovaných klinických štúdiách zahŕňajúcich celkovo 8022 pacientov liečených CIALISOM a 4422 pacientov na placebe) v liečbe erektilnej dysfunkcie na vyžiadanie alebo jedenkrát denne alebo v liečbe benígnej hyperplázie prostaty jedenkrát denne .

Frekvencia výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
<i>Poruchy imunitného systému</i>				
		Hypersenzitívne reakcie	Angioedém ²	
<i>Poruchy nervového systému</i>				
	Bolesť hlavy	Závrat	Mozgová príhoda ¹ (vrátane krvácajúcich príhod), synkopa, tranzitórne ischemické ataky ¹ , migréna ² , záchvaty ² , prechodná amnézia	
<i>Poruchy oka</i>				
		Rozmazané videnie, pocity opisované ako bolesť oka,	Defekt zorného poľa, opuch očných viečok, konjunktiválna hyperémia nearteritická predná ischemická neuropatia zrakového nervu (NAION) ² , sietnicová cievna oklúzia ²	Centrálne serózne chorioretinopatia
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>				
		Tinnitus	Náhla hluchota	
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti¹</i>				
		Tachykardia, palpitácie	Infarkt myokardu, nestabilná angína pectoris ² , ventrikulárna arytmia ²	
<i>Poruchy ciev</i>				
	Návaly tepla	Hypotenzia ³ , hypertenzia		
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>				
	Kongescia nosovej sliznice	Dyspnoe, Krvácanie z nosa		
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>				
	Dyspepsia	Bolesť brucha, vracanie, nauzea, gastroezofágový reflux		
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>				
		Vyrážka	Žihľavka, Stevensov-Johnsonov syndróm ² , exfoliatívna dermatitída ² ,	

Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
			hyperhidróza (potenie)	
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>				
	Bolesť chrbta, myalgia, bolesť končatín			
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>				
		Hematúria		
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>				
		Predĺžené erekcie, krvácanie z penisu, hematospermia	Priapizmus, krvácanie z penisu, hematospermia	
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>				
		Bolesť na hrudníku ¹ , periférny edém, únava	Tvárový edém ³ , náhla srdcová smrť ^{1,3}	

(1) Väčšina pacientov vykazovala už predtým prítomnosť kardiovaskulárnych rizikových faktorov (pozri časť 4.4).

(2) Nežiaduce účinky hlásené v rámci postmarketingového sledovania nepozorované v placebom kontrolovaných klinických štúdiách.

(3) Častejšie nahlásené, keď sa tadalafil podáva pacientom, ktorí už užívajú antihypertenzívne lieky.

Popis vybraných nežiaducich účinkov

U pacientov liečených tadalafilom jedenkrát denne bol hlásený mierne zvýšený výskyt abnormalít EKG, najmä sínusovej bradykardie v porovnaní s placebom. Väčšina týchto abnormalít EKG nesúvisela s nežiaducimi účinkami.

Ostatné osobitné skupiny

Údaje o pacientoch starších ako 65 rokov veku, ktorí užívali tadalafil počas klinického skúšania, či už na liečbu erektilnej dysfunkcie alebo na liečbu benígnej hyperplázie prostaty sú obmedzené. V klinických skúšaniach s tadalafilom na vyžiadanie na liečbu erektilnej disfunkcie bola u pacientov starších ako 65 rokov častejšie hlásená hnačka. V klinických skúšaniach s 5 mg tadalafilu užívanými jedenkrát denne na liečbu benígnej hyperplázie prostaty boli hlásené závraty a hnačka častejšie u pacientov starších ako 75 rokov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: +421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

4.9 Predávkovanie

Zdravým osobám boli podané jednorazové dávky do 500 mg a pacientom sa podali opakované denné dávky do 100 mg. Nežiaduce účinky boli podobné ako pri nižších dávkach. V prípade predávkovania je potrebné začať štandardnú podpornú liečbu. Hemodialýza prispieva k eliminácii tadalafilu iba nepatrne.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: urologiká, liečivá pri poruchách erekcie, ATC kód: G04BE.

