

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tadalafil Accord 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje tadalafilum 20 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: laktosa (jako monohydrát)

Jedna potahovaná tableta přípravku obsahuje přibližně 367,584 mg laktosy (jako monohydrát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Žlutá potahovaná tableta ve tvaru tobolky, přibližně 14,3 mm dlouhá a 7 mm široká, bikonvexní, se zaoblenými hranami, s vyraženým „T20“ na jedné straně a hladká na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Léčba erektilní dysfunkce u dospělých mužů.

K dosažení účinku tadalafilu k léčbě erektilní dysfunkce je nezbytné sexuální dráždění.

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

Dávkování

Erektilní dysfunkce u dospělých mužů

Doporučená dávka je obvykle 10 mg před předpokládanou sexuální aktivitou s jídlem nebo bez jídla.

U pacientů, kde dávka 10 mg tadalafilu nevede k dostatečnému účinku, je možno použít dávku 20 mg.

Přípravek lze užít nejpozději 30 minut před sexuální aktivitou.

Maximální četnost užití dávky je jedenkrát denně.

Tadalafil 10 mg a 20 mg je určen k užití před předpokládanou sexuální aktivitou a nedoporučuje se k trvalému každodennímu použití.

U pacientů, kteří předpokládají častější užívání přípravku Tadalafil Accord (tj. alespoň dvakrát týdně), může být vhodné zvážit dávkování s nejnižšími dávkami přípravku Tadalafil Accord jednou denně, na základě rozhodnutí pacienta a na zvážení lékaře.

U těchto pacientů se doporučuje dávka 5 mg jednou denně v přibližně stejnou dobu. Dávku je možné snížit na 2,5 mg jednou denně podle snášenlivosti pacienta. Přípravek Tadalafil Accord v síle 2,5 mg není v ČR registrován, na trhu jsou k dispozici jiné přípravky s obsahem tadalafilu v síle 2,5 mg.

Vhodnost kontinuálního podávání jednou denně se má pravidelně přehodnocovat.

Plicní arteriální hypertenze

Léčba má být zahájena a monitorována pouze lékařem, který má zkušenosti s léčbou PAH.

Dospělí

Doporučená dávka je 40 mg (2x20 mg) podaná dvakrát denně s jídlem nebo bez jídla.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávky přípravku.

Porucha funkce ledvin

Dospělí muži s erektilní dysfunkcí: U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je maximální doporučenou dávkou 10 mg.

Podávání tadalafilu jednou denně není doporučeno u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz body 4.4 a 5.2)

Plicní arteriální hypertenze:

U pacientů s lehkou až středně závažnou 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 závažnou poruchou funkce ledvin se použití tadalafilu nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Dospělí muži s erektilní dysfunkcí:

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

Podávání přípravku Tadalafil Accord jednou denně jak k léčbě erektilní dysfunkce, tak i k léčbě benigní hyperplazie prostaty nebylo hodnoceno u pacientů s poruchou funkce jater, a proto musí lékař v případě předepsání přípravku individuálně a důsledně zvážit poměr prospěchu a rizika (viz body 4.4 a 5.2).

Plicní arteriální hypertenze:

Z důvodu omezené klinické zkušenosti u pacientů s mírnou až středně závažnou 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).

Muži s diabetem

Dospělí muži s erektilní dysfunkcí: U pacientů s diabetem není nutná úprava dávky přípravku.

Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Tadalafil Accord u pediatrické populace v indikaci léčby erektilní dysfunkce.

Bezpečnost a účinnost tadalafilu u pediatrické populace dosud nebyla stanovena. Aktuální dostupné údaje jsou popsány v bodě 5.1

Způsob podání

Tablety k perorálnímu podání.

4.3. Kontraindikace

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

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

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

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

- pacienti, kteří prodělali v uplynulých 90 dnech infarkt myokardu,
- pacienti trpící nestabilní formou anginy pectoris nebo anginózními bolestmi v průběhu pohlavního styku,
- pacienti se srdečním selháním třídy 2 a závažnějším podle klasifikace New York Heart Association (NYHA) v posledních 6 měsících,
- pacienti trpící neléčenými arytmiemi, hypotenzí (< 90/50 mmHg) nebo neléčenou hypertenzí,
- pacienti, kteří prodělali v uplynulých 6 měsících cévní mozkovou příhodu.

