

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Goyuma 20 mg žvýkáci tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna žvýkáci tableta obsahuje 20 mg tadalafilu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 4 mg aspartamu, 20 mg sacharózy a 234,7 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Žvýkáci tableta

Téměř bílá až bílá, kulatá tableta o průměru přibližně 12,1 mm s vyraženým číslem „20“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Goyuma je indikován k léčbě erektilní dysfunkce u dospělých mužů.

K dosažení účinku tadalafilu k léčbě erektilní dysfunkce je nezbytná sexuální stimulace.

Přípravek Goyuma je indikován u dospělých k léčbě plicní arteriální hypertenze (PAH) třídy II a III dle funkční klasifikace WHO pro zlepšení zátěžové kapacity (viz bod 5.1).

Účinnost byla prokázána u idiopatické PAH (IPAH) i PAH spojené se systémovou vaskulární kolagenózou.

Přípravek Goyuma je indikován u pediatrických pacientů od 2 let věku k léčbě plicní arteriální hypertenze (PAH) třídy II a III dle funkční klasifikace WHO.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Erektilní dysfunkce u dospělých mužů

Obecně 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 v síle 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 Goyuma (tj. alespoň dvakrát týdně), může být vhodně zvážit dávkování s nejnižšími dávkami přípravku Goyuma 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. Pro podání dávky 2,5 mg jsou k dispozici jiné léčivé přípravky.

Vhodnost kontinuálního podávání jednou denně se má pravidelně přehodnocovat.

Plicní arteriální hypertenze

Léčba musí být zahájena a monitorována odborníkem se zkušenostmi s léčbou PAH.

Dospělí

Doporučená dávka je 40 mg (2x20 mg) podávaná jednou denně.

Pediatrická populace (ve věku 2 až 17 let)

Doporučená dávka podávaná jednou denně dle věku a tělesné hmotnosti pediatrických pacientů je uvedena níže.

Věk a/nebo tělesná hmotnost pediatrického pacienta	Doporučená denní dávka a dávkovací režim
Věk $\geq$ 2 roky Tělesná hmotnost $\geq$ 40 kg Tělesná hmotnost $<$ 40 kg	40 mg (dvě 20mg tablety) jednou denně 20 mg (jedna 20mg tableta) jednou denně

Tento léčivý přípravek není dostupný v jiných formách, proto v případě, že je potřeba jiná forma (formy) tohoto léku, která by byla pro děti vhodnější, má být použit jiný léčivý přípravek obsahující tadalafil.

Pro pacienty mladší 2 let nejsou z klinických studií k dispozici žádné farmakokinetické údaje ani údaje o účinnosti. Nejvhodnější dávka přípravku Goyuma u dětí ve věku od 6 měsíců do 2 let nebyla stanovena. Proto se přípravek Goyuma u této věkové skupiny nedoporučuje.

Opožděná dávka, vynechaná dávka nebo zvracení

Pokud dojde k opožděnému podání přípravku Goyuma, ale přesto v rámci stejného dne, má být dávka užitá beze změn v následných dávkovacích schématech. Pacienti nemají užívat dávku navíc, pokud dávku vynechají.

Pacienti nemají užívat dávku navíc, pokud zvracejí.

Zvláštní populace

Starší muži

U starších pacientů není nutná úprava dávky přípravku.

Porucha funkce ledvin

- Dospělí muži s erektilní dysfunkcí:

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 bod 4.4 a 5.2).

- Plicní arteriální hypertenze:

Dospělí a pediatrická populace (2 až 17 let, s tělesnou hmotností alespoň 40 kg)

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje počáteční dávka 20 mg jednou denně. Dávku lze zvýšit na 40 mg jednou denně na základě individuální účinnosti a snášenlivosti. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se užívání tadalafilu nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace (2 až 17 let, s tělesnou hmotností nižší než 40 kg)

U pacientů s tělesnou hmotností < 40 kg a s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje počáteční dávka 10 mg jednou denně. Dávku lze zvýšit na 20 mg jednou denně na základě individuální účinnosti a snášenlivosti. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se užívání tadalafilu nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

- Dospělí muži s erektilní dysfunkcí:

Doporučená dávka přípravku Goyuma je 10 mg před předpokládanou sexuální aktivitou bez ohledu na příjem stravy. O bezpečnosti tadalafilu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa-Pugha) jsou k dispozici pouze omezené klinické údaje; v případě předepsání přípravku musí lékař individuálně a důsledně zvážit poměr prospěchu a rizika. Údaje o podávání dávek vyšších než 10 mg pacientům s poruchou funkce jater nejsou dostupné. Podávání 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).

- Plicní arteriální hypertenze:

Dospělí a pediatrická populace (2 až 17 let, s tělesnou hmotností alespoň 40 kg)

Vzhledem k omezeným klinickým zkušenostem u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater (třída A a B dle Childa-Pugha) lze zvážit počáteční dávku 20 mg jednou denně.

Pediatrická populace (2 až 17 let, s tělesnou hmotností nižší než 40 kg)

U pacientů s tělesnou hmotností < 40 kg a s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater lze zvážit počáteční dávku 10 mg jednou denně.

U pacientů všech věkových kategorií má předepisující lékař provést pečlivé individuální zhodnocení poměru přínosu a rizika. Pacienti s těžkou jaterní cirhózou (třída C dle Childa-Pugha) nebyli studováni, a proto se podávání tadalafilu nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Pacienti s diabetem mellitem

U pacientů s diabetem mellitem není nutná úprava dávky přípravku.

Pediatrická populace

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

Dávkování a účinnost přípravku Goyuma v indikaci plicní arteriální hypertenze nebyly stanoveny u dětí mladších než 2 roky. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8 a 5.1.

Způsob podání

Přípravek Goyuma je dostupný v silách 5, 10 a 20 mg ve formě žvýkacích tablet k perorálnímu podání. Tableta musí být před polknutím zcela rozžvýkána.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku uvedenou v bodě 6.1.

Tadalafil vykázal v klinických studiích schopnost zesílit hypotenzivní účinek nitrátů, pravděpodobně kombinovaným působením nitrátů a tadalafilu na metabolické dráze NO/cGMP.

Použití přípravku Goyuma u pacientů používajících organické nitráty v jakékoli formě je proto kontraindikováno (viz bod 4.5).

