

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Quator, 2,5 mg, tabletki powlekane
Quator, 5 mg, tabletki powlekane
Quator, 10 mg, tabletki powlekane
Quator, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 2,5 mg tadalafilu (*Tadalafilum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletką powlekana zawiera 41,9 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Każda tabletką powlekana zawiera 5 mg tadalafilu (*Tadalafilum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletką powlekana zawiera 83,8 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Każda tabletką powlekana zawiera 10 mg tadalafilu (*Tadalafilum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletką powlekana zawiera 167,7 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Każda tabletką powlekana zawiera 20 mg tadalafilu (*Tadalafilum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletką powlekana zawiera 335,4 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana

Quator, 2,5 mg

Okrągłe tabletki powlekane w kolorze ochry do żółtych, o średnicy ok. 5 mm, z wytłoczonym napisem „2,5” z jednej strony i gładkie z drugiej strony.

Quator, 5 mg

Owalne tabletki powlekane w kolorze ochry do żółtych, o wymiarach ok. 8 x 4 mm, z wytłoczonym napisem „5” z jednej strony i gładkie z drugiej strony.

Quator, 10 mg

Owalne tabletki powlekane w kolorze ochry do żółtych, o wymiarach ok. 11 x 6 mm, z wytłoczonym napisem „10” z jednej strony i gładkie z drugiej strony.

Quator, 20 mg

Owalne tabletki powlekane w kolorze ochry do żółtych, o wymiarach ok. 15 x 9 mm, z wytłoczonym napisem „20” z jednej strony i z dwoma rowkami po drugiej stronie.

Tabletki mogą być podzielone na równe połowy i (lub) ćwiartki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Quator 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg:

Leczenie zaburzeń erekcji u dorosłych mężczyzn. Aby tadalafil działał skutecznie, konieczna jest stymulacja seksualna.

Quator 5 mg:

Leczenie objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn.

Quator 20 mg:

Tadalafil jest wskazany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. pulmonary arterial hypertension, PAH) klasy II i III według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej u dorosłych (patrz punkt 5.1).

Wykazano skuteczność produktu w leczeniu idiopatycznego tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH) oraz tętniczego nadciśnienia płucnego związanego z kolagenowym schorzeniem naczyń.

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.

Produkt leczniczy należy zażyć przynajmniej 30 minut przed planowaną aktywnością seksualną.

Maksymalna częstość przyjmowania produktu leczniczego wynosi raz na dobę.

Tadalafil o mocy 10 mg i 20 mg przeznaczony jest do stosowania przed planowaną aktywnością seksualną. Nie zaleca się stałego, codziennego przyjmowania tego produktu leczniczego.

U pacjentów, którzy przewidują częste stosowanie tadalafilu (tzn. co najmniej dwa razy w tygodniu), można rozważyć zastosowanie najmniejszej dawki tadalafilu 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 leczniczego przez pacjenta dawkę można zmniejszyć do 2,5 mg raz na dobę.

Należy okresowo oceniać celowość stałego przyjmowania produktu leczniczego 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, niezależnie od posiłków. 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 metodę leczenia, ponieważ nie wykazano skuteczności tadalafilu w dawce 2,5 mg w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

Tętnicze nadciśnienie płucne

Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane tylko przez lekarza doświadczonego w leczeniu

tętniczego nadciśnienia płucnego. Zalecana dawka wynosi 40 mg (2 x 20 mg) przyjmowane raz na dobę niezależnie od posiłku.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawkowania.

Zaburzenia czynności nerek

- Dorośli mężczyźni z zaburzeniami erekcji lub łagodnym rozrostem gruczołu krokowego: 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).
- Tętnicze nadciśnienie płucne: U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek zaleca się stosowanie dawki początkowej 20 mg raz na dobę. W zależności od uzyskanej skuteczności i tolerancji produktu przez pacjenta, dawkę można zwiększyć do 40 mg raz na dobę. Nie zaleca się stosowania tadalafilu u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