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

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

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Před zahájením léčby přípravkem Tadalafil Accord

Diagnóza erektilní dysfunkce se stanoví na základě anamnézy a lékařského vyšetření, a určí se možné skryté příčiny dysfunkce dříve, než se zahájí farmakologická léčba.

Před zahájením jakékoli léčby erektilní dysfunkce má lékař posoudit kardiovaskulární stav pacienta, protože sexuální aktivita s sebou nese jisté riziko srdečních příhod. Tadalafil má vazodilatační vlastnosti způsobující mírné a přechodné snížení krevního tlaku (viz bod 5.1) a zesiluje hypotenzní účinek nitrátů (viz bod 4.3).

Před zahájením léčby benigní hyperplazie prostaty tadalafilem by měli být pacienti vyšetřeni, aby byla vyloučena přítomnost karcinomu prostaty a pečlivě zhodnocen jejich kardiovaskulární stav (viz bod 4.3).

Vyšetření erektilní dysfunkce zahrnuje stanovení její možné příčiny a příslušná léčba se stanoví až po patřičném lékařském vyšetření. Není známo, zda je přípravek Tadalafil Accord účinný u pacientů, kteří se podrobili operaci v pánevní oblasti či nervy nešetřící radikální prostatektomii.

Kardiovaskulární onemocnění

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

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

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

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

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

Tadalafil má systémové vazodilatační vlastnosti, které mohou vést k přechodnému snížení krevního tlaku. Lékaři by měli pečlivě zvážit, zda by jejich pacienti s určitými základními stavy, jako je závažná obstrukce výtoky levé komory, deplece tekutin, autonomní hypotenze nebo pacienti s klidovou hypotenzí, mohli být nepříznivě ovlivněni takovými vazodilatačními účinky.

U pacientů užívajících alfa1 blokátory může současné podání přípravku Tadalafil Accord vést u některých pacientů k symptomatické hypotenzi (viz bod 4.5). Kombinace tadalafilu s doxazosinem se nedoporučuje.

Zrak

V souvislosti s podáváním tadalafilu a dalších inhibitorů PDE5 byly hlášeny poruchy zraku včetně centrální serózní chorioretinopatie (CSCR) 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 přestal přípravek Tadalafil Accord užívat a ihned vyhledal svého lékaře (viz bod 4.3).

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, předchozí historie ztráty sluchu a související onemocnění pojivové tkáně), 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

Vzhledem ke zvýšené expozici tadalafilu (AUC), omezené klinické zkušenosti a nedostatečné schopnosti ovlivnit clearance dialýzou se dávkování přípravku Tadalafil Accord jednou denně u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nedoporučuje.

O bezpečnosti jednorázového použití přípravku Tadalafil Accord u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C Child-Pughovy klasifikace) jsou dostupné pouze omezené klinické údaje. V případě předepsání přípravku Tadalafil Accord musí lékař individuálně a důsledně zvážit poměr prospěchu a rizika.

Priapismus a anatomické deformity penisu

Pacienti s erekcí přetrvávající déle než 4 hodiny mají neodkladně vyhledat lékařskou pomoc. Není-li léčba priapismu zahájena včas, může nastat poškození tkáně penisu a trvalá ztráta potence.

Přípravek Tadalafil Accord 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 srpkovitá anémie, mnohočetný myelom nebo leukémie).

Použití s inhibitory CYP3A4

Opatrnosti je třeba při předepisování přípravku Tadalafil Accord pacientům užívajícím silné inhibitory CYP3A4 (ritonavir, sachinavir, ketokonazol, itrakonazol a erythromycin), neboť byla v kombinaci s těmito léky pozorována zvýšená systémová expozice tadalafilu (AUC) (viz bod 4.5).