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

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

- pacienti, kteří prodělali v uplynulých 90 dnech infarkt myokardu,
- pacienti trpící nestabilní formou anginy pectoris nebo anginózními bolestmi v průběhu pohlavního styku,
- pacienti se srdečním selháním třídy II a závažnějším podle klasifikace New York Heart Association v posledních 6 měsících,
- pacienti trpící neléčenými poruchami rytmu, hypotenzí (< 90/50 mmHg) nebo neléčenou hypertenzí,
- pacienti, kteří prodělali v uplynulých 6 měsíců cévní mozkovou příhodu.

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

Současné podávání inhibitorů PDE5, včetně tadalafilu, se stimulatory guanylátycyklázy, 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 Goyuma v indikaci erektilní dysfunkce

Diagnóza erektilní dysfunkce se stanoví na základě anamnézy a lékařského vyšetření a určí se možné skryté 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 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 tadalafil účinný u pacientů, kteří se podrobili operaci v pánevní oblasti či nervy nešetřící radikální prostatektomii.

Kardiovaskulární systém

V postmarketingovém sledování a/nebo v klinických studiích byly hlášeny závažné kardiovaskulární příhody, včetně infarktu myokardu, náhlé srdeční smrti, nestabilní anginy pectoris, komorových arytmií, cévní mozkové příhody, tranzitorní ischemické ataky, bolesti na hrudi, palpitací a tachykardií. Většina pacientů, u kterých byly tyto příhody hlášeny, vykazovala již dříve přítomnost kardiovaskulárních rizikových faktorů. Nelze však definitivně určit, zda byly hlášené příhody v přímé souvislosti s těmito rizikovými faktory, s tadalafillem, se sexuální aktivitou nebo s kombinací těchto či dalších faktorů.

Do klinických studií PAH nebyli zařazeni pacienti s níže uvedenými kardiovaskulárními chorobami:

- pacienti s klinicky významným onemocněním aortální a mitrální chlopně
- pacienti s perikardiální konstrikcí
- pacienti s restriktivní nebo kongestivní kardiomyopatií
- pacienti s významnou poruchou funkce levé komory

- pacienti s život ohrožujícími arytmiemi
- pacienti se symptomatickým onemocněním koronárních tepen
- pacienti s hypertenzí neupravenou léčbou

Vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti tadalafilu u těchto pacientů se podávání tadalafilu nedoporučuje.

Plicní vazodilatancia mohou významně zhoršit kardiovaskulární stav pacientů s plicním venookluzním onemocněním (PVOD). Vzhledem k nedostatku klinických údajů, týkajících se podání tadalafilu pacientům s venookluzním onemocněním, se podání tadalafilu těmto pacientům nedoporučuje. Pokud se po podání tadalafilu objeví známky plicního edému, má být zvážena možnost přidruženého PVOD.

Tadalafil má systémové vazodilatační vlastnosti, které mohou mít za následek přechodné snížení krevního tlaku. Lékaři mají pečlivě zvážit, zda jejich pacienti s určitými stavy, jako je závažná obstrukce výtokového traktu levé komory, ztráta tekutin, vegetativní hypotenze nebo pacienti s klidovou hypotenzí, nemohou být nepříznivě ovlivněni těmito vazodilatačními účinky.

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

Zrak

V souvislosti s podáváním tadalafilu a dalších inhibitorů PDE5 byly hlášeny poruchy zraku, včetně centrální serózní chorioretinopatie (CSCR - Central Serous Chorioretinopathy), a případy NAION. Většina případů CSCR vymizela spontánně po vysazení tadalafilu. Analýzy observačních dat týkající se případů NAION naznačují zvýšené riziko akutní NAION u mužů s erektilní dysfunkcí po 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 Goyuma užívat a ihned vyhledal svého lékaře (viz bod 4.3).

Pacienti se známými dědičnými degenerativními poruchami sítnice, včetně retinitis pigmentosa, nebyli subjekty klinických hodnocení, a proto se použití u těchto pacientů nedoporučuje.

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.

Porucha funkce ledvin a jater

Z důvodu zvýšené expozice tadalafilu (AUC), omezeným klinickým zkušenostem a nemožností ovlivnit clearance dialýzou, není každodenní podávání přípravku Goyuma doporučeno u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.

O bezpečnosti jednorázového použití přípravku tadalafilu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa-Pugha) jsou dostupné pouze omezené klinické údaje. V případě předepsání přípravku Goyuma musí lékař individuálně a důsledně zvážit poměr prospěchu a rizika.

Priapismus a anatomické deformity penisu

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

Přípravek Goyuma 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 přirapismu (jako je srpkovitá anemie, mnohočetný myelom nebo leukémie).

Použití s inhibitory CYP3A4

Použití tadalafilu se nedoporučuje u pacientů dlouhodobě užívajících silné induktory CYP3A4, jako je rifampicin (viz bod 4.5).

Opatrnosti je třeba při předepisování přípravku Goyuma 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 Goyuma a další přípravky k léčbě erektilní dysfunkce

Bezpečnost a účinnost kombinace tadalafilu s jinými inhibitory PDE5 nebo s jinými formami léčby erektilní dysfunkce nebyly zjišťovány. Pacienti mají být informováni, aby přípravek Goyuma v těchto kombinacích neužívali.

Prostacyklin a jeho analoga

Bezpečnost a účinnost tadalafilu podávaného společně s prostacyklinem a jeho analogy nebyly studovány v kontrolovaných klinických hodnoceních. V případě společného podávání je proto nutná zvýšená opatrnost.

Bosentan

Účinnost tadalafilu nebyla přesvědčivě prokázána u pacientů již užívajících bosentan (viz body 4.5 a 5.1).

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné žvýkací tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Aspartam

Přípravek Goyuma žvýkací tablety obsahuje aspartam. Aspartam je zdrojem fenylalaninu. Může být škodlivý pro osoby s fenylketonurií, což je vzácné genetické onemocnění, při kterém se v těle hromadí fenylalanin, protože ho tělo nedokáže správně odstranit.

Sacharóza

Přípravek Goyuma žvýkací tablety obsahuje sacharózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo sacharózo-isomaltázovou deficiencí nemají tento léčivý přípravek užívat.

