

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tadalafil AOP 20 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg tadalafilu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá 20 mg tableta obsahuje 313 mg laktózy a 3 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Žltosfarbená, bikonvexná, filmom obalená tableta v tvare kapsuly, s označením "T 20" na jednej strane a bez označenia na druhej, s nominálnymi rozmermi 13,5 mm x 6,6 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tadalafil AOP je indikovaný dospelým na liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie (PAH) triedy II a III podľa funkčnej klasifikácie WHO na zlepšenie záťažovej kapacity (pozri časť 5.1).

Účinnosť sa preukázala pri idiopatickej PAH (IPAH) a u PAH v súvislosti so systémovou vaskulárnou kolagenózou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a sledovať lekár so skúsenosťami s liečbou PAH.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 40 mg (2 x 20 mg) užívaná jedenkrát denne s jedlom alebo bez jedla.

Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebné upravovať dávku.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa odporúča úvodná dávka 20 mg jedenkrát denne. Dávka sa môže zvýšiť na 40 mg jedenkrát denne na základe individuálnej účinnosti a znášanlivosti. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa používanie tadalafilu neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Vzhľadom na obmedzené klinické skúsenosti u pacientov s miernou až stredne závažnou cirhózou pečene (trieda A a B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) sa po jednorazových dávkach 10 mg môže zväčšiť úvodná dávka 20 mg jedenkrát denne. V prípade predpisania tadalafilu má predpisujúci lekár dôsledne zvážiť individuálny pomer prínosu a rizika. Pacienti so závažnou cirhózou pečene

(trieda C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) sa neskúmali, a preto sa im podávanie tadalafilu neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Tadalafilu AOP v pediatrickej populácii neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú k dispozícii v časti 5.1.

Spôsob podávania

Tadalafil AOP je na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Akútny infarkt myokardu v priebehu posledných 90 dní.

Závažná hypotenzia (< 90/50 mm Hg).

- V klinických štúdiách sa zistilo, že tadalafil zosilňuje hypotenzívne účinky nitrátov. Vyplýva to pravdepodobne z kombinovaných účinkov nitrátov a tadalafilu na metabolickú dráhu oxid dusnatý/cGMP. Z toho dôvodu je kontraindikované podávanie tadalafilu pacientom užívajúcim organické nitráty v akejkoľvek forme (pozri časť 4.5).

Súbežné podanie inhibítorov PDE5, vrátane tadalafilu, so stimulátormi guanylátcyklázy, akým je napr. riociguát, je kontraindikované, pretože môže viesť k symptomatickej hypotenzii (pozri časť 4.5).

Pacienti, ktorí stratili zrak v jednom oku v dôsledku neareritickej prednej ischemickej neuropatie zrakového nervu (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy, NAION) bez ohľadu na to, či táto príhoda súvisela alebo nesúvisela s predchádzajúcou expozíciou inhibítora PDE5 (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Kardiovaskulárne

Do klinických štúdií s PAH neboli zaradené nasledujúce skupiny pacientov s kardiovaskulárnym ochorením:

- pacienti s klinicky významným ochorením aortálnej a mitrálnej chlopne
- pacienti s perikardiálnou konstriktou
- pacienti s reštrikčnou alebo kongestívnou kardiomyopatiou
- pacienti s významnou poruchou funkcie ľavej komory
- pacienti so život ohrozujúcimi arytmiami
- pacienti so symptomatickým ochorením koronárnych artérií
- pacienti s neliečenou hypertenziou.

Keďže neexistujú žiadne klinické údaje o bezpečnosti tadalafilu u týchto pacientov, používanie tadalafilu sa im neodporúča.

Pľúcne vazodilatanciá môžu významne zhoršiť kardiovaskulárny stav pacientov s pľúcnou venookluzívnou chorobou (PVOCH). Keďže neexistujú žiadne klinické údaje o podávaní tadalafilu pacientom s venookluzívnou chorobou, podávanie tadalafilu sa týmto pacientom neodporúča. Ak sa pri podávaní tadalafilu objavia prejavy pľúcneho edému, je potrebné zvážiť možnosť pridruženej PVOCH.

Tadalafil má systémové vazodilatačné vlastnosti, ktoré môžu viesť k prechodnému zníženiu tlaku krvi. Lekári majú starostlivo zvážiť, či ich pacienti s niektorými prebiehajúcimi ochoreniami, ako je závažná obštrukcia výtokovej časti ľavej komory, deplécia tekutín, vegetatívna hypotenzia alebo pacienti s pokojovou hypotenziou, by mohli byť negatívne ovplyvnení týmito vazodilatačnými

účinkami.

U pacientov užívajúcich alfa₁-blokátory môže súbežné podanie tadalafilu viesť u niektorých pacientov k symptomatickej hypotenzii (pozri časť 4.5). Preto sa kombinácia tadalafilu s doxazosínom neodporúča.

