

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tadalafil AOP 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje tadalafilum 20 mg

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 313 mg laktózy a 3 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Žlutá bikonvexní potahovaná tableta ve tvaru tobolek s vyraženým "T 20" na jedné straně a s hladkým povrchem na druhé straně, s rozměry 13,5 mm x 6,6 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

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

Starší pacienti

U starších pacientů není vyžadována úprava dávkování.

Poškození ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin je doporučena zahajovací dávka 20 mg jednou denně. V závislosti na individuální účinnosti a snášenlivosti může být dávka zvýšena na 40 mg jednou denně. U pacientů se těžkou poruchou funkce ledvin se použití tadalafilu nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Poškození jater

Z důvodu omezené klinické zkušenosti u pacientů s lehkou až středně těžkou jaterní cirhózou (Child-

Pugh třída A a B) může být po jednorázových dávkách 10 mg zvážena zahajovací dávka 20 mg jednou denně. Při předepsání tadalafilu má předepisující lékař provést pečlivé zhodnocení individuálního poměru prospěchu a rizik. Pacienti se závažnou jaterní cirhózou (Child-Pugh třída C) nebyli v klinickém hodnocení, a proto se u nich použití tadalafilu nedoporučuje (viz bod 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Tadalafil AOP u pediatrické populace nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje, jsou uvedeny v bodě 5.1.

Způsob podání

Přípravek Tadalafil AOP je určen k perorálnímu podání.

4.3 Kontraindikace

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

Akutní infarkt myokardu v uplynulých 90 dnech.

Závažná hypotenze (<90/50 mmHg).

- Tadalafil vykázal v klinických studiích schopnost zesílit hypotenzivní účinek nitrátů, pravděpodobně kombinovaným působením nitrátů a tadalafilu na metabolické dráze NO/cGMP. Použití tadalafilu u pacientů používajících organické nitráty v jakékoli formě je proto kontraindikováno (viz bod 4.5).

Současné podávání inhibitorů PDE5, včetně tadalafilu, se stimulatory guanylátycyklázy, jako je riocigvát, je kontraindikováno, protože může potencionálně vést k symptomatické hypotenzi (viz bod 4.5).

U pacientů, u kterých došlo ke ztrátě zraku na jednom oku z důvodu nearterické přední ischemické neuropatie optiku (NAION), bez ohledu na to, zda ke ztrátě došlo v souvislosti s předchozím podáváním inhibitorů PDE5 (viz část 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Kardiovaskulární systém

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

- pacienti s klinicky významným onemocněním aortální a mitrální chlopně
- pacienti s perikardiální konstrikcí
- pacienti s restriktivní nebo kongestivní kardiomyopatií
- pacienti s významnou poruchou funkce levé komory
- pacienti s život ohrožujícími arytmiemi
- pacienti se symptomatickým onemocněním koronárních tepen
- pacienti s hypertenzí neupravenou léčbou

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

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

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

U pacientů užívajících alfa₁blokátoři může současné podání tadalafilu vést v některých případech k symptomatické hypotenzi. (viz bodstavec 4.5). Kombinace tadalafilu s doxazosinem se proto nedoporučuje.

Zrak

V souvislosti s podáváním tadalafilu a dalších inhibitorů PDE5 byly hlášeny poruchy zraku, včetně centrální serózní chorioretinopatie (CSCR - Central Serous Chorioretinopathy), a případy NAION. Většina případů CSCR vymizela spontánně po vysazení tadalafilu. Analýzy observačních dat naznačují zvýšené riziko akutní NAION u mužů s erektilní dysfunkcí po epizodní expozici tadalafilu nebo jiným inhibitorům PDE5. Protože to může být relevantní pro všechny pacienty, kteří jsou vystaveni tadalafilu, pacient má být poučen, aby v případě náhle vzniklé poruchy zraku, zhoršení zrakové ostrosti a/nebo zrakového zkreslení, ihned přestal přípravek Tadalafil AOP užívat a aby vyhledal svého lékaře (viz bod 4.3). Pacienti se známými dědičnými degenerativními poruchami sítnice, včetně retinitis pigmentosa, nebyli subjekty klinických hodnocení, a proto se použití u těchto pacientů nedoporučuje.