Laktóza

Přípravek Goyuma žvýkací tablety obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Účinky jiných látek na tadalafil

Inhibitory cytochromu P450

Tadalafil je metabolizován převážně prostřednictvím CYP3A4. Selektivní inhibitor CYP3A4 ketokonazol (200 mg denně) zvýšil expozici (AUC) tadalafilu (10 mg) dvojnásobně a C_{max} o 15 %

v porovnání s hodnotami AUC a $C_{\max}$ pro samotný tadalafil. Ketokonazol (400 mg denně) zvýšil expozici (AUC) tadalafilu (20 mg) čtyřnásobně a $C_{\max}$ o 22 %. Inhibitor proteázy ritonavir (200 mg 2x denně), který je inhibitorem CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6, zvýšil expozici (AUC) tadalafilu (20 mg) dvojnásobně bez změny $C_{\max}$. Ačkoli nebyly studovány specifické interakce, některé inhibitory proteázy jako sachuinavir a jiné inhibitory CYP3A4 jako erythromycin, klarithromycin, itraconazol a grapefruitová šťáva se mají s tadafilem používat opatrně, jelikož lze předpokládat, že budou zvyšovat plazmatické koncentrace tadalafilu (viz bod 4.4).

Následkem toho může dojít ke zvýšení výskytu nežádoucích účinků popsanych v bodě 4.8.

Transportní proteiny

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

Induktory cytochromu P450

Antagonisté receptoru pro endothelin-1 (např. bosentan)

Bosentan (125 mg dvakrát denně), substrát CYP2C9 a CYP3A4 a mírný induktor CYP3A4, CYP2C9 a pravděpodobně CYP2C19, snížil při vícenásobném společném podávání systémovou expozici tadalafilu (40 mg jednou denně) o 42 % a $C_{\max}$ o 27 %. Účinnost tadalafilu nebyla u pacientů užívajících bosentan přesvědčivě prokázána (viz body 4.4 a 5.1). Tadalafil neovlivnil expozici (AUC a $C_{\max}$) bosentanu a jeho metabolitů. Bezpečnost a účinnost kombinace tadalafilu a jiných antagonistů receptoru pro endothelin-1 nebyly studovány.

Antimikrobiální léčivé přípravky (např. rifampicin)

Induktor CYP3A4 rifampicin snížil AUC tadalafilu o 88 % v porovnání s hodnotami AUC pro samotný tadalafil (10 mg). Lze očekávat, že tato snížená expozice sníží účinnost tadalafilu; rozsah snížené účinnosti není znám. Jiné induktory CYP3A4, jako je fenobarbital, fenytoin a karbamazepin, mohou také snižovat plazmatické koncentrace tadalafilu.

Účinky tadalafilu na jiné léky

Nitráty

Tadalafil (5, 10 a 20 mg) vykázal v klinických studiích schopnost posilovat hypotenzivní účinek nitrátů. Použití tadalafilu u pacientů užívajících organické nitráty v jakékoli formě je proto kontraindikováno (viz bod 4.3). Dle výsledků klinické studie, ve které 150 subjektů užívalo po dobu 7 dní v různých časech denní dávku 20 mg tadalafilu a 0,4 mg sublingválního nitroglycerinu, bylo zjištěno, že interakce přetrvávala po dobu delší než 24 hodin, ale nebyla již zaznamenána po uplynutí 48 hodin od poslední dávky tadalafilu. Pacient, kterému je předepsána jakákoli dávka tadalafilu (2,5 mg - 20 mg) a u něž se v život ohrožující situaci jeví podání nitrátů z medicínského hlediska nezbytné, má před podáním nitrátů uplynout od užití poslední dávky tadalafilu alespoň 48 hodin. Za těchto okolností lze nitráty aplikovat, avšak pouze pod přímým lékařským dohledem a za náležitého monitorování hemodynamických funkcí.

Antihypertenziva (včetně blokátorů kalciového kanálu)

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

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

V průběhu klinických farmakologických studií byla zkoumána schopnost tadalafilu zesilovat hypotenzivní účinek antihypertenziv. Byly zkoumány hlavní skupiny antihypertenziv, zahrnující blokátory kalciového kanálu (amlodipin), ACE inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (enalapril), beta blokátory (metoprolol), thiazidová diuretika (bendrofluazid), a blokátory receptorů pro

angiotensin II (různé typy a dávky, podávané samostatně nebo v kombinaci s thiazidovými diuretiky, blokátory kalciového kanálu, beta-blokátory, a/nebo alfa-blokátory). Tadalafil (v dávce 10 mg kromě studií s blokátory receptorů angiotensinu II a amlodipinem, kde byla použita dávka 20 mg), nevykázal s žádnou z těchto skupin jakoukoli klinicky významnou interakci. V jiné klinickofarmakologické studii byl zkoumán tadalafil (20 mg) v kombinaci s až 4 antihypertenzivy z různých tříd. U jedinců užívajících vícečetná antihypertenziva byly změny krevního tlaku při ambulantních kontrolách ve vztahu ke stupni kompenzace hypertenze. Účastníci studie, jejichž hypertenze byla dobře kontrolována terapií, vykazovali pouze minimální pokles krevního tlaku podobný snížení pozorovanému u zdravých osob. U subjektů ve studii, u nichž krevní tlak nebyl korigován, bylo pozorováno větší snížení krevního tlaku, které však u většiny subjektů nebylo spojeno s příznaky hypotenze. U pacientů, kteří zároveň užívají antihypertenziva, může tadalafil v dávce 20 mg způsobit snížení krevního tlaku, které (s výjimkou alfa-blokátorů-viz výše) je všeobecně mírné a je nepravděpodobné, že bude klinicky významné. Rozbor údajů získaných ve fázi 3 klinických studií rovněž nepotvrdil žádný rozdíl v profilu nežádoucích účinků u pacientů užívajících tadalafil samostatně nebo s antihypertenzivy. Pacienti, kteří užívají antihypertenziva, však mají být náležitě upozorněni na možné snížení krevního tlaku.

Riocigvát

Preklinické studie ukázaly aditivní účinek kombinace inhibitorů PDE5 s riocigvátém na snížení systémového krevního tlaku. V klinických studiích bylo prokázáno, že riocigvát zvyšuje hypotenzivní účinek inhibitorů PDE5. Ve studované populaci nebyly pozorovány žádné známky příznivého klinického účinku této kombinace. Konkomitantní užívání riocigvátu s inhibitory PDE5, včetně tadalafilu, je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Inhibitory 5-alfa reduktázy

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

Substráty CYP1A2 (např. theofylin)

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

Perorální kontraceptiva

V ustáleném stavu zvyšoval tadalafil (40 mg jednou denně) expozici ethinylestradiolu (AUC) o 26 % a C_{max} o 70 % oproti perorálnímu kontraceptivu podanému s placebem. Nedošlo ke statisticky významnému účinku na levonorgestrel, což naznačuje, že účinek na ethinylestradiol je způsoben tadafilem zprostředkovanou inhibicí střevní sulfatace. Klinický význam těchto nálezů je nejasný.

