

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tadalafil Accord, 5 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 5 mg tadalafilu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletka zawiera 91,572 mg laktozy jednowodnej

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Jasnożółte, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o kształcie kapsułki o ściętych brzegach o długości 8,6 mm i grubości 4,8 mm z wytłoczonym oznakowaniem „T 5” po jednej stronie i gładkie po drugiej.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie zaburzeń erekcji u dorosłych mężczyzn.

Aby tadalafil działał skutecznie w leczeniu zaburzeń erekcji, konieczna jest stymulacja seksualna.

Leczenie objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn.

Tadalafil Accord 5 mg nie jest przeznaczony do stosowania u kobiet.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### *Zaburzenia erekcji u dorosłych mężczyzn*

Zwykle zalecaną dawką jest 10 mg, przyjmowane przed planowaną aktywnością seksualną, niezależnie od posiłków.

U pacjentów, u których dawka 10 mg nie powoduje odpowiedniego efektu, można zastosować dawkę 20 mg. Lek można zażyć przynajmniej 30 minut przed planowaną aktywnością seksualną.

Maksymalna częstość przyjmowania leku wynosi raz na dobę.

Tadalafil 10 mg i 20 mg jest przeznaczony do stosowania przed planowaną aktywnością seksualną. Nie zaleca się stałego, codziennego przyjmowania leku.

U pacjentów, którzy przewidują częste stosowanie produktu Tadalafil Accord (tzn. co najmniej dwa razy na tydzień), można rozważyć zastosowanie najmniejszej dawki produktu Tadalafil Accord w schemacie raz na dobę, zgodnie z wyborem pacjenta i oceną lekarza.

U tych pacjentów zalecaną dawką jest 5 mg raz na dobę, przyjmowane w przybliżeniu o tej samej

porze dnia. W zależności od tolerancji produktu przez pacjenta dawkę można zmniejszyć do 2,5 mg raz na dobę.

Należy okresowo oceniać celowość stałego przyjmowania preparatu w schemacie raz na dobę.

#### *Łagodny rozrost gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn*

Zalecana dawka to 5 mg przyjmowane w przybliżeniu o tej samej porze każdego dnia, w czasie posiłku lub między posiłkami. U dorosłych mężczyzn leczonych jednocześnie z powodu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego oraz zaburzeń erekcji zalecana dawka to 5 mg przyjmowane o tej samej porze każdego dnia. U pacjentów leczonych z powodu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, którzy źle tolerują tadalafil w dawce 5 mg należy rozważyć alternatywną terapię, ponieważ nie wykazano skuteczności tadalafilu w dawce 2,5 mg w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

#### Populacje szczególne

##### *Mężczyźni w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawkowania.

##### *Mężczyźni z zaburzeniami czynności nerek*

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne dostosowanie dawkowania. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek maksymalna zalecana dawka przyjmowana w razie potrzeby wynosi 10 mg.

Nie zaleca się stosowania tadalafilu w dawce 2,5 lub 5 mg w schemacie raz na dobę w leczeniu zaburzeń erekcji lub łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4 i 5.2).

##### *Mężczyźni z zaburzeniami czynności wątroby*

W leczeniu zaburzeń erekcji zalecaną dawką preparatu Tadalafil Accord stosowaną w razie potrzeby jest 10 mg, przyjmowane przed planowaną aktywnością seksualną, niezależnie od posiłków. Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania tadalafilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Child-Pugh). Lekarz przepisujący lek powinien dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka. Nie są dostępne dane dotyczące stosowania tadalafilu w dawkach większych niż 10 mg u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Nie przeprowadzono badań dotyczących przyjmowania tadalafilu w schemacie raz na dobę w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego i zaburzeń erekcji u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dlatego lekarz przepisujący lek powinien dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka (patrz punkty 4.4 i 5.2).

##### *Mężczyźni chorzy na cukrzycę*

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów chorych na cukrzycę.

##### *Dzieci i młodzież*

Stosowanie produktu leczniczego Tadalafil Accord u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w leczeniu zaburzeń erekcji.

#### Sposób podawania

Tabletki należy przyjmować doustnie.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

W badaniach klinicznych wykazano, że tadalafil nasila hipotensyjne działanie azotanów. Uważa się, że jest to wynikiem skojarzonego działania azotanów i tadalafilu na szlak tlenek azotu/cGMP. Dlatego stosowanie produktu Tadalafil Accord jest przeciwwskazane u pacjentów zażywających organiczne azotany w jakiegokolwiek postaci. (patrz punkt 4.5).

Nie wolno stosować produktu Tadalafil Accord u mężczyzn z chorobami serca, u których nie jest wskazana aktywność seksualna. Lekarze powinni rozważyć potencjalne ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności serca związanych z aktywnością seksualną u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego.

Stosowanie tadalafilu jest przeciwwskazane w następujących, nie włączonych do badań klinicznych, grupach pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego:

- pacjenci, którzy w ciągu ostatnich 90 dni przebyli zawał mięśnia sercowego,
- pacjenci z niestabilną dławicą piersiową lub z bólami dławicowymi podczas stosunków płciowych,
- pacjenci, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy występowała niewydolność serca co najmniej 2 stopnia według klasyfikacji NYHA (New York Heart Association),
- pacjenci z niekontrolowanymi arytmiami, niedociśnieniem (<90/50 mm Hg) lub niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym,
- pacjenci, którzy w ciągu ostatnich 6 miesięcy przebyli udar.

Tadalafil Accord jest przeciwwskazany u pacjentów, którzy utracili wzrok w jednym oku w wyniku nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (ang. non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION) niezależnie od tego, czy miało to związek, czy nie miało związku z wcześniejszą ekspozycją na inhibitor PDE5 (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów PDE5, w tym tadalafilu ze stymulatorami cyklicznej guanylowej takimi jak riociguat jest przeciwwskazane, ponieważ może to prowadzić do objawowego niedociśnienia (patrz punkt 4.5).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Przed rozpoczęciem leczenia produktem Tadalafil Accord

Przed zastosowaniem leczenia farmakologicznego należy przeprowadzić wywiad chorobowy i wykonać badania fizykalne, aby rozpoznać u pacjenta zaburzenie erekcji lub łagodny rozrost gruczołu krokowego i określić jego potencjalne przyczyny.

Przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia zaburzeń erekcji, lekarz powinien ocenić stan układu sercowo-naczyniowego pacjenta, ponieważ istnieje pewien stopień ryzyka wystąpienia zaburzeń czynności serca związanych z aktywnością seksualną. Tadalafil ma właściwości rozszerzające naczynia krwionośne i powoduje łagodne i przemijające obniżenie ciśnienia krwi (patrz punkt 5.1), i może w ten sposób nasilać działanie hipotensyjne azotanów (patrz punkt 4.3).

Przed rozpoczęciem stosowania tadalafilu w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego należy przeprowadzić badania, aby wykluczyć obecność raka gruczołu krokowego i dokładnie ocenić wydolność krążeniową pacjenta (patrz punkt 4.3).

Ocena zaburzeń erekcji powinna obejmować określenie ich potencjalnych zasadniczych przyczyn i po dokładnej ocenie medycznej, ustalenie odpowiedniego leczenia. Nie wiadomo, czy tadalafil jest skuteczny u pacjentów po przebytych zabiegach chirurgicznych w obrębie miednicy lub po radykalnej prostatektomii bez oszczędzania nerwów.

##### Układ krążenia

Po wprowadzeniu leku do obrotu i (lub) w badaniach klinicznych zgłaszano ciężkie działania niepożądane ze strony układu krążenia, takie jak: zawał mięśnia sercowego, nagłe zgonu sercowe,

niestabilna dławica piersiowa, komorowe zaburzenia rytmu serca, udar, przemijające napady niedokrwienne (ang. transient ischemic attacks, TIA), bóle w klatce piersiowej, kołatanie serca i częstoskurcz. Większość pacjentów, u których wystąpiły te działania, była obciążona czynnikami ryzyka chorób układu krążenia. Nie jest jednak możliwe ustalenie w sposób jednoznaczny, czy zgłaszane działania były związane bezpośrednio z tymi czynnikami ryzyka, z przyjmowanym tadalafilem, aktywnością seksualną lub połączeniem tych i innych czynników.

U pacjentów przyjmujących jednocześnie przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze, tadalafil może spowodować zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi. Przed rozpoczęciem przyjmowania tadalafilu w schemacie raz na dobę należy przeprowadzić ocenę kliniczną i rozważyć dostosowanie dawki leków przeciwnadciśnieniowych.

U pacjentów przyjmujących leki blokujące receptory  $\alpha_1$ -adrenergiczne, jednoczesne podanie tadalafilu może u niektórych z nich doprowadzić do niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.5). Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania tadalafilu i doksazosyny.

#### Wzrok

W związku z przyjmowaniem tadalafilu i innych inhibitorów PDE5 zgłaszano zaburzenia widzenia i przypadki nietętniczej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (NAION). Analizy danych obserwacyjnych wskazują na zwiększone ryzyko NAION u mężczyzn z zaburzeniami erekcji po ekspozycji na tadalafil lub inne inhibitory PDE5. Ponieważ może to mieć znaczenie dla wszystkich pacjentów wystawionych na działanie tadalafilu, pacjentowi należy zalecić, aby w przypadku wystąpienia nagłych zaburzeń widzenia przerwał przyjmowanie produktu Tadalafil Accord i niezwłocznie skonsultował się z lekarzem (patrz punkt 4.3).

#### Pogorszenie lub nagła utrata słuchu

Po zastosowaniu tadalafilu zgłaszano przypadki nagłej utraty słuchu. Mimo że niektóre przypadki obciążone były innymi czynnikami ryzyka (np. wiek, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze i utrata słuchu w wywiadzie), pacjentom należy zalecić, aby w razie nagłego pogorszenia lub utraty słuchu przerwali przyjmowanie tadalafilu i natychmiast skorzystali z pomocy medycznej.

#### Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Z powodu zwiększonej ekspozycji (AUC) na tadalafil, ograniczone doświadczenie kliniczne i brak możliwości zmiany klirensu przez dializy, nie zaleca się stosowania produktu Tadalafil Accord w schemacie raz na dobę u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania pojedynczych dawek tadalafilu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha). Nie ma danych dotyczących stosowania tadalafilu w schemacie raz na dobę u pacjentów z niewydolnością wątroby. W przypadku decyzji o zastosowaniu produktu Tadalafil Accord u pacjenta, lekarz przepisujący lek powinien dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka.

#### Priapizm i anatomiczne zniekształcenia członka

Należy poinformować pacjentów, że należy natychmiast zwrócić się po pomoc lekarską w przypadku, gdy erekcja utrzymuje się przez 4 godziny lub dłużej. W przypadku niepodjęcia natychmiastowego leczenia priapizmu, może dojść do uszkodzenia tkanek członka i trwałej utraty potencji.

Tadalafil Accord należy stosować ostrożnie u pacjentów z anatomicznymi zniekształceniami członka (np. wygięcie, zwłóknienie ciał jamistych lub choroba Peyroniego), lub u pacjentów ze schorzeniami mogącymi predysponować do wystąpienia priapizmu (np. niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, szpiczak mnogi, białaczka).

#### Stosowanie z inhibitorami CYP3A4

Należy zachować ostrożność przepisując Tadalafil Accord pacjentom stosującym silne inhibitory CYP3A4 (rytonawir, sakwinawir, ketokonazol, itraconazol i erytromycynę), ponieważ podczas jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych obserwowano zwiększoną ekspozycję (AUC) na tadalafil (patrz punkt 4.5).

#### Tadalafil Accord i inne metody leczenia zaburzeń erekcji

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności jednoczesnego stosowania produktu Tadalafil Accord z innymi inhibitorami PDE5 lub innymi metodami leczenia zaburzeń erekcji. Pacjentów należy poinformować, by nie stosowali produktu Tadalafil Accord w takich połączeniach.

#### Laktoza

Produkt Tadalafil Accord zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego leku.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Jak opisano poniżej, przeprowadzono badania interakcji stosując dawkę 10 mg i (lub) 20 mg tadalafilu. Biorąc pod uwagę fakt, że w niektórych badaniach stosowano jedynie dawkę 10 mg, nie można wykluczyć istnienia klinicznie istotnych interakcji w przypadku stosowania większych dawek tadalafilu.