Zrak

V súvislosti s užívaním tadalafilu a iných inhibítorov PDE5 boli hlásené poruchy zraku a prípady NAION. Analýzy sledovaných údajov naznačujú zvýšené riziko akútneho NAION u mužov s erektilnou dysfunkciou pri expozícii tadalafilu alebo iným inhibítorom PDE5. Keďže sa to môže týkať všetkých pacientov vystavených pôsobeniu tadalafilu, pacient má byť poučený, aby v prípade náhlejšej poruchy videnia prestal užívať tadalafil a okamžite sa poradil s lekárom (pozri časť 4.3). Pacienti so známymi dedičnými degeneratívnymi poruchami sietnice, vrátane pigmentovej retinítidy, neboli zaradení do klinických štúdií a používanie sa týmto pacientom neodporúča.

Zhoršenie alebo náhla strata sluchu

Po užití tadalafilu boli hlásené prípady náhlejšej straty sluchu. Hoci v niektorých prípadoch boli prítomné aj iné rizikové faktory (akými sú vek, diabetes, hypertenzia a anamnéza straty sluchu), v prípade náhlejšieho zhoršenia alebo straty sluchu majú byť pacienti poučení, aby prestali užívať tadalafil a vyhľadali okamžitú zdravotnú starostlivosť.

Poškodenie obličiek a pečene

Vzhľadom na zvýšenú expozíciu tadalafilu (AUC), obmedzené klinické skúsenosti a nemožnosť ovplyvniť klírens dialýzou sa tadalafil neodporúča používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek.

Pacienti so závažnou cirhózou pečene (trieda C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) sa neskúmali, a preto sa im podávanie tadalafilu neodporúča.

Priaprizmus a anatomická deformácia penisu

U mužov liečených inhibítormi PDE5 bol hlásený priapizmus. Pacientov, u ktorých trvá erekcia 4 hodiny a dlhšie, je potrebné poučiť o nutnosti okamžitého vyhľadania lekára. Ak nedôjde k okamžitej liečbe priapizmu, môže dôjsť k poškodeniu tkaniva penisu a k trvalej strate potencie.

Tadalafil sa má užívať s opatrnosťou u pacientov s anatomickými deformáciami penisu (ako je angulácia, fibróza kavernózných telies alebo Peyronieho choroba) alebo u pacientov s ochoreniami, ktoré môžu predisponovať ku vzniku priapizmu (ako je kosáčikovitá anémia, mnohopočetný myelóm alebo leukémia).

Použitie s induktormi alebo inhibítormi CYP3A4

U pacientov, ktorí dlhodobo užívajú silné induktory CYP3A4, ako je rifampicín, sa používanie tadalafilu neodporúča (pozri časť 4.5).

U pacientov súbežne užívajúcich silné inhibítory CYP3A4, ako je ketokonazol a ritonavir, sa používanie tadalafilu neodporúča (pozri časť 4.5).

Liečba erektilnej dysfunkcie

Bezpečnosť a účinnosť kombinácie tadalafilu s inými inhibítormi PDE5 alebo inou liečbou erektilnej dysfunkcie sa neskúmali. Pacienti majú byť poučení, aby neužívali Tadalafil AOP spolu s týmito liekmi.

Prostacyklín a jeho analógy

Účinnosť a bezpečnosť tadalafilu pri súbežnom podávaní s prostacyklínom alebo jeho analógmi sa neskúmala v kontrolovaných klinických štúdiách. Preto sa odporúča opatrnosť v prípade súbežného podávania.

Bosentán

Účinnosť tadalafilu u pacientov už liečených bosentánom sa presvedčivo nedokázala (pozri časti 4.5 a

5.1).

Laktóza

Tadalafil AOP obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vplyv iných liečiv na tadalafil

Inhibítory cytochrómu P450

Azolové antimykotiká (napr. ketokonazol)

Ketokonazol (200 mg denne) zvýšil expozíciu (AUC) tadalafilu (10 mg) po jednorazovej dávke 2-násobne a C_{max} o 15 % v porovnaní s hodnotami AUC a C_{max} pre samotný tadalafil. Ketokonazol (400 mg denne) zvýšil expozíciu (AUC) tadalafilu (20 mg) po jednorazovej dávke 4-násobne a C_{max} o 22 %.

Inhibítory proteázy (napr. ritonavir)

Ritonavir (200 mg dvakrát denne), ktorý je inhibítorom CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6, zvýšil expozíciu (AUC) tadalafilu (20 mg) po jednorazovej dávke 2-násobne bez zmeny C_{max} . Ritonavir (500 mg alebo 600 mg dvakrát denne) zvýšil expozíciu (AUC) tadalafilu (20 mg) po jednorazovej dávke o 32 % a znížil C_{max} o 30 %.

Induktory cytochrómu P450

Antagonisti receptora pre endotelín-1 (napr. bosentán)

Bosentán (125 mg dvakrát denne), substrát CYP2C9 a CYP3A4 a stredne silný induktor CYP3A4, CYP2C9 a možno CYP2C19, znížil systémovú expozíciu tadalafilu (40 mg jedenkrát denne) o 42 % a C_{max} o 27 % po viacnásobnom súbežnom podaní dávky. Účinnosť tadalafilu u pacientov, ktorí sú už liečení bosentánom, sa dostatočne nepreukázala (pozri časti 4.4 a 5.1). Tadalafil neovplyvnil expozíciu (AUC a C_{max}) bosentánu a jeho metabolitov. Bezpečnosť a účinnosť kombinácií tadalafilu a iných antagonistov receptora pre endotelín-1 sa neskúmala.