Terbutalin

Podobné zvýšení AUC a C_{max} pozorované u ethinylestradiolu se může očekávat při perorálním podání terbutalinu, pravděpodobně kvůli tadafilem zprostředkované inhibici střevní sulfatace. Klinický následek tohoto zvýšení je nejistý.

Alkohol

Hladiny alkoholu v krvi (průměrná maximální koncentrace alkoholu v krvi 0,08 %) nebyly ovlivněny současným podáním tadalafilu (10 mg nebo 20 mg). Kromě toho nebyly pozorovány žádné změny v koncentraci tadalafilu po 3 hodinách při současném užití s alkoholem. Alkohol byl podáván za podmínek maximalizujících rychlost jeho vstřebávání (ráno nalačno a bez jídla ještě 2 hodiny po požití alkoholu). Tadalafil (20 mg) nezesiloval průměrné snížení krevního tlaku způsobené alkoholem (0,7 g/kg, tj. přibližně 180 ml 40% alkoholu [vodky] pro 80kg muže) u některých osob však byly

pozorovány posturální závratě a ortostatická hypotenze. Pokud byl tadalafil podán s nižší dávkou alkoholu (0,6 g/kg), hypotenze nebyla pozorována a výskyt závratí měl podobnou frekvenci jako po alkoholu samotném. Tadalafil (10 mg) nezesiloval vliv alkoholu na kognitivní funkce.

Léčivé přípravky metabolizované cytochromem P450

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

Substráty CYP2C9 (např. R-warfarin)

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

Kyselina acetylsalicylová

Tadalafil (10 mg a 20 mg) nepotencoval prodloužení času krvácivosti způsobené kyselinou acetylsalicylovou.

Antidiabetika

Specifické interakční studie s antidiabetiky nebyly provedeny.

Substráty P-glykoprotein (např. digoxin)

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

Pediatrická populace

Interakční studie byly provedeny pouze u dospělých. Na základě populační farmakokinetické analýzy jsou odhady zdánlivé clearance (CL/F) a vliv bosentanu na CL/F u pediatrických pacientů podobné jako u dospělých pacientů s PAH. Úprava dávky tadalafilu při užívání bosentanu se nepovažuje za nutnou.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

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 Goyuma 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 Goyuma nemá být užíván v období 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 přípravek Goyuma dříve, než budou řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Tadalafil v indikaci erektilní dysfunkce

Shrnutí bezpečnostního profilu

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

Tabulkové shrnutí nežádoucích účinků

V tabulce níže jsou uvedeny nežádoucí účinky získané ze spontánních hlášení a z placebem kontrolovaných klinických studií (celkem 8022 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 není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit).

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
<i>Poruchy imunitního systému</i>				
		hypersenzitivní reakce	angioedém ²	
<i>Poruchy nervového systému</i>				
	bolest hlavy	závratě	cévní mozková příhoda ¹ (včetně krvácivých příhod), synkopa, tranzitorní ischemické ataky ¹ , migréna ² , epileptické záchvaty ² , přechodná amnézie	
<i>Poruchy oka</i>				
		rozmazané vidění, pocity popisované jako bolesti oka	poruchy zorného pole, otok víček, hyperemie spojivek, nearteritická přední ischemická neuropatie optiku (NAION) ² , retinální vaskulární okluze ²	centrální serózní chorioretinopatie
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>				
		tinnitus	náhlá ztráta sluchu	
<i>Srdeční poruchy¹</i>				
		tachykardie, palpitace	infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris ² , komorová arytmie ²	
<i>Cévní poruchy</i>				
	návaly horka	hypotenze ³ , hypertenze		
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>				
	zduření nosní sliznice	dyspnoe, epistaxe		
<i>Gastrointestinální poruchy</i>				

	dyspepsie	bolest břicha, zvracení, nauzea, gastroezofageální reflux		
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>				
		vyrážka	kopřivka, Stevensův- Johnsonův syndrom ² , exfoliativní dermatitida ² , hyperhidróza (pocení)	
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>				
	bolest zad, bolest svalů, 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 ¹ , periferní edém, únava	faciální edém ² , náhlá srdeční smrt ^{1,2}	

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

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

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

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

Další skupiny populace

Údaje z klinických studií o pacientech starších 65 let užívajících tadalafil k léčbě erektilní dysfunkce nebo k léčbě benigní hyperplazie prostaty jsou omezené. V klinických studiích tadalafilu podávaného v případě potřeby k léčbě erektilní dysfunkce, byl průjem častěji hlášen u pacientů starších 65 let. V klinických studiích s 5 mg tadalafilu užívaného jednou denně k léčbě benigní hyperplazie prostaty byly u pacientů starších 75let častěji hlášeny závratě a průjem.

Tadalafil v indikaci plicní arteriální hypertenze

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky, ke kterým došlo u $\geq 10\%$ pacientů ve skupině užívající 40 mg tadalafilu, byly bolest hlavy, nauzea, bolest zad, dyspepsie, návaly horka, myalgie, nasofaryngitida a bolest končetin. Hlášené nežádoucí účinky byly přechodné a obecně mírně až středně závažné. U pacientů nad 75 let jsou údaje týkající se nežádoucích účinků omezené.

V pilotní placebem kontrolované studii použití tadalafilu k léčbě PAH bylo tadalafillem v dávkách od 2,5 mg do 40 mg jednou denně léčeno celkem 323 pacientů a 82 pacientů bylo léčeno placebem. Délka léčby byla 16 týdnů. Celková frekvence přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků byla nízká (tadalafil 11 %, placebo 16 %). Třicet padesát sedm (357) subjektů, které dokončily pilotní studii se poté účastnilo dlouhodobé následné studie. Testované dávky byly 20 mg a 40 mg jednou denně.