#### Wpływ innych substancji na tadalafil

##### *Inhibitory cytochromu P450*

Tadalafil jest metabolizowany głównie przez CYP3A4. Selektywny inhibitor izoenzymu CYP3A4 – ketokonazol (w dawce 200 mg na dobę) zwiększał ekspozycję (AUC) na tadalafil (10 mg) dwukrotnie, a  $C_{max}$  tadalafilu o 15% w porównaniu z wartością AUC i  $C_{max}$  po podaniu samego tadalafilu w dawce 10 mg. Ketokonazol (w dawce 400 mg na dobę) zwiększał ekspozycję (AUC) na tadalafil (20 mg) czterokrotnie, a  $C_{max}$  o 22%. Inhibitor proteazy - rytonawir (w dawce 200 mg dwa razy na dobę), który jest inhibitorem CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6, zwiększał dwukrotnie ekspozycję (AUC) na tadalafil (20 mg) i nie powodował zmian  $C_{max}$ . Rytonawir (w dawce 500 mg lub 600 mg dwa razy na dobę) zwiększał ekspozycję (AUC) po pojedynczej dawce na tadalafil (20 mg) o 32% i zmniejszał  $C_{max}$  o 30%. Pomimo, że nie badano poszczególnych interakcji, jednak inne inhibitory proteazy, takie jak sakwinawir, oraz inne inhibitory CYP3A4, jak erytromycyna, klarytromycyna, itraconazol i sok grejpfrutowy, należy stosować ostrożnie w skojarzeniu z tadafilem, ponieważ można oczekiwać, że zwiększą stężenie tadalafilu w osoczu (patrz punkt 4.4). W rezultacie może się zwiększyć częstość występowania działań niepożądanych, wymienionych w punkcie 4.8.

##### *Białka transportujące*

Znaczenie białek transportujących (np. p-glikoproteiny) w dystrybucji tadalafilu nie zostało poznane. Dlatego istnieje możliwość wystąpienia interakcji z innymi lekami na skutek hamowania białek transportujących.

##### *Induktory cytochromu P450*

Induktor CYP3A4, ryfampicyna, zmniejsza AUC tadalafilu o 88 %, w porównaniu z wartością AUC tadalafilu podanego osobno w dawce 10 mg. Można oczekiwać, że to zmniejszenie ekspozycji może spowodować zmniejszenie skuteczności tadalafilu. Stopień zmniejszenia skuteczności nie jest znany. Inne induktory CYP3A4, takie jak fenobarbital, fenytoina czy karbamezepina, mogą również spowodować zmniejszenie stężenia tadalafilu w osoczu krwi.

#### Wpływ tadalafilu na inne produkty lecznicze

### *Azotany*

W badaniach klinicznych wykazano, że tadalafil (5 mg, 10 mg i 20 mg) nasila hipotensyjne działanie azotanów. Dlatego stosowanie produktu Tadalafil Accord jest przeciwwskazane u pacjentów przyjmujących organiczne azotany w jakiegokolwiek postaci (patrz punkt 4.3). W oparciu o wyniki badań klinicznych, w których 150 osób przyjmowało tadalafil w dawce 20 mg przez 7 dni i nitroglicerynę

0,4 mg podjęzykowo w różnych punktach czasowych badania, stwierdzono, że te interakcje utrzymywały się przez ponad 24 godziny i nie były wykrywalne po 48 godzinach od podania ostatniej dawki tadalafilu. Dlatego, jeżeli ze względów medycznych w sytuacjach zagrażających życiu konieczne jest zastosowanie azotanów, można je podać dopiero po upływie 48 godzin po zażyciu produktu Tadalafil Accord w jakiegokolwiek dawce (2,5 mg–20 mg). W takich przypadkach azotany należy podawać pod ścisłym nadzorem lekarskim i monitorować czynność układu krążenia.

### *Leki hipotensyjne (w tym leki blokujące kanały wapniowe)*

Jednoczesne stosowanie doksazosyny (w dawce 4 mg i 8 mg na dobę) i tadalafilu (w dawce 5 mg na dobę i w dawce 20 mg podanej jednorazowo) istotnie nasila działanie hipotensyjne leku blokującego receptory  $\alpha$ -adrenergiczne. To działanie utrzymuje się co najmniej 12 godzin i mogą mu towarzyszyć objawy, w tym omdlenia. Z tego powodu nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych leków (patrz punkt 4.4).

W badaniach dotyczących interakcji lekowych, w których wzięła udział ograniczona liczba zdrowych ochotników, nie obserwowano takich działań po zastosowaniu alfuzosyny lub tamsulozyny. Jednakże, należy zachować ostrożność w przypadku stosowania tadalafilu u pacjentów przyjmujących jakiegokolwiek leki blokujące receptory  $\alpha$ -adrenergiczne, a zwłaszcza u osób w podeszłym wieku.

Leczenie należy rozpocząć od najmniejszej dawki i stopniowo ją dostosowywać.

W klinicznych badaniach farmakologicznych oceniano możliwość nasilania hipotensyjnego działania przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych przez tadalafil. Badano główne grupy przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych, w tym leki blokujące kanały wapniowe (amlodypina), inhibitory konwertazy angiotensyny - ACE (enalapril), leki blokujące receptory  $\beta$ -adrenergiczne (metoprolol), tiazydowe leki moczopędne (bendrofluazyd) i leki blokujące receptory angiotensyny II (różne rodzaje i dawki leków stosowanych w monoterapii i w terapii skojarzonej z tiazydami, lekami blokującymi kanały wapniowe, lekami blokującymi receptory  $\beta$ -adrenergiczne i (lub) lekami blokującymi receptory  $\alpha$ -adrenergiczne). Tadalafil (w dawce 10 mg, z wyjątkiem badań z zastosowaniem leków blokujących receptory angiotensyny II i amlodypiny, w których podawano dawkę 20 mg) nie wykazywał istotnych klinicznie interakcji z badanymi grupami leków. W innym klinicznym badaniu farmakologicznym oceniano skojarzone stosowanie tadalafilu (20 mg) i 4 grup leków przeciwnadciśnieniowych. U pacjentów przyjmujących kilka leków przeciwnadciśnieniowych zmiany ciśnienia tętniczego stwierdzone podczas ambulatoryjnych wizyt kontrolnych wydają się być zależne od stopnia, w jakim ciśnienie było kontrolowane przez te leki. Osoby, u których ciśnienie było dobrze kontrolowane, zmniejszenie ciśnienia było minimalne i podobne do obserwowanego u zdrowych osób. U osób, u których ciśnienie krwi nie było kontrolowane, obniżenie ciśnienia było większe, jednak u większości pacjentów nie występowały objawy hipotensji. U pacjentów otrzymujących jednocześnie przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze, tadalafil w dawce 20 mg może spowodować obniżenie ciśnienia krwi, które zazwyczaj (z wyjątkiem leków blokujących receptory  $\alpha$ -adrenergiczne np. doksazosyną – patrz powyżej) jest niewielkie i nie jest prawdopodobne, aby miało znaczenie kliniczne. Analiza wyników badania klinicznego 3 fazy nie wykazała różnic w zdarzeniach niepożądanych występujących u pacjentów przyjmujących tadalafil z przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi lub bez tych produktów. Jednak pacjenci powinni zostać odpowiednio poinformowani o możliwości wystąpienia obniżenia ciśnienia krwi w przypadku jednoczesnego stosowania przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych.

