

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tadalafil Belupo 20 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Tadalafil Belupo 20 mg filmom obalené tablety: Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg tadalafilu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá 20 mg filmom obalená tableta obsahuje 312,5 mg bezvodkej laktózy a 2,8 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Tadalafil Belupo 20 mg filmom obalené tablety: žlté, bikonvexné, filmom obalené tablety v tvare kapsuly s vyrazeným „T 20“ na jednej strane a hladké na druhej strane. Dĺžka 13,5 mm, šírka 6,6 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikácie

Liečba erektilnej dysfunkcie u dospelých mužov.

Na dosiahnutie účinku tadalafilu je potrebná sexuálna stimulácia.

Tadalafil Belupo 20 mg filmom obalené tablety nie je indikovaný ženám.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí muži

Vo všeobecnosti, odporúčaná dávka je 10 mg podaná pred očakávanou pohlavnou aktivitou bez ohľadu na príjem potravy.

Pacientom, u ktorých tadalafil v dávke 10 mg nevedie k očakávanému účinku, sa môže podať dávka 20 mg.

Liek sa má užiť aspoň 30 minút pred pohlavnou aktivitou.

Maximálna frekvencia dávkovania je jedenkrát denne.

Tadalafil 20 mg je určený na užívanie pred očakávanou sexuálnou aktivitou a neodporúča sa na trvalé každodenné užívanie.

U pacientov, u ktorých sa predpokladá časté užívanie Tadalafilu Belupo 20 mg filmom obalené tablety (t.j. aspoň dvakrát týždenne) je vhodné zvážiť dávkovanie najnižšou dávkou tadalafilu jedenkrát denne, na základe rozhodnutia pacienta a zváženia lekára.

Týmto pacientom sa odporúča dávka 5 mg jedenkrát denne približne v rovnakom čase. Dávku je možné znížiť na 2,5 mg jedenkrát denne podľa znášateľnosti pacienta.

Vhodnosť kontinuálneho používania jedenkrát denne sa má pravidelne prehodnocovať.

Osobitné skupiny pacientov

Starší muži

Starším pacientom nie je potrebné upraviť dávku.

Muži s poruchou funkcie obličiek

Pacientom s ľahkou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebné upraviť dávku.

Pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek sa odporúča maximálna dávka 10 mg. Dávkovanie tadalafilu jedenkrát denne sa neodporúča pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.4 a 5.2).

Muži s poruchou funkcie pečene

Odporúčaná dávka tadalafilu je 10 mg podaná pred očakávanou pohlavnou aktivitou bez ohľadu na príjem potravy. O bezpečnosti tadalafilu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C Childovej-Pughovej klasifikácie) sú k dispozícii iba obmedzené klinické údaje; v prípade predpisania lieku, musí predpisujúci lekár individuálne a dôsledne zvážiť pomer prospechu a rizika. O podávaní vyšších dávok tadalafilu ako 10 mg pacientom s poruchou funkcie pečene nie sú dostupné žiadne údaje. Dávkovanie jedenkrát denne sa nehodnotilo u pacientov s poruchou funkcie pečene, preto v prípade predpisania lieku, musí lekár individuálne a dôsledne zvážiť pomer prínosu a rizika (pozri časti 4.4 a 5.2).

Muži s diabetom

Mužom s diabetom nie je potrebné upraviť dávku.

Pediatrická populácia

Použitie Tadalafilu Belupo 20 mg filmom obalené tablety sa netýka detí ani dospelých v indikácii liečby erektilnej dysfunkcie.

Spôsob podávania

Tadalafil Belupo je dostupný vo forme 20 mg filmom obalených tabliet na perorálne použitie.

Tadalafil Belupo v sile 2,5 mg, 5 mg a 10 mg nie je na trhu registrovaný. Je potrebné užiť liek schválený iným držiteľom rozhodnutia o registrácii, ktorý obsahuje tadalafil v sile 2,5 mg, 5 mg alebo 10 mg.

4.3 Kontraindikácie

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

V klinických štúdiách sa zistilo, že tadalafil zosilňuje hypotenzívne účinky nitrátov. Pravdepodobne to vyplýva z kombinovaných účinkov nitrátov a tadalafilu na metabolickú dráhu oxid dusnatý/cGMP.

Z toho dôvodu je kontraindikované podávanie Tadalafilu Belupo 20 mg filmom obalené tablety pacientom užívajúcim organické nitráty v akejkoľvek forme (pozri časť 4.5).

Tadalafil Belupo 20 mg filmom obalené tablety sa nesmie používať u mužov so srdcovým ochorením, pre ktorých sa sexuálna aktivita neodporúča.

Potenciálne kardiálne riziko sexuálnej aktivity pacientov s kardiovaskulárnym ochorením zväži ošetrojúci lekár.

