

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tadalafil Accord, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 20 mg tadalafilu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda 20 mg tabletką powlekana zawiera 367,584 mg laktozy (jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana.

Żółta tabletką powlekana w kształcie kapsułki, około 14,3 mm długości i 7 mm szerokości, obustronnie wypukła, ze ściętymi brzegami, z wytłoczonym napisem "T 20" po jednej stronie i gładka po drugiej stronie.

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.

Tadalafil jest wskazany u dorosłych w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP), zaklasyfikowanego jako klasa czynnościowa II i III według WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej (patrz punkt 5.1).

Wykazano skuteczność w idiopatycznym tętnicznym nadciśnieniu płucnym oraz w TNP związanym z układowymi chorobami tkanki łącznej.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zaburzenia erekcji u dorosłych mężczyzn

Zazwyczaj zalecana dawka to 10 mg. Dawka przyjmowana jest przed planowaną aktywnością seksualną, z jedzeniem lub niezależnie od posiłków.

U pacjentów, u których dawka 10 mg nie wywołuje odpowiedniego efektu, można zastosować dawkę 20 mg. Produkt leczniczy należy przyjmować co najmniej 30 minut przed planowaną aktywnością seksualną.

Maksymalna częstość przyjmowania produktu leczniczego wynosi raz na dobę.

Tadalafil 10 mg i 20 mg jest przeznaczony do stosowania przed planowaną aktywnością seksualną i nie jest zalecany do ciągłego codziennego użytku.

Tętnicze nadciśnienie płucne

Leczenie powinno być rozpoczynane i monitorowane wyłącznie przez lekarza doświadczonego w leczeniu TNP.

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 40 mg (2 x 20 mg) raz na dobę, z jedzeniem lub niezależnie od posiłków.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawkowania.

Zaburzenia czynności nerek

Dorośli mężczyźni z zaburzeniami erekcji: U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne dostosowanie dawkowania. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek maksymalna zalecana dawka wynosi 10 mg w razie potrzeby.

Nie zaleca się stosowania tadalafilu w schemacie raz na dobę u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Nadciśnienie płucne: U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, zalecana dawka początkowa wynosi 20 mg raz na dobę. Dawka może zostać zwiększona do 40 mg raz na dobę w oparciu o indywidualną skuteczność i tolerancję. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie zaleca się stosowania tadalafilu (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Dorośli mężczyźni z zaburzeniami erekcji: W doraźnym leczeniu zaburzeń erekcji, zalecana dawka produktu leczniczego Tadalafil Accord to 10 mg, przyjmowane przed planowaną aktywnością seksualną, z pokarmem lub niezależnie od posiłków. Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania tadalafilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha), a lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka. Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania tadalafilu w dawkach większych niż 10 mg u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

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

Tętnicze nadciśnienie płucne: Ze względu na ograniczone doświadczenia kliniczne u pacjentów z łagodną i umiarkowaną marskością wątroby (klasa A i B w skali Childa-Pugha), po podaniu pojedynczych dawek 10 mg, może być brana pod uwagę dawka początkowa 20 mg raz na dobę. Lekarz przepisujący tadalafil powinien dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka. Nie badano pacjentów z ciężką marskością wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha), toteż nie zaleca się u nich stosowania tadalafilu (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Mężczyźni chorujący na cukrzycę

Dorośli mężczyźni z zaburzeniami erekcji: Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z cukrzycą.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Tadalafil Accord nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży w leczeniu zaburzeń erekcji.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tadalafilu nie zostały ustalone u dzieci i młodzieży.

Aktualnie dostępne dane opisano w punkcie 5.1.

Sposób podawania

Tabletki do stosowania doustnego.

4.3. Przeciwwskazania

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

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

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

Następujące grupy pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową nie zostały włączone do badań klinicznych, toteż stosowanie tadalafilu jest u nich przeciwwskazane:

- pacjenci, którzy w ciągu ostatnich 90 dni przebyli zawał mięśnia sercowego,
- pacjenci z niestabilną dławicą piersiową lub z dławicą występującą podczas stosunku płciowego,
- 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.

Produkt leczniczy Tadalafil Accord jest przeciwwskazany u pacjentów, którzy utracili wzrok w jednym oku w wyniku nietętniczej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (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 guanylanowej, takimi jak riociguat jest przeciwwskazane, ponieważ może doprowadzić do objawowego niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.5).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Tadalafil Accord

Przed rozważeniem podjęcia leczenia farmakologicznego należy przeprowadzić wywiad chorobowy i wykonać badania fizykalne w celu rozpoznania u pacjenta zaburzeń erekcji i określenia potencjalnych przyczyn.

Przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia zaburzeń erekcji, lekarz powinien ocenić stan układu sercowo-naczyniowego pacjenta, ponieważ istnieje pewien stopień ryzyka wystąpienia zaburzeń serca

związanych z aktywnością seksualną. Tadalafil ma właściwości rozszerzające naczynia krwionośne i powoduje łagodne, przemijające obniżenie ciśnienia krwi (patrz punkt 5.1), nasilając działanie hipotensyjne azotanów (patrz punkt 4.3).

Ocena zaburzeń erekcji powinna obejmować określenie ich potencjalnych przyczyn, a po dokładnej ocenie lekarskiej, 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 sercowo-naczyniowy

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu i (lub) w badaniach klinicznych zgłaszano ciężkie działania niepożądane ze strony układu sercowo-naczyniowego, takie jak: zawał mięśnia sercowego, nagła śmierć sercowa, niestabilna dusznica bolesna, komorowe zaburzenia rytmu serca, udar, przemijające napady niedokrwienne, bóle w klatce piersiowej, kołatanie serca i częstoskurcz. Większość pacjentów, u których wystąpiły te działania, była obciążona czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Nie jest jednak możliwe ustalenie w sposób jednoznaczny, czy zgłaszane działania były związane bezpośrednio z tymi czynnikami ryzyka, tadalafil, aktywnością seksualną lub połączeniem tych i innych czynników.

Następujące grupy pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową nie zostały ujęte w badaniach klinicznych nad TNP:

- pacjenci z klinicznie istotną wadą zastawki mitralnej i aortalnej
- pacjenci z zaciskającym zapaleniem osierdza
- pacjenci z kardiomiopatią restrykcyjną lub zastoinową
- pacjenci z istotną dysfunkcją lewej komory
- pacjenci z zagrażającymi życiu zaburzeniami rytmu serca
- pacjenci z objawową chorobą wieńcową
- pacjenci z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym

W związku z tym, że nie ma danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tadalafilu u tych pacjentów, stosowanie tadalafilu nie jest zalecane.

Leki rozszerzające naczynia płucne mogą znacznie pogorszyć stan układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z chorobą zarostową żył płucnych (PVOD). W związku z tym, że nie ma danych klinicznych dotyczących stosowania tadalafilu u pacjentów z chorobą zarostową żył płucnych, podawanie tadalafilu u tych pacjentów nie jest zalecane. W razie pojawienia się objawów obrzęku płuc podczas stosowania tadalafilu, należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zarostowej choroby żył płucnych (ang. veno-occlusive disease, PVOD).

Tadalafil ma właściwości rozszerzające naczynia, co może spowodować przemijające obniżenie ciśnienia tętniczego. Lekarz powinien starannie rozważyć, czy pacjenci z pewnymi schorzeniami, takimi jak ciężkie zwężenie drogi odpływu lewej komory, z odwodnieniem, z niedociśnieniem wywołanym nieprawidłową funkcją układu autonomicznego lub pacjenci ze spoczynkowym niedociśnieniem, mogą odczuwać negatywne skutki działania rozszerzającego naczynia.

U pacjentów przyjmujących leki blokujące receptory alfa₁-adrenergiczne, jednoczesne podanie tadalafilu może u niektórych z nich prowadzić 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, pacjenci należy zalecić, aby w przypadku wystąpienia nagłych zaburzeń widzenia przerwać przyjmowanie produktu leczniczego Tadalafil Accord i niezwłocznie skonsultować 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 skonsultowali się z pomocą medycznej.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Ze względu na zwiększoną ekspozycję na tadalafil (AUC), ograniczone doświadczenia kliniczne i brak możliwości wpływania na klirens poprzez dializę, 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 Child-Pugh). W przypadku stosowania produktu leczniczego Tadalafil Accord, lekarz przepisujący ten produkt powinien starannie 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 braku natychmiastowego leczenia priapizmu, może dojść do uszkodzenia tkanek członka i trwałej utraty potencji.

Produkt leczniczy 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 lub induktorami CYP3A4

Należy zachować ostrożność przepisując produkt leczniczy Tadalafil Accord pacjentom stosującym silne inhibitory CYP3A4 (rytonawir, sakwinawir, ketokonazol, itraconazol i erytromycyna), 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 tadalafilu z innymi inhibitorami PDE5 lub innymi metodami leczenia zaburzeń erekcji. Pacjentów należy poinformować, aby nie stosowali produktu leczniczego Tadalafil Accord w takich połączeniach.