Mechanizmus účinku

Tadalafil je selektívny, reverzibilný inhibítor fosfodiesterázy typu 5 (PDE5) špecifickej pre cyklický guanozín-monofosfát (cGMP). Keď pohlavná stimulácia spôsobuje lokálne uvoľnenie oxidu dusnatého, inhibícia PDE5 tadalafilom zvyšuje hladiny cGMP v corpus cavernosum. To vedie k relaxácii hladkej svaloviny a umožneniu vtoku krvi do tkanív penisu s následnou erekciou. Bez pohlavnej stimulácie nemá tadalafil žiadny účinok.

Farmakodynamické účinky

V *in vitro* štúdiách sa ukázalo, že tadalafil je selektívnym inhibítorom PDE5. PDE5 je enzým nachádzajúci sa v hladkej svalovine corpus cavernosum, ciev a vnútorných orgánov, ďalej v kostrovom svalstve, krvných doštičkách, obličkách, pľúcach a mozoku. Účinok tadalafilu na PDE5 je silnejší ako na iné fosfodiesterázy. Tadalafil má viac ako 10 000-krát silnejší účinok na PDE5 ako na PDE1, PDE2 a PDE4, ktoré sa nachádzajú v srdci, mozgu, cievach, pečeni a iných orgánoch. Tadalafil má viac ako 10 000-krát silnejší účinok na PDE5 ako na PDE3, ktorý sa nachádza v srdci a cievach. Táto selektivita k PDE5 oproti PDE3 je dôležitá, pretože PDE3 má význam pri kontrakcii myokardu. Okrem toho, tadalafil má približne 700-krát silnejší účinok na PDE5 ako na PDE6, enzým nachádzajúci sa v sietnici a ktorý je zodpovedný za fototransdukciu. Tadalafil má taktiež viac ako 10 000-krát silnejší účinok na PDE5 ako na PDE7 - PDE10.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

V porovnaní s placebom, tadalafil podávaný zdravým osobám nevedol k žiadnym významným zmenám systolického a diastolického tlaku v ľahu (priemerné maximálne zníženie o 1,6/0,8 mm Hg), systolického a diastolického tlaku v stojí (priemerné maximálne zníženie o 0,2/4,6 mm Hg) a srdcovej frekvencie.

V štúdiu hodnotiacej vplyv tadalafilu na zrak sa pri Farnsworth-Munsellovom 100-odtieňovom teste nezistila žiadna porucha farebného rozlíšenia (modrá/zelená). Toto zistenie je v súlade s nízkou afinitou tadalafilu k PDE6 v porovnaní s PDE5. Vo všetkých klinických štúdiách sa pozoroval zriedkavý výskyt porúch farebného videnia (< 0,1%).

Boli vykonané tri štúdie u mužov zamerané na zhodnotenie potenciálneho účinku CIALISU 10 mg (jedna 6-mesačná štúdia) a 20 mg (jedna 6-mesačná a jedna 9-mesačná štúdia) podávaného denne na spermatogenézu. V dvoch z týchto štúdií bol v súvislosti s liečbou tadalafilom pozorované poklesy v počte a koncentrácii spermií pravdepodobne bez klinickej významnosti. Tieto účinky neboli spojené so zmenami v ďalších parametroch ako je motilita, morfológia a FSH.

Tadalafil podávaný v dávkach 2-100 mg bol hodnotený v 16 klinických štúdiách zahŕňajúcich 3250 pacientov, vrátane pacientov s rozličným stupňom erektilnej dysfunkcie (mierna, stredne ťažká a ťažká), rôznymi etiológiami, rozličným vekom (21-86 rokov) a etnickou príslušnosťou. Väčšina pacientov udávala erektilnú dysfunkciu trvajúcu najmenej 1 rok. V štúdiách skúmajúcich primárnu účinnosť na vzorke všeobecnej populácie udávalo zlepšenie erekcie po užití CIALISU až 81% pacientov, porovnaní s 35% na placebe. Aj pacienti s rôznym stupňom erektilnej dysfunkcie udávali zlepšenie erekcie počas užívania CIALISU (86% pri ľahkej forme, 83% pri stredne ťažkej forme a 72% pri ťažkej forme erektilnej dysfunkcie, v porovnaní so 45%, 42% a 19% na placebe). V štúdiách skúmajúcich primárnu účinnosť sa

u pacientov liečených CIALISOM zaznamenala 75% úspešnosť pohlavných stykov, v porovnaní s 32% na placebo.