Nasledujúce skupiny pacientov s kardiovaskulárnym ochorením neboli zahrnuté v klinických štúdiách, a preto je im použitie tadalafilu kontraindikované:

- pacienti s infarktomyokardu počas posledných 90 dní,
- pacienti s nestabilnou angínou pectoris alebo angínou pectoris, ktorá sa prejavuje počas pohlavného styku,
- pacienti so zlyhaním srdca podľa New York Heart Association triedy 2 alebo vyšším počas posledných 6 mesiacov,
- pacienti s neliečenými arytmiami, hypotenziou (< 90/50 mm Hg), alebo neliečenou hypertenziou,
- pacienti s mozgovou príhodou počas posledných 6 mesiacov.

Tadalafil Belupo 20 mg filmom obalené tablety je kontraindikovaný pacientom, ktorí majú stratu videnia 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).

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pred liečbou Tadalafilom Belupo 20 mg filmom obalené tablety

Pri diagnostike erektilnej dysfunkcie je potrebné pred zvážením farmakologickej liečby zohľadniť anamnézu a výsledky lekárskej prehliadky a určiť potenciálne skryté príčiny.

Pred začatím akejkoľvek liečby erektilnej dysfunkcie má lekár zvážiť kardiovaskulárny stav pacienta, pretože v súvislosti so sexuálnou aktivitou existuje určitý stupeň kardiálneho rizika. Tadalafil má vazodilatačné vlastnosti, ktoré spôsobujú mierne a prechodné zníženie krvného tlaku (pozri časť 5.1), a preto potencuje hypotenzívny účinok nitrátov (pozri časť 4.3).

V rámci vyšetrenia erektilnej dysfunkcie je potrebné diagnostikovať jej možné príčiny, pričom príslušná liečba sa stanoví až po dostatočnom lekárskom vyšetrení. Nie je známe, či je Tadalafil Belupo 20 mg filmom obalené tablety účinný u pacientov, ktorí sa podrobili operačnému zákroku v panvovej oblasti, alebo radikálnej prostatektómii.

Kardiovaskulárne udalosti

V sledovaní po uvedení lieku na trh a/alebo v klinických štúdiách boli hlásené závažné kardiovaskulárne udalosti, vrátane infarktu myokardu, náhlej kardiálnej smrti, nestabilnej angíny pectoris, ventrikulárnej arytmie, mozgovej príhody, tranzitórnych ischemických atakov, bolesti na hrudníku, palpitácií a tachykardií. Väčšina pacientov, u ktorých boli tieto udalosti hlásené, vykazovali už predtým prítomnosť kardiovaskulárnych rizikových faktorov. Nedá sa však definitívne určiť, či boli

hlásené udalosti v priamej súvislosti s týmito rizikovými faktormi, s tadalafilom, so sexuálnou aktivitou alebo kombináciou týchto či ďalších faktorov.

U pacientov užívajúcich alfa₁-blokátory môže súbežné podanie Tadalafilu Belupo 20 mg filmom obalené tablety viesť u niektorých pacientov k symptomatickej hypotenzii (pozri časť 4.5). Kombinácia tadalafilu s doxazosínom sa neodporúča.

Zrak

V súvislosti s užitím Tadalafilu Belupo 20 mg filmom obalené tablety a ostatných inhibítorov PDE5 boli hlásené poruchy zraku, vrátane centrálnej seróznej chorioretinopatie (Central Serous Chorioretinopathy, CSCR) a prípady NAION. Väčšina prípadov CSCR ustúpila spontánne po vysadení tadalafilu. Pokiaľ ide o NAION, analýzy sledovaných údajov naznačujú zvýšené riziko akútneho NAION u mužov s erektilnou dysfunkciou v dôsledku vystavenia sa tadalafilu alebo iným PDE5 inhibítorom. Keďže sa to môže týkať všetkých pacientov vystavených tadalafilu, pacient má byť poučený, aby v prípade náhlej poruchy videnia, zhoršenia zrakovej ostrosti a/alebo skreslenia obrazu, prestal užívať Tadalafil Belupo 20 mg filmom obalené tablety a ihneď sa poradil s lekárom (pozri časť 4.3).

Zhoršenie alebo náhla strata sluchu

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

Poruchy funkcie pečene

O bezpečnosti použitia tadalafilu pri dávkovaní jedenkrát denne u pacientov so závažnou hepatálnou insuficienciou (trieda C Childovej-Pughovej klasifikácie) sú dostupné iba obmedzené klinické údaje. V prípade predpisania Tadalafilu Belupo 20 mg filmom obalené tablety, musí lekár individuálne a dôsledne zvážiť pomer prínosu a rizika.

