

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tadalafil Accord 5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje tadalafilum 5 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje přibližně 91,572 mg laktosy (jako monohydrát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Světle žlutá potahovaná tableta ve tvaru tobolky, přibližně 8,6 mm dlouhá a 4,8 mm široká, bikonvexní, se zaoblenými hranami, s vyraženým „T5“ 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 v léčbě erektilní dysfunkce je nezbytné sexuální dráždění.

Léčba příznaků a symptomů benigní hyperplazie prostaty u dospělých mužů.

Přípravek Tadalafil Accord není indikován k použití u žen.

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.

Benigní hyperplazie prostaty u dospělých mužů

Doporučená dávka je 5 mg užívaná každý den přibližně ve stejnou dobu s jídlem nebo bez jídla.

U dospělých mužů léčených jak pro benigní hyperplazii prostaty, tak pro erektilní dysfunkci je

doporučená dávka rovněž 5 mg užívaná každý den přibližně ve stejnou dobu. U pacientů netolerujících při léčbě benigní hyperplazie prostaty dávku tadalafilu 5 mg se má zvážit jiná léčba, protože účinnost tadalafilu 2,5 mg v léčbě benigní hyperplazie prostaty nebyla prokázána.

Zvláštní populace

Starší muži

U starších pacientů není nutná úprava dávky přípravku.

Muži s poruchou funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je v případě léčby podle potřeby maximální doporučenou dávkou 10 mg.

Podávání tadalafilu v dávce 2,5 mg nebo 5 mg jednou denně jak k léčbě erektilní dysfunkce, tak i k léčbě benigní hyperplazie prostaty, není doporučeno u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz body 4.4 a 5.2).

Muži s poruchou funkce jater

K léčbě erektilní dysfunkce přípravkem Tadalafil Accord podávaným podle potřeby je doporučená dávka 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).

Muži s diabetem

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.

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 nearteritické 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 stimulanty guanylátcyklázy, jako je riociguát, 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 nebo benigní hyperplazie prostaty 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 tadalafillem mají 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 příčinném 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 systém

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.

U pacientů současně léčených antihypertenzivou může tadalafil vyvolat pokles krevního tlaku. Při zahájení denní léčby tadalafillem je zapotřebí klinické zvážení možnosti úpravy dávky antihypertenzivní terapie.

U pacientů užívajících alfa1 blokátory může současné podání přípravku Tadalafil Accord vést u některých pacientů k symptomatické hypotenzii (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 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

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 jaterní nedostatečností (třída C Child-Pughovy klasifikace) jsou dostupné pouze omezené klinické údaje. Podávání přípravku jednou denně jak pro léčbu erektilní dysfunkce, tak i pro léčbu benigní hyperplazie prostaty nebylo vyhodnocováno u pacientů s jaterní insuficiencí. 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, itraconazol 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.

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 $C_{\max}$. Ačkoli nebyly studovány specifické interakce, některé inhibitory proteázy jako sachinavir a jiné inhibitory CYP3A4 jako erythromycin, klarithromycin, itakonazol a grapefruitová šťáva se mají s tadalafilem používat opatrně, jelikož lze předpokládat, že budou zvyšovat plazmatické koncentrace tadalafilu (viz bod 4.4).

Následkem toho může dojít ke zvýšení výskytu nežádoucích účinků popsanych 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.

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.

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 náležitého 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 antihypertenzivou. 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 riocigvátem 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 klinickofarmakologické 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.

Ethinylestradiol a terbutalin

Bylo prokázáno, že tadalafil způsobuje zvýšení biologické dostupnosti ethinylestradiolu po perorálním podání. Při perorálním podání terbutalinu se dá očekávat podobné zvýšení, avšak klinický následek tohoto zvýšení 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

Přípravek Tadalafil Accord není indikován k použití u žen.

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

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u pacientů užívajících přípravek 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	závrat	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 poruchy ⁽¹⁾</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, 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 tadalafillem 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 tadalafillem v dávce 5 mg užívaným jednou denně k léčbě benigní hyperplazie prostaty byly u pacientů starších 75 let častěji hlášeny závratě a průjem.

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 podpurná 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). 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.

Účinek inhibice PDE5 na koncentraci cGMP v corpus cavernosum je také pozorován v hladké svalovině prostaty, močového měchýře a jejich cévního zásobení. Výsledná cévní relaxace zvyšuje prokrvení, což může být mechanismem, který snižuje příznaky benigní hyperplazie prostaty. Tyto vaskulární účinky mohou být doplněny inhibicí aferentní nervové aktivity močového měchýře a relaxací hladkého svalstva prostaty a močového měchýře.

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

Tadalafil nevyvolal u zdravých osob ve srovnání s placebem žádnou významnou změnu 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 nález je ve shodě s nízkou afinitou tadalafilu k PDE6 oproti PDE5. Během všech klinických studií byly změny barevného vidění pozorovány vzácně (<0,1%).

U mužů byly provedeny tři studie s tadalafilem v dávkách 10 mg (jedna 6měsíční studie) a 20 mg (jedna 6měsíční a jedna 9měsíční studie) 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 (FSH).

Erektilní dysfunkce

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.

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.

Tadalafil v dávkách 2,5 mg, 5 mg a 10 mg podávaný jednou denně byl nejprve hodnocen ve 3 klinických studiích zahrnujících 853 pacientů s poruchami erekce různého stupně (lehké, středně závažné, těžké) v různé věkové kategorii (od 21 až 82 let) a různých etnických skupin. Ve dvou primárních studiích účinnosti na vzorku celkové populace byl průměrný podíl úspěšnosti pohlavního styku 57 a 67% v případě tadalafilu 5 mg a 50% v případě tadalafilu 2,5 mg, v porovnání s 31 a 37% v případě placebo. Ve studii u pacientů se sekundární erektilní dysfunkcí při diabetu byl průměrný podíl úspěšnosti pohlavního styku 41 a 46% v případě tadalafilu 5 mg a tadalafilu 2,5 mg, v porovnání s 28% v případě placebo. Většina pacientů v těchto třech studiích měla dobrou odpověď na předchozí léčbu inhibitory PDE5 užívanými podle potřeby. V následné studii bylo 217 pacientů, kterým nebyly dříve inhibitory PDE5 podávány, randomizováno do skupiny s podáváním tadalafilu 5 mg jednou denně vs. do skupiny s placebem. Průměrné procento úspěšných pokusů o pohlavní styk na jeden subjekt hodnocení bylo 68% u pacientů užívajících tadalafil ve srovnání s 52% u pacientů užívajících placebo.

Benigní hyperplazie prostaty

Tadalafil byl studován ve 4 klinických studiích trvajících 12 týdnů na více než 1500 pacientech s příznaky a symptomy benigní hyperplazie prostaty. Zlepšení příznaků v celkovém mezinárodním skóre prostatických symptomů při užívání tadalafilu 5 mg ve čtyřech studiích bylo -4,8; -5,6; -6,1 a -6,3 ve srovnání s -2,2; -3,6; -3,8 a -4,2 při užívání placebo. Zlepšení příznaků v celkovém mezinárodním skóre prostatických symptomů nastalo již v prvním týdnu. V jedné ze studií, které zahrnovaly i tamsulosin 0,4 mg jako aktivní komparátor, bylo zlepšení celkového mezinárodního skóre prostatických symptomů s tadalafillem 5 mg, tamsulosinem a placebem -6,3; -5,7 a -4,2.

Jedna z těchto studií hodnotila zlepšení erektilní dysfunkce a příznaky a symptomy benigní hyperplazie prostaty u pacientů s oběma onemocněními. Zlepšení erektilní funkce hodnocené mezinárodním indexem erektilní funkce a zlepšení celkového mezinárodního skóre prostatických symptomů v této studii bylo 6,5 a -6,1 s tadalafillem 5 mg ve srovnání se 1,8 a -3,8 s placebem. Průměrný podíl úspěšných pokusů o pohlavní styk byl 71,9% s tadalafillem 5 mg ve srovnání s 48,3% u placebo.

Zachování účinku bylo hodnoceno v otevřeném prodloužení jedné ze studií, které ukázaly, že zlepšení v celkovém mezinárodním skóre prostatických symptomů viděné ve 12. týdnu, bylo zachováno až do dalšího 1 roku léčby tadalafillem 5 mg.

Pediatrická populace

Byla provedena jedna studie u pediatrických pacientů s Duchennovou muskulární dystofií (DMD), ve které nebyla prokázána žádná účinnost. Randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie s tadalafillem 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 dvojité 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 tadalafillem 0,3 mg/kg ($p = 0,307$) a -59,1 m ve skupině s tadalafillem 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

Farmakokinetika tadalafilu u zdravých jedinců je ve vztahu k času a dávce lineární. V dávkovém rozmezí od 2,5 do 20 mg stoupají hodnoty expozice (AUC) proporcionálně s dávkou. Plazmatické koncentrace rovnovážného stavu jsou dosaženy během 5 dnů při podávání jedné dávky denně.

Farmakokinetika stanovená u populace trpící poruchami erekce je shodná s farmakokinetikou u jedinců bez erektilní dysfunkce.

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.

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. Nejsou k dispozici údaje o podávání tadalafilu jednou denně pacientům s poruchou funkce jater. Pokud je tadalafil předepsán pro podání jednou denně, musí lékař individuálně a důsledně zvážit poměr prospěchu a rizika.

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.

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

Potahované tablety jsou balené v PVC/PE/PVdC čirém aluminiovém blistru.

Velikosti balení: 14, 28, 30, 84 nebo 90 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)

83/626/15-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