### *Riocyguat*

Badania przedkliniczne wykazały dodatkowe działanie obniżające ciśnienie krwi, w przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów PDE5 z riocyguatem. W badaniach klinicznych wykazano, że riocyguat nasila hipotensyjne działanie inhibitorów PDE5. Brak dowodów na korzystny działanie

kliniczne stosowania takiego skojarzenia w populacji badanej. Jednoczesne stosowanie riocygatatu z inhibitorami PDE5, w tym tadalafilami jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

#### *Inhibitory 5-alfa-reduktazy*

Podczas badania klinicznego, w którym porównywano skojarzone stosowanie tadalafilu w dawce 5 mg z finasterydem w dawce 5 mg oraz placebo z finasterydem w dawce 5 mg w łagodzeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, nie zaobserwowano żadnych nowych działań niepożądanych. Ze względu, że nie przeprowadzono badania interakcji lekowych oceniającego wpływ tadalafilu i inhibitorów 5-alfa-reduktazy, należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania tadalafilu i inhibitorów 5-alfa-reduktazy.

#### *Substraty CYP1A2 (np. teofilina)*

W farmakologicznym badaniu klinicznym, w którym podawano tadalafil w dawce 10 mg jednocześnie z teofiliną (nieselektywnym inhibitorem fosfodiesterazy), nie wykazano interakcji farmakokinetycznej. Jedynym działaniem farmakodynamicznym było niewielkie (3,5 uderzeń/minutę) zwiększenie częstości akcji serca. Pomimo, że to działanie było niewielkie i nie miało znaczenia klinicznego w tym badaniu, należy o nim pamiętać w przypadku równoczesnego stosowania tych produktów leczniczych.

#### *Etynyloestradiol i terbutalina*

Wykazano, że tadalafil zwiększa dostępność biologiczną etynyloestradiolu podanego doustnie; podobnego zwiększenia dostępności biologicznej można się spodziewać w przypadku doustnego podania terbutaliny, jednak nie są określone kliniczne następstwa.

#### *Alkohol*

Jednoczesne stosowanie tadalafilu (10 mg lub 20 mg) nie wpływało na stężenie alkoholu we krwi (średnie maksymalne stężenie we krwi 0,08%). Ponadto, nie obserwowano zmian w stężeniu tadalafilu w ciągu 3 godzin po podaniu go jednocześnie z alkoholem. Spożycie alkoholu zaplanowano tak, aby zapewnić jego maksymalne wchłanianie (spożycie alkoholu na czczo i nieprzyjmowanie pokarmu przez 2 kolejne godziny).

Tadalafil (20 mg) nie zwiększał zmniejszenia średniego spadku ciśnienia krwi spowodowanego podaniem alkoholu (0,7 g/kg lub około 180 ml 40 % alkoholu [wódka] dla mężczyzny o masie ciała 80 kg), ale u niektórych osób obserwowano zawroty głowy przy zmianie pozycji ciała i niedociśnienie ortostatyczne. W przypadku podania tadalafilu z mniejszymi dawkami alkoholu (0,6 g/kg) nie występowało niedociśnienie, a zawroty głowy występowały z podobną częstością, jak po spożyciu samego alkoholu. Tadalafil (10 mg) nie nasilał wpływu alkoholu na funkcje poznawcze.

#### *Produkty lecznicze metabolizowane przez cytochrom CYP450*

Nie należy oczekiwać, by tadalafil mógł w klinicznie znaczący sposób zmniejszać lub zwiększać klirens produktów leczniczych metabolizowanych przez izoenzymy CYP450. Badania potwierdziły, że tadalafil nie powoduje hamowania ani indukcji aktywności izoenzymów CYP450, w tym CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 i CYP2C19.

#### *Substraty CYP2C9 (np. R-warfaryna)*

Tadalafil (10 mg i 20 mg) nie wykazywał klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję (AUC) S-warfaryny i R-warfaryny (substraty CYP2C9); tadalafil nie wpływa także na spowodowane przez warfarynę zmiany czasu protrombinowego.

#### *Kwas acetylosalicylowy*

Tadalafil (10 mg i 20 mg) nie zwiększa spowodowanego przez kwas acetylosalicylowy wydłużenia czasu krwawienia.

#### *Przeciwcukrzycowe produkty lecznicze*

Nie przeprowadzono szczegółowych badań interakcji tadalafilu z przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi.

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Tadalafil Accord 5 mg nie jest przeznaczony do stosowania przez kobiety.

##### Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania tadalafilu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płod, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności, należy unikać stosowania produktu Tadalafil Accord podczas ciąży.

##### Karmienie piersią

Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie tadalafilu do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla karmionego piersią dziecka. Produktu Tadalafil Accord nie należy stosować podczas karmienia piersią.

##### Płodność

Działania obserwowane u psów mogą wskazywać na zaburzenia płodności. Dwa późniejsze badania wykazały, że takie działanie jest mało prawdopodobne u ludzi, ale obserwowano zmniejszenie stężenia plemników u niektórych mężczyzn (patrz punkty 5.1 i 5.3).