Prostacyklina i jej analogi

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tadalafilu podawanego jednocześnie z prostacykliną lub jej analogami nie były oceniane w kontrolowanych badaniach klinicznych. Dlatego zaleca się ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania tych leków.

Bozentan

Skuteczność tadalafilu u pacjentów leczonych bozentanem nie została jednoznacznie wykazana (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Laktoza

Produkt leczniczy Tadalafil Accord zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jak opisano poniżej, przeprowadzono badania interakcji z użyciem dawki 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 (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. Ketokonazol (400 mg na dobę) zwiększał ekspozycję (AUC) na tadalafil (20 mg) czterokrotnie, a C_{max} o 22%. Inhibitor proteazy - rytonawir (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 zmiany C_{max} . Rytonawir (500 mg lub 600 mg dwa razy na dobę) zwiększał ekspozycję na tadalafil (20 mg) w pojedynczej dawce (AUC) 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 tadafalem, 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

Rola białek transportujących (np. p-glikoproteiny) w dystrybucji tadalafilu nie jest znana. Dlatego istnieje możliwość wystąpienia interakcji z innymi lekami wskutek hamowania aktywności białek transportujących.

Substraty glikoproteiny P (np. digoksyna)

Tadalafil (40 mg raz na dobę) nie miał klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę digoksyny.

Induktory cytochromu P450

Induktor CYP3A4, ryfampicyna, zmniejszał 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.

Antagoniści receptora endoteliny-1 (np. bozentan)

Bozentan (125 mg dwa razy na dobę), będący substratem CYP2C9 i CYP3A4 oraz umiarkowanym induktorem CYP3A4, CYP2C9 i prawdopodobnie CYP2C19, zmniejszał ekspozycję ogólnoustrojową na tadalafil (40 mg raz na dobę) 42% i C_{max} o 27% po wielokrotnym podaniu obu leków. Skuteczność tadalafilu u pacjentów leczonych bozentanem nie została jednoznacznie wykazana (patrz punkty 4.4

i 5.1). Tadalafil nie wpływał na ekspozycję (AUC i C_{max}) na bozentan i jego metabolity.

Bezpieczeństwo i skuteczność skojarzonego podawania tadalafilu i innych antagonistów receptora endoteliny-1 nie zostały zbadane.

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 leczniczego 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 leczniczego Tadalafil Accord w jakiegokolwiek dawce (od 2,5 mg do 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) znacząco nasila działanie hipotensyjne tego blokera receptorów alfa-adrenergicznych. Działanie to utrzymuje się przez 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 między lekami z udziałem ograniczonej liczby 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 α -adrenergiczne, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Leczenie należy rozpoczynać od najmniejszej dawki i stopniowo ją dostosowywać.

W klinicznych badaniach farmakologicznych oceniano możliwość nasilenia hipotensyjnego działania leków przeciwnadciśnieniowych przez tadalafil. Badano główne grupy leków hipotensyjnych, w tym produkty lecznicze blokujące kanały wapniowe (amlodypina), inhibitory konwertazy angiotensyny - ACE (enalapril), leki blokujące receptory β -adrenergiczne (metoprolol), tiazydowe leki moczopędne (bendrofluazyd) i antagonistów receptora angiotensyny II (różne rodzaje i dawki leków stosowanych w monoterapii i w leczeniu skojarzonym z tiazydami, lekami blokującymi kanały wapniowe, lekami blokującymi receptory β -adrenergiczne i (lub) lekami blokującymi receptory α -adrenergiczne). Tadalafil (w dawce 10 mg, z wyjątkiem badań z zastosowaniem antagonistów receptora angiotensyny II i amlodypiny, w których podawano dawkę 20 mg) nie wykazywał istotnych klinicznie interakcji z lekami z tych grup. W innym klinicznym badaniu farmakologicznym oceniano skojarzone stosowanie tadalafilu (20 mg) i 4 grup leków hipotensyjnych. U pacjentów przyjmujących kilka leków hipotensyjnych, ambulatoryjne zmiany ciśnienia tętniczego wydają się być zależne od stopnia kontroli ciśnienia. Osoby, u których ciśnienie było dobrze kontrolowane, wykazywały minimalne zmniejszenie ciśnienia, 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 leki hipotensyjne, tadalafil w dawce 20 mg może spowodować obniżenie ciśnienia krwi, które zazwyczaj (z wyjątkiem blokerów receptorów alfa-adrenergicznych - doksazosyny, patrz powyżej) jest niewielkie i nie jest prawdopodobne, aby miało znaczenie kliniczne. Analiza wyników badania klinicznego 3 fazy nie wykazała różnic odnośnie działań niepożądanych występujących u pacjentów przyjmujących tadalafil z lekami hipotensyjnymi lub bez tych leków. Jednak pacjenci powinni zostać odpowiednio poinformowani o możliwości wystąpienia obniżenia ciśnienia krwi w przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwnadciśnieniowych.