Tabulkové shrnutí nežádoucích účinků

V níže uvedené tabulce jsou vyjmenovány nežádoucí účinky hlášené u pacientů s PAH užívajících tadalafil v průběhu placebem kontrolovaného klinického hodnocení. V tabulce jsou zahrnuty také některé nežádoucí účinky, které byly hlášeny v klinických hodnoceních a/nebo v postmarketingovém sledování tadalafilu užívaného při léčbě mužské erektilní dysfunkce. Frekvence výskytu těchto příhod je označena buď jako „Není známo“, vzhledem k nemožnosti odhadnout z dostupných dat frekvenci u pacientů s PAH, nebo je přiřazena frekvence na základě údajů z pilotní placebem kontrolované studie použití tadalafilu.

Odhad 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 není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit).

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo ¹
<i>Poruchy imunitního systému</i>				
	hypersenzitivní reakce ⁵			angioedém
<i>Poruchy nervového systému</i>				
Bolest hlavy ⁶	synkopa, migréna ⁵	epileptické záchvaty ⁵ , přechodná amnézie ⁵		cévní mozková příhoda ² (včetně krvácivých příhod)
<i>Poruchy oka</i>				
	rozmazané vidění			nearteritická přední ischemická neuropatie optiku (NAION), retinální vaskulární okluze, poruchy zorného pole, centrální serózní chorioretinopatie
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>				
		tinnitus		náhlá ztráta sluchu
<i>Srdeční poruchy</i>				
	palpitace ^{2, 5}	náhlé úmrtí z kardiálních příčin ^{2, 5} tachykardie ^{2, 5}		nestabilní angina pectoris, komorová arytmie, infarkt myokardu ²
<i>Cévní poruchy</i>				
návaly horka	hypotenze	hypertenze		
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>				
nazofaryngitida (včetně zduření nosní sliznice, zduření sliznice dutin a rinitidy)	epistaxe			
<i>Gastrointestinální poruchy</i>				

nauzea, dyspepsie (včetně bolesti břicha/diskomfortu ³)	zvracení, gastroezofageální reflux			
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>				
	vyrážka	kopřivka ⁵ , hyperhidróza (pocení) ⁵		Stevensův-Johnsonův syndrom, exfoliativní dermatitida
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i>				
bolest svalů, bolest zad, bolest končetin (včetně diskomfortu)				
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>				
		Hematurie		
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>				
	zvýšené děložní krvácení ⁴	priapismus ⁵ , krvácení z penisu, hematospermie		prodloužená erekce
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>				
	faciální edém, bolest na hrudi ²			

- (1) Příhody nebyly hlášeny v registračních studiích a jejich frekvenci nelze z dostupných údajů určit. Nežádoucí účinky byly do tabulky zahrnuty na základě údajů z postmarketingového sledování nebo klinických hodnocení použití tadalafilu v léčbě erektilní dysfunkce.
- (2) Většina pacientů, u kterých byly tyto příhody hlášeny, měla preexistující kardiovaskulární rizikové faktory.
- (3) Aktuální zahrnuté termíny dle MedDRA jsou břišní diskomfort, bolest břicha, bolest v podbřišku, bolest v nadbřišku a žaludeční diskomfort.
- (4) Klinické non-MedDRA termíny zahrnují hlášení abnormálních/nadměrných menstruačních krvácivých stavů jako jsou menoragie, metroragie, menometroragie nebo vaginální hemoragie.
- (5) Nežádoucí účinky byly do tabulky zahrnuty na základě údajů z postmarketingového sledování nebo klinických hodnocení použití tadalafilu v léčbě erektilní dysfunkce, mimo to jsou odhady frekvence výskytu založeny pouze na 1 nebo 2 pacientech s nežádoucím účinkem v pivotní placebem kontrolované studii s tadalafillem.
- (6) Nejčastěji popisovaným nežádoucím účinkem byla bolest hlavy. Může k ní dojít na začátku léčby a časem se v průběhu léčby snižuje.

Pediatrická populace

V klinických studiích (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG) bylo tadalafillem léčeno celkem 51 pediatrických pacientů s PAH ve věku od 2,5 do 17 let. V observační postmarketingové studii (H6D-JE-TD01) bylo tadalafillem léčeno celkem 391 pediatrických pacientů s PAH, od novorozenců do <18 let. Po podání tadalafilu byla frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí a dospívajících podobná jako u dospělých. Vzhledem k rozdílům v designu studie, velikosti vzorku, pohlaví, věkovému rozmezí a dávkách, jsou bezpečnostní zjištění z těchto studií podrobně popsána samostatně níže.

Placebem kontrolovaná klinická studie u pediatrických pacientů (H6D-MC-LVHV)

V randomizované, placebem kontrolované studii u 35 pacientů ve věku 6,2 až 17,9 let (medián věku 14,2 let) s PAH bylo celkem 17 pacientů léčeno jednou denně tadalafilem v dávce 20 mg (kohorta se střední tělesnou hmotností, ≥ 25 kg až < 40 kg) nebo 40 mg (kohorta s vysokou tělesnou hmotností, ≥ 40 kg) a 18 pacientů bylo léčeno placebem po dobu 24 týdnů. Nejčastějšími nežádoucími účinky, které se vyskytly u ≥ 2 pacientů léčených tadalafilem, byly bolest hlavy (29,4 %), infekce horních cest dýchacích a chřipka (v každé skupině po 17,6 %) a bolest kloubů a epistaxe (v každé skupině po 11,8 %). Nebyla hlášena žádná úmrtí ani závažné nežádoucí účinky. Z 35 pediatrických pacientů léčených v krátkodobé, placebem kontrolované studii jich 32 vstoupilo do 24měsíčního dlouhodobého otevřeného prodloužení a 26 pacientů dokončilo následné sledování. Nebyly pozorovány žádné nové bezpečnostní signály.

Nekontrolovaná farmakokinetická studie u pediatrických pacientů (H6D-MC-LVIG)

V pediatrické studii s opakovaným vzestupným dávkováním užívalo 19 pacientů s mediánem věku 10,9 let [rozmezí 2,5 - 17 let] tadalafil jednou denně po dobu otevřené 10týdenní léčby (1. období) a až dalších 24 měsíců v prodloužení (2. období). Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u 8 pacientů (42,1 %). Jednalo se o plicní hypertenzi (21,0 %), virovou infekci (10,5 %) a srdeční selhání, gastritidu, pyrexii, diabetes mellitus 1. typu, febrilní křeče, presynkopu, epileptické záchvaty a ovariální cysty (v každém případě 5,3 %). U žádného pacienta nebyla léčba kvůli nežádoucím účinkům ukončena. Dočasné nežádoucí účinky byly hlášeny u 18 pacientů (94,7 %) a nejčastějšími dočasnými nežádoucími účinky (vyskytujícími se u ≥ 5 pacientů) byly bolest hlavy, pyrexie, virová infekce horních cest dýchacích a zvracení. Byla hlášena dvě úmrtí.

Postmarketingová studie u pediatrických pacientů (H6D-JE-TD01)

Údaje o bezpečnosti byly shromážděny během observační postmarketingové studie z Japonska, do které bylo zařazeno 391 pediatrických pacientů s PAH (maximální doba pozorování 2 roky). Průměrný věk pacientů ve studii byl $5,7 \pm 5,3$ let, včetně 79 pacientů ve věku < 1 rok, 41 ve věku 1 až < 2 roky, 122 ve věku 2 až 6 let, 110 ve věku 7 až 14 let a 39 ve věku 15 až 17 let. Nežádoucí účinky byly hlášeny u 123 pacientů (31,5 %). Výskyt nežádoucích účinků (≥ 5 pacientů) zahrnoval plicní hypertenzi (3,6 %); bolest hlavy (2,8 %); srdeční selhání a snížený počet trombocytů (po 2,0 %); epistaxi a infekce horních cest dýchacích (po 1,8 %); bronchitidu, průjem a abnormální jaterní funkce (po 1,5 %); a gastroenteritidu, gastroenteropatii se ztrátou proteinů a zvýšenou aspartátaminotransferázu (1,3 % každý z nich). Výskyt závažných nežádoucích účinků byl 12,0 % (≥ 3 pacienti), včetně plicní hypertenze (3,6 %), srdečního selhání (1,5 %) a pneumonie (0,8 %). Bylo hlášeno šestnáct úmrtí (4,1 %); žádné z nich nesouviselo s tadalafilem.

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 prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciciucinky případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

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

V případě předávkování jsou nutná podle potřeby standardní podpůrná opatření. Hemodialýza ovlivňuje eliminaci tadalafilu zanedbatelně.

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).

Erektilní dysfunkce

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 neúčinný bez sexuální stimulace.

Plicní arteriální hypertenze

Plicní arteriální hypertenze je spojená s porušeným uvolňováním oxidu dusnatého cévním endotelem a s následným snížením koncentrace cGMP v hladké svalovině plicních cév. PDE5 je převládající fosfodiesteráza v plicním cévním řečišti. Inhibice PDE5 tadalafilem zvyšuje koncentraci cGMP, což má za následek uvolnění buněk hladké svaloviny plicních cév a vazodilataci v plicním cévním řečišti.

Farmakodynamické účinky

Studie *in vitro* prokázaly, že tadalafil je selektivní inhibitor PDE5. PDE5 je enzym, který se nalézá v hladkém svalstvu corpus cavernosum, viscerální hladké svalovině, hladkém svalstvu cév, kosterních svalech, trombocytech, ledvinách, plicích a mozečku. Působení tadalafilu na PDE5 je mnohem výraznější než jeho působení na ostatní fosfodiesterázy. Tadalafil má více než 10 000krát větší účinnost na 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

Erektilní dysfunkce

Ve třech klinických studiích s 1054 pacienty 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 v dávkách od 2 do 100 mg byl podáván v 16 klinických studiích celkem 3 250 pacientům zahrnujícím pacienty 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 tadalafilem úspěšných 75 % všech pokusů o pohlavní styk oproti 32 % na placebo.

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

Plicní arteriální hypertenze u dospělých

U 405 pacientů s plicní hypertenzí byla provedena randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie. Povolená základní terapie zahrnovala bosentan (stabilní udržovací dávky až do 125 mg dvakrát denně), dlouhodobou antikoagulační léčbu, digoxin, diuretika a kyslík. Doprovodnou léčbu bosentanem dostávala více než polovina (53,3 %) pacientů ve studii.

Pacienti byli randomizováni do jedné z pěti léčebných skupin (tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg nebo placebo). Věk pacientů byl nejméně 12 let a měli diagnózu PAH, která byla idiopatická, nebo související se systémovou kolagenózou, s užíváním anorektika, s infekcí virem způsobujícím u člověka selhání imunity (HIV), s defektem síňového septa nebo s chirurgickou korekcí nejméně 1 rok trvajícího vrozeného zkratu mezi systémovým a plicním řečištěm (např. defekt komorového septa nebo přetrvávající ductus arteriosus). Průměrný věk všech pacientů byl 54 let (v rozmezí od 14 do 90 let), většina byli běloši (80,5 %) a ženy (78,3 %). Plicní arteriální hypertenze (PAH) byla dle etiologie převážně idiopatická (61,0 %) a PAH spojená se systémovou kolagenózou (23,5 %). Dle klasifikace WHO měla většina pacientů funkční třídu III (65,2 %) nebo II (32,1 %). Průměrná hodnota testu vzdálenosti 6minutové chůze (6MWD) byla 343,6 metrů.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla změna vzdálenosti v testu 6minutové chůze (6MWD) v 16. týdnu oproti počátečním hodnotám. Protokolem definovaná hladina významnosti s dle placeba adjustovaným středním zvýšením 6MWD o 26 metrů ($p=0,0004$; 95% CI: 9,5; 44,0; metoda dle Hodges-Lehmana) (průměr 33 metrů, 95% CI: 15,2; 50,3) byla dosažena pouze u tadalafilu v dávce 40 mg. Zlepšení ve vzdálenosti při chůzi bylo zjevné od 8. týdne léčby. Významné zlepšení 6MWD ($p<0,01$) bylo prokázáno ve 12. týdnu, kdy byli pacienti požádáni o zpoždění užívání studijního léčivého přípravku tak, aby bylo možné zohlednit nižší koncentrace léčivé látky. Obecně byly výsledky konzistentní ve všech podskupinách podle věku, pohlaví, etiologie PAH, základní funkční třídy dle WHO a výsledků testů 6MWD. U pacientů užívajících tadalafil společně s bosentanem ($n=39$) byla střední hodnota zvýšení 6MWD korigovaná dle placeba 17 metrů ($p=0,09$; 95% CI: -7,1; 43,0; metoda dle Hodges-Lehmana) (průměr 23 metrů, 95% CI: -2,4; 47,8) a u pacientů užívajících samotný tadalafil v dávce 40 mg ($n=37$) to bylo 39 metrů ($p<0,01$; 95% CI: 13,0; 66,0; metoda dle Hodges-Lehmana) (průměr 44 metrů, 95% CI: 19,7; 69,0).