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tadalafil wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pomimo, że w badaniach klinicznych częstość zgłaszanych przypadków zawrotów głowy w grupie stosującej placebo i w grupie pacjentów otrzymujących tadalafil była podobna, pacjenci powinni poznać swoją reakcję na Tadalafil Accord, zanim przystąpią do prowadzenia samochodu lub obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane u pacjentów stosujących tadalafil w leczeniu zaburzeń erekcji lub łagodnego rozrostu gruczołu krokowego to: ból głowy, niestrawność, ból pleców i ból mięśni. Częstość występowania tych działań niepożądanych zwiększała się wraz ze zwiększeniem stosowanej dawki. Zgłaszane działania niepożądane były przemijające, zwykle miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. Większość zgłoszonych przypadków bólu głowy podczas stosowania tadalafilu raz na dobę wystąpiła w ciągu pierwszych 10 do 30 dni od rozpoczęcia leczenia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych W tabeli poniżej przedstawiono działania niepożądane ze zgłoszeń spontanicznych oraz obserwowane w czasie badań klinicznych kontrolowanych placebo (łącznie 8022 pacjentów przyjmowało tadalafil i 4422 pacjentów otrzymywało placebo) z zastosowaniem produktu w razie potrzeby i w schemacie raz na dobę w leczeniu zaburzeń erekcji oraz schematu raz na dobę w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Częstości występowania określono następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

| Bardzo często<br>( $\geq 1/10$ )          | Często ( $\geq 1/100$ do<br>$< 1/10$ ) | Niezbyt często<br>( $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$ ) | Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$ ) |
|-------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <i>Zaburzenia układu immunologicznego</i> |                                        |                                                    |                                             |
|                                           |                                        | Reakcje<br>nadwrażliwości                          | Obrzęk<br>naczynioruchowy <sup>2</sup>      |
| <i>Zaburzenia układu nerwowego</i>        |                                        |                                                    |                                             |



|                                                                       |                                     |                                                                    |                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                       | Ból głowy                           | Zawroty głowy                                                      | Udar <sup>1</sup> (w tym incydenty krwotoczne), omdlenie, przemijające napady niedokrwienne (TIA) <sup>1</sup> , migrena <sup>2</sup> , napady drgawek <sup>2</sup> , przemijająca amnezja |
| <i>Zaburzenia oka</i>                                                 |                                     |                                                                    |                                                                                                                                                                                            |
|                                                                       |                                     | Niewyraźne widzenie, dolegliwości opisywane jako ból oczu          | Ubytki pola widzenia, obrzęk powiek, przekrwienie spojówek, nietętnicza przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego (NAION) <sup>2</sup> , okluzja naczyń siatkówki <sup>2</sup>    |
| <i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>                                     |                                     |                                                                    |                                                                                                                                                                                            |
|                                                                       |                                     | Szum w uszach                                                      | Nagła głuchota                                                                                                                                                                             |
| <i>Zaburzenia serca<sup>1</sup></i>                                   |                                     |                                                                    |                                                                                                                                                                                            |
|                                                                       |                                     | Częstoskurcz, kołatanie serca                                      | Zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa <sup>2</sup> , komorowe arytmia komorowa <sup>22</sup>                                                                              |
| <i>Zaburzenia naczyniowe</i>                                          |                                     |                                                                    |                                                                                                                                                                                            |
|                                                                       | Nagłe zaczerwienienie twarzy        | Niedociśnienie tętnicze <sup>3</sup> , nadciśnienie tętnicze       |                                                                                                                                                                                            |
| <i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i> |                                     |                                                                    |                                                                                                                                                                                            |
|                                                                       | Przekrwienie błony śluzowej nosa    | Duszność, krwawienie z nosa                                        |                                                                                                                                                                                            |
| <i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>                                     |                                     |                                                                    |                                                                                                                                                                                            |
|                                                                       | Niestrawność                        | Ból brzucha, Wymioty, Nudności, Choroba refluksowa przełyku        |                                                                                                                                                                                            |
| <i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>                           |                                     |                                                                    |                                                                                                                                                                                            |
|                                                                       |                                     | Wysypka                                                            | Pokrzywka, Zespół Stevensa-Johnsona <sup>2</sup> , złuszczone zapalenie skóry <sup>2</sup> , Nadmierna potliwość                                                                           |
| <i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>              |                                     |                                                                    |                                                                                                                                                                                            |
|                                                                       | Ból pleców, ból mięśni, ból kończyn |                                                                    |                                                                                                                                                                                            |
| <i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>                              |                                     |                                                                    |                                                                                                                                                                                            |
|                                                                       |                                     | Krwiomocz                                                          |                                                                                                                                                                                            |
| <i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>                         |                                     |                                                                    |                                                                                                                                                                                            |
|                                                                       |                                     | Przedłużony czas trwania wzwodu                                    | Priapizm, Krwotok z prącia, Krew w nasieniu                                                                                                                                                |
| <i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>                    |                                     |                                                                    |                                                                                                                                                                                            |
|                                                                       |                                     | Ból w klatce piersiowej <sup>1</sup> , Obrzęki obwodowe, Zmęczenie | Obrzęk twarzy <sup>2</sup> , nagłe zgony sercowe <sup>1,2</sup>                                                                                                                            |

- (1) Większość pacjentów była obciążona czynnikami ryzyka chorób układu krążenia (patrz punkt 4.4).
- (2) Działania niepożądane zgłaszane po dopuszczeniu do obrotu, nie obserwowane podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo.
- (3) Częściej zgłaszane po podaniu tadalafilu pacjentom stosującym leki hipotensyjne.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Częstość występowania nieprawidłowości w zapisie EKG, głównie bradykardii zatokowej była nieznacznie większa u pacjentów stosujących tadalafil raz na dobę w porównaniu z grupą placebo. Większość nieprawidłowości w zapisie EKG nie była związana z występowaniem działań niepożądanych.

#### Inne szczególne populacje

Dane dotyczące stosowania tadalafilu u pacjentów w wieku powyżej 65 lat biorących udział w badaniach klinicznych dotyczących leczenia zaburzeń erekcji lub łagodnego rozrostu gruczołu krokowego są ograniczone. W badaniach klinicznych, w których stosowano tadalafil przyjmowany w razie potrzeby w leczeniu zaburzeń erekcji, biegunkę zgłaszano częściej u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. W badaniach klinicznych, w których stosowano tadalafil w dawce 5 mg raz na dobę w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego, zawroty głowy oraz biegunkę zgłaszano częściej u pacjentów w wieku powyżej 75 lat.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego.

## **4.9 Przedawkowanie**

Zdrowym ochotnikom podawano pojedyncze dawki do 500 mg, a pacjentom - wielokrotne dawki do 100 mg na dobę. Działania niepożądane były podobne do tych obserwowanych podczas stosowania mniejszych dawek. W przypadku przedawkowania, w razie konieczności, należy zastosować standardowe postępowanie objawowe. Hemodializa w nieistotnym stopniu wpływa na eliminację tadalafilu.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki urologiczne, leki stosowane w zaburzeniach erekcji  
kod ATC: G04B E08

#### Mechanizm działania

Tadalafil jest selektywnym, odwracalnym inhibitorem specyficznej fosfodiesterazy cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP) typu 5 (PDE5). Jeśli stymulacja seksualna spowoduje miejscowe uwolnienie tlenu azotu, zahamowanie aktywności PDE5 przez tadalafil doprowadzi do zwiększenia

stężenia cGMP w ciałach jamistych. Powoduje to relaksację mięśni gładkich i napływ krwi do tkanek członka, doprowadzając do erekcji. Tadalafil nie działa w przypadku braku stymulacji seksualnej.

Wpływ hamowania aktywności PDE5 na stężenie cGMP w ciałach jamistych jest również widoczny w mięśniach gładkich gruczołu krokowego, pęcherza i naczyniach doprowadzających krew do tych narządów. Relaksacja mięśni gładkich naczyń zwiększa przepływ krwi, co może wyjaśniać mechanizm łagodzenia objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Wpływ na naczynia może być uzupełniany hamowaniem aktywności nerwu doprowadzającego pęcherza i relaksacją mięśni gładkich gruczołu krokowego i pęcherza.

#### Rezultat działania farmakodynamicznego

Badania *in vitro* wykazały, że tadalafil jest selektywnym inhibitorem PDE5. PDE5 jest enzymem znajdującym się w mięśniach gładkich ciał jamistych, naczyń, trzewi, mięśniach szkieletowych, płytkach krwi, nerkach, płucach i mózgu. Działanie tadalafilu na PDE5 jest silniejsze niż na inne fosfodiesterazy. Tadalafil działa >10 000 razy silniej na PDE5 niż PDE1, PDE2 i PDE4, enzymy występujące w sercu, mózgu, naczyniach krwionośnych, wątrobie i w innych organach. Tadalafil działa >10 000 razy silniej na PDE5 niż na PDE3, enzym występujący w sercu i naczyniach krwionośnych. Ta wybiórczość względem PDE5, a nie PDE3 jest bardzo istotna, ponieważ PDE3 jest enzymem wpływającym na kurczliwość serca. Ponadto, tadalafil około 700 razy silniej działa na PDE5 niż na PDE6, enzym znajdujący się w siatkówce i odpowiedzialny za odbieranie bodźców świetlnych. Tadalafil działa także >10 000 razy silniej na PDE5 niż na enzymy od PDE7 do PDE10.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Tadalafil podawany zdrowym ochotnikom nie wykazywał, w porównaniu z placebo, istotnej różnicy w działaniu na skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze w pozycji leżącej (średnie maksymalne zmniejszenie odpowiednio o 1,6/0,8 mm Hg) oraz w pozycji stojącej (średnie maksymalne zmniejszenie odpowiednio o 0,2/4,6 mm Hg), nie wpływał także w sposób istotny na częstość akcji serca.

W badaniach oceniających wpływ tadalafilu na wzrok, nie stwierdzono zaburzeń rozróżniania kolorów (niebieski i zielony) korzystając ze 100-kolorowego testu Farnswortha-Munsella. Wyniki te potwierdzają niskie powinowactwo tadalafilu do PDE6 w porównaniu z PDE5. We wszystkich badaniach klinicznych doniesienia o zmianach widzenia barw były rzadkie (<0,1%).

Przeprowadzono trzy badania u mężczyzn w celu oszacowania potencjalnego wpływu na spermatogenezę tadalafilu stosowanego codziennie w dawce 10 mg (jedno badanie trwające 6 miesięcy) oraz w dawce 20 mg (jedno badanie trwające 6 miesięcy i jedno badanie trwające 9 miesięcy). W dwóch z tych badań obserwowano zmniejszenie ilości i stężenia plemników spowodowane stosowaniem tadalafilu, jednak jest mało prawdopodobne, aby te zmiany miały znaczenie kliniczne. Poza tymi zmianami nie obserwowano wpływu na inne parametry, takie jak ruchliwość i morfologia plemników oraz stężenie hormonu folikulotropowego.

#### Zaburzenia erekcji

Trzy badania kliniczne, w których uczestniczyło 1 054 niehospitalizowanych pacjentów, miały na celu ocenę czasu działania tadalafilu przyjmowanego w razie potrzeby. Wykazano, że tadalafil w sposób istotny statystycznie wpływa na poprawę erekcji i zdolność do udanego stosunku seksualnego przez okres do 36 godzin od zażycia. Wykazano także, że w porównaniu z placebo, zdolność do uzyskania i utrzymania erekcji wystarczającej do odbycia udanego stosunku seksualnego pojawia się już po 16 minutach od zażycia tadalafilu.

Tadalafil w dawkach od 2 do 100 mg oceniano w 16 badaniach klinicznych z udziałem 3250 pacjentów, włączając pacjentów w różnym wieku (od 21 do 82 lat), zróżnicowanych etnicznie, z zaburzeniami erekcji o różnym nasileniu (łagodnym, umiarkowanym, ciężkim) i o różnej etiologii. Większość pacjentów zgłaszała występowanie problemów z erekcją od co najmniej roku. W podstawowym badaniu oceniającym skuteczność w populacji ogólnej 81 % pacjentów przyjmujących tadalafil

zgłaszało poprawę erekcji, w porównaniu z 35% w grupie placebo. Również pacjenci z zaburzeniami erekcji o różnym nasileniu zgłaszali poprawę erekcji w trakcie przyjmowania tadalafilu (86%, 83% i 72% odpowiednio dla grup z łagodnym, umiarkowanym, ciężkim nasileniem w porównaniu z 45%, 42% i 19% dla grup otrzymujących placebo). W podstawowych badaniach skuteczności, w grupie pacjentów stosujących tadalafil 75% stosunków płciowych było udanych, w porównaniu z 32 % w grupie placebo.

W badaniu trwającym 12 tygodni, w którym wzięło udział 186 pacjentów z zaburzeniami erekcji spowodowanymi uszkodzeniami rdzenia kręgowego (142 otrzymywało tadalafil, 44 otrzymywało placebo), tadalafil w sposób istotny wpływał na poprawę erekcji. Średni odsetek udanych prób zbliżenia na pacjenta w przypadku stosowania tadalafilu w dawce 10 mg lub 20 mg (elastyczna dawka zmieniana na życzenie pacjenta) wynosił 48% w porównaniu z 17% w przypadku placebo.

Tadalafil w dawkach 2,5 mg, 5 mg i 10 mg stosowany raz na dobę został wstępnie oceniony w 3 badaniach klinicznych, w których uczestniczyło 853 pacjentów w różnym wieku (od 21 do 82 lat), zróżnicowanych etnicznie, z zaburzeniami erekcji o różnym nasileniu (łagodnym, umiarkowanym, ciężkim) i o różnej etiologii. W dwóch podstawowych badaniach oceniających skuteczność w ogólnych populacjach, średni odsetek udanych prób zbliżenia na pacjenta wynosił odpowiednio 57% i 67% dla tadalafilu 5 mg, 50% dla tadalafilu 2,5 mg, w porównaniu z 31% i 37% w przypadku placebo. W badaniu z udziałem pacjentów z zaburzeniami erekcji, będącymi następstwem cukrzycy, średni odsetek udanych prób zbliżenia na pacjenta wynosił odpowiednio 41% i 46% dla tadalafilu 5 mg i 2,5 mg, w porównaniu z 28% w przypadku placebo. U większości pacjentów biorących udział w tych trzech badaniach, występowała prawidłowa odpowiedź w przypadku wcześniejszego zażywania inhibitorów PDE5 stosowanych w razie potrzeby (przed planowaną aktywnością seksualną). W kolejnym badaniu, 217 pacjentów nieleczonych wcześniej inhibitorami PDE5 zostało przydzielonych losowo do grupy przyjmującej tadalafil w dawce 5 mg raz na dobę lub do grupy przyjmującej placebo. Średni odsetek udanych prób zbliżenia na pacjenta wynosił odpowiednio 68% w grupie pacjentów przyjmujących tadalafil i 52% w grupie pacjentów przyjmujących placebo.

#### *Łagodny rozrost gruczołu krokowego*

W celu oceny tadalafilu przeprowadzono 4 badania kliniczne trwające 12 tygodni, w których wzięło udział ponad 1500 pacjentów z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. Poprawa wyników wyrażona w międzynarodowej skali punktowej objawów towarzyszących chorobom gruczołu krokowego (ang. International Prostate Symptoms Score, IPSS) w przypadku stosowania tadalafilu w dawce 5 mg w czterech badaniach wynosiła odpowiednio -4,8, -5,6, -6,1 i -6,3, a w przypadku placebo -2,2, -3,6, -3,8 i -4,2. Poprawa wyników w skali IPSS wystąpiła już po pierwszym tygodniu. W jednym badaniu, w którym stosowano również tamsulozynę w dawce 0,4 mg jako aktywny lek porównawczy, poprawa wyników w skali IPSS dla tadalafilu w dawce 5 mg, tamsulozyny i placebo wynosiła odpowiednio -6,3, -5,7 i -4,2.

W jednym z tych badań oceniano poprawę zaburzeń erekcji oraz zmniejszenie nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u pacjentów, u których jednocześnie występowały oba te schorzenia. W tym badaniu poprawa erekcji oceniana za pomocą kwestionariusza IIEF (ang. International Index of Erectile Function, IIEF) oraz w skali IPSS wynosiła 6,5 i -6,1 w przypadku stosowania tadalafilu w dawce 5 mg oraz 1,8 i -3,8 dla placebo. Średni odsetek udanych prób zbliżenia na pacjenta wynosił 71,9% w przypadku stosowania tadalafilu w dawce 5 mg oraz 48,3% w przypadku placebo.

Utrzymywanie się działania produktu oceniano w otwartej fazie przedłużenia jednego z badań, w którym wykazano, że poprawa wyniku w skali punktowej IPSS obserwowana w 12 tygodniu utrzymywała się przez następny rok leczenia tadalafillem w dawce 5 mg.

#### Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży z dystrofią mięśniową Duchenne’a przeprowadzono jedno badanie, nie uzyskując w nim dowodów potwierdzających skuteczność. Było to badanie z randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby w trzech grupach równoległych, oceniające stosowanie tadalafilu u 331 chłopców w wieku od 7 do 14 lat z dystrofią mięśniową Duchenne’a, którzy jednocześnie poddawani byli leczeniu kortykosteroidami. Badanie obejmowało okres 48 tygodni, podczas którego losowo przydzieleni do grup pacjenci otrzymywali raz na dobę, w warunkach podwójnie ślepej próby, tadalafil w dawce 0,3 mg/kg, tadalafil w dawce 0,6 mg/kg lub placebo. Nie wykazano, aby tadalafil skutecznie spowalniał proces utraty mobilności, przy czym miarą mobilności w omawianym badaniu była odległość pokonywana w sześciominutowym teście marszu (6MWD, ang. *6-minute walk distance*), a miarą stopnia utraty mobilności, stanowiącego główny punkt końcowy tego badania, była zmiana średniej 6MWD wyliczanej metodą najmniejszych kwadratów w 48. tygodniu badania, która wyniosła -51,0 m w grupie otrzymującej placebo, -64,7 m w grupie otrzymującej tadalafil w dawce 0,3 mg/kg ( $p = 0,307$ ) i -59,1 m w grupie otrzymującej tadalafil w dawce 0,6 mg/kg ( $p = 0,538$ ). Skuteczności nie dowiedziono też w zakresie żadnego z pobocznych punktów końcowych badania. Wyniki całościowej oceny bezpieczeństwa stosowania, jakie uzyskano w tym badaniu, były zasadniczo zgodne z dotychczas obserwowanym profilem bezpieczeństwa tadalafilu i profilem zdarzeń niepożądanych, jakich należy spodziewać się w populacji dzieci i młodzieży z dystrofią mięśniową Duchenne’a otrzymujących kortykosteroidy.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zaburzeń erekcji. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Tadalafil jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym, a średnie maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) jest osiągane po 2 godzinach od podania leku. Nie określono bezwzględnej dostępności biologicznej tadalafilu po podaniu doustnym.

Pokarm nie wpływa na szybkość i stopień wchłaniania tadalafilu, dlatego Tadalafil Accord może być przyjmowany niezależnie od posiłków. Pora przyjmowania leku (rano czy wieczorem po podaniu pojedynczej dawki 10 mg) nie ma klinicznie istotnego wpływu na szybkość i stopień jego wchłaniania.

### Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji wynosi około 63 l, co oznacza, że tadalafil jest rozmieszczany w tkankach. W stężeniach terapeutycznych, 94% tadalafilu w osoczu jest związane z białkami. W przypadku zaburzeń czynności nerek wiązanie z białkami nie jest zmienione. Mniej niż 0,0005% podanej dawki leku pojawia się w nasieniu u zdrowych osób.

### Biotransformacja

Tadalafil jest metabolizowany głównie przez izoenzym (CYP) 3A4 cytochromu P450. Głównym metabolitem w krwioobiegu jest glukuronian metylokatecholu. Metabolit ten działa co najmniej 13 000 razy słabiej na PDE5 niż tadalafil. W związku z tym, przy obserwowanych stężeniach metabolitu nie oczekuje się, aby był on klinicznie aktywny.

### Eliminacja

U zdrowych osób średni klirens tadalafilu po podaniu doustnym wynosi 2,5 l/godzinę, a średni okres półtrwania wynosi 17,5 godziny. Tadalafil jest wydalany głównie w postaci nieaktywnych metabolitów, przede wszystkim z kałem (około 61% dawki), a w mniejszym stopniu z moczem (około 36% dawki).

### Liniowość lub nieliniowość

Farmakokinetyka tadalafilu u zdrowych osób wykazuje liniowość względem dawki i czasu. W zakresie dawek 2,5 do 20 mg, ekspozycja (AUC) zwiększa się proporcjonalnie do dawki. Stan stacjonarny tadalafilu w osoczu jest osiągany w ciągu 5 dni przyjmowania leku raz na dobę.

Farmakokinetyka określona w ujęciu populacyjnym u pacjentów z zaburzeniami erekcji jest podobna do farmakokinetyki u osób bez zaburzeń erekcji.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U zdrowych osób w podeszłym wieku (65 lat lub starszych) klirens tadalafilu po podaniu doustnym jest mniejszy, czego wynikiem jest zwiększenie ekspozycji (AUC) o 25% w porównaniu ze zdrowymi osobami w wieku od 19 do 45 lat. Ten związany z wiekiem efekt nie jest znaczący klinicznie i nie jest konieczna zmiana dawkowania leku.

##### *Niewydolność nerek*

W farmakologicznych badaniach klinicznych po podaniu pojedynczej dawki tadalafilu (od 5 do 20 mg), ekspozycja (AUC) na tadalafil u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności (klirens kreatyniny od 51 do 80 ml/min) lub z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 31 do 50 ml/min) oraz u osób ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializie była dwukrotnie większa niż u zdrowych osób. U pacjentów poddawanych hemodializie, stężenie maksymalne  $C_{max}$  było o 41% większe niż u zdrowych osób. Hemodializa w nieistotnym stopniu wpływa na eliminację tadalafilu.

##### *Niewydolność wątroby*

Po podaniu dawki 10 mg ekspozycja na tadalafil (AUC) u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A i B w skali Child-Pugh) jest porównywalna z ekspozycją u zdrowych osób. Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania tadalafilu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (klasa C w skali Child-Pugh)). Nie przeprowadzono badań dotyczących przyjmowania tadalafilu w schemacie raz na dobę u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dlatego lekarz przepisujący lek powinien dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka.

##### *Pacjenci chorzy na cukrzycę*

Ekspozycja na tadalafil (AUC) u pacjentów chorych na cukrzycę była o około 19% mniejsza niż u zdrowych osób. Ta różnica w ekspozycji nie wymaga modyfikacji dawki.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie wykazano działania teratogennego, embriotoksycznego, ani fetotoksycznego u szczurów i myszy otrzymujących tadalafil w dawkach do 1000 mg/kg/dobę. W przedurodzeniowych i pourodzeniowych badaniach rozwoju u szczurów, 30 mg/kg/dobę było dawką, która nie powodowała zauważalnych efektów. U ciężarnych samic szczura, wartość AUC wyliczona dla niezwiązanego leku była około 18 razy większa niż wartość AUC u ludzi po dawce 20 mg.

Nie stwierdzono zaburzeń płodności u samców i samic szczurów. U psów otrzymujących tadalafil codziennie przez 6 do 12 miesięcy w dawkach 25 mg/kg/dobę (co powoduje co najmniej trzykrotnie większą ekspozycję [w zakresie od 3,7 do 18,6] niż obserwowana u ludzi po przyjęciu jednorazowej dawki 20 mg) i po większych dawkach, występował zanik nabłonka kanalików nasiennych, co u niektórych psów spowodowało zmniejszenie spermatogenezy. Patrz również punkt 5.1.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### **Rdzeń tabletki**

Laktoza jednowodna  
Kroscarmeloza sodowa  
Hypromeloza (3cps)  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Sorbitanu stearynian  
Magnezu stearynian

**Otoczka tabletki**

Laktoza jednowodna  
Hypromeloza (15cps)  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Triacetyna  
Talk  
Żelaza tlenek żółty (E172)

**6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

**6.3 Okres ważności**

3 lata

**6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

**6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Tabletki pakowane są w blistry z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium.  
Opakowanie zawiera 14, 28, 30, 84 lub 90 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.  
ul. Taśmowa 7  
02-677 Warszawa

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 23355

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.07.2016

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**