Riocyguat

Badania przedkliniczne wykazały nasilone działanie obniżające ciśnienie krwi w przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów PDE5 i riocyguatu. W badaniach klinicznych wykazano nasilanie działania hipotensyjnego inhibitorów PDE5 przez riocyguat. W badanej populacji nie wykazano korzystnego działania klinicznego takiego skojarzenia. Jednoczesne stosowanie riocyguatu i inhibitorów PDE5, w tym tadalafilu, 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. Z uwagi na fakt braku 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 (nieselektywny inhibitor 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.

Doustne środki antykoncepcyjne,

W stanie stacjonarnym tadalafil (40 mg raz na dobę) powodował zwiększenie ekspozycji (AUC) na etynyloestradiol o 26% i C_{max} o 70%, w porównaniu z doustnym środkiem antykoncepcyjnym podawanym jednocześnie z placebo. Nie stwierdzono statystycznie istotnego wpływu tadalafilu na lewonorgestrel, co wskazuje na to, że wpływ na etynyloestradiol wynika z zahamowania przez tadalafil procesu siarczanowania w jelicie. Kliniczne znaczenie tej obserwacji nie jest do końca wyjaśnione.

Terbutalina

Podobnego zwiększenia ekspozycji (AUC) i C_{max} jak w przypadku etynyloestradiolu, można oczekiwać po doustnym podaniu terbutaliny. Wynika to prawdopodobnie z zahamowania przez tadalafil procesu siarczanowania w jelicie. Kliniczne znaczenie tych obserwacji nie jest do końca wyjaśnione.

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 stężenia tadalafilu w ciągu 3 godzin po jednoczesnym podaniu 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 średniego spadku ciśnienia krwi spowodowanego podaniem alkoholu (0,7 g/kg lub około 180 ml 40% alkoholu [wódka] u mężczyzny o masie ciała 80 kg), ale u niektórych pacjentów obserwowano zawroty głowy przy zmianie pozycji ciała i niedociśnienie ortostatyczne. W przypadku podania tadalafilu z mniejszymi dawkami alkoholu (0,6 g/kg) nie obserwowano niedociśnienia, 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, aby 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 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) na S-warfarynę i R-warfarynę (substrat CYP2C9); tadalafil nie wpływał także na indukowane przez warfarynę zmiany czasu protrombinowego.

Aspiryna

Tadalafil (10 mg i 20 mg) nie zwiększał 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

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, płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Jako środek ostrożności, zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Tadalafil Accord podczas ciąży.

Karmienie piersią

Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych i toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono, że tadalafil przenika do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla karmionego piersią dziecka. Produktu leczniczego Tadalafil Accord nie należy stosować podczas karmienia piersią.

Płodność

Działania obserwowane u psów mogą wskazywać na zaburzenia płodności. Dwa późniejsze badania kliniczne 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 produkt leczniczy 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: bóle głowy, niestrawność, bóle pleców i bóle mięśni. Częstość występowania tych działań niepożądanych zwiększała się wraz ze zwiększeniem dawki tadalafilu. Zgłaszane działania niepożądane były przemijające i zwykle miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. Większość zgłoszonych przypadków bólu głowy podczas stosowania

tadalafilu w schemacie raz na dobę wystąpiła w ciągu pierwszych 10 do 30 dni od rozpoczęcia leczenia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Ocena częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($1/100$ i $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$)
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>			
		Reakcje nadwrażliwości	Obrzęk naczynioruchowy ²
<i>Zaburzenia układ nerwowy</i>			
	Ból głowy	Zawroty głowy	Udar ¹ (w tym incydenty krwotoczne), omdlenie, przemijające napady niedokrwienne ¹ , migrena ² , napady drgawek ² , 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) ² , okluzja naczyń siatkówki ²
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>			
		Szumy uszne	Nagła utrata słuchu
<i>Zaburzenia serca¹</i>			
		Tachykardia, kołatanie serca	Zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa ² , arytmia komorowa ²
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>			
	Nagłe zaczerwienienie twarzy	Niedociśnienie tętnicze ³ , 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	Bóle brzucha, Wymioty, Nudności, Choroba refluksowa przełyku	
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>			
		Wysypka	Pokrzywka, zespół Stevensa-