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

Pediatrická populácia

Bola vykonaná jedna štúdia s pediatrickými pacientmi s Duchennovou svalovou distrofiou (DMD - Duchenne Muscular Dystrophy), v ktorej sa nezaznamenala žiadna účinnosť. Randomizované, dvojito zaslepené, placebo kontrolované, paralelné klinické skúšanie s 3 ramenami bolo vykonané s 331 chlapcami s DMD vo veku 7-14 rokov, ktorí užívali súčasne kortikosteroidovú liečbu. Klinické skúšanie zahŕňalo 48-týždňovú dvojito zaslepenú fázu, kde boli pacienti randomizovaní na 0,3 mg/kg tadalafilu, 0,6 mg/kg tadalafilu alebo placebo denne. Tadalafil nepreukázal spomalenie zníženia pohyblivosti stanoveného ako primárny koncový ukazovateľ počas 6-minútovej chôdzovej vzdialenosti (6MWD): najmenej štvorcov (LS) stredná zmena 6MWD počas 48 týždňov bola -51,0 metrov (m) v skupine s placebo v porovnaní s -64,7 m v skupine s 0,3 mg/kg tadalafilu ($p = 0,307$) a -59,1 m v skupine s 0,6 mg/kg tadalafilu ($p = 0,538$). Navyše sa nepreukázala účinnosť žiadnej zo sekundárnych analýz vykonaných v tomto klinickom skúšaní. Celkové bezpečnostné výsledky z tohto skúšania boli vo všeobecnosti konzistentné so známym bezpečnostným profilom tadalafilu a nežiaducimi účinkami (AE) očakávanými v pediatrickej DMD populácii užívajúcej kortikosteroidy.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre CIALIS vo všetkých vekových podskupinách detí a dospelých pre erektilnú dysfunkciu. Pre informácie o použití pre deti a dospelých pozri časť 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Tadalafil sa rýchlo vstrebáva po perorálnom podaní, pričom priemerná maximálna plazmatická koncentrácia liečiva (C_{max}) sa dosahuje 2 hodiny (priemerný čas) po jeho užití. Absolútna biologická dostupnosť tadalafilu po perorálnom podaní nebola stanovená.

Príjem potravy neovplyvňuje rýchlosť a stupeň absorpcie tadalafilu, a preto sa CIALIS môže užívať bez ohľadu na príjem potravy. Čas podania (ráno alebo večer) nemá žiadny klinicky významný vplyv na rýchlosť a stupeň absorpcie tadalafilu.

Distribúcia

Priemerná hodnota distribučného objemu je približne 63 l, čo odráža prienik tadalafilu do tkanív. Pri terapeutických koncentráciách sa 94% tadalafilu viaže na plazmatické bielkoviny. Porucha renálnej funkcie nemá žiadny vplyv na väzbu látky na plazmatické bielkoviny.

V ejakuláte zdravých osôb bolo prítomné menej ako 0,0005% podanej dávky.

Biotransformácia

Tadalafil sa metabolizuje najmä prostredníctvom izoformy 3A4 cytochrómu P450 (CYP). Hlavným metabolitom cirkulujúcim v krvi je metylkatechol glukuronid. Tento metabolit má najmenej 13 000-krát nižší účinok na PDE5 ako tadalafil. Z toho dôvodu sa pri pozorovaných koncentráciách metabolitu nepredpokladá jeho klinicky významný účinok.

Eliminácia

U zdravých osôb je priemerná hodnota perorálneho klírensu tadalafilu 2,5 l/hod a priemerný polčas je 17,5 hod. Tadalafil sa vylučuje prevažne vo forme inaktívnych metabolitov najmä stolicou (približne 61% z podanej dávky) a v menšej miere tiež močom (približne 36% z podanej dávky).