Podíly pacientů se zlepšením funkční třídy dle WHO v 16. týdnu byly podobné pro tadalafil v dávce 40 mg i pro skupinu placeba (23 % vs. 21 %). Výskyt klinického zhoršení stavu v 16. týdnu byl nižší u pacientů s tadafilem v dávce 40 mg (5 %, 4 ze 79 pacientů) oproti skupině placeba (16 %, 13 z 82 pacientů). Změny ve skóre dušnosti dle Borga byly v obou skupinách placeba i tadalafilu v dávce 40 mg malé a nevýznamné.

Ve srovnání s placebem bylo dále pozorováno ve skupině tadalafilu v dávce 40 mg zlepšení v doménách dotazníku SF-36 tělesné fungování, tělesné omezení, tělesná bolest, všeobecné zdraví, vitalita a sociální fungování. Nebylo pozorováno žádné zlepšení v doménách dotazníku SF-36 emoční problémy a duševní zdraví. Zlepšení ve srovnání s placebem bylo u tadalafilu v dávce 40 mg pozorováno v US a UK indexech skóre dotazníku EuroQol (EQ-5D) zahrnujících mobilitu, sebeobsluhu, denní aktivity, bolest/diskomfort, úzkost/deprese, a na vizuální analogové škále (VAS).

Měření kardiopulmonální hemodynamiky bylo provedeno u 93 pacientů. Tadalafil v dávce 40 mg zvýšil srdeční výdej (0,6 l/min) a snížil tlaky v plicnici (-4,3 mmHg) a plicní vaskulární rezistenci (-209 dyn.s/cm⁵) ve srovnání s počátečními hodnotami ($p<0,05$). Následné analýzy však prokázaly, že ve srovnání s placebem se změny oproti počátečním hodnotám kardiopulmonálních hemodynamických parametrů u tadalafilu v dávce 40 mg významně nelišily.

Dlouhodobá léčba

357 pacientů ze studie kontrolované placebem se účastnilo pokračovací dlouhodobé studie. 311 z těchto pacientů bylo léčeno tadafilem nejméně po dobu 6 měsíců a 293 po dobu 1 roku (medián expozice 365 dnů; rozsah od 2 do 415 dnů). U pacientů, u kterých byla dostupná data, bylo roční přežití 96,4 %.

Test vzdálenosti 6minutové chůze a hodnocení funkční třídy dle WHO klasifikace bylo navíc u pacientů užívajících tadalafil po dobu 1 roku stabilní.

Tadalafil v dávce 20 mg 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 náález 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 přípravku 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.

Pediatrická populace

Plicní arteriální hypertenze u dětí

Celkem 35 pediatrických pacientů s PAH ve věku od 6 do < 18 let bylo léčeno ve dvoufázové studii (H6D-MC-LVHV) s doplňkovou léčbou (kromě stávajícího antagonisty endotelinových receptorů pacienta) za účelem vyhodnocení účinnosti, bezpečnosti a farmakokinetiky tadalafilu. V 6měsíčním dvojitém zaslepeném období (období 1) dostávalo 17 pacientů tadalafil a 18 pacientů placebo.

Dávka tadalafilu byla podávána na základě tělesné hmotnosti pacienta při screeningové návštěvě. Většina pacientů (25 [71,4 %]) měla tělesnou hmotnost ≥ 40 kg a užívala 40 mg, zbytek (10 [28,6 %]) vážil ≥ 25 kg až < 40 kg a užíval 20 mg. V této studii bylo sledováno 16 mužů a 19 žen; medián věku celkové populace byl 14,2 let (v rozmezí od 6,2 do 17,9 let). Do studie nebyl zařazen žádný pacient ve věku < 6 let. Etiologie plicní arteriální hypertenze byly převážně IPAHA (74,3 %) a PAH spojená s přetrvávající nebo recidivující plicní hypertenzí po operaci vrozeného systémového až plicního zkratu (25,7 %). Většina pacientů byla zařazena ve funkční třídě II dle WHO (80 %).

Primárním cílem 1. období bylo vyhodnotit účinnost tadalafilu ve srovnání s placebem ve zlepšení 6MWD od výchozího stavu do 24. týdne, hodnoceno u pacientů ve věku ≥ 6 až < 18 let, kteří byli vývojově schopni provést 6MW test. Pro primární analýzu (MMRM) byla použita průměrná změna LS (standardní chyba: SE) od výchozího stavu do 24. týdne v 6MWD 60 (SE: 20,4) metrů pro tadalafil a 37 (SE: 20,8) metrů pro placebo.

U pediatrických pacientů s PAH ve věku ≥ 2 až < 18 let byl navíc použit model expozice a odpovědi (ER) k predikci 6MWD na základě pediatrické expozice po denních dávkách 20 nebo 40 mg odhadnutých pomocí populačního farmakokinetického modelu a zavedeného modelu ER u dospělých (H6D-MC-LVGY). Model prokázal podobnost odpovědi mezi 6MWD predikovanou modelem a skutečně pozorovanou u pediatrických pacientů ve věku 6 až < 18 let ze studie H6D-MC-LVHV.

V žádné z léčebných skupin nebyly během 1. období potvrzeny žádné případy klinického zhoršení. Podíl pacientů se zlepšením ve funkční třídě WHO od výchozího stavu do 24. týdne byl 40 % ve skupině s tadafilem ve srovnání s 20 % ve skupině s placebem. Dále byl pozorován pozitivní trend potenciální účinnosti ve skupině s tadafilem oproti placebo také v měřeních, jako je NT-Pro-BNP (rozdíl mezi léčbami: -127,4, 95% CI, -247,05 až -7,80), echokardiografické parametry (TAPSE: rozdíl mezi léčbami 0,43, 95% CI, 0,14 až 0,71; EI levé komory - systolický: rozdíl mezi léčbami -0,40, 95% CI, -0,87 až 0,07; EI levé komory - diastolický: rozdíl mezi léčbami -0,17, 95% CI, -0,43 až 0,09; 2 pacienti s hlášeným perikardiálním výpotkem ze skupiny s placebem a žádný ze skupiny s tadafilem) a CGI-I

(zlepšení u tadalafilu o 64,3 %, placebo o 46,7 %).