Tadalafil Accord a další přípravky k léčbě erektilní dysfunkce

Bezpečnost a účinnost kombinace přípravku Tadalafil Accord s jinými inhibitory PDE5 nebo s jinými formami léčby erektilní dysfunkce nebyla zjišťována. Pacienti mají být informováni, aby přípravek Tadalafil Accord v těchto kombinacích neužívali.

Prostacyclin a jeho analoga

Bezpečnost a účinnost tadalafilu podávaného současně s prostacyklinem a jeho analogy nebyla studována v kontrolovaných klinických studiích. V případě současného 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 Accord obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

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

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Jak je popsáno níže, interakční studie byly provedeny s dávkou 10 mg a/nebo 20 mg tadalafilu. S ohledem na tyto interakční studie, kde byla použita pouze dávka 10 mg tadalafilu, nelze úplně vyloučit klinicky relevantní interakce při vyšším dávkování.

Účinky jiných látek na tadalafil

Inhibitory cytochromu P450

Tadalafil je metabolizován převážně prostřednictvím CYP3A4. Selektivní inhibitor CYP3A4 ketokonazol (200 mg denně) zvýšil expozici (AUC) tadalafilu (10 mg) dvojnásobně a C_{max} o 15% v porovnání s hodnotami AUC a C_{max} pro samotný tadalafil. Ketokonazol (400 mg denně) zvýšil expozici (AUC) tadalafilu (20 mg) čtyřnásobně a C_{max} o 22%. Inhibitor proteázy ritonavir (200 mg 2x denně), který je inhibitorem CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6, zvýšil expozici (AUC) tadalafilu (20 mg) dvojnásobně bez změny C_{max} . Ritonavir (500 mg nebo 600 mg dvakrát denně) zvyšuje expozici (AUC) tadalafilu (20 mg) v jedné dávce o 32% a snižuje C_{max} o 30%. Ačkoli nebyly studovány specifické interakce, některé inhibitory proteázy jako sachinavir a jiné inhibitory CYP3A4 jako erythromycin, klarithromycin, itrakonazol a grapefruitová šťáva se mají s tadalafillem používat opatrně, jelikož lze předpokládat, že budou zvyšovat plazmatické koncentrace tadalafilu (viz bod 4.4).

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

Transportéry

Úloha transportérů (např. p-glykoproteinu) při distribuci tadalafilu není známa.

I tak však existuje potenciál lékových interakcí zprostředkovaných inhibicí transportních proteinů.

P - glykoproteinu substráty (např. digoxin)

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

Induktory cytochromu P450

Rifampicin, induktor CYP3A4, snížil AUC tadalafilu o 88%, ve srovnání s hodnotami AUC samostatně podaného tadalafilu (10 mg). Dá se předpokládat, že tato snížená expozice sníží účinek tadalafilu, rozsah tohoto snížení účinku není známý. Další induktory CYP3A4 jako fenobarbital, fenytoin a karbamazepin mohou rovněž snížit plazmatickou koncentraci tadalafilu v plazmě.

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.

Účinky tadalafilu na jiné léky

Nitráty

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

Antihypertenziva (včetně blokátorů kalciového kanálu)

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

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

V průběhu klinických farmakologických studií byla zkoumána schopnost tadalafilu zesilovat hypotenzivní účinek antihypertenziv. Byly zkoumány hlavní skupiny antihypertenziv, zahrnující blokátory kalciového kanálu (amlodipin), inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) (enalapril), beta blokátory (metoprolol), thiazidová diuretika (bendrofluazid), a blokátory receptorů pro angiotensin II (různé typy a dávky, podávané samostatně nebo v kombinaci s thiazidovými diuretiky, blokátory kalciového kanálu, beta-blokátory, a/nebo alfa-blokátory). Tadalafil (v dávce 10 mg kromě studií s blokátory receptorů angiotensinu II a amlodipinem, kde byla použita dávka 20 mg), nevykázal s žádnou z těchto skupin jakoukoli klinicky významnou interakci. V jiné klinickofarmakologické studii byl zkoumán tadalafil (20 mg) v kombinaci s až 4 antihypertenzivy z různých tříd. U jedinců užívajících vícečetná antihypertenziva byly změny krevního tlaku při ambulantních kontrolách ve vztahu ke stupni kompenzace hypertenze. Účastníci studie, jejichž hypertenze byla dobře kontrolována terapií, vykazovali pouze minimální pokles krevního tlaku, podobný snížení pozorovanému u zdravých osob. U subjektů ve studii, u nichž krevní tlak nebyl korigován, bylo pozorováno větší snížení krevního tlaku, které však u většiny subjektů nebylo spojeno s příznaky hypotenze. U pacientů, kteří zároveň užívají antihypertenziva, může tadalafil v dávce 20