Priapizmus a anatomická deformácia penisu

Pacientov, u ktorých trvá erekcia 4 hodiny a viac, je potrebné poučiť o nutnosti okamžite vyhľadať lekára. Ak nedôjde k okamžitej liečbe priapizmu, môže dôjsť k poškodeniu tkaniva penisu a k trvalej strate potencie.

Tadalafil Belupo 20 mg filmom obalené tablety je potrebné 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 kosáčiková anémia, mnohopočetný myelóm alebo leukémia).

Použitie s inhibítormi CYP3A4

Opatrnosť je potrebná pri predpisovaní Tadalafilu Belupo 20 mg filmom obalené tablety pacientom užívajúcim silné inhibítory CYP3A4 (ritonavir, sachinavir, ketokonazol, itrakonazol a erytromycín), keďže bola v kombinácii s týmito liekmi pozorovaná zvýšená systémová expozícia tadalafilu (AUC) (pozri časť 4.5).

Tadalafil Belupo 20 mg filmom obalené tablety a iné lieky na liečbu erektilnej dysfunkcie

Bezpečnosť a účinnosť kombinovanej liečby tadalafilu a iných PDE5 inhibítorov alebo iných liekov na liečbu erektilnej dysfunkcie nebola preskúmaná. Pacienti by mali byť poučení, aby neužívali Tadalafil Belupo 20 mg filmom obalené tablety v takýchto kombináciách.

Laktóza

Tadalafil Belupo 20 mg filmom obalené tablety obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Ako je popísané nižšie, interakčné štúdie boli vykonané s dávkami 10 a/alebo 20 mg tadalafilu. Na základe interakčných štúdií, v ktorých bola použitá iba dávka 10 mg, sa nedajú úplne vylúčiť klinicky relevantné interakcie pri vyššom dávkovaní.

Vplyv iných liečiv na tadalafil

Inhibítory cytochrómu P450

Tadalafil sa metabolizuje hlavne prostredníctvom CYP3A4. Selektívny inhibítor CYP3A4 ketokonazol (200 mg denne) zvýšil expozíciu (AUC) tadalafilu (10 mg) 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) 4-násobne a C_{max} o 22%. Inhibítor proteázy ritonavir (200 mg 2-krát denne), ktorý je inhibítorom CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6, zvýšil expozíciu (AUC) tadalafilu (20 mg) 2-násobne bez zmeny C_{max} . Hoci špecifické interakcie neboli skúmané, ostatné inhibítory proteázy, ako sachinavir a iné inhibítory CYP3A4, ako erytromycín, klaritromycín, itrakonazol a grapefruitová šťava sa spolu s tadalafilom majú používať s opatrnosťou, pretože je možné predpokladať, že by mohli zvyšovať plazmatické koncentrácie tadalafilu. Následkom toho sa môže zvýšiť výskyt nežiaducich reakcií popísaných v časti 4.8.

Transportné proteíny

Úloha transportných proteínov (napr. p-glykoproteínu) pri distribúcii tadalafilu nie je známa. Napriek tomu však existuje potenciál liekových interakcií sprostredkovaných inhibíciou transportných proteínov.

Induktory cytochrómu P450

Rifampicín, ktorý je induktorom CYP3A4, znížil hodnotu AUC tadalafilu o 88% v porovnaní s hodnotami AUC po podaní samotného tadalafilu (10 mg). Predpokladá sa, že táto znížená expozícia zníži účinok tadalafilu, rozsah zníženia účinku nie je známy. Iné induktory CYP3A4 ako fenobarbital, fenytoín a karbamazepín môžu taktiež znížiť plazmatické koncentrácie tadalafilu.

Vplyv tadalafilu na iné lieky

Nitráty

V klinických štúdiách sa zistilo, že tadalafil (5, 10 a 20 mg) zosilňuje hypotenzívne účinky nitrátov. Z toho dôvodu je kontraindikované podávanie Tadalafilu Belupo 20 mg filmom obalené tablety

pacientom, ktorí užívajú organický nitrát v akejkol'vek forme (pozri časť 4.3). Podľa výsledkov klinickej štúdie, v ktorej 150 jednotlivcov užívalo po dobu 7 dní v rôznych časoch dennú dávku 20 mg tadalafilu a 0,4 mg sublingválneho nitroglycerínu bolo zistené, že interakcia pretrvávala po dobu dlhšiu ako 24 hodín, ale nebola už zaznamenaná po uplynutí 48 hodín od poslednej dávky tadalafilu. U pacienta užívajúceho akúkoľvek dávku tadalafilu (2,5 mg – 20 mg), kde sa v život ohrozujúcej situácii javí podanie nitrátov z medicínskeho hľadiska nevyhnutné, by malo pred podaním nitrátov uplynúť od užitia poslednej dávky tadalafilu aspoň 48 hodín.