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika tadalafilu u zdravých osôb je lineárna z hľadiska času a dávky. V dávkovom rozmedzí 2,5-20 mg stúpa expozícia (AUC) priamo úmerne s veľkosťou dávky. Pri dávkovaní raz denne sa rovnovážne plazmatické koncentrácie dosiahnu v priebehu 5 dní.

Farmakokinetika tadalafilu u osôb s erektilnou dysfunkciou je podobná ako u zdravých ľudí.

Osobitné skupiny pacientov

Starší

Zdravé staršie osoby (65 rokov a starší) majú nižšiu hodnotu perorálneho klírensu tadalafilu, čo vedie k zvýšeniu expozície (AUC) o 25% v porovnaní so zdravými osobami vo veku 19-45 rokov. Tento vplyv veku nie je klinicky významný a nevyžaduje si žiadnu úpravu dávkovania.

Renálna insuficiencia

V klinicko-farmakologických štúdiách s jednotlivými dávkami tadalafilu (5 mg - 20 mg) bola systémová expozícia tadalafilu (AUC) približne dvojnásobná u osôb s ľahkým (klírens kreatinínu 51 až 80 ml/min) alebo stredne závažným (klírens kreatinínu 31 až 50 ml/min) poškodením funkcie obličiek a tiež u dialyzovaných osôb v konečnom štádiu zlyhania obličiek. U hemodialyzovaných pacientov bola C_{max} o 41% vyššia v porovnaní so zdravými jednotlivcami. Hemodialýza prispieva k eliminácii tadalafilu iba nepatrne.

Hepatálna insuficiencia

U osôb s miernym alebo stredne závažným poškodením pečene (skupina A a B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) je expozícia voči tadalafilu (AUC) pri podaní dávky 10 mg porovnateľná so zdravými osobami. O bezpečnosti CIALISU u pacientov so závažnou hepatálnou insuficienciou (trieda C Childovej-Pughovej klasifikácie) sú dostupné iba obmedzené klinické údaje. V prípade predpisania CIALISU, musí lekár individuálne dôsledne zvážiť pomer prospechu a rizika. Údaje o podaní tadalafilu v dávke vyššej ako 10 mg pacientom s poškodením funkcie pečene nie sú dostupné.

Diabetici

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

U potkanov a myší, ktorým boli podávané dávky až 1 000 mg/kg/deň tadalafilu, sa nezistili žiadne známky teratogenity, embryotoxicity a fetotoxicity. V štúdiu, ktorá hodnotila prenatálny a postnatálny vývoj u potkanov, bola dávka, pri ktorej sa nezistil žiadny účinok 30 mg/kg/deň. U gravidných potkanov bola AUC pre vypočítané voľné liečivo pri tejto dávke približne 18-krát vyššia ako bolo zistené u ľudí po podaní dávky 20 mg.

U samíc a samcov potkanov sa nezistila žiadna porucha plodnosti. U psov, ktorým sa podával tadalafil v denných dávkach 25 mg/kg/deň počas obdobia 6-12 mesiacov (čo je minimálne trojnásobne vyššia expozícia [rozmedzie 3,7 – 18,6] než u ľudí pri jednotlivkej dávke 20 mg) a väčších, sa zistila regresia epitelu semenných kanálikov, ktorá u niektorých psov viedla k zníženiu spermatogenézy. Pozri tiež časť 5.1.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

monohdrát laktózy,
sodná soľ kroskarmelózy,
hyprolóza,
mikrokryštalická celulóza,
nátriumlaurylsulfát,
magnéziumstearát.

Obal tablety

monohdrát laktózy,
hypromelóza,
triacetín,
oxid titaničitý (E171),
žltý oxid železitý (E172),
mastenec.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Uchovávajúce pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

CIALIS 10 mg filmom obalené tablety

Alumínium/PVC blistre v papierovej škatuľke obsahujúce 4 filmom obalené tablety.

CIALIS 20 mg filmom obalené tablety

Alumínium/PVC blistre v papierovej škatuľke obsahujúce 2, 4, 8, 10 a 12 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/02/237/001-005, 009

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. novembra 2002

Dátum posledného predĺženia: 12. novembra 2012

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

25. augusta 2023

Podrobné informácie o tomto lieku môžete nájsť na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.