mg způsobit snížení krevního tlaku, které (s výjimkou alfa-blokátorů-viz výše) je všeobecně mírné a je nepravděpodobné, že bude klinicky významné. Rozbor údajů získaných ve fázi 3 klinických studií rovněž nepotvrdil žádný rozdíl v profilu nežádoucích účinků u pacientů užívajících tadalafil samostatně nebo s antihypertenzivy. Pacienti, kteří užívají antihypertenziva, by však měli být náležitě upozorněni na možné snížení krevního tlaku.

Riocigvát

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

Inhibitory 5-alfa reduktázy

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

Substráty CYP1A2 (např. theofylin)

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

Perorální kontraceptiva

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

Alkohol

Hladiny alkoholu v krvi (průměrná maximální koncentrace alkoholu v krvi 0,08%) nebyly ovlivněny současným podáním tadalafilu (10 mg nebo 20 mg). Kromě toho nebyly pozorovány žádné změny v koncentraci tadalafilu po 3 hodinách při současném užití s alkoholem. Alkohol byl podáván za podmínek maximalizujících rychlost jeho vstřebávání (ráno nalačno a bez jídla ještě 2 hodiny po požití alkoholu).

Tadalafil (20 mg) nezesiloval průměrné snížení krevního tlaku způsobené alkoholem (0,7 g/kg, tj. přibližně 180 ml 40% alkoholu [vodky] pro 80 kg muže) u některých osob však byly pozorovány posturální závratě a ortostatická hypotenze. Pokud byl tadalafil podán s nižší dávkou alkoholu (0,6 g/kg), hypotenze nebyla pozorována a výskyt závratí měl podobnou frekvenci jako po alkoholu samotném. Tadalafil (10 mg) nezesiloval vliv alkoholu na kognitivní funkce.

Léčivé přípravky metabolizované cytochromem P450

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

Substráty CYP2C9 (např. R-warfarin)

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

Aspirin

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

Antidiabetika

Specifické interakční studie s antidiabetiky nebyly provedeny.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání tadalafilu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální / fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Podávání přípravku Tadalafil Accord v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Dostupné farmakodynamické / toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování tadalafilu do mléka. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Přípravek Tadalafil Accord se během kojení nemá podávat.

Fertilita

U psů byly pozorovány účinky naznačující poruchu fertility. Dvě následné klinické studie naznačují, že u lidí je tento účinek nepravděpodobný, ačkoli bylo u některých mužů pozorováno snížení koncentrace spermií (viz body 5.1 a 5.3).

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8. Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu tadalafilu k léčbě erektilní dysfunkce

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

Tabulkové shrnutí nežádoucích účinků

V níže uvedené tabulce jsou nežádoucí účinky získané ze spontánních hlášení a z placebem kontrolovaných klinických studií (celkem 8022 pacientů užívajících Tadalafil Accord a 4422 pacientů užívajících placebo) při podávání podle potřeby a jednou denně k léčbě erektilní dysfunkce a při podávání jednou denně k léčbě benigní hyperplazie prostaty.

Vyjadřování frekvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
<i>Poruchy imunitního systému</i>				
		hypersenzitivní reakce	angioedém ²	

<i>Poruchy nervového systému</i>				
	bolest hlavy	závrať	cévní mozková příhoda ¹ (včetně krvácivých příhod), synkopa, tranzitorní ischemické ataky ¹ , migréna ² , epileptické záchvaty ² , přechodná amnézie	
<i>Poruchy oka</i>				
		rozmazané vidění, pocity popisované jako bolesti oka	poruchy zorného pole, otok víček, hyperémie spojivek, nearteritická přední ischemická neuropatie optiku (NAION) ² , retinální vaskulární okluze ²	centrální serózní chorioretinopatie
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>				
		tinnitus	náhlá ztráta sluchu	
<i>Srdeční poruchy¹</i>				
		tachykardie, palpitace	infarkt myokardu, nestabilní angina pectoris ² , ventrikulární arytmie ²	
<i>Cévní poruchy</i>				
	návaly	Hypotenze ³ , hypertenze		
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>				
	nazální překrvení	dyspnoe, epistaxe		
<i>Gastrointestinální poruchy</i>				
	dyspepsie,	bolest břicha, zvracení, nauzea, refluxní choroba jícnu		
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>				

		vyrážka	kopřivka, Stevens-Johnsonův syndrom ² , exfoliativní dermatitida ² , hyperhidróza (pocení)	
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>				
	bolest zad, myalgie, bolest končetin			
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>				
		hematurie		
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>				
		prodloužená erekce	priapismus ² , krvácení z penisu, hematospermie	
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>				
		bolest na hrudi ¹ , periferní edém, únava	faciální edém ² , náhlá srdeční smrt ^{1,2}	

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

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

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

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

Další zvláštní skupiny populace

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

Shrnutí bezpečnostního profilu tadalafilu k léčbě plicní arteriální hypertenze

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky, ke kterým došlo u $\geq 10\%$ pacientů ve skupině užívající 40 mg tadalafilu, byly bolest hlavy, nauzea, bolest zad, dyspepsie, návaly, 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 pivotní placebem kontrolované studii použití tadalafilu k léčbě PAH bylo tadalafilem v dávkách od 2,5 mg do 40 mg jednou denně léčeno celkem 323 pacientů a 82 pacientů bylo léčeno placebem. Délka

lěčby byla 16 týdnů. Celková frekvence přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků byla nízká (Tadalafil Accord 20 mg 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 Accord 20 mg 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 Accord 20 mg.

Vyjadřování frekvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

velmi časté ($\geq 1/10$)	časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)	vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)	Není známo ¹
<i>Poruchy imunitního systému</i>				
	hypersenzitivní reakce ⁵			angioedém
<i>Poruchy nervového systému</i>				
Bolest hlavy ⁶	synkopa, migréna ⁵	epileptické záchvaty ⁵ , přechodná amnézie ⁵		cévní mozková příhoda ² (včetně krvácivých příhod)
<i>Poruchy oka</i>				
	Rozmazané vidění			nearteritická přední ischemická neuropatie optiku (NAION), retinální vaskulární okluze, poruchy zorného pole,
<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, refluxní choroba jícnu			
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>				
	vyrážka	kopřivka, hyperhidróza (pocení)		Stevens Johnsonův syndrom, exfoliativní dermatitida
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i>				
myalgie, 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 podbříšku, bolest v nadbříšku 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 tadalafilu.

(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 byly nežádoucí účinky podobné nežádoucím účinkům pozorovaným při nižších dávkách. V případě předávkování jsou nutná podle potřeby standardní podpůrná opatření. Hemodialýza se podílí zanedbatelně na eliminaci tadalafilu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Urologika, léčiva používaná při poruchách erekce, *ATC kód*: G04BE08.

Mechanismus účinku

Tadalafil je selektivní a reverzibilní inhibitor fosfodiesterázy typu 5 (PDE5) specifické pro cGMP (cyklický guanosin-monofosfát).

Erektilní dysfunkce

Zatím co při sexuální stimulaci dochází k lokálnímu uvolnění oxidu dusnatého (NO), inhibice PDE5 tadalafilem zvyšuje hladiny cGMP v corpus cavernosum. Tento proces vede k uvolnění hladkého svalstva, přítoku krve do tkání penisu, a tím k erekci. Tadalafil je neúčinný bez sexuální stimulace.