Údaje z prodloužení studie

Celkem 32 pacientů z placebem kontrolované studie (H6D-MC-LVHV) vstoupilo do otevřeného dvouletého prodloužení (období 2), během kterého všichni pacienti dostávali tadalafil v dávce odpovídající jejich tělesné hmotnosti a kohortě. Primárním cílem období 2 bylo vyhodnotit dlouhodobou bezpečnost tadalafilu.

Celkem 26 pacientů dokončilo sledování, během kterého nebyly pozorovány žádné nové bezpečnostní signály. Klinické zhoršení se projevilo u 5 pacientů; u 1 se nově objevila synkopa, 2 vykázali zvýšenou dávku antagonistů endotelinových receptorů, u 1 byla přidána nová souběžná terapie specifickou pro PAH a 1 byl hospitalizován pro progresi PAH. Funkční třída WHO byla u většiny pacientů na konci 2. období zachována nebo se zlepšila.

Farmakodynamické účinky u dětí do 6 let

Vzhledem k omezené dostupnosti farmakodynamických měření a absenci vhodného a schváleného klinického cílového parametru u dětí mladších 6 let je účinnost u této populace extrapolována na základě porovnání expozice s účinným dávkovým rozmezím pro dospělé.

Dávkování a účinnost přípravku Goyuma nebyly u dětí do 2 let stanoveny.

Duchennova svalová dystrofie

Byla provedena jedna studie u pediatrických pacientů s Duchennovou muskulární dystofií (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 denně randomizováni na tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg nebo placebo. Tadalafil neprokázal účinnost na zpomalení poklesu chůze, měřeného pomocí primárního cíle vzdálenosti 6minutové chůze (6MWD): průměrná změna stanovená metodou nejmenších čtverců (LS) ve 48. týdnu 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 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 v mediánu 2 hodin po podání. Hodnoty absolutní biologické dostupnosti po perorálním podání nebyly stanoveny.

Rychlost a rozsah absorpce tadalafilu nezávisí na příjmu potravy, tadalafil je tedy možné užívat s jídlem i nalačno. Doba podání přípravku (ráno nebo večer) neměla významný účinek na rychlost a rozsah absorpce. U dětí byl tadalafil v klinických studiích a postmarketingových studiích dávkován nezávisle na jídle a nebyly zjištěna žádná bezpečnostní rizika.

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

Eliminace

Průměrná perorální clearance tadalafilu u zdravých jedinců je 2,5 l/h a průměrný eliminační poločas je 17,5 hodiny. Tadalafil je vylučován především ve formě neaktivních metabolitů, převážně stolicí (přibližně 61 % podané dávky) a v menší míře močí (přibližně 36 % podané dávky).

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika tadalafilu u zdravých jedinců je ve vztahu k času a dávce lineární. V dávkovém rozmezí od 2,5 do 20 mg stoupají hodnoty expozice (AUC) proporcionálně s dávkou. V rozmezí dávek 20 mg až 40 mg je pozorováno menší než proporcionální zvýšení expozice. V průběhu podávání tadalafilu v dávkách 20 a 40 mg jednou denně je dosaženo koncentrace rovnovážného stavu během 5dnů při podávání jedné dávky denně.

Farmakokinetika u rozdílných populací

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

Ve srovnání se zdravými dobrovolníky je u pacientů s plicní hypertenzí, kteří zároveň neužívají bosentan, průměrná expozice při podávání dávky 40 mg tadalafilu v ustáleném stavu vyšší o 26 %. Ve srovnání se zdravými dobrovolníky nejsou v C_{max} klinicky významné rozdíly. Výsledky naznačují nižší clearance tadalafilu u pacientů s plicní hypertenzí ve srovnání se zdravými dobrovolníky.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší jedinci

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

Porucha funkce ledvin

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

Vzhledem ke zvýšené expozici tadalafilu (AUC), omezeným klinickým zkušenostem a nedostatečným možnostem ovlivnit clearance dialýzou, se podání tadalafilu u pacientů se závažným renálním onemocněním nedoporučuje.

Porucha funkce jater

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

Použití u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa-Pugha) nebylo zkoumáno, a proto se podání tadalafilu u těchto pacientů nedoporučuje.

Pacienti s diabetem mellitem

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

Rasa

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

Pohlaví

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

Pediatrická populace

Na základě údajů od 36 pediatrických pacientů s PAH ve věku od 2 do <18 let neměla tělesná hmotnost vliv na clearance tadalafilu; hodnoty AUC ve všech pediatrických hmotnostních skupinách jsou podobné hodnotám u dospělých pacientů při stejné dávce. Bylo prokázáno, že tělesná hmotnost je prediktorem maximální expozice u dětí; vzhledem k tomuto vlivu tělesné hmotnosti je stanovena dávka 20 mg denně pro pediatrické pacienty ≥ 2 roky a s tělesnou hmotností < 40 kg a očekává se, že $C_{\max}$ bude podobná jako u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností ≥ 40 kg užívajících 40 mg denně. $T_{\max}$ pro tabletovou formu byl odhadnut na přibližně 4 hodiny a byl nezávislý na tělesné hmotnosti. Hodnoty poločasu tadalafilu byly odhadnuty na 13,6 až 24,2 hodiny pro rozmezí 10 až 80 kg tělesné hmotnosti a neprokázaly žádné klinicky významné rozdíly.

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 myší, kterým byla podávána dávka tadalafilu až 1 000 mg/kg/den, nebyly zjištěny známky teratogenity, embryotoxicity ani fetotoxicity přípravku. V prenatálních a postnatálních vývojových studiích u potkanů nevyvolávala dávka 30 mg/kg/den žádný významný účinek. U březích samic potkana byla AUC pro vypočtenou volnou látku přibližně 18násobná ve srovnání s AUC u člověka po dávce 20 mg.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hyprolóza
Natrium-lauryl-sulfát
Sacharóza
Monohydrát laktózy
Mikrokrystalické celulóza
Sodná sůl kroskarmelózy

Aspartam (E 951)
Magnesium-stearát
Aroma máty peprné

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

OPA/Al/PVDC/Al blistr.
Balení se 4, 8, 12 žvýkacími tabletami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8-10
13435 Berlín
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

83/690/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. 9. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

8. 9. 2026