

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Tadalafil Belupo 20 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Tadalafil Belupo 20 mg filmsko obložene tablete: ena tableta vsebuje 20 mg tadalafila.

### Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena 20 mg tableta vsebuje 312,5 mg laktoze, brezvodne in 2,8 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Tadalafil Belupo 20 mg filmsko obložene tablete: rumene, bikonveksne filmsko obložene tablete ovalne oblike, z oznako "T 20" na eni strani in brez oznake na drugi strani. Dolžina: 13,5 mm, širina: 6,6 mm.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje erektilne disfunkcije pri odraslih moških.

Za učinkovitost tadalafila je potrebna spolna stimulacija.

Zdravilo Tadalafil Belupo ni indicirano za uporabo pri ženskah

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

##### *Odrasli moški*

Običajen priporočeni odmerek je 10 mg, zaužit pred pričakovano spolno aktivnostjo, s hrano ali brez nje. Za odmerke, ki jih z zdravilom Tadalafil Belupo ni mogoče doseči, vam bo zdravnik predpisal drugo zdravilo, druge jakosti, z isto učinkovino.

Pri bolnikih, pri katerih 10 mg tadalafila ne povzroči zadostnega učinka, lahko poskusimo z 20 mg.

Lahko se vzame najmanj 30 minut pred spolno aktivnostjo.

Največja pogostnost odmerjanja je enkrat na dan.

Tadalafil v odmerku 10 mg in 20 mg je namenjen za uporabo pred pričakovano spolno aktivnostjo in ga ne priporočamo za dolgotrajno vsakodnevno uporabo.

Pri bolnikih, ki pričakujejo pogosto uporabo zdravila Tadalafil Belupo (tj. vsaj dvakrat na teden) je morda primerno odmerjanje najmanjših odmerkov zdravila Tadalafil Belupo enkrat na dan, glede na izbiro bolnika in presojo zdravnika.

Pri teh bolnikih je priporočeni odmerek 5 mg, zaužit enkrat na dan ob približno istem času dneva. Odmerek lahko zmanjšamo na 2,5 mg enkrat na dan, glede na prenašanje posameznika.

Ustreznost dolgotrajnega dnevnega odmerjanja je treba ponovno oceniti v rednih intervalih.

#### Posebne populacije

##### *Starejši moški*

Odmerkov pri starejših bolnikih ni potrebno prilagajati.

##### *Moški z okvaro ledvic*

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic prilagajanja odmerkov niso potrebna. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je največji priporočeni odmerek 10 mg. Odmerjanje tadalafila enkrat na dan ni priporočljivo za bolnike s hudo okvaro ledvic (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

##### *Moški z okvaro jeter*

Priporočeni odmerek zdravila Tadalafil Belupo je 10 mg, zaužit pred pričakovano spolno aktivnostjo, s hrano ali brez nje. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughu) je na voljo le malo kliničnih podatkov o varnosti tadalafila; v kolikor ga predpišemo, naj zdravnik, ki zdravilo predpiše, skrbno ovrednoti razmerje med koristmi in tveganjem pri posamezniku. O dajanju odmerkov tadalafila, večjih od 10 mg, bolnikom z okvaro jeter ni podatkov. Pri bolnikih z okvaro jeter niso ocenjevali odmerjanja tadalafila enkrat na dan; torej, v kolikor ga predpišemo, naj zdravnik, ki zdravilo predpiše, skrbno ovrednoti razmerje med koristmi in tveganjem pri posamezniku (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

##### *Moški s sladkorno boleznijo*

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo odmerkov ni potrebno prilagajati.

##### *Pediatrična populacija*

Tadalafil ni namenjen za uporabo pri pediatrični populaciji za zdravljenje erektilne disfunkcije.

#### Način uporabe

Zdravilo Tadalafil Belupo je na voljo v obliki 5 mg in 20 mg filmsko obloženih tablet za peroralno uporabo.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

V kliničnih študijah je bilo dokazano, da tadalafil okrepi hipotenzivne učinke nitratov. To naj bi bila posledica kombiniranih učinkov nitratov in tadalafila na metabolno pot dušikovega oksida/cGMP. Zato je dajanje zdravila Tadalafil Belupo bolnikom, ki uporabljajo kakršnokoli obliko organskega nitrata, kontraindicirano (glejte poglavje 4.5).

Zdravila Tadalafil Belupo ne smemo uporabljati pri moških s srčno boleznijo, katerim je spolna aktivnost odsvetovana.

Zdravniki naj upoštevajo možno srčno tveganje pri spolni aktivnosti pri bolnikih, ki že imajo srčno-žilno bolezen.

Naslednje skupine bolnikov s srčno-žilno boleznijo niso bile vključene v klinična preskušanja, zato je pri njih uporaba tadalafila kontraindicirana:

- bolniki, ki so imeli miokardni infarkt v zadnjih 90 dneh,

- bolniki z nestabilno angino pectoris ali angino pectoris, ki se pojavlja med spolnim odnosom,
- bolniki s srčnim popuščanjem razreda 2 ali višjim po NYHA (New York Heart Association) v zadnjih 6 mesecih,
- bolniki z nenadzorovanimi aritmijami, hipotenzijo (< 90/50 mm Hg) ali neuravnano hipertenzijo,
- bolniki, ki so v zadnjih 6 mesecih doživeli možgansko kap.