- Dorośli mężczyźni z zaburzeniami erekcji lub łagodnym rozrostem gruczołu krokowego: W leczeniu zaburzeń erekcji zalecaną dawką tadalafilu 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 produkt leczniczy 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 produkt leczniczy powinien dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka (patrz punkty 4.4 i 5.2).
- Tętnicze nadciśnienie płucne: Ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania produktu u pacjentów z marskością wątroby o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (klasa A i B według klasyfikacji Child-Pugha), po jednorazowym podaniu dawki 10 mg można rozważyć stosowanie dawki początkowej 20 mg raz na dobę. W przypadku rozpoczęcia leczenia tadalafillem, lekarz przepisujący lek powinien dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka u danego pacjenta. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu u pacjentów z marskością wątroby o ciężkim nasileniu (klasa C według klasyfikacji Child-Pugha), dlatego nie zaleca stosowania tadalafilu u tych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Mężczyźni chorzy na cukrzycę

Dorośli mężczyźni z zaburzeniami erekcji lub łagodnym rozrostem gruczołu krokowego: Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów chorych na cukrzycę.

Dzieci i młodzież

Nie ma uzasadnienia dla stosowania tadalafilu u dzieci i młodzieży w leczeniu zaburzeń erekcji. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tadalafilu u pacjentów w wieku poniżej 18 lat nie zostały ustalone. Aktualnie dostępne dane są opisane w punkcie 5.1.

Sposób podawania

Podanie doustne.

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 tlenu azotu i cGMP. Dlatego stosowanie tadalafilu jest przeciwwskazane u pacjentów zażywających organiczne azotany w jakiegokolwiek postaci (patrz punkt 4.5).

Nie wolno stosować tadalafilu u mężczyzn z chorobami serca, u których nie jest wskazana aktywność seksualna.

Lekarze powinni rozważyć ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności serca związanych z aktywnością seksualną u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego.

Stosowanie tadalafilu jest przeciwwskazane w następujących, niewłączonych 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 jest przeciwwskazany u pacjentów, którzy utracili wzrok w jednym oku w wyniku nietętniczej 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, i leków pobudzających cyklazę guanylową, takich jak riocyguat, jest przeciwwskazane, ponieważ może prowadzić do objawowego niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia tadalafillem dorosłych mężczyzn z zaburzeniami erekcji lub łagodnym rozrostem gruczołu krokowego

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).

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.

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).

Układ krążenia

Po wprowadzeniu tadalafilu do obrotu i (lub) w badaniach klinicznych do stosowania w leczeniu zaburzeń erekcji lub łagodnego rozrostu gruczołu krokowego zgłaszano ciężkie działania niepożądane ze strony układu krążenia, takie jak: zawał mięśnia sercowego, nagła śmierć sercowa, 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, tadalafil, aktywnością seksualną lub połączeniem tych i innych czynników.

Następujące grupy pacjentów z chorobami układu krążenia nie brały udziału w badaniach klinicznych dotyczących leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego:

- pacjenci z klinicznie istotną wadą zastawki aorty i zastawki dwudzielnej;
- pacjenci z zaciskającym zapaleniem osierdzia;
- pacjenci z kardiomiopatią zastoinową lub restrykcyjną;
- pacjenci z istotnymi zaburzeniami czynności lewej komory serca;
- pacjenci z zagrażającymi życiu zaburzeniami rytmu serca;
- pacjenci z objawową chorobą wieńcową serca;
- pacjenci z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym.

Ze względu na brak danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa, nie zaleca się stosowania tadalafilu u tych pacjentów.

Leki rozszerzające naczynia płucne mogą spowodować istotne pogorszenie wydolności układu krążenia u pacjentów z zarostową chorobą żył płucnych (ang. pulmonary veno-occlusive disease, PVOD). Ze względu na brak danych klinicznych dotyczących stosowania tadalafilu u pacjentów z zarostową chorobą żył płucnych, nie zaleca się podawania tadalafilu tym pacjentom. W razie pojawienia się objawów wskazujących na obrzęk płuc podczas stosowania tadalafilu, należy wziąć pod uwagę możliwość jednoczesnego występowania zarostowej choroby żył płucnych.

Tadalafil ma właściwości rozszerzające naczynia krwionośne, co może spowodować przemijające obniżenie ciśnienia tętniczego. Lekarze powinni starannie rozważyć, czy u pacjentów z określonymi współistniejącymi schorzeniami, takimi jak ciężkie zwężenie drogi odpływu z lewej komory serca, nadmierną utratą płynów, niedociśnieniem spowodowanym zaburzeniami układu autonomicznego lub niedociśnieniem w spoczynku, mogą wystąpić niekorzystne skutki spowodowane rozszerzeniem naczyń.