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 i <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 i <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 i <1/1 000)
			Johnsona ² , złuszczone zapalenie skóry ² , Nadmierna potliwość
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości</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 ¹ , Obrzęki obwodowe, Zmęczenie	Obrzęk twarzy ² , nagła śmierć sercowa ^{1,2}

¹ Większość pacjentów była obciążona czynnikami ryzyka chorób układu krążenia (patrz punkt 4.4).

² Działania niepożądane zgłaszane po dopuszczeniu produktu 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 grupy pacjentów

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.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa tadalafilu w leczeniu nadciśnienia płucnego

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, występującymi u ≥ 10% pacjentów leczonych tadalafillem w dawce 40 mg, były: bóle głowy, nudności, bóle pleców, niestrawność, zaczerwienienie twarzy, bóle mięśniowe, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła oraz bóle kończyn. Zgłaszane działania niepożądane były przemijające i zwykle łagodne lub umiarkowane. Dane dotyczące działań niepożądanych są ograniczone u pacjentów powyżej 75 roku życia.

W kluczowym badaniu kontrolowanym placebo z użyciem tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, łącznie 323 pacjentów leczono tadalafillem w dawkach od 2,5 mg do 40 mg raz na dobę, 82 pacjentów otrzymywało placebo. Czas trwania leczenia wynosił 16 tygodni. Ogólna

częstość przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych była niska (tadalafil 11%, placebo 16%). Trzystu pięćdziesięciu siedmiu (357) pacjentów, którzy ukończyli badanie, włączono do przedłużonych badań długoterminowych. Badane były dawki 20 mg i 40 mg raz na dobę.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższa tabela zawiera działania niepożądane zgłaszane podczas kontrolowanego placebo badania klinicznego u pacjentów z nadciśnieniem płucnym, którzy byli leczeni tadalafillem. W tabeli znajdują się również działania niepożądane, które zgłaszano w badaniach klinicznych i(lub) po wprowadzeniu produktu do obrotu podczas leczenia tadalafillem zaburzeń erekcji u mężczyzn. Działania te zostały przypisane do kategorii "częstość nieznana", ponieważ częstotliwość u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym nie może być określona na podstawie dostępnych danych lub przypisana do kategorii częstotliwości w oparciu o kliniczne dane uzyskane w kluczowym, kontrolowanym placebo badaniu nad tadalafillem.

Ocena częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ i $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1\,000$)	Częstość nieznana ¹
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>				
	Reakcje nadwrażliwości ⁵			Obrzęk naczynioruchowy
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>				
Ból głowy ⁶	Omdlenia migrena ⁵	Napady drgawek ⁵ przemijająca amnezja ⁵		Udar ² , w tym incydenty krwotoczne)
<i>Zaburzenia oka</i>				
	Niewyraźne widzenie			Nietętnicza przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego (NAION) Okłuzja naczyń siatkówki, ubytki pola widzenia
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>				
		Szumy uszne		Nagła utrata słuchu
<i>Zaburzenia serca</i>				
	Kołatanie serca ^{2,5}	Nagła śmierć sercowa ^{2,5}		Niestabilna dławica piersiowa

		Częstoskurcz ^{2, 5}		Komorowe zaburzenia rytmu Zawał mięśnia sercowego ²
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>				
Nagłe zaczerwienienie twarzy	Niedociśnienie tętnicze	Nadciśnienie tętnicze		
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>				
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (w tym przekrwienie błony śluzowej nosa i zatok oraz zapalenie błony śluzowej nosa)	Krwawienie z nosa			
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>				
Nudności, niestrawność w tym incydenty krwotoczne) bóle brzucha/dyskomfort ³)	Wymioty, refluks żołądkowo-przełykowy			
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>				
	Wysypka	Pokrzywka ⁵ , nadmierna potliwość ⁵		Zespół Stevensa-Johnsona, złuszczone zapalenie skóry
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości</i>				
Bóle mięśni, bóle pleców, bóle kończyn (w tym dyskomfort w obrębie kończyn)				
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>				
		Krwimocz		
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>				
	Nasilone krwawienie z macicy ⁴	Priapizm ⁵ , krwotok z prącia, krew w nasieniu		Przedłużony czas trwania wzwodu
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>				
	Obrzęk twarzy, ból w klatce piersiowej ²			

(1) Zdarzenia nie były zgłaszane w badaniach rejestracyjnych i nie można ich oszacować na podstawie dostępnych danych. Działania niepożądane podane w tabeli, uzyskane w badaniach po wprowadzeniu do obrotu lub w badaniu klinicznym z wykorzystaniem tadalafilu w leczeniu zaburzeń erekcji.