Zdravilo Tadalafil Belupo je kontraindicirano pri bolnikih, ki so izgubili vid na enem očesu zaradi neareritične anteriorne ishemične optične nevropatije (NAION), ne glede na to, ali je bil ta dogodek povezan s predhodno izpostavljenostjo zaviralcu PDE5 ali ne (glejte poglavje 4.4).

Sočasno dajanje zaviralcev PDE5, vključno s tadalafilom, skupaj s stimulatorji gvanilat-ciklaze, kot je riocigvat, je kontraindicirano, saj lahko potencialno privede do simptomatske hipotenzije (glejte poglavje 4.5).

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

##### Pred zdravljenjem z zdravilom Tadalafil Belupo

Preden začnemo razmišljati o farmakološkem zdravljenju, je za diagnozo erektilne disfunkcije in določitev možnih temeljnih vzrokov potrebno vzeti anamnezo in pregledati bolnika.

Pred uvedbo kakršnegakoli zdravljenja za erektilno disfunkcijo naj zdravniki upoštevajo srčno-žilno stanje svojih bolnikov, saj obstaja srčno tveganje, povezano s spolno aktivnostjo. Tadalafil ima vazodilatatorne lastnosti, to pa povzroča blaga in prehodna znižanja krvnega tlaka (glejte poglavje 5.1), in kot tak krepi hipotenzivni učinek nitratov (glejte poglavje 4.3).

Ocena erektilne disfunkcije naj vključuje določitev možnih vzrokov za pojav erektilne disfunkcije in identifikacijo primernega zdravljenja po ustrezni medicinski presoji. Ni znano, ali je zdravilo Tadalafil Belupo učinkovito pri bolnikih po operacijah v medenici ali po radikalni prostatektomiji brez ohranjanja živcev.

##### Srčno-žilni dogodki

V obdobju trženja zdravila in/ali v obdobju kliničnih preskušanj so bili opisani resni srčno-žilni dogodki, vključno z miokardnim infarktom, nenadno srčno smrtjo, nestabilno angino pectoris, ventrikularno aritmijo, možgansko kapjo, tranzitorno ishemično atako, bolečinami v prsnem košu, palpitacijami in tahikardijo. Večina bolnikov, pri katerih so poročali o teh dogodkih, je imela že obstoječe srčno-žilne dejavnike tveganja. Vendar pa ni mogoče dokončno potrditi, ali so omenjeni dogodki neposredno povezani s temi dejavniki tveganja, s tadalafilom, s spolno aktivnostjo ali s kombinacijo naštetih ali drugih dejavnikov.

Pri bolnikih, ki jemljejo antagonist adrenergičnih receptorjev alfa<sub>1</sub>, lahko sočasno dajanje zdravila Tadalafil Belupo pri nekaterih bolnikih povzroči simptomatsko hipotenzijo (glejte poglavje 4.5). Kombinacija tadalafila in doksazosina se ne priporoča.

##### Vid

V povezavi z jemanjem tadalafila in drugih zaviralcev PDE5 so poročali o okvarah vida in primerih NAION. Analize podatkov o opaženih učinkih kažejo na povečano tveganje za akutne primere NAION pri moških z erektilno disfunkcijo po izpostavljenosti tadalafilu ali drugim zaviralcem PDE5. Ker je to morda pomembno za vse bolnike, ki so izpostavljeni tadalafilu, je treba bolnika opozoriti, naj v primeru nenadne okvare vida preneha jemati zdravilo Tadalafil Belupo in o tem nemudoma obvesti svojega zdravnika (glejte poglavje 4.3).

#### Poslabšanje sluha ali nenadna izguba sluha

Po uporabi tadalafila so poročali o primerih nenadne izgube sluha. Čeprav so bili v določenih primerih prisotni drugi dejavniki tveganja (npr. starost, sladkorna bolezen, hipertenzija in predhodna izguba sluha v anamnezi), je treba bolnikom svetovati, naj v primeru nenadnega poslabšanja ali izgube sluha prenehajo z jemanjem tadalafila in poiščejo takojšnjo zdravniško pomoč.

#### Okvara jeter

Pri bolnikih s hudo jetrno insufienco (razred C po Child-Pughu) je na voljo le omejeno število kliničnih podatkov o varnosti tadalafila pri enkratnem odmerjanju. Če zdravnik predpiše zdravilo Tadalafil Belupo, mora skrbno ovrednotiti razmerje med koristmi in tveganjem pri posamezniku.

#### Priapizem in anatomske deformacije penisa

Bolnike z erekcijami, ki trajajo 4 ure ali več, je potrebno opozoriti, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč. Če priapizma ne zdravimo takoj, lahko povzroči okvaro tkiva penisa in trajno izgubo potence.

Zdravilo Tadalafil Belupo je potrebno previdno uporabljati pri bolnikih z anatomsko deformacijo penisa (kot so ukrivljenost, kavernoza fibroza ali Peyroniejeva bolezen), ali pri bolnikih s stanji, ki bi lahko predstavljala predispozicijo za priapizem (kot so srpastocelična anemija, multipli mielom ali levkemija).