Plicní arteriální hypertenze

Plicní arteriální hypertenze je spojená s 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 tadalafilem zvyšuje koncentraci cGMP, což má za následek uvolnění buněk hladké svaloviny plicních cév a vazodilataci v plicním cévním řečišti.

Farmakodynamické účinky

Studie *in vitro* prokázaly, že tadalafil je selektivní inhibitor PDE5. PDE5 je enzym, který se nalézá v hladkém svalstvu corpus cavernosum, viscerální hladké svalovině, hladkém svalstvu cév, kosterních svalech, trombocytech, ledvinách, plicích a mozečku. Působení tadalafilu na PDE5 je mnohem výraznější než jeho působení na ostatní fosfodiesterázy. Tadalafil má více než 10000krát 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 10000krát 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 10000násobnou účinnost na PDE5 než na PDE7 až PDE10.

Klinická účinnost a bezpečnost

Ve třech klinických studiích na 1054 pacientech v domácím prostředí bylo hodnoceno časové rozmezí, ve kterém je tadalafil účinný při podávání v případě potřeby. Tadalafil ve srovnání s placebem vykazoval statisticky významné zlepšení schopnosti erekce a úspěšného pohlavního styku až do 36 hodin po užití přípravku, stejně jako i schopnosti dosažení a udržení dostatečné erekce již 16 minut po podání.

Tadalafil podávaný zdravým subjektům nevyvolal signifikantní rozdíl ve srovnání s placebem v systolickém a diastolickém krevním tlaku vleže (průměrné maximální snížení o 1,6/0,8 mm Hg, v tomto pořadí), v systolickém a diastolickém krevním tlaku ve stoje (průměrné maximální snížení o 0,2/4,6 mm Hg v uvedeném pořadí) a žádná významná změna srdeční frekvence.

Ve studii hodnotící účinky tadalafilu na zrak nebylo pomocí Farnsworth-Munsellova testu 100 odstínů zjištěno žádné zhoršení barevného rozlišení (modrá/zelená). Toto zjištění je v souladu s nízkou afinitou tadalafilu k PDE6 ve srovnání s PDE5. Ve všech klinických studiích byly zprávy o změnách barevného vidění vzácné (< 0,1 %).

Byly provedeny tři studie u mužů za účelem posouzení potenciálního účinku na spermatogenezi tadalafilu 10 mg (jedna 6měsíční studie) a 20 mg (jedna 6měsíční a jedna 9měsíční studie) podávaných denně. Ve dvou z těchto studií bylo pozorováno snížení počtu spermií a koncentrace související s léčbou tadalafilem s nepravděpodobným klinickým významem. Tyto účinky nebyly spojeny se změnami jiných parametrů, jako je motilita, morfologie a FSH.

Tadalafil v dávkách od 2 do 100 mg byl hodnocen v 16 klinických studiích zahrnujících 3250 pacientů, včetně pacientů s poruchami erekce různého stupně (lehké, středně těžké, těžké), různé etiologie, věku (v rozmezí 21 až 86 let) a etnik. Většina pacientů hlásila poruchy erekce nejméně po dobu jednoho roku. V primárních studiích účinnosti obecné populace 81 % pacientů uvedlo, že tadalafil zlepšil jejich erekci oproti 35 % u placebo. Také u pacientů s erektilní dysfunkcí ve všech kategoriích závažnosti bylo hlášeno zlepšení erekce při užívání tadalafilu (86 %, 83 % a 72 % pro mírné, středně těžké a těžké, respektive, ve srovnání s 45 %, 42 % a 19 % s placebem). V primárních studiích účinnosti bylo v případě pacientů léčených tadalafilem 75 % pokusů o styk úspěšných ve srovnání s 32 % u pacientů užívajících placebo.