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 przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych.

U pacjentów przyjmujących produkty lecznicze blokujące receptory α_1 -adrenergiczne, jednoczesne podanie tadalafilu może u niektórych z nich doprowadzić do objawowego 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 ostrej NAION u mężczyzn z zaburzeniami erekcji po ekspozycji na tadalafil lub inne inhibitory PDE5. Ponieważ może to być istotne dla wszystkich pacjentów stosujących tadalafil, należy poinformować pacjenta, aby w przypadku wystąpienia nagłych zaburzeń widzenia przerwał przyjmowanie tadalafilu i niezwłocznie skonsultował się z lekarzem (patrz punkt 4.3). W badaniach klinicznych nie brali udziału pacjenci ze stwierdzonymi dziedzicznymi zmianami zwyrodnieniowymi siatkówki, w tym z barwnikowym zwyrodnieniem

siatkówki i dlatego nie zaleca się stosowania produktu u tych pacjentów.

Pogorszenie lub nagła utrata słuchu

Zgłaszano przypadki nagłej utraty słuchu po zastosowaniu tadalafilu. Chociaż w niektórych przypadkach występowały inne czynniki ryzyka (takie jak wiek, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, urata słuchu w przeszłości i układowe choroby tkanki łącznej), pacjentów należy poinformować, aby przerwali stosowanie tadalafilu i natychmiast zasięgnęli porady lekarskiej w przypadku nagłego pogorszenia lub utraty słuchu.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Z powodu zwiększonej ekspozycji (AUC) na tadalafil, ograniczone doświadczenie kliniczne i brak możliwości zmiany klirensu przy pomocy dializy, nie zaleca się stosowania tadalafilu 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). W przypadku potrzeby zastosowania tadalafilu u pacjenta, lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka. Nie badano stosowania tadalafilu w schemacie raz na dobę u pacjentów z ciężkim zwłóknieniem wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha), dlatego nie zaleca się u nich stosowania tadalafilu.

Priapizm i anatomiczne zniekształcenia członka

U mężczyzn leczonych inhibitorami PDE5 zgłaszano priapizm. 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 należy stosować ostrożnie u pacjentów z anatomicznymi zniekształceniami członka (np. wygięcie, zwłóknienie ciała jamistych lub choroba Peyroniego), lub u pacjentów ze schorzeniami mogącymi predysponować do wystąpienia priapizmu (np. niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, szpiczak mnogi lub białaczka).

Stosowanie z induktorami lub inhibitorami CYP3A4

Nie zaleca się stosowania tadalafilu u pacjentów przyjmujących przewlekłe silne induktory CYP3A4, takie jak ryfampicyna (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się stosowania tadalafilu u pacjentów przyjmujących silne inhibitory CYP3A4, takie jak ketokonazol lub rytonawir (patrz punkt 4.5).

Metody leczenia zaburzeń erekcji

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

Prostacyklina i jej analogi

Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa jednoczesnego stosowania tadalafilu i prostacykliny lub jej analogów. Dlatego zaleca się ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania tych leków.

Bozentan

Nie wykazano jednoznacznie skuteczności leczenia tadalafilu u pacjentów przyjmujących bozentan (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Quator zawiera laktozę i sól

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi oraz 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

Azolowe leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol)

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%.

Inhibitory proteazy (np. rytonawir)

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 dwukrotnie ekspozycję (AUC) 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, itrakonazol 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 produktami leczniczymi na skutek hamowania białek transportujących.

Induktory cytochromu P450

Antybiotyki (np. ryfampicyna)

Induktor CYP3A4, ryfampicyna (600 mg na dobę), zmniejsza AUC tadalafilu o 88% i C_{max} o 46%, 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 (w dawce 125 mg dwa razy na dobę), substrat cytochromów CYP2C9 i CYP3A4, oraz umiarkowany induktor cytochromów CYP3A4, CYP2C9 i przypuszczalnie CYP2C19, zmniejszał ogólnoustrojową ekspozycję na tadalafil (w dawce 40 mg raz na dobę) o 42% i C_{max} o 27% w przypadku wielokrotnego skojarzonego podawania. Nie wykazano jednoznacznie skuteczności tadalafilu u pacjentów przyjmujących bozentan (patrz punkty 4.4 i 5.1). Tadalafil nie wpływa na ekspozycję (AUC i C_{max}) bozentanu i jego metabolitów. Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności jednoczesnego stosowania innych antagonistów receptora endoteliny-1 i tadalafilu.