Zhoršení sluchu nebo náhlá ztráta sluchu

Po použití tadalafilu byly hlášeny případy náhlé ztráty sluchu. Přesto, že v některých případech byly přítomny další rizikové faktory (jako věk, diabetes, hypertenze a předchozí historie ztráty sluchu), mají být pacienti poučeni, aby v případě náhlého zhoršení nebo ztráty sluchu, přestali tadalafil užívat a vyhledali okamžitou lékařskou pomoc.

Porucha funkce ledvin a jater

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

Pacienti se závažnou jaterní cirhózou (Child-Pugh třída C) nebyli zkoumáni, a proto se podávání tadalafilu nedoporučuje.

Priapismus a anatomické deformity penisu

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

Tadalafil je třeba používat s opatrností u pacientů s anatomickými deformacemi penisu (jako je angulace, kavernózní fibróza nebo Peyronieova choroba) nebo u pacientů trpících onemocněními, která mohou predisponovat ke vzniku priapismu (jako je srpková anémie, mnohočetný myelom nebo leukémie).

Používání s induktory nebo inhibitory CYP3A4

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

Použití tadalafilu se nedoporučuje u pacientů užívajících současně silné inhibitory CYP3A4, jako je ketokonazol nebo ritonavir (viz bod 4.5).

Léčba erektilní dysfunkce

Bezpečnost a účinnost kombinace tadalafilu s dalšími inhibitory PDE5 nebo jinou léčbou erektilní dysfunkce nebyla studována. Pacienti mají být informováni, aby přípravek Tadalafil AOP s těmito léčivými přípravky neužívali.

Prostacyklin a jeho analogy

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

Bosentan

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

Laktóza

Přípravek Tadalafil AOP obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky jiných látek na tadalafil

Inhibitory cytochromu P450

Imidazolová a triazolová antimykotika (např. ketokonazol)

Ketokonazol (200 mg denně) zvýšil expozici (AUC) tadalafilu po jednorázovém podání (10 mg) dvojnásobně a C_{max} o 15 %, ve srovnání s hodnotami AUC a C_{max} pro tadalafil samotný. Ketokonazol (400 mg denně) zvýšil po jednorázovém podání tadalafilu (20 mg) jeho expozici (AUC) čtyřnásobně a C_{max} o 22 %.

Inhibitory proteázy (např. ritonavir)

Ritonavir (200 mg dvakrát denně), který je inhibitorem CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6, zvýšil po jednorázovém podání tadalafilu (20 mg) jeho expozici (AUC) dvojnásobně bez změny C_{max} . Ritonavir (500 mg nebo 600 mg dvakrát denně), zvýšil po jednorázovém podání tadalafilu (20 mg) jeho expozici (AUC) o 32 % a snížil C_{max} o 30 %.

Induktory cytochromu P450

Antagonisté receptoru pro endotelin-1 (např. bosentan)

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

Antimikrobiální léčivé přípravky (např. rifampicin)

Induktor CYP3A4 rifampicin (600 mg denně) snížil AUC tadalafilu o 88 % a C_{max} o 46 %, oproti hodnotám AUC a C_{max} pro tadalafil samotný (10 mg).

Účinky tadalafilu na jiné léčivé přípravky

Nitráty

Tadalafil (5, 10 a 20 mg) vykázal v klinických studiích schopnost zesilovat hypotenzivní účinek nitrátů. Interakce přetrvávala po dobu delší než 24 hodin, ale nebyla již zaznamenána po uplynutí 48 hodin od poslední dávky tadalafilu. Použití tadalafilu u pacientů používajících organické nitráty v jakékoli formě je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).

Antihypertenziva (včetně blokátorů kalciového kanálu)

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

Ve studiích interakcí provedených na omezeném počtu zdravých dobrovolníků nebyly tyto účinky hlášeny u alfuzosinu nebo tamsulosinu.

V průběhu klinických farmakologických studií byla zkoumána schopnost tadalafilu (10 a 20 mg) zesilovat hypotenzivní účinek antihypertenziv. Byly zkoumány hlavní skupiny antihypertenziv podávané samostatně nebo jako součást kombinované léčby. U pacientů užívajících vícečetná antihypertenziva, jejichž hypertenze nebyla dostatečně upravena, bylo pozorováno větší snížení krevního tlaku ve srovnání s pacienty, jejichž hypertenze byla dobře upravena terapií a kteří vykazovali pouze minimální pokles krevního tlaku, podobný snížení pozorovanému u zdravých osob. U pacientů, kteří zároveň užívají antihypertenziva, může tadalafil v dávce 20 mg způsobit snížení krevního tlaku, které (s výjimkou doxazosinu - viz výše) je všeobecně mírné a je nepravděpodobné, že bude klinicky významné.

Riocigvát

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

Alkohol

Hladiny alkoholu v krvi nebyly ovlivněny současným podáním tadalafilu (10 nebo 20 mg). Kromě toho nebyly pozorovány žádné změny v koncentraci tadalafilu při současném užití s alkoholem. Tadalafil (20 mg) nezesiloval průměrné snížení krevního tlaku způsobené alkoholem (0,7 g/kg, tj. přibližně 180 ml 40% alkoholu [vodky] pro 80kg muže) u některých osob však byly pozorovány posturální závratě a ortostatická hypotenze. Tadalafil (10 mg) nezesiloval vliv alkoholu na kognitivní funkce.

Substráty CYP1A2 (např. theofylin)

Při podání tadalafilu 10 mg s theofylinem (neselektivní inhibitor fosfodiesterázy) nebyla zjištěna žádná farmakokinetická interakce. Jediným farmakodynamickým účinkem bylo malé (3,5 úderu/min) zvýšení tepové frekvence.

Substráty CYP2C9 (např. R-warfarin)

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

Kyselina acetylsalicylová

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

Substráty P-glykoprotein (např. digoxin)

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

Perorální kontraceptiva

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

Terbutalin

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O podávání tadalafilu těhotným ženám jsou k dispozici pouze omezené údaje. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Jako preventivní opatření se upřednostňuje vyvarovat se v průběhu těhotenství použití tadalafilu.

Kojení

Dostupná farmakodynamická/toxikologická data prokázala u zvířat exkreci tadalafilu do mléka. Riziko pro kojené dítě nemůže být vyloučeno. Přípravek Tadalafil AOP nemá být v průběhu kojení používán.

Fertilita

U psů byly pozorovány účinky, které mohou indikovat zhoršení fertility. Dvě následná klinická hodnocení naznačují, že u lidí je tento účinek nepravděpodobný, ačkoli bylo u některých mužů pozorováno snížení koncentrace spermií (viz bod 5.1 a 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Tadalafil AOP má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Přestože údaje o frekvenci výskytu závratí jsou v klinických studiích podobné pro placebo i tadalafil, pacienti mají znát svoji reakci na přípravek Tadalafil AOP dříve, než budou řídit motorové vozidlo nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

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

V pivotalní placebem kontrolované studii použití přípravku Tadalafil AOP k léčbě PAH bylo přípravkem Tadalafil AOP v dávkách od 2,5 mg do 40 mg jednou denně léčeno celkem 323 pacientů a 82 pacientů bylo léčeno placebem. Délka léčby byla 16 týdnů. Celková frekvence přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků byla nízká (Tadalafil AOP 11 %, placebo 16 %). Třistapadesát (357) subjektů, kteří dokončili pivotalní studii se poté účastnili dlouhodobé následné studie. Testované dávky byly 20 mg a 40 mg jednou denně.

Tabulkové shrnutí nežádoucích účinků

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

Odhad frekvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10,000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo ¹
<i>Poruchy imunitního systému</i>				
	hypersenzitivní reakce ⁵			angioedém
<i>Poruchy nervového systému</i>				

Bolest hlavy ⁶	synkopa, migréna ⁵	epileptické záchvaty ⁵ , přechodná amnézie ⁵		cévní mozková mrtvice ² (včetně krvácivých příhod)
<i>Poruchy oka</i>				
	rozmazané vidění			nearteritická přední ischemická neuropatie optiku (NAION), retinální vaskulární okluze, poruchy zorného pole centrální serózní chorioretinopatie
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>				
		tinnitus		náhlá ztráta sluchu
<i>Srdeční poruchy</i>				
	palpitace ^{2, 5}	náhlé úmrtí z kardiálních příčin ^{2, 5} tachykardie ^{2, 5}		nestabilní angina pectoris, komorová arytmie, infarkt myokardu ²
<i>Cévní poruchy</i>				
návaly	hypotenze	hypertenze		
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>				
nasopharyngitida (včetně zduření nosní sliznice, zduření sliznice dutin a rinitidy)	epistaxe			
<i>Gastrointestinální poruchy</i>				
nauzea, dyspepsie (včetně bolesti břicha/diskomfortu ³)	zvracení, gastroezofageální reflux			
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>				
	vyrážka	kopřivka, hyperhidróza (pocení)		Stevens- Johnsonův syndrom, exfoliativní dermatitida
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>				
bolest svalů, bolest zad, bolest končetin (včetně diskomfortu)				
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>				
		Hematurie		
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>				

	zvýšené děložní krvácení ⁴	priapismus ⁵ , krvácení z penisu, hematospermie		prodloužená erekce
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>				
	faciální edém, bolest na hrudi ²			

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Urologika, léky používané při poruchách erekce, ATC kód G04BE08.

Mechanismus účinku

Tadalafil je potentní a selektivní inhibitor fosfodiesterázy typu 5 (PDE5), enzymu odpovědného za degradaci cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP). Plicní arteriální hypertenze je spojena s porušením uvolňováním oxidu dusnatého cévním endotelem a s následným snížením koncentrace cGMP v hladké svalovině plicních cév. PDE5 je převládající fosfodiesteráza v plicním cévním řečišti. Inhibice PDE5 tadalafillem zvyšuje koncentraci cGMP, což má za následek uvolnění buněk hladké svaloviny plicních

cév a vazodilataci v plicním cévním řečišti.

Farmakodynamické účinky

Studie *in vitro* prokázaly, že tadalafil je selektivní inhibitor PDE5. PDE5 je enzym, který se nalézá v hladkém svalstvu corpus cavernosum, viscerální hladké svalovině, hladkém svalstvu cév, kosterních svalech, krevních destičkách, ledvinách, plicích a mozečku. Působení tadalafilu na PDE5 je mnohem výraznější než jeho působení na ostatní fosfodiesterázy. Tadalafil má více než 10 000krát větší účinnost na PDE5 než na PDE1, PDE2 a PDE4, enzymy, které se nacházejí v srdci, mozku, cévách, játrech a jiných orgánech. Tadalafil má více než 10 000krát větší účinnost na PDE5 než na PDE3, enzym nacházející se v srdci a cévách. Tato selektivita k PDE5 oproti PDE3 je důležitá, neboť enzym PDE3 se podílí na srdeční kontraktilitě. Tadalafil má navíc asi 700krát vyšší účinnost na PDE5 než na PDE6, který se nachází v sítnici a je odpovědný za převod světla v sítnici. Tadalafil má rovněž více než 10 000 násobnou účinnost na PDE5 než na PDE7 až PDE10.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost u pacientů s plicní hypertenzí (PAH)

Randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické hodnocení bylo provedeno u 405 pacientů s plicní hypertenzí. Povolená základní terapie zahrnovala bosentan (stabilní udržovací dávky až do 125 mg dvakrát denně), dlouhodobou antikoagulační léčbu, digoxin, diuretika a kyslík. Doprovodnou léčbu bosentanem dostávala více než polovina (53,3 %) pacientů ve studii.

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

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla změna vzdálenosti v testu 6minutové chůze (6MWD) v 16. týdnu oproti počátečním hodnotám. Protokolem definovaná hladina významnosti s dle placeba adjustovaným středním zvýšením 6MWD o 26 metrů ($p=0,0004$; 95% CI: 9,5; 44,0; metoda dle Hodges-Lehmana) (průměr 33 metrů, 95% CI: 15,2; 50,3) byla dosažena pouze u tadalafilu 40 mg.

Zlepšení ve vzdálenosti při chůzi bylo zjevné od 8. týdne léčby. Významné zlepšení 6MWD ($p<0,01$) bylo prokázáno ve 12. týdnu, kdy byli pacienti požádáni o zpoždění užívání studijního léčivého přípravku tak, aby bylo možné zohlednit nižší koncentrace léčivé látky. Obecně byly výsledky konzistentní ve všech podskupinách podle věku, pohlaví, etiologie PAH, základní funkční třídy dle WHO a výsledků testů 6MWD. U pacientů užívajících tadalafil společně s bosentanem ($n=39$) byla střední hodnota zvýšení 6MWD korigovaná dle placeba 17 metrů ($p=0,09$; 95% CI: -7,1; 43,0; metoda dle Hodges-Lehmana) (průměr 23 metrů, 95% CI: -2,4; 47,8) a u pacientů užívajících samotný tadalafil 40 mg ($n=37$) to bylo 39 metrů ($p<0,01$; 95% CI: 13,0; 66,0; metoda dle Hodges-Lehmana) (průměr 44 metrů, 95% CI: 19,7; 69,0).

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

Ve srovnání s placebem bylo dále pozorováno ve skupině tadalafilu 40 mg zlepšení v doménách dotazníku SF-36 tělesné fungování, tělesné omezení, tělesná bolest, všeobecné zdraví, vitalita a sociální fungování. Nebylo pozorováno žádné zlepšení v doménách dotazníku SF-36 emoční problémy a duševní zdraví. Zlepšení ve srovnání s placebem bylo u tadalafilu 40 mg pozorováno v US a UK

indexech skóre dotazníku EuroQol (EQ-5D) zahrnujících mobilitu, sebeobsluhu, denní aktivity, bolest/diskomfort, úzkost/deprese, a na vizuální analogové škále (VAS).

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

Dlouhodobá léčba

357 pacientů ze studie kontrolované placebem se účastnilo pokračovací dlouhodobé studie. 311 z těchto pacientů bylo léčeno tadafilem nejméně po dobu 6 měsíců a 293 po dobu 1 roku (medián expozice 365 dnů; rozsah od 2 do 415 dnů). U pacientů, u kterých byla dostupná data, bylo roční přežití 96,4 %. Test vzdálenosti 6minutové chůze a hodnocení funkční třídy dle WHO klasifikace bylo navíc u pacientů užívajících tadalafil po dobu 1 roku stabilní.

Tadalafil 20 mg nevyvolal u zdravých osob ve srovnání s placebem žádné významné změny hodnot systolického a diastolického tlaku vleže (průměrný maximální pokles o 1,6/resp. 0,8 mmHg), systolického a diastolického tlaku ve stoje (průměrný maximální pokles o 0,2/resp. 4,6 mmHg) ani významné změny tepové frekvence.

Studie zkoumající vliv tadalafilu na zrak neprokázala ve Farnsworthově-Munsellově testu se 100 odstíny žádnou poruchu barvocitu (modrá/zelená). Tento náález je ve shodě s nízkou afinitou tadalafilu k PDE6 oproti PDE5. Během všech klinických studií byly změny barevného vidění pozorovány velmi vzácně ($< 0,1$ %).

U mužů byly provedeny tři studie přípravku tadalafilu v dávkách 10 mg (jedna 6měsíční) a 20 mg (jedna 6měsíční a jedna 9měsíční) denně zaměřené na zhodnocení možného účinku na spermatogenezi. Ve dvou z těchto studií bylo v souvislosti s podáváním tadalafilu pozorováno snížení počtu a koncentrace spermií bez pravděpodobného klinického významu. Tyto účinky nebyly spojeny se změnami dalších parametrů jako je motilita, morfologie a hladina folikulostimulačního hormonu.

Pediatrická populace

Byla provedena jedna studie u pediatrických pacientů s Duchennovou muskulární dystrofií (DMD), ve které nebyla prokázána žádná účinnost. Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie s tadafilem se třemi paralelními rameny byla provedena u 331 chlapců ve věku 7-14 let s DMD, kteří dostávali souběžnou léčbu kortikosteroidy. Do studie bylo zahrnuto 48týdenní dvojitě zaslepené období, během kterého byli pacienti denně randomizováni na tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg nebo placebo. Tadalafil neprokázal účinnost na zpomalení poklesu chůze, měřeného pomocí primárního cíle vzdálenosti 6minutové chůze (6MWD): průměrná změna stanovená metodou nejmenších čtverců (LS) ve 48 týdnech byla -51,0 metrů (m) ve skupině s placebem v porovnání s -64,7 m ve skupině s tadafilem 0,3 mg/kg ($p = 0,307$) a -59,1 m ve skupině s tadafilem 0,6 mg/kg ($p = 0,538$). Navíc nebyla prokázána účinnost ze sekundárních analýz, provedených v této studii. Celkově byly výsledky bezpečnosti obecně shodné se známým bezpečnostním profilem tadalafilu a s nežádoucími příhodami (AE) očekávanými u pediatrické populace s DMD, která dostává kortikosteroidy.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Tadalafil AOP u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě plicní arteriální hypertenze (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Tadalafil se po perorálním podání rychle vstřebává a průměrné maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) je dosaženo průměrně za 4 hodiny po podání. Hodnoty absolutní biologické dostupnosti po perorálním podání nebyly stanoveny.

Rychlost a rozsah absorpce tadalafilu nezávisí na příjmu potravy, je tedy možné užívat přípravek Tadalafil AOP s jídlem i nalačno. Doba podání přípravku (ráno nebo večer po jednorázovém podání 10 mg) neměla významný účinek na rychlost a rozsah absorpce.

Distribuce

Průměrný distribuční objem je v ustáleném stavu přibližně 77 l, což naznačuje distribuci tadalafilu do tkání. 94 % tadalafilu je při terapeutických koncentracích vázáno na plazmatické proteiny. Vazba na proteiny není ovlivněna poruchami funkce ledvin.

V ejakulátu zdravých jedinců bylo přítomno méně než 0,0005 % podané dávky.

Biotransformace

Tadalafil je metabolizován převážně isoformou 3A4 cytochromu P450 (CYP). Hlavním cirkulujícím metabolitem je metylkatecholglukuronid. Tento metabolit vykazuje nejméně 13 000krát nižší účinnost na PDE5 než tadalafil. V pozorovaných koncentracích není proto klinický účinek metabolitu předpokládán.

Eliminace

Průměrná clearance tadalafilu po perorálním podání u zdravých jedinců je 3,4 l/h v ustáleném stavu a průměrný terminální eliminační poločas je 16 hodin.

Tadalafil je vylučován především ve formě neaktivních metabolitů, převážně stolicí (přibližně 61 % podané dávky) a v menší míře močí (přibližně 36 % podané dávky).

Linearita/nelinearita

V dávkovém rozmezí od 2,5 do 20 mg stoupají u zdravých subjektů hodnoty expozice (AUC) tadalafilu proporcionálně s dávkou. V rozmezí dávek 20 mg až 40 mg je pozorováno menší než proporciální zvýšení expozice. V průběhu podávání tadalafilu v dávkách 20 a 40 mg jednou denně je dosaženo ustáleného stavu plazmatické koncentrace v průběhu 5 dnů a expozice je v porovnání s jednorázovou dávkou přibližně 1,5násobná.

Farmakokinetika u rozdílných populací

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

Speciální skupiny pacientů

Starší jedinci

Zdraví starší jedinci (65 let a více) vykazovali nižší hodnoty orální clearance tadalafilu, výsledkem byla o 25 % vyšší expozice tadalafilu (AUC) oproti zdravým jedincům ve věku od 19 do 45 let po dávce 10 mg. Hledisko věku zde není klinicky signifikantní a nevyžaduje úpravu dávky.

Renální nedostatečnost

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

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

Jaterní nedostatečnost

Hodnota expozice tadalafilu (AUC) při podání dávky 10 mg u pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou jaterních funkcí (Child-Pughova klasifikace-trída A a B) je srovnatelná s hodnotami u zdravých jedinců. V případě předepsání tadalafilu musí lékař důsledně zvážit individuální poměr

prospěchu a rizika. Údaje o podání tadalafilu pacientům s jaterní nedostatečností v dávce vyšší než 10 mg nejsou dostupné.

Použití u pacientů se závažnou jaterní cirhózou (třída C klasifikace Child-Pugh) nebylo zkoumáno, a proto se podání tadalafilu u těchto pacientů nedoporučuje.

Pacienti s diabetem

Hodnota expozice tadalafilu (AUC) u diabetiků byla přibližně o 19 % nižší než AUC u zdravých jedinců po dávce 10 mg. Tento rozdíl expozice nevyžaduje úpravu dávky.

Rasa

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

Pohlaví

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinická data neprokázala na základě konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity, kancerogenity a reprodukční toxicity žádná zvláštní rizika pro člověka.

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

laktóza
sodná sůl kroskarmelózy
natrium-lauryl-sulfát
hyprolóza
polysorbat 80
magnesium-stearát

Potahová vrstva:

hypromelóza (E464)
monohydrát laktózy
oxid titaničitý (E171)
triacetin
mastek (E553b)
žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

PVC/PVDC/Aluminium blistr v krabičce obsahující 28 a 56 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Vídeň
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

83/045/18-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. 4. 2019

Datum posledního prodloužení registrace: 14. 7. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 11. 2023