Za týchto okolností je možné nitráty aplikovať, avšak iba pod priamym lekárskeym dohľadom a za náležitého monitorovania hemodynamických funkcií.

Antihypertenzíva (vrátane blokátorov kalciového kanála)

Súbežné podanie doxazosínu (4 a 8 mg denne) a tadalafilu (5 mg denná dávka a 20 mg ako jednorazová dávka) signifikantne zvyšuje hypotenzívny účinok tohto alfablokátora. Tento účinok trvá aspoň dvanásť hodín a môže byť symptomatický vrátane synkopy. Preto sa táto kombinácia neodporúča (pozri časť 4.4).

V interakčných štúdiách vykonaných s limitovaným počtom zdravých dobrovoľníkov neboli tieto účinky hlásené pri alfuzosíne alebo tamsulozíne. Pozornosť však treba venovať pri používaní tadalafilu u pacientov liečených alfablokátormi a najmä u starších osôb. Liečbu treba začať minimálnou dávkou a postupne upraviť.

V klinicko-farmakologických štúdiách sa skúmala schopnosť tadalafilu zosilniť hypotenzívne účinky antihypertenzívnych liekov. Skúmal sa pritom vplyv na hlavné skupiny antihypertenzívnych liekov, vrátane blokátorov kalciového kanála (amlodipín), inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín (enalapril), beta-blokátorov (metoprolol), tiazidových diuretík (bendrofluazid) a blokátorov receptorov angiotenzínu II (rozličné typy a dávky, podávané samostatne alebo v kombinácii s tiazidmi, blokátormi kalciového kanála, beta-blokátormi a/alebo alfablokátormi). Tadalafil (v dávke 10 mg, okrem štúdií s blokátormi receptorov angiotenzínu II a amlodipínom, v ktorých sa použila dávka 20 mg) nemal klinicky významné interakcie so žiadnym liečivom z týchto skupín. V inej klinicko-farmakologickej štúdií bol skúmaný tadalafil (20 mg) v kombinácii až so 4 triedami antihypertenzív. U jednotlivcov užívajúcich početné antihypertenzíva boli zmeny krvného tlaku pri ambulantných kontrolách vo vzťahu k stupňu kompenzácie hypertenzie. Účastníci štúdie, ktorých hypertenzia bola dobre kontrolovaná terapiou, vykazovali iba minimálny pokles krvného tlaku, podobný zníženiu pozorovanému u zdravých osôb. U jednotlivcov v štúdií, ktorých krvný tlak nebol kompenzovaný, bolo pozorované väčšie zníženie krvného tlaku, ktoré však u väčšiny jednotlivcov nebolo spojené s príznakmi hypotenzie. U pacientov, ktorí súbežne používajú antihypertenzívne lieky, môže tadalafil v dávke 20 mg spôsobiť zníženie krvného tlaku, ktoré je (s výnimkou alfablokátorov, pozri vyššie) všeobecne mierne a nie je pravdepodobné, že bude klinicky významné. Pri analýze údajov získaných v klinických štúdiách III. fázy sa taktiež nezistili žiadne rozdiely nežiaducich účinkov medzi pacientmi užívajúcimi tadalafil v kombinácii s antihypertenzívnymi liekmi alebo bez nich. Pacientom by však mali byť poskytnuté vhodné klinické odporúčania týkajúce sa možného zníženia krvného tlaku, keď sú liečení antihypertenzívnymi liekmi.

Riociguát

Predklinické štúdie preukázali aditívny systémový účinok znižujúci krvný tlak, keď sa inhibítory PDE5 podávali súčasne 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. Súčasné užívanie riociguátu s PDE5 inhibítormi, vrátane tadalafilu, je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Inhibítory 5-alfa reductázy

V klinickom skúšaní, v ktorom sa porovnával účinok tadalafilu 5 mg v súbežnom podávaní s finasteridom 5 mg oproti placebo podávanému spolu s finasteridom 5 mg na zlepšenie príznakov benígnej hyperplázie prostaty (BHP) sa nevyskytli žiadne nové nežiaduce reakcie. Nebola však vykonaná oficiálna porovnávací štúdia hodnotiaca vplyv interakcií porovnávajúci vplyv tadalafilu a inhibítorov 5-alfa reductázy (5-ARI), a preto je potrebné podávať tadalafil súbežne s 5-ARI so zvýšenou opatrnosťou.

Substráty CYP1A2 (napr. teofylín)

Pri podaní tadalafilu v dávke 10 mg spolu s teofylínom (neselektívny inhibítor fosfodiesterázy) sa v klinicko-farmakologickej štúdii nezistila žiadna farmakokinetická interakcia. Jediným farmakodynamickým účinkom bolo malé (3,5 úderov/min) zrýchlenie tepu. Hoci bol tento účinok malý a v štúdii nevykazoval klinickú významnosť, pri spoločnom podaní týchto liekov by sa mal vziať do úvahy.

Etinylestradiol a terbutalín

Zistilo sa, že tadalafil spôsobuje zvýšenie biologickej dostupnosti etinylestradiolu po perorálnom podaní, a pri perorálnom podaní terbutalínu sa dá očakávať podobné zvýšenie, hoci jeho klinický dôsledok je nejasný.

Alkohol

Koncentrácia alkoholu (priemerná maximálna koncentrácia alkoholu v krvi 0,08%) nebola ovplyvnená súbežným podaním tadalafilu (10 alebo 20 mg). Okrem toho neboli pozorované žiadne zmeny v koncentrácii tadalafilu po 3 hodinách po súbežnom užití s alkoholom. Alkohol bol podávaný za podmienok maximalizujúcich rýchlosť jeho vstrebávania (ráno nalačno a bez jedla ešte 2 hodiny po požití alkoholu).

Tadalafil (20 mg) nezosilňoval priemerné zníženie krvného tlaku spôsobené alkoholom (0,7 g/kg, t.j. približne 180 ml 40% alkoholu [vodky] u 80-kg muža), u niektorých osôb však boli pozorované posturálne závraty a ortostatická hypotenzia. Pokiaľ bol tadalafil podaný s nižšou dávkou alkoholu (0,6 g/kg), hypotenzia nebola pozorovaná a výskyt závratov mal podobnú frekvenciu ako po alkohole samotnom. Tadalafil (10 mg) nezosilňoval vplyv alkoholu na kognitívne funkcie.

Lieky metabolizované cytochrómom P450

Nepredpokladá sa, že by tadalafil viedol ku klinicky významnej inhibícii alebo indukcií klirensu liekov metabolizovaných izoformami CYP450. Štúdie potvrdili, že tadalafil neinhibuje ani neindukuje izoformy CYP450, vrátane CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 a CYP2C19.

Substráty CYP2C9 (napr. R-warfarín)

Tadalafil (10 mg a 20 mg) nemá žiadny klinicky významný vplyv na expozíciu (AUC) voči S-warfarínu alebo R-warfarínu (substrát pre CYP2C9), ani neovplyvňuje zmeny protrombínového času navodené warfarínom.

Kyselina acetylsalicylová

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

Antidiabetické lieky

Neuskutočnili sa žiadne špecifické interakčné štúdie s antidiabetikami.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Tadalafil Belupo 20 mg filmom obalené tablety nie je indikovaný ženám.

Gravidita

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití tadalafilu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky na priebeh tehotenstva, embryonálny/fetálny vývin, pôrod alebo postnatálny vývin (pozri časť 5.3). Užívanie Tadalafilu Belupo 20 mg filmom obalené tablety v tehotenstve sa z preventívnych dôvodov neodporúča.

Dojčenie

Dostupné farmakodynamické/toxikologické dáta u zvierat preukázali exkréciu tadalafilu do materského mlieka. Riziko pre dojčené dieťa sa nedá vylúčiť. Tadalafil Belupo 20 mg filmom obalené tablety sa nemá užívať v priebehu dojčenia.

Fertilita

U psov sa objavili účinky, ktoré môžu indikovať poruchu fertility. Dve po sebe nasledujúce klinické skúšania naznačujú, že nie je pravdepodobné, aby sa tento účinok objavil u ľudí, ale u niektorých mužov bola zaznamenaná znížená koncentrácia spermíí (pozri časti 5.1 a 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tadalafil Belupo 20 mg filmom obalené tablety má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Hoci výskyt závratov v klinických štúdiách bol podobný v skupinách s placebom a tadalafilom, pred vedením motorových vozidiel alebo používaním strojov by pacienti mali poznať svoju reakciu na Tadalafil Belupo 20 mg filmom obalené tablety.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky u pacientov užívajúcich tadalafil na liečbu erektilnej dysfunkcie alebo benígnej hyperplázie prostaty boli bolesť hlavy, dyspepsia, bolesť chrbta a myalgia, pri ktorých incidencia narastala so zvyšujúcou sa dávkou tadalafilu. Hlásené nežiaduce účinky boli prechodné a zvyčajne mierne alebo stredne závažné. Najčastejšie bola hlásená bolesť hlavy pri užívaní tadalafilu jedenkrát denne medzi 10. a 30. dňom od začiatku liečby.

Tabuľkové zhrnutie nežiaducich účinkov

V nižšie uvedenej tabuľke sú vymenované nežiaduce účinky zo spontánnych hlásení v placebom kontrolovaných klinických skúšaniach zahŕňajúcich celkovo 8 022 pacientov liečených tadalafilom a 4 422 pacientov na placebe) v liečbe erektilnej dysfunkcie na vyžiadanie alebo jedenkrát denne alebo v liečbe benígnej hyperplázie prostaty jedenkrát denne.

Frekvencia výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov).

| Veľmi časté | Časté | Menej časté | Zriedkavé | Neznáme |
|--|----------------------------|---|---|-------------------------------------|
| <i>Poruchy imunitného systému</i> | | | | |
| | | Hypersenzitívne reakcie | Angioedém ² | |
| <i>Poruchy nervového systému</i> | | | | |
| | Bolesť hlavy | Závraty | Mozgová príhoda ¹ (vrátane krvácajúcich príhod), synkopa, tranzitórne ischemické ataky ¹ , migréna ² , záchvaty ² , prechodná amnézia | |
| <i>Poruchy oka</i> | | | | |
| | | Rozmazané videnie, pocity opisované ako bolesť oka | Defekt zorného poľa, opuch očných viečok, konjunktiválna hyperémia, neareritická predná ischemická neuropatia zrakového nervu (NAION) ² , sietnicová cievna oklúzia ² | Centrálne serózne chorioretinopatia |
| <i>Poruchy ucha a labyrintu</i> | | | | |
| | | Tinitus | Náhla strata sluchu | |
| <i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti¹</i> | | | | |
| | | Tachykardia, palpitácie | Infarkt myokardu, nestabilná angína pectoris ² , ventrikulárna arytmia ² | |
| <i>Poruchy ciev</i> | | | | |
| | Návaly tepla | Hypotenzia ³ , Hypertenzia | | |
| <i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i> | | | | |
| | Kongescia nosovej sliznice | Dyspnoe, krvácanie z nosa | | |
| <i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i> | | | | |
| | Dyspepsia | Bolesť brucha, vracanie, nauzea, gastroezofágový reflux | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|--|
| <i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i> | | | | |
| | | Vyrážka | Žihľavka, Stevensov-Johnsonov syndróm ² , exfoliatívna dermatitída ² , hyperhidróza (potenie) | |
| <i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i> | | | | |
| | Bolesť chrbta, myalgia, bolesť končatín | | | |
| <i>Poruchy obličiek a močových ciest</i> | | | | |
| | | Hematúria | | |
| <i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i> | | | | |
| | | Predĺžené erekcie | Krvácanie z penisu, hematospermia, priapizmus ² | |
| <i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i> | | | | |
| | | Bolesť na hrudníku ¹ , periférny edém, únava | Edém tváre ³ , náhla srdcová smrť ^{1,2} | |

- (1) Väčšina pacientov vykazovala už predtým prítomnosť kardiovaskulárnych rizikových faktorov (pozri časť 4.4).
- (2) Nežiaduce účinky hlásené v rámci sledovania po uvedení lieku na trh nepozorované v placebom kontrolovaných klinických skúšaníach.
- (3) Častejšie nahlásené, keď sa tadalafil podával pacientom, ktorí už užívali antihypertenzívne lieky.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

U pacientov liečených tadalafilom jedenkrát denne bolo hlásené mierne zvýšenie záznamov EKG mimo normy, najmä sínusovej bradykardie v porovnaní s placebom. Väčšina týchto záznamov EKG mimo normy nesúvisela s nežiaducimi účinkami.

Ostatné osobitné skupiny

Údaje o pacientoch starších ako 65 rokov veku, ktorí užívali tadalafil počas klinického skúšania, či už na liečbu erektilnej dysfunkcie alebo na liečbu benígnej hyperplázie prostaty sú obmedzené. V klinických skúšaníach s tadalafilom na liečbu erektilnej dysfunkcie podľa potreby bola u pacientov starších ako 65 rokov častejšie hlásená hnačka. V klinických skúšaníach s 5 mg tadalafilu užívanými jedenkrát denne na liečbu benígnej hyperplázie prostaty boli hlásené závraty a hnačka častejšie u pacientov starších ako 75 rokov.

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 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 nepatrne.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Tadalafil je selektívny, reverzibilný inhibitor fosfodiesterázy typu 5 (PDE5) špecifickej pre cyklický guanozín-monofosfát (cGMP). Keď pohlavná stimulácia spôsobuje lokálne uvoľnenie oxidu dusnatého, inhibícia PDE5 tadalafilom zvyšuje hladiny cGMP v *corpus cavernosum*. To vedie k relaxácii hladkej svaloviny a umožneniu vtoku krvi do tkanív penisu s následnou erekciou. Bez pohlavnej stimulácie nemá tadalafil žiadny účinok.

Farmakodynamické účinky

V *in vitro* štúdiách sa ukázalo, že tadalafil je selektívnym inhibitorom 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, ktorý sa nachádza v srdci a cievach. Táto selektivita k PDE5 oproti PDE3 je dôležitá, pretože PDE3 má význam pri kontrakcii myokardu. Okrem toho, tadalafil má 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

V troch klinických štúdiách vykonaných na 1 054 pacientoch v domácom prostredí sa sledovalo obdobie reakcie pacienta na tadalafil. Tadalafil v porovnaní s placebom viedol k štatisticky významnému zlepšeniu erektilnej funkcie a k schopnosti vykonať úspešný pohlavný styk v období až do 36 hodín po jeho užití, rovnako ako schopnosti dosiahnuť a udržať erekciu dostatočnú na úspešný pohlavný styk už 16 minút po jeho užití.

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

V štúdiu hodnotiacej vplyv tadalafilu na zrak sa vo Farnsworthovom-Munsellovom 100-odtieňovom teste nezistila žiadna porucha farebného rozlíšenia (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 spermatogenézu. V dvoch z týchto štúdií bol 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 FSH.

Tadalafil podávaný v dávkach 2-100 mg bol hodnotený v 16 klinických štúdiách zahŕňajúcich 3 250 pacientov, vrátane pacientov s rozličným stupňom erektilnej dysfunkcie (mierna, stredne ťažká a ťažká), rôznymi etiológiami, rozličným vekom (21-86 rokov) a etnickou príslušnosťou. Väčšina pacientov udávala erektilnú dysfunkciu trvajúcu najmenej 1 rok. V štúdiách skúmajúcich primárnu účinnosť na vzorke všeobecnej populácie udávalo zlepšenie erekcie po užití tadalafilu až 81% pacientov, porovnaní s 35% na placebe. Aj pacienti s rôznym stupňom erektilnej dysfunkcie udávali zlepšenie erekcie počas užívania tadalafilu (86% pri ľahkej forme, 83% pri stredne ťažkej forme a 72% pri ťažkej forme erektilnej dysfunkcie, v porovnaní so 45%, 42% a 19% na placebe). V štúdiách skúmajúcich primárnu účinnosť sa u pacientov liečených tadalafilom zaznamenala 75% úspešnosť pohlavných stykov, v porovnaní s 32% na placebe.

V 12-týždenej štúdií vykonanej u 186 pacientov (142 užívajúcich tadalafil, 44 placebo) so sekundárnou erektilnou dysfunkciou spôsobenou poranením miechy tadalafil významne zlepšoval erektilnú dysfunkciu vedúcu ku 48% podielu úspešných pokusov o pohlavný styk na subjekt u pacientov užívajúcich tadalafil 10 alebo 20 mg (flexibilná dávka, podľa potreby) v porovnaní so 17% u pacientov užívajúcich placebo.

Pediatrická populácia

Bola vykonaná jedna štúdia s pediatrickými pacientmi s Duchennovou svalovou dystrofiou (DMD - Duchenne Muscular Dystrophy), v ktorej sa nezaznamenala žiadna účinnosť. Randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované, paralelné klinické skúšanie s 3 ramenami bolo vykonané s 331 chlapcami s DMD vo veku 7-14 rokov, ktorí užívali súčasne kortikosteroidovú liečbu. Klinické skúšanie zahŕňalo 48-týždňovú dvojitozaslepenú fázu, kde boli pacienti randomizovaní na 0,3 mg/kg tadalafilu, 0,6 mg/kg tadalafilu alebo placebo denne. Tadalafil nepreukázal spomalenie zníženia pohyblivosti stanoveného ako primárny koncový ukazovateľ počas 6-minútovej chôdzovej vzdialenosti (6MWD): najmenej štvorcov (LS) stredná zmena 6MWD počas 48 týždňov bola -51,0 metrov (m) v skupine s placebom v porovnaní s -64,7 m v skupine s 0,3 mg/kg tadalafilu ($p = 0,307$) a -59,1 m v skupine s 0,6 mg/kg tadalafilu ($p = 0,538$). Navyše sa nepreukázala účinnosť žiadnej zo sekundárnych analýz vykonaných v tomto klinickom skúšaní. Celkové bezpečnostné výsledky z tohto skúšania boli vo všeobecnosti konzistentné so známym bezpečnostným profilom tadalafilu a nežiaducimi účinkami (AE) očakávanými v pediatrickej DMD populácii užívajúcej kortikosteroidy.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre tadalafil vo všetkých vekových podskupinách detí a dospelých pre erektilnú dysfunkciu. Pre informácie o použití pre deti a dospelých pozri časť 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Tadalafil sa rýchlo vstrebáva po perorálnom podaní, pričom priemerná maximálna plazmatická koncentrácia liečiva (C_{max}) sa dosahuje o 2 hodiny (priemerný čas) po jeho užití. Absolútna biologická dostupnosť tadalafilu po perorálnom podaní nebola stanovená.

Príjem potravy neovplyvňuje rýchlosť a stupeň absorpcie tadalafilu, a preto sa tadalafil môže užívať s jedlom alebo bez jedla. Čas podania (ráno alebo večer) nemá žiadny klinicky významný vplyv na rýchlosť a stupeň absorpcie tadalafilu.

Distribúcia

Priemerná hodnota distribučného objemu je približne 63 l, čo naznačuje, že tadalafil je distribuovaný do tkanív. Pri terapeutických koncentráciách sa 94% tadalafilu viaže na plazmatické bielkoviny. Porucha renálnej funkcie nemá žiadny vplyv na väzbu liečiva na plazmatické bielkoviny. Menej ako 0,0005 % podanej dávky sa prejavilo v semene zdravých osôb.

Biotransformácia

Tadalafil sa metabolizuje najmä prostredníctvom izoformy 3A4 cytochrómu P450 (CYP). Hlavným metabolitom cirkulujúcim v krvi je metylkatechol glukuronid. Tento metabolit má najmenej 13 000-krát menší účinok na PDE5 ako tadalafil. Z toho dôvodu sa pri pozorovaných koncentráciách metabolitu nepredpokladá jeho klinicky významný účinok.

Eliminácia

U zdravých osôb je priemerná hodnota perorálneho klírensu tadalafilu 2,5 l/hod a priemerný polčas je 17,5 hod. Tadalafil sa vylučuje prevažne vo forme inaktívnych metabolitov najmä stolicou (približne 61% z podanej dávky) a v menšej miere tiež močom (približne 36% z podanej dávky).

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika tadalafilu u zdravých osôb je lineárne závislá od času a dávky. V dávkovom rozmedzí 2,5-20 mg stúpa expozícia (AUC) priamo úmerne s dávkou. Pri dávkovaní raz denne sa rovnovážne plazmatické koncentrácie dosiahnu v priebehu 5 dní.

Farmakokinetika tadalafilu stanovená v populácii pacientov s erektilnou dysfunkciou je podobná ako u osôb bez erektilnej dysfunkcie.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

Zdravé staršie osoby (65 rokov a starší) majú nižšiu hodnotu perorálneho klírensu tadalafilu, čo vedie k zvýšeniu expozície (AUC) o 25% v porovnaní so zdravými osobami vo veku 19-45 rokov. Vplyv veku nie je klinicky významný a nevyžaduje úpravu dávkovania.

Renálna insuficiencia

V klinicko-farmakologických štúdiách s jednotlivými dávkami tadalafilu (5 mg - 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 dialyzovaných osôb v konečnom štádiu zlyhania obličiek. U hemodialyzovaných pacientov bola C_{max} o 41% vyššia v porovnaní so zdravými jednotlivcami.

Hemodialýza prispieva k eliminácii tadalafilu iba nepatrne.

Hepatálna insuficiencia

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. O bezpečnosti tadalafilu u pacientov so závažnou hepatálnou insuficienciou (trieda

C Childovej-Pughovej klasifikácie) sú dostupné iba obmedzené klinické údaje. V prípade predpisania Tadalafilu Belupo 20 mg filmom obalené tablety, musí lekár individuálne dôsledne zvážiť pomer prínosu a rizika. Údaje o podaní tadalafilu v dávke vyššej ako 10 mg pacientom s poruchou funkcie pečene nie sú dostupné.

Pacienti s diabetom

Expozícia (AUC) tadalafilu u diabetikov je približne o 19% nižšia ako hodnota AUC u zdravých osôb. Tento rozdiel v expozícii nevyžaduje žiadnu úpravu dávkovania.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

Na potkanoch a myšiach, ktorým boli podávané dávky až 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 nezistil žiadny nepriaznivý účinok 30 mg/kg/deň. U gravidných potkanov bola AUC vypočítaná pre voľnú frakciu liečiva pri tejto dávke približne 18-krát vyššia ako bolo zistené u človeka 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 6-12 mesiacov (čo je minimálne trojnásobne vyššia expozícia [rozmedzie 3,7 – 18,6] ako u človeka pri jednorazovej 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, bezvodá
sodná soľ kroskarmelózy
laurylsíran sodný
hydroxypropylcelulóza
polysorbát 80
stearát horečnatý

Obal tablety

hypromelóza 2910 (E464)
monohdrát laktózy
oxid titaničitý (E171)
triacetín
mastenec (E553b)
žltý oxid železitý (E172)

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/hliníkové blistre

Balenie po 2, 4 alebo 8 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Belupo lijekovi i kozmetika d.d., Ulica Danica 5, 48 000 Koprivnica, Chorvátska republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

83/0208/17-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. júla 2017

Dátum posledného predĺženie registrácie: 5. júla 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2024