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 tadalafilu 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 tadalafilu w jakiegokolwiek dawce (2,5 mg–20 mg). W takich przypadkach azotany należy podawać pod ścisłym nadzorem lekarskim i monitorować czynność układu krążenia.

Przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze (w tym produkty lecznicze 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 produktu leczniczego blokującego receptory α -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 produktów leczniczych (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 produkty lecznicze blokujące receptory α -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 (10 mg i 20 mg). Badano główne grupy przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych (stosowanych w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej), w tym produkty lecznicze blokujące kanały wapniowe (amlodypina), inhibitory konwertazy angiotensyny - ACE (enalapril), produkty lecznicze blokujące receptory β -adrenergiczne (metoprolol), tiazydowe leki moczopędne (bendrofluazyd) i produkty lecznicze blokujące receptory angiotensyny II (różne rodzaje i dawki produktów leczniczych stosowanych w monoterapii i w leczeniu skojarzonym z tiazydami, produktami leczniczymi blokującymi kanały wapniowe, produktami leczniczymi blokującymi receptory β -adrenergiczne i (lub) produktami leczniczymi blokującymi receptory α -adrenergiczne). Tadalafil (w dawce 10 mg, z wyjątkiem badań z zastosowaniem produktów leczniczych blokujących receptory angiotensyny II i amlodypiny, w których podawano dawkę 20 mg) nie wykazywał istotnych klinicznie interakcji z badanymi grupami produktów leczniczych. W innym klinicznym badaniu farmakologicznym oceniano skojarzone stosowanie tadalafilu (20 mg) i 4 grup przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych. U pacjentów przyjmujących kilka przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych zmiany ciśnienia tętniczego stwierdzone podczas ambulatoryjnych wizyt kontrolnych wydają się być zależne od stopnia, w jakim ciśnienie było kontrolowane przez te produkty lecznicze. 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 produktów leczniczych blokujących receptory α -adrenergiczne (np. doksazosyna) – 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 leczniczych. Jednak pacjenci powinni zostać odpowiednio poinformowani o możliwości wystąpienia obniżenia ciśnienia krwi w przypadku jednoczesnego stosowania przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych.

Riociguat

Badania przedkliniczne wykazały nasilone działanie obniżające ciśnienie krwi w przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów PDE5 i riociguatu. W badaniach klinicznych wykazano

nasilenie 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. Ze względu na fakt, 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. W stanie stacjonarnym tadalafil (40 mg raz na dobę) zwiększał ekspozycję na etynyloestradiol (AUC) o 26% i C_{max} o 70% w porównaniu z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi podawanymi 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 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 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 nasilał 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.

Substraty glikoproteiny P (np. digoksyna)

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

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). W celu zachowania ostrożności, należy unikać stosowania tadalafilu 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. Tadalafilu 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, 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 zwiększała się wraz ze zwiększeniem stosowanej dawki tadalafilu. 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 terapii.

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 i 4422 pacjentów otrzymywało placebo) z zastosowaniem produktu leczniczego w razie potrzeby i w schemacie raz na dobę w leczeniu zaburzeń erekcji oraz schematu raz na dobę w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego.

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

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>			
		Reakcje nadwrażliwości	Obrzęk naczynioruchowy ²
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>			
	Bóle głowy	Zawroty głowy	Udar ¹ (w tym incydenty krwotoczne), Omdlenie, Przemijające napady niedokrwienne (TIA) 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>			
		Szum w uszach	Nagła głuchota
<i>Zaburzenia serca¹</i>			
		Tachykardia, Kołatanie serca	Zawał mięśnia sercowego, Niestabilna dławica piersiowa ² , Komorowe zaburzenia rytmu serca 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	Ból brzucha, Wymioty, Nudności, Choroba refluksowa przełyku	
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>			
		Wysypka	Pokrzywka, Zespół Stevensa-Johnsona (SJS) ² , Złuszczone zapalenie skóry ² , 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 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 do obrotu, nie obserwowane podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo.