Antimikrobiálne lieky (napr. rifampicín)

Induktor CYP3A4, rifampicín (600 mg denne), znížil AUC tadalafilu o 88 % a C_{max} o 46 % v porovnaní s hodnotami AUC a C_{max} po podaní samotného tadalafilu (10 mg).

Vplyv tadalafilu na iné lieky

Nitráty

V klinických štúdiách sa zistilo, že tadalafil (5, 10 a 20 mg) zosilňuje hypotenzívne účinky nitrátov. Táto interakcia pretrvávala viac ako 24 hodín a po uplynutí 48 hodín po poslednej dávke tadalafilu sa už nepozorovala. Z toho dôvodu je kontraindikované podávanie tadalafilu pacientom, ktorí užívajú ktorúkoľvek formu organických nitrátov (pozri časť 4.3).

Antihypertenzíva (vrátane blokátorov vápnikových kanálov)

Súbežné podanie doxazosínu (4 mg a 8 mg denne) a tadalafilu (denná dávka 5 mg a 20 mg vo forme jednorazovej dávky) vo významnej miere zvyšuje hypotenzívny účinok tohto alfablokátora. Tento účinok pretrváva minimálne dvanásť hodín a môže byť symptomatický, vrátane synkopy. Preto sa táto kombinácia neodporúča (pozri časť 4.4).

V interakčných štúdiách s alfuzosínom a tamsulosínom, vykonaných s obmedzeným počtom zdravých dobrovoľníkov, neboli tieto účinky hlásené.

V klinických farmakologických štúdiách sa skúmala schopnosť tadalafilu (10 mg a 20 mg) zosilniť

hypotenzívne účinky antihypertenzív. Skúmali sa hlavné skupiny antihypertenzív podávané v monoterapii alebo ako časť kombinovanej liečby. U pacientov užívajúcich viac antihypertenzív, u ktorých hypertenzia nebola dostatočne kontrolovaná, sa pozorovali väčšie zníženia krvného tlaku v porovnaní s pacientmi, ktorých krvný tlak bol dobre kontrolovaný, keď zníženie bolo minimálne a rovnaké ako u zdravých osôb. U pacientov užívajúcich súbežnú liečbu antihypertenzívami môže tadalafil 20 mg vyvolať zníženie krvného tlaku, ktoré (s výnimkou doxazosínu – pozri vyššie) je zvyčajne mierne a pravdepodobne nie je klinicky významné.

Riociguát

Predklinické štúdie preukázali aditívny systémový účinok znižujúci krvný tlak, keď sa inhibítory PDE5 podávali súbežne s riociguátom. Klinické štúdie preukázali, že riociguát zosilňuje hypotenzívne účinky inhibítorov PDE5. V skúšanej populácii nebol nájdený žiadny dôkaz o priaznivom klinickom účinku spomínanej kombinácie. Súbežné užívanie riociguátu s inhibítormi PDE5, vrátane tadalafilu, je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Alkohol

Koncentrácia alkoholu nebola ovplyvnená súbežným podaním tadalafilu (10 mg alebo 20 mg). Okrem toho neboli pozorované žiadne zmeny v koncentráciách tadalafilu po súbežnom podaní s alkoholom. Tadalafil (20 mg) nezosilňoval priemerné zníženie krvného tlaku spôsobené alkoholom (0,7 g/kg alebo približne 180 ml 40 % alkoholu [vodky] u 80 kg muža), u niektorých osôb však boli pozorované posturálne závraty a ortostatická hypotenzia. Tadalafil (10 mg) nezosilňoval vplyv alkoholu na kognitívne funkcie.

Substráty CYP1A2 (napr. teofylín)

Pri podaní tadalafilu v dávke 10 mg spolu s teofylínom (neselektívnym inhibítorom fosfodiesterázy) sa nezistila žiadna farmakokinetická interakcia. Jediným farmakodynamickým účinkom bolo malé (3,5 úderov/min) zrýchlenie srdcového tepu.

Substráty CYP2C9 (napr. R-warfarín)

Tadalafil (10 mg a 20 mg) nemal klinicky významný vplyv na expozíciu (AUC) S-warfarínu alebo R-warfarínu (substrát CYP2C9), ani neovplyvňoval zmeny protrombínového času vyvolané warfarínom.

Kyselina acetylsalicylová

Tadalafil (10 mg a 20 mg) nezvyšoval predĺženie času krvácania spôsobeného kyselinou acetylsalicylovou.

Substráty P-glykoproteínu (napr. digoxín)

Tadalafil (40 mg jedenkrát denne) nemal žiadny významný vplyv na farmakokinetiku digoxínu.

Perorálne kontraceptíva

V rovnovážnom stave tadalafil (40 mg jedenkrát denne) zvýšil expozíciu etinylestradiolu (AUC) o 26 % a C_{max} o 70 % v porovnaní s perorálnym kontraceptívom podávaným s placebom. Tadalafil nemal štatisticky významný účinok na levonorgestrel, čo naznačuje, že účinok na etinylestradiol je spôsobený tadalafilom sprostredkovanou inhibíciou črevnej sulfatácie. Klinický význam tohto zistenia nie je jasný.