(2) Większość pacjentów, u których zgłaszano te działania, była obciążona czynnikami ryzyka chorób układu krążenia.

(3) Rzeczywista terminologia MedDRA obejmowała uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, ból brzucha, ból w podbrzuszu, ból w nadbrzuszu i dolegliwości żołądkowe.

(4) Kliniczna terminologia (nie wg MedDRA) zawarta w raportach o nieprawidłowych/nadmiernych krwawieniach miesięczkowych, np. krwotok miesięczkowy, krwotok maciczny, nieregularne, obfite krwawienia miesięczne lub krwawienie z pochwy.

(5) Działania niepożądane zostały ujęte w tabeli w oparciu o dane z badań po wprowadzeniu do obrotu lub dane z badań klinicznych dotyczących stosowania tadalafilu w leczeniu zaburzeń erekcji; ponadto, szacunkowa częstotliwość opiera się na danych od 1 lub 2 pacjentów, u których wystąpiło to działanie niepożądane podczas kluczowego, kontrolowanego placebo badania nad tadafilem.

(6) Ból głowy był najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądany. Ból głowy może występować na początku leczenia i zmniejsza się z upływem czasu, nawet jeśli leczenie jest kontynuowane.

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

Zdrowym ochotnikom podawano pojedyncze dawki do 500 mg, a pacjentom z zaburzeniami erekcji - 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: G04BE08.

Mechanizm działania

Tadalafil jest selektywnym, odwracalnym inhibitorem specyficznej fosfodiesterazy cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP) typu 5 (PDE5).

Zaburzenia erekcji

Jeśli stymulacja seksualna spowoduje miejscowe uwolnienie tlenku azotu, zahamowanie aktywności PDE5 przez tadalafil doprowadzi do zwiększenia stężenia cGMP w ciałach jamistych. Powoduje to rozluźnienie mięśni gładkich i napływ krwi do tkanek członka, doprowadzając do erekcji. Tadalafil nie działa w przypadku braku stymulacji seksualnej.

Tętnicze nadciśnienie płucne

Tętnicze nadciśnienie płucne związane jest z zaburzeniami uwalniania tlenku azotu przez śródbłonek naczyń krwionośnych i w konsekwencji zmniejszeniem stężenia cGMP w mięśniach gładkich naczyń płuc. PDE5 jest dominującą fosfodiesterazą w naczyniach płuc. Hamowanie PDE5 przez tadalafil zwiększa stężenie cGMP, powodując rozluźnienie komórek mięśni gładkich naczyń płucnych i rozszerzenie naczyń w obrębie łożyska naczyniowego płuc.

Działanie farmakodynamiczne

Badania *in vitro* wykazały, że tadalafil jest selektywnym inhibitorem PDE5. PDE5 jest enzymem znajdującym się w mięśniach gładkich ciał jamistych, mięśniach gładkich naczyń i 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 na enzymy PDE1, PDE2 i PDE4 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 proces fototransdukcji. Tadalafil działa także >10 000 razy silniej na PDE5 niż na enzymy od PDE7 do PDE10.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zaburzenia erekcji

Przeprowadzono trzy badania kliniczne z udziałem 1 054 ambulatoryjnych pacjentów, które miały na celu ocenę czasu działania tadalafilu. Wykazano, że tadalafil w sposób statystycznie znamienny 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 z zaburzeniami erekcji o różnym nasileniu (łagodnym, umiarkowanym, ciężkim) i o różnej etiologii, w różnym wieku (21-85 lat) i zróżnicowanych etnicznie. Większość pacjentów zgłaszała zaburzenia erekcji od co najmniej roku. W podstawowym badaniu oceniającym skuteczność w ogólnych populacjach, poprawę erekcji zgłosiło 81% pacjentów przyjmujących tadalafil, w porównaniu z 35% w grupie placebo. Także pacjenci z zaburzeniami erekcji o różnym nasileniu zgłaszali poprawę erekcji w trakcie przyjmowania tadalafilu (odpowiednio 86 %, 83 % i 72 % w grupie pacjentów z zaburzeniami erekcji o łagodnym, umiarkowanym i ciężkim nasileniu, w porównaniu z odpowiednio 45 %, 42 % i 19 % w grupie 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 uczestniczyło 186 pacjentów (142 otrzymywało tadalafil, 44 otrzymywało placebo) z zaburzeniami erekcji spowodowanymi uszkodzeniami rdzenia kręgowego, tadalafil znacząco polepszał erekcję. Średni odsetek udanych prób odbycia stosunku w przeliczeniu 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 grupie placebo.