(3) Częściej zgłaszane po podaniu tadalafilu pacjentom stosującym przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze.

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.

Tadalafil w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane, występujące u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych tadalafillem w dawce 40 mg w ramieniu badania, to ból głowy, nudności, ból pleców, niestrawność, nagłe zaczerwienienie twarzy, ból mięśni, zapalenie jamy nosowo-gardłowej i ból w kończynie. Zgłaszane działania niepożądane były przemijające i zwykle miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. Istnieją ograniczone dane dotyczące działań niepożądanych występujących u pacjentów w wieku powyżej 75 lat.

W głównym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo dotyczącym stosowania tadalafilu w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, 323 pacjentów było leczonych tadalafillem w dawkach od 2,5 mg do 40 mg raz na dobę i 82 pacjentów otrzymywało placebo. Czas leczenia wynosił 16 tygodni. Ogólnie częstość przerywania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych była niska (tadalafil 11%, placebo 16%). Trzystu pięćdziesięciu siedmiu (357) pacjentów, którzy ukończyli główne badanie, zostało włączonych do długoterminowej fazy przedłużonej tego badania. W badaniach stosowano dawki 20 mg i 40 mg raz na dobę.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej podano działania niepożądane zgłaszane w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo z udziałem pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym leczonych tadalafillem.

W tabeli uwzględniono także niektóre działania (reakcje) niepożądane występujące u mężczyzn stosujących tadalafil w leczeniu zaburzeń erekcji, zgłaszane w badaniach klinicznych i po

wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstość tych działań została określona jako „nieznana”, ponieważ na podstawie dostępnych danych częstość ich występowania u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym nie może być oszacowana lub zakwalifikowana do danej częstości występowania na podstawie dostępnych danych z głównego badania klinicznego kontrolowanego placebo dotyczącego stosowania tadalafilu.

Oszacowanie częstości: 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 ($< 1/10\ 000$) i z częstością nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana ¹
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>				
	Reakcje nadwrażliwości ⁵			Obrzęk naczynioruchowy
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>				
Bóle głowy ⁶	Omdlenie, 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), Okluzja naczyń siatkówki, Ubytki pola widzenia
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>				
		Szum w uszach		Nagła głuchota
<i>Zaburzenia serca</i>				
	Kołatanie serca ^{2, 5}	Nagły zgon sercowy ^{2, 5} , Tachykardia ^{2, 5}		Niestabilna dławica piersiowa, Komorowe zaburzenia rytmu serca, 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 jamy nosowo-gardłowej (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 ból brzucha lub dolegliwości brzuszne ³)	Wymioty Refluks żołądkowo- przełykowy			
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>				
	Wysypka	Pokrzywka ⁵ , Nadmierna potliwość ⁵		Zespół Stevensa- Johnsona (SJS), Złuszcające zapalenie skóry
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>				
Ból mięśni, ból pleców, ból w kończynie (w tym dyskomfort w obrębie kończyny)				
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>				
		Krwiomocz		
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>				
	Nasilone krwawienia 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 ,			

Opis wybranych działań niepożądanych

(1) Zdarzenia nie zgłaszane w czasie badań rejestracyjnych; częstość występowania nie może być określona na podstawie dostępnych danych. Działania niepożądane uwzględnione w tej tabeli zostały zgłoszone po dopuszczeniu do obrotu lub pochodzą z badania klinicznego, podczas którego stosowano tadalafil w leczeniu zaburzeń erekcji.

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

(3) Dokładne określenia według terminologii MedDRA to: dolegliwości brzuszne, bóle brzucha, bóle w podbrzuszu, bóle w nadbrzuszu oraz dolegliwości żołądkowe.

(4) Zgłoszenia kliniczne zawierające terminologię inną niż MedDRA dotyczą przypadków nieprawidłowych lub nadmiernych krwawień miesiączkowych, takich jak krwotok miesiączkowy, krwotok maciczny, obfite nieregularne krwawienie miesiączkowe czy krwotok z pochwy.

(5) Działania niepożądane zgłaszane po dopuszczeniu do obrotu lub pochodzące z badania klinicznego, podczas którego stosowano tadalafil w leczeniu zaburzeń erekcji. Dodatkowo uwzględniono częstość występowania działań niepożądanych występującą u tylko 1 lub 2 pacjentów w badaniu rejestracyjnym kontrolowanym placebo tadalafilu.

(6) Bóle głowy były najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanim. Bóle głowy mogą wystąpić na początku leczenia i zmniejszać się wraz 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; strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Zdrowym ochotnikom podawano dawki pojedyncze do 500 mg, a pacjentom - dawki wielokrotne 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 wzwodu.
Kod ATC: G04BE08

Mechanizm działania

Tadalafil jest silnym, selektywnym inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 (PDE5), enzymu uczestniczącego w rozkładzie cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP).

Zaburzenia erekcji i łagodny rozrost gruczołu krokowego

Jeśli stymulacja seksualna spowoduje miejscowe uwolnienie tlenu azotu, zahamowanie aktywności PDE5 przez tadalafil prowadzi 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 leczeniu zaburzeń erekcji 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. Ten wpływ na naczynia może być uzupełniany hamowaniem aktywności nerwu doprowadzającego pęcherza i relaksacją mięśni gładkich gruczołu krokowego i pęcherza.

Tętnicze nadciśnienie płucne

Tętnicze nadciśnienie płucne jest związane z zaburzeniem uwalniania tlenu azotu przez śródbłonek naczyń i w następstwie zmniejszeniem stężenia cGMP w mięśniówce gładkiej naczyń płucnych. PDE5 jest główną fosfodiesterazą w naczyniach płuc. Zahamowanie PDE5 przez tadalafil zwiększa stężenie cGMP, co skutkuje rozluźnieniem mięśniówki gładkiej naczyń płucnych i rozszerzeniem 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, 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 na 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

Zaburzenia erekcji

Trzy badania kliniczne, w których uczestniczyło 1054 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 odbycia udanego stosunku płciowego 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 płciowego pojawia się już po 16 minutach od zażycia tadalafilu.

Tadalafil w dawkach od 2 do 100 mg oceniano w 16 różnych badaniach klinicznych, w których uczestniczyło 3250 pacjentów z zaburzeniami erekcji o różnym nasileniu (łagodnym, umiarkowanym, ciężkim) i o różnej etiologii, w różnym wieku (21-86 lat) i zróżnicowanych etnicznie. Większość pacjentów zgłaszała zaburzenia erekcji trwające przynajmniej przez okres 1 roku. W podstawowych 40 badaniach oceniających 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 zauważali poprawę erekcji po przyjęciu 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.

Przeprowadzono trzy badania kliniczne w celu wstępnej oceny tadalafilu stosowanego raz na dobę w dawkach 2,5 mg, 5 mg i 10 mg. W badaniach 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 w przebiegu 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. 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 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 międzynarodowej skali punktowej objawów towarzyszących chorobom gruczołu krokowego wystąpiła już po pierwszym tygodniu. W jednym badaniu, w którym stosowano również tamsulozynę w dawce 0,4 mg jako aktywny porównawczy produkt leczniczy, poprawa wyników w międzynarodowej skali punktowej objawów towarzyszących chorobom gruczołu krokowego dla tadalafilu w dawce 5 mg, tamsulozyny i placebo wynosiła odpowiednio -6,3, -5,7 i -4,2.

Tętniczne nadciśnienie płucne (PAH)

Przeprowadzono badanie kliniczne z randomizacją, podwójnie zaślepię kontrolowane placebo, w którym wzięło udział 405 pacjentów z tętnicznym 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. Więcej niż połowa (53,3%) pacjentów biorących udział w badaniu przyjmowała jednocześnie bozentan.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni do jednej z pięciu grup (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 (PAH) – idiopatyczne lub związane z: chorobami tkanki łącznej, przyjmowaniem leków hamujących łąknienie, zakażeniem ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV), ubytkiem przegrody międzyprzedsionkowej lub z przebytem zabiegiem naprawczym wrodzonej wady z przeciekiem lewo-prawym trwającej co najmniej 1 rok (na przykład ubytek przegrody międzykomorowej, przetrwały przewód tętniczy). Średni wiek pacjentów wynosił 54 lat (w zakresie od 14 do 90 lat). Większość pacjentów było rasy kaukaskiej (80,5%) i płci żeńskiej (78,3%). W etiologii tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH) przeważało idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne (61,0%) oraz nadciśnienie płucne związane z kolagenowym schorzeniem naczyń (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 (ang. 6-minute-walk-distance, 6MWD) wynosiła 343,6 metra.