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

Plicní arteriální hypertenze u dospělých (PAH)

Randomizované, dvojitě zaslepené placebem kontrolované klinické hodnocení bylo provedeno u 405 pacientů s plicní 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 anorexigenu, 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 6ti minutové chůze (6MWD) byla 343,6 metrů.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla změna vzdálenosti v testu 6ti minutové 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 placeba (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 placeba (16 %, 13 z 82 pacientů). Změny ve skóre dušnosti dle Borga byly v obou skupinách placeba i tadalafilu 40 mg malé a nevýznamné.

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. U tadalafilu nebyla prokázána účinnost na zpomalení snížení pohyblivosti, měřené 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 (EMA) rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem u všech podskupin pediatrické populace ve schválené indikaci léčby erektilní dysfunkce (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 2 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 tadalafil s jídlem nebo bez jídla. Doba podání přípravku (ráno nebo večer) neměla významný účinek na rychlost a rozsah absorpce.

Distribuce

Průměrný distribuční objem je přibližně 63 l, což naznačuje distribuci tadalafilu do tkání. 94% tadalafilu je při terapeutických koncentracích vázáno na plazmatické proteiny. Vazba na proteiny není ovlivněna poruchami funkce ledvin.

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

Biotransformace

Tadalafil je metabolizován převážně isoformou 3A4cytochromu P450 (CYP). Hlavním cirkulujícím metabolitem je metylkatecholglukuronid. Tento metabolit vykazuje nejméně 13000krát nižší účinnost na PDE5 než tadalafil. V pozorovaných koncentracích není proto klinický účinek metabolitu předpokládán.

Eliminace

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

Linearita / nelinearita

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 1,5 násobná.

Farmakokinetika u rozdílných populací

Farmakokinetika určená populací je u pacientů s erektilní dysfunkcí podobná farmakokinetice u jedinců bez erektilní dysfunkce.

Ve srovnání se zdravými dobrovolníky je u pacientů s plicní hypertenzí, kteří zároveň neužívají bosentan, průměrná expozice při podávání dávky 40 mg tadalafilu v 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.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší jedinci

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

Porucha funkce ledvin

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

Vzhledem ke zvýšené expozici tadalafilu (AUC), omezeným klinickým zkušenostem a nedostatečným možnostem ovlivnit clearance dialýzou, se nedoporučuje podání tadalafilu u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin.

Porucha funkce jater

Hodnota expozice tadalafilu (AUC) při podání dávky 10 mg u pacientů s mírnou a středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughova klasifikace-třída A a B) je srovnatelná s hodnotami u zdravých jedinců. O bezpečnosti tadalafilu u pacientů s těžkou jaterní nedostatečností (třída C klasifikace Child-Pugh) jsou k dispozici pouze omezené klinické údaje. Pokud je Tadalafil Accord předepsán musí lékař individuálně a důsledně zvážit poměr prospěchu a rizika. Nejsou k dispozici údaje o podávání tadalafilu v dávce vyšší než 10 mg pacientům s poruchou funkce jater.

Pacienti s diabetem

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

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

U potkanů a myší, kterým byla podávána dávka tadalafilu až 1000 mg/kg/den, nebyly zjištěny známky teratogenity, embryotoxicity ani fetotoxicity přípravku. V pre- a postnatálních vývojových studiích u potkanů nevyvolávala dávka 30 mg/kg/den žádný významný účinek. U březích samic potkana byla AUC pro vypočtenou volnou látku přibližně 18násobná ve srovnání s AUC u člověka po dávce 20 mg.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohydrát laktosy,
sodná sůl kroskarmelosy,
hypromelosa,
mikrokrytalická celulóza,
sorbitan-stearát,
magnesium-stearát.

Potahová vrstva tablety:

Monohydrát laktosy,
hypromelosa,
oxid titaničitý (E171),
triacetin,
mastek,
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 obsah balení

Tadalafil Accord je balený v PVC/PE/PVdC čirém aluminiovém blistru.

Velikosti balení: 2, 4, 8, 12, 14, 28, 30, 56 nebo 60 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

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7,
02-677, Varšava,
Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

83/627/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. 3. 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 4. 11. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 3. 2024