#### Uporaba z zaviralci CYP3A4

Ko predpisujemo zdravilo Tadalafil Belupo bolnikom, ki jemljejo močne zaviralce CYP3A4 (ritonavir, sakinavir, ketokonazol, itrakonazol in eritromicin), je potrebna previdnost, ker so pri taki kombinaciji zdravil opažali povečano izpostavljenost (AUC) tadalafilu (glejte poglavje 4.5).

#### Zdravilo Tadalafil Belupo in druga zdravila za erektilno disfunkcijo

Varnosti in učinkovitosti kombinacij tadalafila in drugih zaviralcev PDE5 ali drugih zdravil za erektilno disfunkcijo niso preučevali. Bolnika je treba opozoriti naj ne jemlje zdravila Tadalafil Belupo v takšnih kombinacijah.

#### Laktoza

Zdravilo Tadalafil Belupo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

#### Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študije medsebojnega delovanja so bile opravljene z 10 mg in/ali 20 mg tadalafila, kot je prikazano spodaj. Glede na študije medsebojnega delovanja, pri katerih je bil uporabljen samo odmerek 10 mg tadalafila, klinično pomembnih medsebojnih delovanj pri večjih odmerkih ni mogoče popolnoma izključiti.

#### Učinki drugih učinkovin na tadalafil

##### *Zaviralci citokroma P450*

Tadalafil se v prvi vrsti presnavlja s CYP3A4. Selektivni zaviralec CYP3A4, ketokonazol (200 mg na dan) je povečal izpostavljenost (AUC) tadalafilu (10 mg) za 2-krat in  $C_{max}$  za 15 % glede na vrednosti AUC in  $C_{max}$  za sam tadalafil. Ketokonazol (400 mg na dan) je povečal izpostavljenost (AUC) tadalafilu (20 mg) za 4-krat in  $C_{max}$  za 22 %. Ritonavir, zaviralec proteaze (200 mg dvakrat na dan), ki je zaviralec CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 in CYP2D6, je povečal izpostavljenost (AUC) tadalafilu (20 mg) za 2-krat

brez spremembe  $C_{max}$ . Čeprav specifičnih medsebojnih delovanj niso preučevali, je potrebno druge zaviralce proteaze, kot je sakvinavir, ter druge zaviralce CYP3A4, kot so eritromicin, klaritromicin, itrakonazol in grenivkin sok, sočasno dajati previdno, saj lahko pričakujemo, da zvišajo plazemske koncentracije tadalafila (glejte poglavje 4.4).

Posledično bi lahko bila incidenca neželenih učinkov, naštetih v poglavju 4.8, povečana.

#### *Prenašalci*

Vloga prenašalcev (na primer p-glikoproteina) pri razpoložljivosti tadalafila ni znana. Zato obstaja možnost medsebojnih delovanj zdravil, ki jih posreduje zaviranje prenašalcev.

#### *Induktorji citokroma P450*

Induktor CYP3A4, rifampicin, je AUC tadalafila zmanjšal za 88 % v primerjavi z vrednostmi AUC za sam tadalafil (10 mg). Pričakuje se, da bo zaradi zmanjšanja izpostavljenosti manjša tudi učinkovitost tadalafila; obseg zmanjšanja učinkovitosti ni znan. Drugi induktorji CYP3A4, kot so fenobarbital, fenitoin in karbamazepin, prav tako lahko znižajo plazemske koncentracije tadalafila.

#### Učinki tadalafila na druga zdravila

##### *Nitrati*

V kliničnih študijah je bilo prikazano, da tadalafil (5 mg, 10 mg in 20 mg) okrepi hipotenzivne učinke nitratov. Zato je dajanje zdravila Tadalafil Belupo bolnikom, ki uporabljajo kakršnokoli obliko organskega nitrata, kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Na podlagi rezultatov klinične študije, v kateri je 150 oseb prejelo dnevne odmerke tadalafila 20 mg 7 dni in 0,4 mg sublingvalnega nitroglicerina ob različnih časih, je to medsebojno delovanje trajalo dalj kot 24 ur in ni bilo več zaznavno po preteku 48 ur od zadnjega odmerka tadalafila. Zato naj pri bolniku, ki ima predpisan katerikoli odmerek tadalafila (2,5 mg–20 mg) in kjer je dajanje nitrata zdravstveno nujno v življenje ogrožajoči situaciji, preden razmislimo o dajanju nitrata preteče vsaj 48 ur po zadnjem odmerku zdravila Tadalafil Belupo. V takih okoliščinah se sme dajati nitrate samo pod skrbnim zdravstvenim nadzorom z ustreznim hemodinamskim spremljanjem.

##### *Antihipertenzivi (vključno z antagonisti kalcijevih kanalčkov)*

Sočasno jemanje doksazosina (4 mg in 8 mg na dan) in tadalafila (dnevni odmerek 5 mg in enkratni odmerek 20 mg) pomembno okrepi hipotenzivni učinek tega antagonista adrenergičnih receptorjev alfa. Ta učinek traja vsaj dvanajst ur in je lahko simptomatski, vključno s pojavom sinkope. Omenjena kombinacija zato ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

V študijah interakcij, ki so jih izvedli na majhnem številu zdravih prostovoljcev, o omenjenih učinkih v primeru alfuzosina ali tamsulozina niso poročali. Vseeno pa je potrebna previdnost pri uporabi tadalafila pri bolnikih, ki jemljejo katerekoli antagoniste adrenergičnih receptorjev alfa, še posebno pri starejših. Zdravljenje je treba začeti z najmanjšim odmerkom in ga postopno prilagajati.