Pierwszorzędownym punktem końcowym 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 widoczna była 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, aby uzyskać minimalne stężenie 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 w uzupełnieniu do schematu 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 mała i nieistotna statystycznie zarówno w przypadku stosowania tadalafilu w dawce 40 mg, jak i placebo.

Ponadto, w porównaniu z grupą placebo, u pacjentów leczonych tadalafillem 40 mg obserwowano poprawę dotyczącą aktywności fizycznej, ról społecznych zależnych od wydolności fizycznej, dolegliwości bólowych, ogólnego stanu zdrowia, vitalności i funkcjonowania społecznego w skali SF-36. Nie obserwowano poprawy dotyczącej ról społecznych zależnych od kondycji emocjonalnej i stanu zdrowia psychicznego w skali SF-36. W porównaniu z grupą placebo u pacjentów leczonych tadalafillem 40 mg obserwowano poprawę wyników w skali EuroQol (EQ-5D) w wersji amerykańskiej (USA) i brytyjskiej (UK), obejmującej takie zagadnienia, jak: możliwość poruszania się, dbania o siebie, wykonywania zwykłych czynności, odczuwanie bólu/dolegliwości, nasilenia lęku/depresji, a także w wizualnej skali analogowej (ang. visual analogue scale, VAS).

U 93 pacjentów przeprowadzono ocenę parametrów hemodynamicznych układu krążeniowo-oddechowego. Leczenie tadalafillem w dawce 40 mg powodowało zwiększenie pojemności minutowej serca (0,6 l/min), zmniejszenie ciśnienia w tętnicy płucnej (-4,3 mmHg) i oporu w naczyniach płucnych (-209 dyn.s/cm⁵) w porównaniu ze stanem wyjściowym ($p<0,05$). Jednak w analizie post hoc wykazano, że zmiany w stosunku do wartości wyjściowych parametrów hemodynamicznych układu sercowo-naczyniowego w grupie leczonej tadalafillem 40 mg nie różniły się istotnie od wyników uzyskanych w grupie placebo.

Długotrwałe leczenie

357 pacjentów, którzy brali udział w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo zostało włączonych do długoterminowej fazy przedłużonej tego badania. 311 z tych pacjentów otrzymywało tadalafil przez co najmniej 6 miesięcy, a 293 przez 1 rok (mediana ekspozycji 365 dni; w zakresie od 2 do 415 dni). U pacjentów, dla których dostępne są dane, wskaźnik przeżycia po 1 roku wynosi 96,4%. Ponadto, u pacjentów leczonych tadalafillem przez 1 rok, wynik uzyskiwany w teście 6-minutowego marszu i ocena w klasyfikacji czynnościowej WHO, wydawał się utrzymywać na stałym poziomie.

Dzieci i młodzież

W pojedynczym badaniu przeprowadzonym z udziałem dzieci i młodzieży z dystrofią mięśniową Duchenne'a (ang. *Duchenne Muscular Dystrophy*, DMD) nie wykazano skuteczności leczenia. W badaniu z losowym przydziałem pacjentów, kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w 3 grupach równoległych z zastosowaniem tadalafilu, wzięło udział 331 chłopców w wieku od 7 do 14 lat z DMD otrzymujących jednocześnie kortykosteroidy. Badanie obejmowało 48-tygodniowy okres podwójnie ślepej próby, w którym pacjenci byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej codziennie tadalafil w dawce 0,3 mg/kg mc., do grupy otrzymującej tadalafil w dawce 0,6 mg/kg mc. lub do grupy otrzymującej placebo. Nie wykazano skuteczności tadalafilu w spowolnieniu utraty zdolności motorycznej mierzonej zmianą wyniku uzyskanego w teście 6-minutowego marszu (ang. 6 minute walk distance, 6MWD) jako pierwszorzędowego punktu końcowego: średnia zmiana 6MWD obliczona za pomocą metody najmniejszych kwadratów w 48 tygodniu wynosiła -51,0 metrów (m) w grupie pacjentów otrzymujących placebo, w porównaniu z -64,7 m w grupie pacjentów otrzymujących tadalafil w dawce 0,3 mg/kg mc. ($p = 0,307$) i -59,1 m w grupie pacjentów otrzymujących tadalafil w dawce 0,6 mg/kg mc. ($p = 0,538$). Ponadto, nie znaleziono żadnych dowodów na skuteczność w żadnej z analiz wtórnych przeprowadzonych w tym badaniu. Całościowe wyniki oceny bezpieczeństwa stosowania uzyskane w tym badaniu były zasadniczo zgodne z profilem bezpieczeństwa stosowania tadalafilu oraz działań niepożądanych przewidywanych u dzieci i młodzieży z DMD otrzymujących kortykosteroidy.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań tadalafilu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zaburzeń erekcji i tętniczego nadciśnienia płucnego (informacja dotycząca 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 produktu leczniczego. Nie została określona bezwzględna dostępność biologiczna tadalafilu po podaniu doustnym.

Pokarm nie wpływa na szybkość i stopień wchłaniania tadalafilu, dlatego tadalafil może być przyjmowany niezależnie od posiłków. Pora przyjmowania produktu leczniczego (rano czy wieczorem) nie ma klinicznie istotnego wpływu na szybkość i stopień jego wchłaniania.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji wynosi około 77 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 produktu leczniczego pojawia się w nasieniu u zdrowych osób.

Metabolizm

Tadalafil jest metabolizowany głównie przez izoenzym (CYP) 3A4 cytochromu P450. Głównym metabolitem w krwiobiegu jest glukuronian metylokatecholu. Metabolit ten działa co najmniej 13 000 razy słabiej na PDE5 niż tadalafil, dlatego przy obserwowanych stężeniach metabolitu, uznaje się, że nie jest on klinicznie aktywny.

Eliminacja

U zdrowych osób średni klirens tadalafilu po podaniu doustnym wynosi 3,4 l/godzinę, a średni okres półtrwania wynosi 16 godzin. 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 raza 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

Osoby w podeszłym wieku

U zdrowych osób w podeszłym wieku (65 lat lub więcej) 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, którzy otrzymali dawkę 10 mg. Ten związany z wiekiem efekt nie jest znaczący klinicznie i nie ma konieczności dostosowania 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 doświadczenie kliniczne i brak możliwości wpływu na klirens przez 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 Child-Pugha) jest porównywalna z ekspozycją u zdrowych osób. W przypadku rozpoczęcia leczenia tadalfilem, lekarz przepisujący lek powinien dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka. Nie ma danych dotyczących stosowania tadalafilu w dawkach większych niż 10 mg u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu u pacjentów z marskością wątroby o ciężkim nasileniu (klasa C według klasyfikacji Child-Pugha), dlatego nie zaleca stosowania tadalafilu u tych pacjentów.

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 farmakodynamicznych wzięli udział ochotnicy i pacjenci z różnych grup etnicznych. Nie

obserwowano różnic w typowej ekspozycji na tadalafil. Nie ma konieczności dostosowania dawkowania.

Płeć

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

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 mc./dobę. W przed- 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 niezwiązanej substancji czynnej 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

Laktoza jednowodna, suszona rozpyłowo
Sodu laurylosiarczan
Powidon K-12
Krospowidon typ B
Sodu stearylofumarat

Otoczka tabletki:

Alkohol poliwinylowy, częściowo zhydrolizowany
Makrogol 3350
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono.

6.3 Okres ważności

Quator, 2,5 mg

2 lata

Quator, 5 mg, 10 mg, 20 mg

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane pakowane są w blistry z folii Aluminium/OPA/Aluminium/PVC, blistry z folii PVC/ACLAR/PVC/Aluminium, lub blistry z folii PVC/ACLAR/PVDC/PVC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań:

Quator, 2,5 mg

4x1, 8x1, 12x1, 28x1, 56x1 tabletek powlekanych

Quator, 5 mg

28x1 tabletek powlekanych

Quator, 10 mg

2x1, 4x1, 12x1 tabletek powlekanych

Quator, 20 mg

4x1, 8x1, 56x1 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJACY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl
Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Quator, 2,5 mg

Pozwolenie nr 26901

Quator, 5 mg

Pozwolenie nr 26902

Quator, 10 mg

Pozwolenie nr 26903

Quator, 20 mg

Pozwolenie nr 26904

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.02.2022

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

08.09.2022 r.