Skuteczność u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (TNP)

Przeprowadzono randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie kliniczne z udziałem 405 pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Dopuszczalne było przyjmowanie bozentanu (w stałej dawce podtrzymującej wynoszącej nie więcej niż 125 mg dwa razy na dobę) oraz długotrwałe stosowanie leków przeciwzakrzepowych, digoksyny, leków moczopędnych i podawanie tlenu. Ponad połowa (53,3%) pacjentów biorących udział w badaniu przyjmowała jednocześnie bozentan.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni do jednej z pięciu grup terapeutycznych (tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg lub placebo). Pacjenci byli w wieku co najmniej 12 lat i mieli rozpoznane tętnicze nadciśnienie płucne (TNP) - idiopatyczne lub związane z chorobami tkanki łącznej, przyjmowaniem leków hamujących łąknienie, zakażeniem ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV), ubytkiem przegrody międzyprzedsionkowej lub z przebytym zabiegiem naprawczym wrodzonej wady z przeciekiem między krążeniem systemowym i płucnym, trwającej co najmniej 1 rok (na przykład ubytek przegrody międzykomorowej, przetrwały przewód tętniczy).

Średni wiek pacjentów wynosił 54 lata (zakres od 14 do 90 lat). Większość pacjentów było rasy kaukaskiej (80,5%) oraz płci żeńskiej (78,3%). W etiologii tętniczego nadciśnienia płucnego (TNP) przeważało idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne (61,0%) oraz nadciśnienie płucne związane z chorobami tkanki łącznej (23,5%). Większość uczestników zaliczono do klasy III (65,2%) i II (32,1%) według klasyfikacji czynnościowej WHO. Średnia wyjściowa odległość przebyta podczas testu 6-minutowego marszu (6MWD) wynosiła 343,6 metra.

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności była zmiana wyniku uzyskanego w teście 6-minutowego marszu po 16 tygodniach w porównaniu z wynikiem wyjściowym.

Jedynie w przypadku stosowania tadalafilu w dawce 40 mg, zwiększenie mediany dystansu w teście 6MWD po skorygowaniu względem placebo osiągnęło poziom istotności określony w protokole i wyniosło 26 metrów ($p=0,0004$; 95% CI: 9,5; 44,0; predefiniowana metoda Hodgesa-Lehmanna) (średnio 33 metry, 95% CI: 15,2; 50,3). Poprawa wyników w teście marszowym była widoczna od 8 tygodnia leczenia. Wykazano istotną poprawę ($p<0,01$) wyników testu 6MWD w 12 tygodniu, kiedy poproszono pacjentów o opóźnienie pory przyjęcia badanego produktu leczniczego w celu uzyskania minimalnego stężenia substancji czynnej. Ogólnie uzyskane wyniki były zbieżne w podgrupach wyróżnionych pod względem wieku, płci, etiologii nadciśnienia płucnego, klasy wyjściowej według klasyfikacji czynnościowej WHO i wyniku uzyskanego w teście 6MWD. Zwiększenie mediany dystansu w teście 6MWD po skorygowaniu względem placebo wyniosło 17 metrów ($p=0,09$; 95% CI: -7,1; 43,0; predefiniowana metoda Hodgesa-Lehmanna) (średnio 23 metry, 95% CI: -2,4; 47,8) u pacjentów przyjmujących tadalafil w dawce 40 mg jako uzupełnienie jednoczesnego leczenia bozentanem ($n=39$) i 39 metrów ($p<0,01$; 95% CI: 13,0; 66,0; predefiniowana metoda Hodgesa-Lehmanna) (średnio 44 metry, 95% CI: 19,7; 69,0) u pacjentów przyjmujących tylko tadalafil w dawce 40 mg ($n=37$).