Terbutalín

Podobné zvýšenie AUC a C_{max} pozorované pri etinylestradiole sa môže očakávať pri perorálnom podaní terbutalínu, pravdepodobne z dôvodu inhibície črevnej sulfatácie tadalafilom. Klinický význam tohto zistenia je nejasný.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii sú len obmedzené údaje o použití tadalafilu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývin, pôrod alebo postnatálny vývin (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie sa odporúča vyhýbať sa

používaniu tadalafilu počas gravidity.

Dojčenie

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie tadalafilu do mlieka. Riziko pre dojčené dieťa nemožno vylúčiť. Tadalafil AOP sa nemá používať počas dojčenia.

Fertilita

U psov sa pozorovali účinky, ktoré by mohli naznačovať zníženie fertility. Dve následné klinické štúdie naznačujú, že tieto účinky sú nepravdepodobné u ľudí, hoci sa pozorovalo zníženie koncentrácie spermií u niekoľkých mužov (pozri časti 5.1 a 5.3).

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tadalafil AOP má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Hoci výskyt závratov v klinických štúdiách bol podobný v skupinách s placebom a tadalafilom, pred vedením motorových vozidiel alebo obsluhovaním strojov by pacienti mali poznať svoju reakciu na Tadalafil AOP.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami, vyskytujúcimi sa u $\geq 10\%$ pacientov v skupine so 40 mg tadalafilu boli bolesť hlavy, nevoľnosť, bolesť chrbta, dyspepsia, návaly tepla, bolesť svalov, nazofaryngitída a bolesť v končatinách. Hlásené nežiaduce účinky boli prechodné a vo všeobecnosti mierne až stredne závažné. Údaje o nežiaducich účinkoch u pacientov vo veku nad 75 rokov sú obmedzené.

V pivotnej placebom kontrolovanej štúdii s tadalafilom v liečbe PAH bolo celkovo 323 pacientov liečených tadalafilom v dávkach, ktoré sa pohybovali v rozmedzí od 2,5 mg do 40 mg jedenkrát denne a 82 pacientov bolo liečených placebom. Liečba trvala 16 týždňov. Celková frekvencia ukončenia liečby z dôvodu nežiaducich udalostí bola nízka (tadalafil 11 %, placebo 16 %).

Trisťdesiatšesťdesiat (357) osôb, ktoré dokončili pivotnú štúdiu, bolo zaradených do dlhodobej rozšírenej štúdie. Skúmané dávky boli 20 mg a 40 mg jedenkrát denne.

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov

V nižšie uvedenej tabuľke sú vymenované nežiaduce účinky hlásené počas placebom kontrolovanej klinickej štúdie u pacientov s PAH liečených tadalafilom. V tabuľke sú uvedené aj niektoré nežiaduce udalosti/účinky, ktoré boli hlásené v klinických štúdiách s tadalafilom na liečbu mužskej erektilnej dysfunkcie a/alebo po jeho uvedení na trh. Frekvencia týchto udalostí je buď označená ako „neznáme“, pretože ju nemožno odhadnúť z dostupných údajov u pacientov s PAH, alebo je odhadnutá na základe údajov z pivotnej placebom kontrolovanej klinickej štúdie s tadalafilom.

Odhad frekvencie: veľmi časté ($\square 1/10$), časté ($\square 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\square 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\square 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme ¹
<i>Poruchy imunitného systému</i>				
	hypersenzitívne reakcie ⁵			Angioedém
<i>Poruchy nervového systému</i>				
Bolesť hlavy ⁶	synkopa, migréna ⁵	záchvaty ⁵ , prechodná amnézia ⁵		mozgová príhoda ² (vrátane krvácajúcich príhod)

<i>Poruchy oka</i>				
	rozmazané videnie			neartritická predná ischemická neuropatia zrakového nervu (NAION), sietnicová cievna oklúzia, defekt zorného poľa
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>				
		tinitus		náhla strata sluchu
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>				
	palpitácie ^{2,5}	náhla srdcová smrť ^{2,5} , tachykardia ^{2,5}		nestabilná angína pectoris, ventrikulárna arytmia, infarkt myokardu ² ,
<i>Poruchy ciev</i>				
návaly tepla	hypotenzia	hypertenzia		
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>				
nazofaryngitída (vrátane nazálnej kongescie, sínusovej kongescie a rinitídy)	epistaxa			
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>				
nauzea, dyspepsia (vrátane bolesti brucha/tráviacich ťažkostí ³)	vracanie, gastroezofágový reflux			
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>				
	vyrážka	žihľavka ⁵ , hyperhidróza (potenie) ⁵		Stevensov-Johnsonov syndróm, exfoliatívna dermatitída,
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>				
myalgia, bolesť chrbta, bolesť končatín (vrátane ťažkostí s končatinami)				
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>				
		Hematúria		
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>				
	zvýšené krvácanie z maternice ⁴	priapizmus ⁵ , krvácanie z penisu, hematospermia		predĺžené erekcie
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>				
	opuch tváre, bolesť v hrudi ²			

- ¹ Udalosti, ktoré neboli hlásené v štúdiách pri registrácii lieku a ich frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov. Nežiaduce reakcie boli zahrnuté do tabuľky na základe údajov z hlásení po uvedení lieku na trh alebo z klinických štúdií s použitím tadalafilu v liečbe erektilnej dysfunkcie.
- ² Väčšina pacientov, u ktorých boli hlásené tieto udalosti, vykazovala už predtým prítomnosť kardiovaskulárnych rizikových faktorov.
- ³ Zahrnuté sú súčasné termíny podľa MedDRA konvencie: tráviace ťažkosti, bolesť brucha, bolesť v dolnej časti brucha, bolesť v hornej časti brucha a žalúdočné ťažkosti.
- ⁴ Klinický termín (nie podľa MedDRA), ktorý zahŕňa hlásenia o nezvyčajnom/nadmernom menštruačnom krvácaní, ako je menoragia, metroragia, menometroragia alebo vaginálne krvácanie.
- ⁵ Nežiaduce reakcie boli zahrnuté do tabuľky na základe údajov z hlásení po uvedení lieku na trh alebo z klinickej štúdie s použitím tadalafilu v liečbe erektilnej dysfunkcie, a okrem toho sú to odhady frekvencie výskytu založené len na 1 alebo 2 pacientoch s nežiaducou reakciou v pivotnej, placebom kontrolovanej štúdii s tadalafilom.
- ⁶ Najčastejšie opisovaným nežiaducim účinkom bola bolesť hlavy. Bolesť sa môže objaviť na začiatku liečby a v priebehu liečby sa znižuje.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Zdravým osobám boli podané jednorazové dávky do 500 mg a pacientom s erektilnou dysfunkciou sa podali opakované denné dávky do 100 mg. Nežiaduce účinky boli podobné ako pri nižších dávkach. V prípade predávkovania je potrebné začať štandardnú podpornú liečbu. Hemodialýza prispieva k eliminácii tadalafilu iba zanedbateľne.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Urologiká, liečivá pri poruchách erekcie, ATC kód: G04BE08.

Spôsob účinku

Tadalafil je silný a selektívny inhibítor fosfodiesterázy typu 5 (PDE5), enzýmu, ktorý je zodpovedný za degradáciu cyklického guanozinmonofosfátu (cGMP). Pľúcna artériová hypertenzia súvisí s poruchou uvoľňovania oxidu dusnatého v cievnom endoteli a s následným znížením koncentrácií cGMP v hladkej svalovine pľúcnych ciev. PDE5 je prevládajúcou fosfodiesterázou v pľúcnom cievnom riečisku. Inhibícia PDE5 tadalafilom zvyšuje koncentráciu cGMP, čo vedie k relaxácii buniek hladkého svalstva pľúcnych ciev a k vazodilatácii pľúcneho cievneho riečiska.

Farmakodynamické účinky

V *in vitro* štúdiách sa preukázalo, že tadalafil je selektívnym inhibítorom PDE5. PDE5 je enzým nachádzajúci sa v hladkej svalovine *corpus cavernosum*, ciev a vnútorných orgánov, ďalej v kostrovom svalstve, krvných doštičkách, obličkách, pľúcach a mozočku. Účinok tadalafilu na PDE5 je silnejší ako na iné fosfodiesterázy. Tadalafil má viac ako 10 000-krát silnejší účinok na PDE5 ako na PDE1, PDE2 a PDE4, ktoré sa nachádzajú v srdci, mozgu, cievach, pečeni a iných orgánoch. Tadalafil má viac ako 10 000-krát silnejší účinok na PDE5 ako na PDE3, ktorá sa nachádza v srdci a cievach. Táto selektivita k PDE5 oproti PDE3 je dôležitá, pretože PDE3 má význam pri kontrakcii myokardu. Okrem toho má tadalafil približne 700-krát silnejší účinok na PDE5 ako na PDE6, enzým nachádzajúci sa v sietnici, a ktorý je zodpovedný za fototransdukciu. Tadalafil má taktiež viac ako 10 000-krát silnejší účinok na PDE5 ako na PDE7 až PDE10.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť u pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou (PAH)

Uskutočnila sa randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia, ktorej sa zúčastnilo 405 pacientov s pľúcnou artériovou hypertenziou. Povolenou prebiehajúcou liečbou bola liečba bosentanom (stabilná udržiavacia dávka až do 125 mg dvakrát denne) a dlhodobá liečba antikoagulantami, digoxínom, diuretikami a kyslíkom. Viac ako polovica (53,3 %) pacientov v štúdiu užívala súbežnú liečbu bosentanom.

Pacienti boli randomizovaní do jednej z piatich liečebných skupín (2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg tadalafilu alebo placebo). Pacienti boli vo veku minimálne 12 rokov a mali diagnostikovanú PAH, ktorá bola idiopatická, súvisela s kolagenózou, užívaním anorexigénu, infekciou vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV), defektom predsieňového septa alebo súvisela s chirurgickou korekciou najmenej 1 rok trvajúceho vrodeného skratu medzi systémovým a pľúcnym riečiskom (napr. defekt komorového septa, otvorený ductus arteriosus). Priemerný vek všetkých pacientov bol 54 rokov (v rozmedzí 14 až 90 rokov), pričom väčšina pacientov boli pacienti bielej rasy (80,5 %) a ženy (78,3 %). Etiológia pľúcnej artériovej hypertenzie (PAH) bola predovšetkým idiopatická PAH (61,0 %) a PAH súvisiaca s vaskulárnou kolagenózou (23,5 %). Väčšina pacientov mala podľa klasifikácie WHO funkčnú triedu III (65,2 %) alebo II (32,1 %). Priemerná hodnota testu vzdialenosti 6 minútovej chôdze (6MWD) bola 343,6 metra.

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bola zmena vzdialenosti v teste 6-minútovej chôdze (6MWD) v 16. týždni oproti východiskovej hodnote. Protokolom definovaná hladina významnosti s podľa placeba adjustovaným priemerným zvýšením 6MWD o 26 metrov ($p = 0,0004$; 95 % IS: 9,5; 44,0; metóda podľa Hodgesa-Lehmana) (priemer 33 metrov, 95 % IS: 15,2; 50,3) bola dosiahnutá iba pri tadalafile 40 mg. Zlepšenie vzdialenosti prejdenej chôdzou bolo pozorované od 8. týždňa liečby. Významné zlepšenie ($p < 0,01$) v 6MWD sa preukázalo v 12. týždni, keď boli pacienti požiadaní, aby počkali s užitím skúšaného lieku, aby sa zistila minimálna koncentrácia liečiva.

Výsledky sa celkovo zhodovali vo všetkých podskupinách podľa veku, pohlavia, etiológie PAH, základnej funkčnej triedy podľa WHO a výsledkov testu 6MWD. Medián zvýšenia 6MWD upraveného podľa placeba bol 17 metrov ($p = 0,09$; 95 % IS: -7,1; 43,0; metóda podľa Hodgesa-Lehmana) (priemer 23 metrov, 95 % IS: -2,4; 47,8) u tých pacientov, ktorým sa tadalafil 40 mg podával navyše k ich súbežnej liečbe bosentanom ($n = 39$) a 39 metrov ($p < 0,01$, 95 % IS: 13,0; 66,0; metóda podľa Hodgesa-Lehmana) (priemer 44 metrov, 95 % IS: 19,7; 69,0) u tých pacientov, ktorí dostávali samotný tadalafil 40 mg ($n = 37$).

Podiel pacientov so zlepšením funkčnej triedy podľa WHO v 16. týždni bol podobný v skupine s tadalafilom 40 mg (23 %) a v placebovej skupine (21 %). Výskyt klinického zhoršenia stavu v 16. týždni u pacientov liečených tadalafilom 40 mg (5 %; 4 zo 79 pacientov) bol nižší ako pri placebe (16 %; 13 z 82 pacientov). Zmeny v skóre dýchavičnosti podľa Borga boli malé a bezvýznamné pri placebe aj tadalafile 40 mg.

Okrem toho bolo pri tadalafile 40 mg v porovnaní s placebom pozorované zlepšenie v doménach dotazníka SF-36 - fyzická činnosť, telesná bolesť, celkové zdravie, vitalita a sociálna aktivita. V doménach dotazníka SF-36 - emočné a mentálne zdravie, sa nepozorovali žiadne zlepšenia. Pri tadalafile 40 mg sa v porovnaní s placebom pozorovalo zlepšenie v US a UK indexoch skóre dotazníka EuroQol (EQ-5D), ktoré zahŕňali mobilitu, starostlivosť o seba samého, denné činnosti, bolesť/diskomfort, úzkosť/depresiu a na vizuálnej analógovej škále (VAS).

Meranie kardiopulmonálnej hemodynamiky sa uskutočnilo u 93 pacientov. Tadalafil 40 mg zvýšil výdaj srdca (0,6 l/min) a znížil pľúcny artériový tlak (-4,3 mmHg) a pľúcnu vaskulárnu rezistenciu (-209 dyn.s/cm⁵) v porovnaní s východiskovou hodnotou ($p < 0,05$). *Post hoc* analýzy však preukázali, že zmeny z východiskových hodnôt kardiopulmonálnych hemodynamických parametrov v skupine liečenej tadalafilom 40 mg sa významne nelíšili od placeba.

Dlhodobá liečba

357 pacientov z placebom kontrolovanej štúdie sa zúčastnilo dlhodobej rozšírenej štúdie. Z toho 311 pacientov bolo liečených tadalafilom minimálne 6 mesiacov a 293 pacientov 1 rok (medián expozície 365 dní; rozmedzie 2 dni až 415 dní). U tých pacientov, o ktorých sú dostupné údaje, je miera prežívania v prvom roku 96,4 %. Okrem toho boli u pacientov liečených tadalafilom počas 1 roka stabilné testy vzdialenosti 6-minútovej chôdze a hodnotenie funkčnej triedy podľa WHO klasifikácie.

V porovnaní s placebom, tadalafil 20 mg podávaný zdravým osobám nevedol k žiadnym významným zmenám systolického a diastolického tlaku v ľahu (priemerný maximálny pokles o 1,6/0,8 mm Hg), systolického a diastolického tlaku v stoj (priemerný maximálny pokles o 0,2/4,6 mm Hg) a srdcovej frekvencie.

V štúdiu hodnotiacej vplyv tadalafilu na zrak sa v Farnsworthovom-Munsellovom teste so 100 odtieňmi nezistila žiadna porucha farbcitu (modrá/zelená). Toto zistenie je v súlade s nízkou afinitou tadalafilu k PDE6 v porovnaní s PDE5. Vo všetkých klinických štúdiách sa pozoroval zriedkavý výskyt porúch farebného videnia (< 0,1%).

Boli vykonané tri štúdie u mužov zamerané na zhodnotenie potenciálneho účinku tadalafilu 10 mg (jedna 6-mesačná štúdia) a 20 mg (jedna 6-mesačná a jedna 9-mesačná štúdia) podávaného denne na spermatogézu. V dvoch z týchto štúdií boli v súvislosti s liečbou tadalafilom pozorované poklesy v počte a koncentrácii spermií pravdepodobne bez klinickej významnosti. Tieto účinky neboli spojené so zmenami v ďalších parametroch ako je motilita, morfológia a hladina folikulostimulačného hormónu (FSH).

Pediatrická populácia

Bola vykonaná jedna štúdia s pediatrickými pacientmi s Duchennovou svalovou dystrofiou (DMD - Duchenne Muscular Dystrophy), v ktorej nebola preukázaná žiadna účinnosť. Randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované, paralelné klinické skúšanie s 3 skupinami bolo vykonané s 331 chlapcami s DMD vo veku 7-14 rokov, ktorí užívali súbežne kortikosteroidovú liečbu. Do skúšania bola zahrnutá 48-týždňová dvojito zaslepená fáza, počas ktorej boli pacienti denne randomizovaní na 0,3 mg/kg tadalafilu, 0,6 mg/kg tadalafilu alebo placebo. Tadalafil nepreukázal účinnosť na spomalenie poklesu chôdze, meraného ako primárny cieľový ukazovateľ v teste 6 minútovej chôdze (6MWD): priemerná zmena stanovená metódou najmenších štvorcov (LS) počas 48 týždňov bola - 51,0 metrov (m) v skupine s placebom v porovnaní s - 64,7 m v skupine s tadalafilom 0,3 mg/kg ($p = 0,307$) a -59,1 m v skupine s tadalafilom 0,6 mg/kg ($p = 0,538$). Okrem toho sa nepreukázala účinnosť žiadnej zo sekundárnych analýz vykonaných v tomto klinickom skúšaní. Vo všeobecnosti boli výsledky bezpečnosti zhodné so známym bezpečnostným profilom tadalafilu a s nežiaducimi udalosťami (AE) očakávanými v pediatrickej populácii s DMD, ktorá dostávala kortikosteroidy.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Tadalafil AOP v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe pľúcnej artériovej hypertenzie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Tadalafil sa rýchlo vstrebáva po perorálnom podaní, pričom priemerná maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) sa priemerne dosahuje o 4 hodiny po jeho podaní. Absolútna biologická dostupnosť tadalafilu po perorálnom podaní nebola stanovená.

Prijem potravy neovplyvňuje rýchlosť a rozsah absorpcie tadalafilu, a preto sa Tadalafil AOP môže užívať bez ohľadu na príjem potravy. Čas podania (ráno alebo večer po jednorazovom podaní 10 mg) nemá žiadny klinicky významný vplyv na rýchlosť a rozsah absorpcie tadalafilu.

Distribúcia

Priemerná hodnota distribučného objemu je približne 77 l v rovnovážnom stave, čo naznačuje prienik tadalafilu do tkanív. Pri terapeutických koncentráciách sa 94 % tadalafilu viaže na plazmatické bielkoviny. Porucha renálnej funkcie nemá žiadny vplyv na väzbu liečiva na plazmatické bielkoviny. V ejakuláte zdravých osôb bolo prítomné menej ako 0,0005% podanej dávky.

Biotransformácia

Tadalafil sa metabolizuje najmä prostredníctvom izoformy 3A4 cytochrómu P450 (CYP). Hlavným metabolitom cirkulujúcim v krvi je metylcatecholglukuronid. Tento metabolit má najmenej 13 000-krát nižšiu účinnosť na PDE5 ako tadalafil. Pri nameraných koncentráciách metabolitu sa preto nepredpokladá žiadny klinický účinok.

Eliminácia

U zdravých osôb je priemerná hodnota perorálneho klirensu tadalafilu v rovnovážnom stave 3,4 l/h a priemerný terminálny polčas je 16 h. Tadalafil sa vylučuje prevažne vo forme inaktívnych metabolitov najmä stolicou (približne 61 % podanej dávky) a v menšej miere tiež močom (približne 36 % podanej dávky).

Linearita/nelinearita

V dávkovom rozmedzí 2,5 až 20 mg stúpa expozícia (AUC) tadalafilu u zdravých jedincov priamo úmerne s veľkosťou dávky. Medzi 20 mg a 40 mg sa pozorovalo menšie ako proporcionálne zvýšenie expozície. Počas podávania 20 mg a 40 mg tadalafilu jedenkrát denne sa dosiahli plazmatické koncentrácie v rovnovážnom stave v priebehu 5 dní a expozícia je približne 1,5-násobná ako expozícia po jednorazovej dávke.

Populačná farmakokinetika

U pacientov s pľúcnou hypertenziou, ktorí neužívali súčasne bosentán, bola priemerná expozícia tadalafilu 40 mg v rovnovážnom stave o 26 % vyššia v porovnaní s expozíciou u zdravých dobrovoľníkov. V porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi sa nezistili žiadne klinicky významné rozdiely v C_{max} . Výsledky naznačujú nižší klírens tadalafilu u pacientov s pľúcnou hypertenziou v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

Zdravé staršie osoby (65 rokov a starší) majú nižšiu hodnotu perorálneho klirensu tadalafilu po podaní dávky 10 mg, čo vedie k zvýšeniu expozície (AUC) o 25 % v porovnaní so zdravými osobami vo veku 19- 45 rokov. Tento vplyv veku nie je klinicky významný a nevyžaduje žiadnu úpravu dávkovania.

Porucha funkcie obličiek

V štúdiách klinickej farmakológie s jednotlivými dávkami tadalafilu (5 mg až 20 mg) bola systémová expozícia tadalafilu (AUC) približne dvojnásobná u osôb s miernou (klírens kreatinínu 51 až 80 ml/min) alebo stredne závažnou (klírens kreatinínu 31 až 50 ml/min) poruchou funkcie obličiek a tiež u osôb podstupujúcich dialýzu v terminálnom štádiu zlyhávania obličiek. U pacientov podstupujúcich hemodialýzu bola C_{max} o 41 % vyššia v porovnaní so zdravými jednotlivcami. Hemodialýza prispieva k eliminácii tadalafilu iba zanedbateľne.

Vzhľadom na zvýšenú expozíciu tadalafilu (AUC), obmedzené klinické skúsenosti a chýbajúcu schopnosť ovplyvniť klírens dialýzou sa tadalafil neodporúča u pacientov so závažnou renálnou poruchou.

Porucha funkcie pečene

U osôb s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (skupina A a B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) je expozícia tadalafilu (AUC) pri podaní dávky 10 mg porovnateľná so zdravými osobami. V prípade predpisania tadalafilu musí predpisujúci lekár dôsledne zvážiť individuálny pomer prínosu a rizika. Údaje o podaní dávok tadalafilu vyšších ako 10 mg pacientom s poruchou funkcie pečene nie sú dostupné.

Pacienti so závažnou cirhózou pečene (trieda C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) sa neskúmali, a preto sa im podávanie tadalafilu neodporúča.

Pacienti s diabetom

Expozícia (AUC) tadalafilu po dávke 10 mg u pacientov s diabetom je približne o 19 % nižšia ako

hodnota AUC u zdravých osôb. Tento rozdiel v expozícii si nevyžaduje žiadnu úpravu dávkovania.

Rasa

Farmakokinetické štúdie zahŕňali osoby a pacientov rôznych etnických skupín a nezistili sa žiadne rozdiely v typickej expozícii tadalafilu. Žiadna úprava dávky sa nevyžaduje.

Pohlavie

U zdravých žien a mužov sa po jednorazovej dávke a opakovanom podaní tadalafilu nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely v expozícii. Žiadna úprava dávky sa nevyžaduje.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

U potkanov a myší, ktorým boli podávané dávky až do 1 000 mg/kg/deň tadalafilu, sa nezistili žiadne náznaky teratogenity, embryotoxicity a fetotoxicity. V štúdii, ktorá hodnotila prenatálny a postnatálny vývin u potkanov, bola dávka, pri ktorej sa nepozoroval žiadny významný účinok 30 mg/kg/deň. U breživých potkanov bola AUC pre vypočítané voľné liečivo pri tejto dávke približne 18-krát vyššia ako bolo zistené u ľudí po podaní dávky 20 mg.

U samíc a samcov potkanov sa nezistila žiadna porucha plodnosti. U psov, ktorým sa podával tadalafil v denných dávkach 25 mg/kg/deň počas obdobia 6 až 12 mesiacov (čo je minimálne trojnásobne vyššia expozícia [rozmedzie 3,7 – 18,6] než u ľudí pri jednotlivej dávke 20 mg) a vyšších, sa zistila regresia epitelu semenných kanálikov, ktorá u niektorých psov viedla k zníženiu spermatogenézy. Pozri tiež časť 5.1.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

laktóza
sodná soľ kroskarmelózy
laurylsíran sodný
hydroxypropylcelulóza
polysorbát 80
stearát horečnatý

Obal:

hypromelóza (E464)
monohydrát laktózy
oxid titaničitý (E 171)
triacetín
mastenec (E553b)
žltý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC/Al blistre v papierovej škatuľke obsahujúce 28 a 56 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Viedeň
Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

83/0053/19-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. februára 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2022