V študijah klinične farmakologije so preiskovali možnost, da tadalafil okrepi hipotenzivne učinke antihipertenzivnih zdravil. Preučevali so poglavitne razrede antihipertenzivnih zdravil, vključno z zaviralci kalcijevih kanalčkov (amlodipin), zaviralci angiotenzinske konvertaze (enalapril), antagonisti adrenergičnih receptorjev beta (metoprolol), tiazidnimi diuretiki (bendroflumetiazid) in antagonisti receptorjev angiotenzina II (različni tipi in odmerki, posamezno ali v kombinaciji s tiazidi, zaviralci kalcijevih kanalčkov, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta in/ali antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa). Tadalafil (10 mg, razen v študijah z antagonisti receptorjev angiotenzina II in z amlodipinom, kjer so uporabljali odmerek 20 mg) ni pokazal klinično pomembnega medsebojnega delovanja s katerimkoli od teh razredov. V drugi študiji klinične farmakologije so preučevali tadalafil (20 mg) v kombinaciji z do 4 razredi antihipertenzivov. Pri posameznikih, ki so jemali več različnih antihipertenzivov, je bilo videti, da so v ambulantni izmerjeni spremembe krvnega tlaka povezane s stopnjo kontrole krvnega tlaka. V tem pogledu je bilo znižanje krvnega tlaka pri bolnikih, katerih krvni

tlak je bil dobro uravnan, minimalno in podobno kot opažano pri zdravih osebah. Pri sodelujočih v študiji, katerih krvni tlak ni bil uravnan, je bilo znižanje večje, vendar to znižanje pri večini oseb ni bilo povezano s hipotenzivnimi simptomi. Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo antihipertenzivna zdravila, lahko tadalafil 20 mg povzroči znižanje krvnega tlaka, ki je (z izjemo antagonistov adrenergičnih receptorjev alfa -glejte zgoraj-) v splošnem majhno in ni verjetno, da bi bilo klinično pomembno. Analiza podatkov kliničnih preskušanj faze 3 ni pokazala razlike v neželenih dogodkih pri bolnikih, ki so tadalafil jemali skupaj z antihipertenzivnimi zdravili ali brez njih. Vendar pa je potrebno bolnikom ustrezno klinično svetovati glede možnega znižanja krvnega tlaka, do katerega lahko pride med sočasnim zdravljenjem z antihipertenzivnimi zdravili.

#### *Riocigvat*

Predklinične študije so pokazale dodaten učinek na sistemsko zniževanje krvnega tlaka ob kombiniranju zaviralcev PDE5 z riocigvatom. V kliničnih študijah so za riocigvat dokazali, da povečuje hipotenzivske učinke zaviralcev PDE5. V proučevani populaciji niso odkrili dokazov o ugodnem kliničnem učinku kombinacije zdravil. Sočasna uporaba riocigvata z zaviralci PDE5, vključno s tadalafilom, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

#### *Zaviralci 5-alfa reduktaze*

V kliničnem preskušanju, v katerem so primerjali tadalafil v odmerku 5 mg, uporabljan sočasno s finasteridom v odmerku 5 mg, in placebo skupaj s finasteridom v odmerku 5 mg za lajšanje simptomov benigne hiperplazije prostate, niso odkrili nobenih novih neželenih učinkov. Ker pa uradna študija medsebojnega delovanja zdravil, ki bi ocenila učinke tadalafila in zaviralcev 5-alfa reduktaze (5-ARI-5-*alpha reductase inhibitors*), ni bila opravljena, je potrebna previdnost ob sočasni uporabi tadalafila s 5-ARI.

#### *Substrati CYP1A2 (npr. teofilin)*

Ko so v študiji klinične farmakologije tadalafil v odmerku 10 mg dajali skupaj s teofilinom (neselektivnim zaviralcem fosfodiesteraze), ni bilo farmakokinetičnega medsebojnega delovanja. Edini farmakodinamični učinek je bil manjše (za 3,5 utripa na minuto) povišanje srčne frekvence. Čeprav je ta učinek manjši in v tej študiji ni bil klinično pomemben, ga je potrebno ob sočasnem dajanju teh zdravil upoštevati.

#### *Etinilestradiol in terbutalin*

Prikazano je bilo, da tadalafil povzroči povečanje peroralne biološke uporabnosti etinilestradiola; podobno povečanje lahko pričakujemo pri peroralnem dajanju terbutalina, čeprav so klinične posledice tega negotove.

#### *Alkohol*

Sočasno dajanje tadalafila (10 mg ali 20 mg) ni vplivalo na koncentracije alkohola (povprečna maksimalna koncentracija v krvi 0,08 %). Nadalje niso opažali sprememb koncentracij tadalafila 3 ure po sočasnem dajanju z alkoholom. Alkohol so dajali na način, da bi čim bolj povečali absorpcijo alkohola (na tešče preko noči, brez hrane do preteka 2 ur po zaužitju alkohola).

Tadalafil (20 mg) ni povečal povprečnega znižanja krvnega tlaka, ki ga je povzročil alkohol (0,7 g/kg ali približno 180 ml 40 % alkohola [vodke] pri 80-kg moškem), pri nekaterih osebah pa so opažali posturalno omotico in ortostatsko hipotenzijo. Ko so tadalafil dajali z manjšimi odmerki alkohola (0,6 g/kg), hipotenzije niso opažali, omotica pa se je pojavljala s podobno pogostostjo kot pri alkoholu samem. Tadalafil (10 mg) ni okrepil učinka alkohola na kognitivne funkcije.

#### *Zdravila, ki se presnavljajo prek citokroma P450*

Tadalafil naj ne bi povzročal klinično pomembnega zaviranja ali indukcije očistka zdravil, ki se presnavljajo z izooblikami CYP450. Študije so potrdile, da tadalafil ne zavira oziroma inducira izooblik CYP450, vključno s CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 in CYP2C19.

#### *Substrati CYP2C9 (npr. R-varfarin)*

Tadalafil (10 mg in 20 mg) ni imel klinično pomembnega učinka na izpostavljenost (AUC) S-varfarinu ali R-varfarinu (substrat CYP2C9) niti ni vplival na spremembe protrombinskega časa, ki jih je povzročil varfarin.

#### *Acetilsalicilna kislina*

Tadalafil (10 mg in 20 mg) ni potenciral podaljšanja časa krvavitve, povzročene z acetilsalicilno kislino.

#### *Antidiabetiki*

Specifičnih študij medsebojnega delovanja z antidiabetičnimi zdravili niso izvedli.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Zdravilo Tadalafil Belupo ni indicirano za uporabo pri ženskah.

#### Nosečnost

Na voljo so omejeni podatki o uporabi tadalafila v nosečnosti. Študije na živalih ne kažejo direktnih ali indirektnih škodljivih učinkov glede nosečnosti, embrio/fetalnega razvoja, poroda ali postnatalnega razvoja (glejte poglavje 5.3). Med nosečnostjo odsvetujemo uporabo zdravila Tadalafil Belupo.

#### Dojenje

Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje tadalafila v mleko. Tveganja za dojenega otroka zato ni mogoče izključiti. Zdravilo Tadalafil Belupo ne smete uporabljati med dojenjem.

#### Plodnost

Pri psih so opazili učinke, ki lahko nakazujejo motnje plodnosti. Dve kasnejši klinični študiji sta pokazali, da je ta učinek pri ljudeh malo verjeten, čeprav so pri nekaterih moških opazili zmanjšanje koncentracije sperme (glejte poglavji 5.1 in 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Tadalafil Belupo ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Kljub temu, da so bile pogostnosti poročanja o omotici v skupinah s placebom in tadalafilom v kliničnih preskušanjih podobne, naj se bolniki pred vožnjo ali uporabo strojev zavedajo, kako se odzovejo na zdravilo Tadalafil Belupo.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so pri bolnikih, ki so jemali tadalafil za zdravljenje erektilne disfunkcije ali benigne hiperplazije prostate, najpogosteje poročali, so bili glavobol, dispepsija, bolečina v hrbtu in mialgija, pri čemer se incidenca povečuje s povečanjem odmerka tadalafila. Poročani neželeni učinki so



bili prehodni in v splošnem blagi ali zmerni. Večino glavobolov, o katerih poročajo bolniki, ki jemljejo tadalafil z odmerjanjem enkrat na dan, bolniki občutijo v prvih 10 do 30 dneh po začetku zdravljenja.

V preglednici prikazan povzetek neželenih učinkov

Spodnja preglednica navaja neželene učinke, ki so jih opažali v spontanah poročanjih in v kliničnih preskušanjih, primerjanih s placebom (v katera je bilo skupno vključenih 8022 bolnikov, ki so prejeli tadalafil, in 4422 bolnikov, ki so prejeli placebo) za zdravljenje erektilne disfunkcije z odmerjanjem po potrebi in enkrat na dan ter za zdravljenje benigne hiperplazije prostate z odmerjanjem enkrat na dan.

Pogostnost pojavljanja: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki
<i>Bolezni imunskega sistema</i>			
		preobčutljivostne reakcije	angioedem <sup>2</sup>
<i>Bolezni živčevja</i>			
	glavobol	omotica	možganska kap <sup>1</sup> (vključno s krvavitvami), sinkopa, tranzitorna ishemična ataka <sup>1</sup> , migrena <sup>2</sup> , epileptični napadi <sup>2</sup> , prehodna amnezija
<i>Očesne bolezni</i>			
		zamegljen vid, občutki opisani kot bolečina v očeh	izpad v vidnem polju, otečene veke, konjunktivalna hiperemija, nearterična anteriorna ishemična optična nevropatija (NAION) <sup>2</sup> , zapora retinalnih žil <sup>2</sup>
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>			
		tinitus	nenadna gluhost
<i>Srčne bolezni<sup>1</sup></i>			
		tahikardija, palpitanje	miokardni infarkt, nestabilna angina pectoris <sup>2</sup> , prekatna aritmija <sup>2</sup>
<i>Žilne bolezni</i>			
	zardevanje	hipotenzija <sup>3</sup> , hipertenzija	
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>			
	nosna kongestija	dispneja, epistaksa	
<i>Bolezni prebavil</i>			
	dispepsija	bolečina v trebuhu, bruhanje, navzea, gastroezofagealni refluks	
<i>Bolezni kože in podkožja</i>			
		izpuščaj	koprivnica, Stevens-Johnsonov sindrom <sup>2</sup> , eksofoliativni dermatitis <sup>2</sup> , hiperhidroza (znojenje)

<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>			
	bolečina v hrbtu, mialgija, bolečina v okončinah		
<i>Bolezni sečil</i>			
		hematurija	
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>			
		podaljšane erekcije	priapizem, krvavitev iz penisa, hematospermija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>			
		bolečina v prsnem košu <sup>1</sup> , periferni edem, utrujenost	otečen obraz <sup>2</sup> , nenadna srčna smrt <sup>1,2</sup>

- (1) Večina bolnikov je imela že obstoječe srčno-žilne dejavnike tveganja (glejte poglavje 4.4).
- (2) Neželeni učinki o katerih so poročali med spremljanjem v obdobju trženja tadalafila in jih v s placebom primerjanih kliničnih študijah niso opazili.
- (3) O tem poročajo pogosteje, kadar tadalafil prejemajo bolniki, ki že jemljejo antihipertenzive.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s tadalafilom z odmerjanjem enkrat na dan, so v primerjavi s placebom poročali o nekoliko povečani incidenci nepravilnosti EKG-ja, zlasti sinusni bradikardiji. Večina teh nepravilnosti EKG-ja, ni bila v povezavi z neželenimi učinki.

#### Druge posebne skupine bolnikov

Podatki o bolnikih nad 65. letom starosti, ki so prejeli tadalafil v kliničnih preskušanjih, bodisi za zdravljenje erektilne disfunkcije ali za zdravljenje benigne hiperplazije prostate, so omejeni. V kliničnih preskušanjih, v katerih so bolniki jemali tadalafil z odmerjanjem po potrebi za zdravljenje erektilne disfunkcije, so o diareji poročali pogosteje pri bolnikih, starejših od 65 let. V kliničnih preskušanjih, v katerih so bolniki jemali tadalafil 5 mg z odmerjanjem enkrat na dan za zdravljenje benigne hiperplazije prostate, so o omotici in diareji pogosteje poročali pri bolnikih nad 75. letom starosti.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
Sektor za farmakovigilanco  
Nacionalni center za farmakovigilanco  
Slovenčeva ulica 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 (0)8 2000 500  
Faks: +386 (0)8 2000 510  
e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)  
spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Enkratne odmerke do 500 mg so dajali zdravim posameznikom, večkratne dnevne odmerke do 100 mg pa so dajali bolnikom. Neželeni dogodki so bili podobni tistim, opaženim pri manjših odmerkkih. V primerih

prevelikega odmerjanja po potrebi uporabite standardne podporne ukrepe. Hemodializa ima na izločanje tadalafila zanemarljiv vpliv.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za boleznj sečil, zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije, oznaka ATC: G04BE08

#### Mehanizem delovanja

Tadalafil je selektivni reverzibilni zaviralec ciklične gvanozin-monofosfat (cGMP)-specifične fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5). Ko spolna stimulacija povzroči lokalno sproščanje dušikovega oksida, zaviranje PDE5 s tadalafilom povzroči povišane ravni cGMP v kavernožnem telesu. Posledica je relaksacija gladke mišičnine in dotok krvi v tkiva penisa, kar povzroči erekcijo. Tadalafil brez spolne stimulacije nima učinka.

#### Farmakodinamični učinki

Študije *in vitro* so pokazale, da je tadalafil selektivni zaviralec PDE5. PDE5 je encim, ki se nahaja v gladki mišičnini kavernožnega telesa, žilni in visceralni gladki mišičnini, skeletnih mišicah, trombocitih, ledvicah, pljučih in malih možganih. Učinek tadalafila na PDE5 je močnejši kot njegov učinek na druge fosfodiesteraze. Tadalafil je > 10.000-krat močnejši za PDE5 kot za PDE1, PDE2 in PDE4, encime, ki se nahajajo v srcu, možganih, krvnih žilah, jetrih in drugih organih. Tadalafil je > 10.000-krat močnejši za PDE5 kot za PDE3, encim, ki se nahaja v srcu in krvnih žilah. Ta selektivnost za PDE5 pred PDE3 je pomembna, ker je PDE3 encim, povezan s kontraktilnostjo srca. Poleg tega je tadalafil približno 700-krat močnejši za PDE5 kot za PDE6, encim, ki se nahaja v mrežnici in je odgovoren za prevajanje svetlobnih dražljajev. Tadalafil je tudi > 10.000-krat močnejši za PDE5 kot za PDE7 preko PDE10.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Opravljene so bile tri klinične študije za določitev obdobja odzivnosti na tadalafil, v katerih je bilo vključenih 1054 bolnikov v domačem okolju. Tadalafil je v primerjavi s placebom izkazal statistično značilno izboljšanje erektilne funkcije in sposobnosti za uspešen spolni odnos do 36 ur po odmerjanju, pa tudi bolnikovo sposobnost, da doseže in vzdržuje erekcije za uspešen spolni odnos, in sicer že 16 minut po odmerjanju.

Tadalafil, ki so ga dali zdravim posameznikom, v primerjavi s placebom ni povzročil pomembne razlike sistoličnega oz. diastoličnega krvnega tlaka leže (povprečni maksimalni padec 1,6 mmHg oziroma 0,8 mmHg), sistoličnega oz. diastoličnega krvnega tlaka stoje (povprečni maksimalni padec 0,2 mmHg oziroma 4,6 mmHg) ter nobene pomembne spremembe srčne frekvenca.

V študiji ugotavljanja učinkov tadalafila na vid z uporabo Farnsworth-Munsellovega testa s 100 odtenki niso zaznali nobene okvare razlikovanja barv (modro/zeleno). Ta ugotovitev je v skladu z nizko afiniteto tadalafila za PDE6 v primerjavi s PDE5. V vseh kliničnih študijah so bila poročila o spremembah barvnega vida redka (< 0,1 %).

Pri moških so izvedli tri študije za ugotavljanje možnega učinka tadalafila v odmerkih 10 mg (ena 6-mesečna študija) in 20 mg (ena 6-mesečna in ena 9-mesečna študija), ki so ga dajali enkrat na dan, na spermatogenezo. V dveh od teh študij zdravljenja s tadalafilom so opazili zmanjšanje števila semenčic in koncentracije sperme, kar je klinično verjetno nepomembno. Ti učinki niso bili povezani s spremembami drugih parametrov, kot na primer gibljivost, morfologija in FSH.

Tadalafil v odmerkih od 2 mg do 100 mg so vrednotili v 16 kliničnih študijah, ki so zajemale 3250 bolnikov, vključno z bolniki z erektilno disfunkcijo različnih resnosti (blaga, zmerna, huda), etiologij, starosti (razpon 21–86 let) in narodnosti. Večina bolnikov je poročala o erektilni disfunkciji, ki je trajala že vsaj eno leto. V študijah primarne učinkovitosti pri splošnih populacijah je 81 % bolnikov poročalo, da je tadalafil izboljšal njihove erekcije, v primerjavi s 35 % pri placebo. Nadalje so bolniki z erektilnimi disfunkcijami v vseh kategorijah resnosti poročali o izboljšanih erekcijah v času jemanja tadalafila (86 %, 83 % oziroma 72 % za blago, zmerno oziroma hudo v primerjavi s 45 %, 42 % oziroma 19 % pri placebo). V študijah primarne učinkovitosti je bilo pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom tadalafil, uspešnih 75 % poskusov spolnega odnosa v primerjavi z 32 % pri placebo.

V 12-tedenski študiji, ki so jo izvedli pri 186 bolnikih (142 jih je jemalo tadalafil, 44 pa placebo) z erektilno disfunkcijo zaradi poškodbe hrbtenjače, je tadalafil bistveno izboljšal erektilno funkcijo, kar je vodilo v povprečno sorazmerno število uspešnih poskusov na osebo pri bolnikih, zdravljenih s tadalafilom v odmerku 10 mg ali 20 mg (prilagodljiv odmerek, odmerjanje po potrebi), pri 48 % bolnikov, v primerjavi s 17 % pri placebo.

#### Pediatrična populacija

S pediatričnimi bolniki z Duchennovo mišično distrofijo (DMD) so opravili eno samo študijo, v kateri niso opazili nobenih dokazov o učinkovitosti. Randomizirano, dvojno slepo, s placebo nadzorovano paralelno študijo tadalafila s tremi skupinami preiskovancev so opravili s 331 fanti, starimi od 7 do 14 let, ki so imeli DMD in so prejeli sočasno zdravljenje s kortikosteroidi. Študija je vključevala 48-tedensko dvojno slepo obdobje, v katerem so bili bolniki randomizirani v skupine, ki so vsakodnevno prejemale tadalafil v odmerku 0,3 mg/kg, tadalafil v odmerku 0,6 mg/kg ali placebo. Tadalafil ni pokazal učinkovitosti pri upočasnjevanju upada sposobnosti hoje, ki so jo merili s primarnim opazovanim dogodkom – razdaljo, prehojeno v 6 minutah (6MWD): povprečna sprememba po metodi najmanjših kvadratov (LS – least squares) 6MWD v 48. tednu je v skupini s placebo znašala -51,0 metra (m), v primerjavi z -64,7 m v skupini s tadalafilom v odmerku 0,3 mg/kg ( $p = 0,307$ ) in -59,1 m v skupini s tadalafilom v odmerku 0,6 mg/kg ( $p = 0,538$ ). Poleg tega nobena sekundarna analiza podatkov v tej študiji ni pokazala dokazov o učinkovitosti. Skupni rezultati o varnosti so bili v tej študiji na splošno skladni z znanim varnostnim profilom tadalafila in z neželenimi učinki, pričakovanimi v pediatrični populaciji z DMD, ki prejema kortikosteroide.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje erektilne disfunkcije. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Tadalafil se po peroralnem dajanju hitro absorbira, povprečna maksimalna opažena plazemska koncentracija ( $C_{max}$ ) je dosežena ob medianem času 2 uri po odmerjanju. Absolutna biološka uporabnost tadalafila po peroralnem odmerjanju ni bila določena.