Odsetek pacjentów, u których stwierdzono poprawę wyniku według klasyfikacji czynnościowej WHO w 16 tygodniu był podobny w grupie otrzymującej tadalafil w dawce 40 mg i w grupie placebo (23% w porównaniu z 21%). Odsetek pacjentów, u których stwierdzono pogorszenie stanu klinicznego w 16 tygodniu był mniejszy w grupie otrzymującej tadalafil 40 mg (5%, 4 z 79 pacjentów) niż w grupie placebo (16%, 13 z 82 pacjentów). Zmiana wyników oceny nasilenia duszności w skali Borga była niewielka i nieistotna statystycznie, zarówno dla tadalafilu w dawce 40 mg, jak i placebo.

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 oraz w jednej lub więcej podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego. W celu uzyskania informacji na temat stosowania 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. Nie określono bezwzględnej dostępności biologicznej tadalafilu po podaniu doustnym.

Pokarm nie wpływa na szybkość i stopień wchłaniania tadalafilu, dlatego produkt leczniczy Tadalafil Accord może być przyjmowany z jedzeniem lub niezależnie od posiłków. Pora przyjmowania (rano czy wieczorem po podaniu pojedynczej dawki 10 mg) nie ma klinicznie istotnego wpływu na szybkość i stopień 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. Zaburzenia czynności nerek nie wpływają na wiązanie z białkami.

Mniej niż 0,0005% podanej dawki produktu leczniczego pojawia się w nasieniu u zdrowych mężczyzn.

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

W zakresie dawek 2,5 do 20 mg, ekspozycja (AUC) na tadalafil u zdrowych osób zwiększa się proporcjonalnie do dawki. W zakresie dawek od 20 mg do 40 mg obserwowano mniej proporcjonalne zwiększenie ekspozycji.

Podczas podawania tadalafilu w dawce 20 mg i 40 mg raz na dobę, w stanie stacjonarnym stężenie w osoczu jest uzyskiwane w ciągu 5 dni, a ekspozycja jest około 1,5 razy większa niż po podaniu pojedynczej dawki.

Farmakokinetyka populacyjna

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

U pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym nie przyjmujących jednocześnie bozentanu, średnia ekspozycja na tadalafil w stanie stacjonarnym po podaniu dawki 40 mg była o 26% większa w porównaniu do tej obserwowanej u zdrowych ochotników. Nie obserwowano klinicznie istotnych różnic w stężeniu maksymalnym (C_{max}) w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Wyniki wskazują na niższą wartość klirensu tadalafilu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym niż u zdrowych ochotników.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U zdrowych osób w podeszłym wieku (65 lat lub więcej) klirens tadalafilu po podaniu doustnym jest mniejszy, co powoduje 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 (5 mg do 20 mg), ekspozycja (AUC) na tadalafil u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (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.

Ze względu na zwiększoną ekspozycję (AUC) na tadalafil, ograniczone doświadczenia kliniczne i brak możliwości wpływu na klirens poprzez dializę, nie zaleca się stosowania tadalafilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

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 Childa-Pugha) jest porównywalna z ekspozycją u zdrowych osób. Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania tadalafilu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (klasa C według klasyfikacji Childa-Pugha). Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania tadalafilu w schemacie raz na dobę u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Jeśli tadalafil jest przepisywany w schemacie dawkowania raz na dobę, 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 po przyjęciu dawki 10 mg. Ta różnica w ekspozycji nie wymaga modyfikacji dawki.

Rasa

W badaniach farmakokinetycznych uczestniczyli ochotnicy i pacjenci z różnych grup etnicznych. Nie obserwowano różnic w typowej ekspozycji na tadalafil. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania.

Płeć

U zdrowych kobiet i mężczyzn po jednorazowym i wielokrotnym podaniu tadalafilu, nie obserwowano klinicznie istotnych różnic w ekspozycji. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane podczas konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie wykazują szczególnego zagrożenia u ludzi.

Nie wykazano działania teratogennego, embriotoksycznego ani fetotoksycznego u szczurów i myszy otrzymujących tadalafil w dawkach do 1000 mg/kg/dobę. W przed- i pourodzeniowych badaniach rozwoju u szczurów, 30 mg/kg/dobę stanowiło dawkę, 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 zastosowaniu dawki 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 (powodujących co najmniej trzykrotnie większą ekspozycję [zakres 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:

Laktoza jednowodna
Hypromeloza (15cps)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Triacetyna
Talk
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane pakowane są w blistry z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium.

Wielkości opakowań: 2, 4, 8, 12, 14, 28, 30, 56 lub 60 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 23357

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.07.2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO