

SUBSTANCJA CZYNNNA (INN)	<i>Tadalafilum</i>
GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA (KOD ATC)	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki urologiczne, leki stosowane w zaburzeniach erekcji; Kod ATC: G04BE08
PODMIOT ODPOWIEDZIALNY	PRO.MED.CS Praha a.s. Telčská 1 140 00 Prague 4 Republika Czeska
NAZWA HANDLOWA PRODUKTU LECZNICZEGO, KTÓREGO DOTYCZY PLAN ZARZĄDZANIA RYZYSKIEM	Tadalafil PMCS, 5 mg, tabletki powlekane Tadalafil PMCS, 10 mg, tabletki powlekane Tadalafil PMCS, 20 mg, tabletki powlekane

VI.2. PODSUMOWANIE PLANU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM DLA PRODUKTU LECZNICZEGO Tadalafil PMCS PRZEZNACZONE DO PUBLICZNEJ WIADOMOŚCI

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Zaburzeniami erekcji (niewystarczający wzwód prącia) określa się niezdolność do uzyskania i(lub) utrzymania wzwodu niezbędnego do odbycia satysfakcjonującego stosunku płciowego. Zaburzenia erekcji są częstym schorzeniem występującym głównie u mężczyzn w wieku powyżej 40 lat. Ostatnio opublikowane wyniki analizy występowania zaburzeń erekcji, przeprowadzone przez International Consultation Committee for Sexual Medicine Definitions/Epidemiology/Risk Factors for Sexual Dysfunction wykazały, że częstość występowania zaburzeń erekcji u mężczyzn w wieku powyżej 40 lat wynosiła od 1% do 10%. Częstość występowania tych zaburzeń u mężczyzn w wieku od 40 do 49 lat wynosi od 2% do 9%. Następnie, zwiększa się do 20-40% u mężczyzn w wieku od 60 do 69 lat. U mężczyzn starszych niż 70 lat częstość występowania zaburzeń erekcji wynosi od 50% do 100%. W długoterminowym obserwacyjnym badaniu populacyjnym Massachusetts Male Aging Study, częstość występowania zaburzeń erekcji u mężczyzn wynosiła 26 przypadków na 1000 osobołat. Liczba przypadków zwiększała się wraz z wiekiem, osiągając 46 przypadków na 1000 osobołat u mężczyzn w wieku od 60 do 69 roku życia. Ponadto przewiduje się, że liczba zaburzeń erekcji w populacji światowej do roku 2025 będzie wynosiła 322 miliony przypadków.¹

Przyczyny prowadzące do zaburzeń erekcji mogą być psychiczne, organiczne lub mogą stanowić kombinację obu czynników. Czynniki psychiczne obejmują stres, depresję i lęk o wydolność seksualną. Przyczyny organiczne obejmują niedobór androgenów w przebiegu hipogonadyzmu, zaburzenia neurologiczne, schorzenia naczyń obwodowych i nieprawidłowości w obrębie prącia. Czasem dysfunkcje organiczne mogą być wtórne do innych schorzeń, jak np. cukrzyca. Dodatkowo, zaburzenia erekcji mogą być spowodowane stosowaniem leków.

Wyniki wielu przekrojowych, długofalowych badań pozwoliły powiązać rozwój zaburzeń erekcji z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią, zespołem metabolicznym, depresją oraz zaburzeniami dolnego odcinka układu moczowego. W wielu badaniach epidemiologicznych donoszono, że zaburzenia erekcji są markerem chorób układu sercowo-naczyniowego. Przeprowadzona w 2011 roku meta-analiza 12 badań kohortowych dostarczyła mocnych dowodów na to, że zaburzenia erekcji są znacząco i niezależnie powiązane nie tylko ze zwiększonym ryzykiem

występowania chorób układu sercowo-naczyniowego, ale również choroby niedokrwiennej serca, udaru mózgu i śmiertelności z innych przyczyn. Wyniki innych badań wykazały, że niektóre czynniki środowiskowe i powiązane ze stylem życia jak, palenie tytoniu, otyłość oraz ograniczenie lub brak aktywności fizycznej, mogą być również ważnymi czynnikami prognostycznymi zaburzeń erekcji.¹

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Doustne, odwracalne inhibitory fosfodiesterazy typu 5 (PDE5) są obecnie uważane za leczenie pierwszego rzutu w zaburzeniach erekcji. W wielu badaniach wykazano, że długoterminowe lub doraźne stosowanie inhibitorów PDE5 w przypadku zaburzeń erekcji może znacząco poprawić dysfunkcję endotelium i potencjał do wyleczenia. Główną zaletą inhibitorów PDE5 jest poprawa sprawności seksualnej ale nie libido. U młodych mężczyzn z prawidłową potencją, stosowanie inhibitorów PDE5 może prowadzić do skrócenia czasu refrakcji (przejściowego, fizjologicznego okresu zwiotczenia prącia, który występuje bezpośrednio po wytrysku, podczas którego mężczyzna nie może być aktywny seksualnie) oraz lepszej kontroli wytrysku. Tadalafil w dawce 5 mg jest jedynym inhibitorem PDE5, który jest dopuszczony do codziennego stosowania w przypadku zaburzeń erekcji. Potencjalne korzyści wynikające z codziennego stosowania inhibitora PDE5 obejmują doraźną pomoc „na żądanie” w przypadku pacjentów nie odpowiadających na leczenie inhibitorami PDE5, wyraźną poprawę i rozwój większych możliwości seksualnych.¹

Tadalafil jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym, a średnie maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) jest osiągane po 2 godzinach od podania leku. Pokarm nie wpływa na szybkość i stopień wchłaniania tadalafilu, dlatego lek może być przyjmowany niezależnie od posiłków. Pora przyjmowania leku (rano czy wieczorem) nie ma klinicznie istotnego wpływu na szybkość i stopień jego wchłaniania. U zdrowych osób średni okres półtrwania wynosi 17,5 godziny.

Tadalafil PMCS jest lekiem zawierającym jako substancję czynną tadalafil. Lek jest dostępny w postaci tabletek powlekanych, zawierających 5 mg, 10 mg lub 20 mg tadalafilu.

Tadalafil jest stosowany do leczenia zaburzeń erekcji (czasem zwanych impotencją), w przypadku kiedy wzwód (stwardnienie członka) nie jest możliwy lub nie można go utrzymać i w związku z tym nie jest on wystarczający do podjęcia aktywności seksualnej. Lek działa poprzez zwiotczenie mięśni znajdujących się w ścianach naczyń krwionośnych. Stymulacja seksualna zwiększa napływ krwi do członka. Po stymulacji seksualnej, tadalafil pomaga w uzyskaniu erekcji odpowiedniej do aktywności seksualnej.

Tadalafil jest przeznaczony do leczenia zaburzeń erekcji u dorosłych mężczyzn i nie jest przeznaczony do stosowania u kobiet lub osób w wieku poniżej 18 lat.

Tadalafil jest lekiem wydawanym wyłącznie z przepisu lekarza.

Zalecana dawka tadalafilu do leczenia zaburzeń erekcji w schemacie „na żądanie” wynosi 10 mg i należy ją zażywać na co najmniej 30 minut przed planowaną aktywnością seksualną. U pacjentów, u których dawka 10 mg nie powoduje odpowiedniego efektu, można zastosować dawkę 20 mg. Maksymalna częstość przyjmowania leku wynosi raz na dobę i nie zaleca się stałego, codziennego przyjmowania leku w dawkach 10 mg lub 20 mg. U pacjentów, którzy przewidują częste stosowanie leku (tzn. co najmniej dwa razy na tydzień), można rozważyć zastosowanie najmniejszej dawki raz na dobę, zgodnie z wyborem pacjenta i oceną lekarza. Zalecaną dawką jest 5 mg raz na dobę, a w zależności od tolerancji preparatu przez pacjenta dawkę można zmniejszyć do 2,5 mg raz na dobę. Lek należy przyjmować w przybliżeniu o tej samej porze dnia i okresowo oceniać celowość stałego przyjmowania leku w schemacie raz na dobę.

VI.2.3. Brakujące dane odnoszące się do korzyści wynikających z leczenia

Nie wiadomo, czy tadalafil jest skuteczny u pacjentów poddanych operacji miednicy lub radykalnej prostatektomii bez oszczędzania nerwów.

Biotransformacja tadalafilu jest zmieniona w przypadku niewydolności wątroby. Ekspozycja na tadalafil u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami wątroby jest porównywalna w przypadku stosowania dawki 10 mg. Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania preparatu tadalafilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie są dostępne dane dotyczące stosowania tadalafilu w dawkach większych niż 10 mg u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie przeprowadzono badań dotyczących przyjmowania tadalafilu w schemacie raz na dobę u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

VI.2.4 Podsumowanie zidentyfikowanych i potencjalnych rodzajów ryzyka

Istotne zidentyfikowane ryzyko

RYZYKO	ZIDENTYFIKOWANE	METODY ZAPOBIEGANIA
Zmniejszone ciśnienie tętnicze krwi / nasilone działanie hipotensyjne (niedociśnienie/nasilone działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi)	<ol style="list-style-type: none"> 1. W badaniach klinicznych wykazano, że tadalafil nasila hipotensyjne działanie azotanów. 2. U pacjentów przyjmujących jednocześnie przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze, tadalafil może spowodować zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi. 3. U pacjentów przyjmujących leki blokujące receptory α1-adrenergiczne, jednoczesne podanie tadalafilu może u niektórych z nich doprowadzić do objawowego niedociśnienia tętniczego. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci przyjmujący azotany (nitraty) nie powinni zażywać tadalafilu. 2. W przypadku innych leków stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi, może być konieczne dostosowanie dawki przez lekarza. 3. Nie zaleca się łącznego stosowania tadalafilu i doksazosyny.
Problemy dotyczące układu sercowo-naczyniowego (zaburzenia sercowo-naczyniowe)	Po wprowadzeniu leku do obrotu i (lub) w badaniach klinicznych zgłaszano ciężkie działania niepożądane ze strony układu krążenia. Większość pacjentów, u których wystąpiły te działania, była obciążona czynnikami ryzyka chorób układu krążenia. Nie jest jednak możliwe ustalenie w sposób jednoznaczny, czy zgłaszane działania były związane bezpośrednio z tymi czynnikami ryzyka, stosowaniem tadalafilu, aktywnością seksualną lub połączeniem tych i innych czynników.	W przypadku występowania problemów z sercem należy przerwać natychmiast stosowanie tadalafilu i poinformować o tym lekarza.
Problemy ze wzrokiem (zaburzenia widzenia)	Pacjenci którzy kiedykolwiek stracili wzrok z powodu krwawienia do płamki żółtej” nie powinni stosować tadalafilu. Rzadko zgłaszano częściowe, przejściowe lub trwałe osłabienie wzroku lub jego utratę w jednym lub	Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent ma problemy z widzeniem. Lekarz może zdecydować, że lek nie będzie przepisany pacjentowi.

	obojga oczu.	Jeśli wystąpi nagle pogorszenie widzenia lub nagła utrata wzroku, należy natychmiast przerwać stosowanie tadalafilu i powiedzieć o tym lekarzowi.
Przedłużona erekcja (priapizm)	W przypadku niepodjęcia natychmiastowego leczenia priapizmu, może dojść do uszkodzenia tkanek członka i trwałej utraty potencji. Tadalafil należy stosować ostrożnie u pacjentów ze schorzeniami które powodują ryzyko wystąpienia przedłużonej erekcji np. niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, białaczka lub szpiczak mnogi. Tadalafil należy stosować ostrożnie u pacjentów z anatomicznymi zniekształceniami członka, z chorobą Peyroniego lub bliznami na członku.	Jeśli po zażyciu tadalafilu wystąpiła przedłużona i bolesna erekcja należy natychmiast zwrócić się o pomoc do lekarza. Jeśli taka erekcja trwa nieprzerwanie dłużej niż 4 godziny, to należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Pacjenci powinni poinformować lekarza, jeśli występują u nich stany zwiększające ryzyko przedłużonej erekcji lub jakiegokolwiek problemu z prąciem. W takich przypadkach lek może być przepisany tylko z zachowaniem szczególnej ostrożności.
Nagła utrata słuchu	U pacjentów zażywających tadalafil zgłaszano przypadki nagłej utraty słuchu (częstość $\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$).	Jeśli u pacjenta wystąpią problemy ze słuchem, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.
Zażywanie tadalafilu z lekiem należącym od grupy leków, które zmniejszają wydalanie tadalafilu z ustroju (interakcje z inhibitorami CYP2A4)	Leki takie jak, ketokonazol, itraconazol stosowane do leczenia zakażeń grzybiczych, rytonawir, sakwanawir stosowane do leczenia zakażeń AIDS lub HIV, erytromycyna, klarytromycyna stosowane do leczenia zakażeń oraz sok grejpfrutowy mogą mieć wpływ na biotransformację tadalafilu i powodować zwolnienie wydalania tego leku z ustroju.	Pacjenci powinni poinformować lekarza, jeśli stosują inne leki lub spożywają sok grejpfrutowy, bo mogłoby to spowolnić wydalanie tadalafilu z ustroju. W takich przypadkach lek może być przepisany tylko z zachowaniem szczególnej ostrożności.

Istotne potencjalne ryzyko

RYZYKO	ZNANE INFORMACJE (w tym powód, dla którego fakt jest uznawany za potencjalne ryzyko)
Stosowanie u pacjentów z ciężkimi problemami nerkowymi (stosowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek)	Ze względu na zwiększenie stężenia tadalafilu we krwi, u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek maksymalna zalecana dawka wynosi 10 mg. Nie zaleca się stosowania tadalafilu w schemacie raz na dobę u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności

	nerek. Ze względu na zwiększenie stężenia tadalafilu we krwi, potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych jest zwiększone.
--	---

Istotne niezidentyfikowane informacje

RYZYKO	ZNANE INFORMACJE
Stosowanie u pacjentów z ciężkimi problemami wątrobowymi (stosowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby)	Istnieją ograniczone dane kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania tadalafilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby; lekarz przepisujący lek powinien dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka. Nie są dostępne dane dotyczące stosowania tadalafilu w dawkach większych niż 10 mg u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie przeprowadzono badań dotyczących przyjmowania tadalafilu w schemacie raz na dobę u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby;

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych działań dotyczących minimalizacji ryzyka w odniesieniu do określonych zagrożeń

Nie dotyczy (nie są planowane żadne dodatkowe działania dotyczące minimalizacji ryzyka).

VI.2.6 Zakładany plan nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego po wydaniu pozwolenia

Nie dotyczy.

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych do Planu Zarządzania Ryzykiem w porządku chronologicznym

Tabela 2 – istotne zmiany wprowadzone do Planu Zarządzania Ryzykiem

Wersja	Data	Możliwe ryzyko	Uwagi
Nie dotyczy*		Nie dotyczy	Nie dotyczy

*Jest to pierwsza wersja Planu Zarządzania Ryzykiem