Ker hrana ne vpliva na stopnjo in obseg absorpcije tadalafila, se lahko zdravilo Tadalafil Belupo vzame s hrano ali brez nje. Čas odmerjanja (zjutraj v primerjavi z zvečer) ni imel klinično pomembnih učinkov na stopnjo in obseg absorpcije.

### Porazdelitev

Povprečni volumen porazdelitve je približno 63 l, kar kaže, da se tadalafil razporeja po tkivih. Pri terapevtskih koncentracijah je 94 % tadalafila v plazmi vezanega na beljakovine. Okvarjeno delovanje ledvic ne vpliva na vezavo na beljakovine.

Manj kot 0,0005 % danega odmerka se je pojavilo v spermi zdravih oseb.

#### Biotransformacija

Tadalafil se presnavlja predvsem s citokromom P450 (CYP), izoobliko 3A4. Poglavitni presnovek v krvnem obtoku je metilkatehol-glukuronid. Ta presnovek je vsaj 13.000-krat manj močan za PDE5 kot tadalafil. Zato ne pričakujemo, da bi bil pri opazovanih koncentracijah presnovka klinično aktiven.

#### Izločanje

Povprečni peroralni očistek tadalafila pri zdravih osebah je 2,5 l/h, povprečni razpolovni čas pa 17,5 ure. Tadalafil se izloča predvsem v obliki neaktivnih presnovkov, večinoma z blatom (približno 61 % odmerka), v manjšem obsegu pa z urinom (približno 36 % odmerka).

#### Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika tadalafila pri zdravih osebah je glede na čas in odmerek linearna. V razponu odmerkov od 2,5 mg do 20 mg se izpostavljenost (AUC) povečuje sorazmerno z odmerkom. Plazemske koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so dosežene v 5 dneh odmerjanja enkrat na dan.

Farmakokinetika, ugotovljena s populacijskim pristopom pri bolnikih z erektilno disfunkcijo, je podobna farmakokinetiki pri osebah brez erektilne disfunkcije.

#### Posebne populacije

##### *Starejši*

Zdrave starejše osebe (65 let ali več) so imele manjši peroralni očistek tadalafila, kar je povzročilo 25 % višjo izpostavljenost (AUC) v primerjavi z zdravimi osebami, starimi od 19 do 45 let. Ta učinek starosti ni klinično pomemben in ne zahteva prilagoditve odmerka.

##### *Insufienca ledvic*

V študijah klinične farmakologije z uporabo enkratnega odmerka tadalafila (od 5 mg do 20 mg) se je izpostavljenost (AUC) tadalafilu pri osebah z blago (očistek kreatinina 51 do 80 ml/min) ali zmerno (očistek kreatinina 31 do 50 ml/min) okvaro ledvic ter pri osebah s končno odpovedjo ledvic na dializi približno podvojila. Pri bolnikih na hemodializi je bila  $C_{max}$  41 % višja od  $C_{max}$ , ki je bila opažana pri zdravih osebah.

Hemodializa zanemarljivo prispeva k izločanju tadalafila.

##### *Insufienca jeter*

Pri dajanju 10 mg odmerka je izpostavljenost tadalafilu (AUC) pri osebah z blago in zmerno okvaro jeter (razreda A in B po Child-Pughu) primerljiva z izpostavljenostjo pri zdravih osebah. O varnosti tadalafila pri bolnikih s hudo insufienco jeter (razred C po Child-Pughu) obstajajo le omejeni klinični podatki. Če zdravnik predpiše zdravilo Tadalafil Belupo za odmerjanje enkrat na dan, mora skrbno ovrednotiti razmerje med koristmi in tveganjem pri posamezniku. Podatkov o dajanju odmerkov tadalafila, večjih od 10 mg, bolnikom z okvaro jeter ni.

##### *Bolniki s sladkorno boleznijo*

Izpostavljenost tadalafilu (AUC) je bila pri bolnikih s sladkorno boleznijo približno 19 % nižja kot vrednost AUC pri zdravih osebah. Ta razlika v izpostavljenosti ne zahteva prilagoditve odmerka.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri podganah ali miših, ki so prejemale do 1000 mg/kg/dan tadalafila, ni bilo dokazov teratogenosti, embriotoksičnosti ali fetotoksičnosti. V študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja pri podganah je bil odmerek brez opaženega učinka 30 mg/kg/dan. Pri breji podgani je bila AUC za izračunano prosto učinkovino pri tem odmerku približno 18-kratna AUC človeka pri 20 mg odmerku.

Pri samcih in samicah podgan plodnost ni bila okvarjena. Pri psih, ki so tadalafil prejemali na dan 6 do 12 mesecev v odmerkih 25 mg/kg/dan (kar pomeni vsaj 3-krat večjo izpostavljenost [razpon 3,7–18,6], kot je bila opažena pri ljudeh pri enkratnem odmerku 20 mg) in več, je prišlo do regresije epitela semenskih cevok, kar je pri nekaterih psih povzročilo zmanjšanje spermatogeneze. Glejte tudi poglavje 5.1

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

#### Jedro tablete:

laktoza, brezvodna  
natrijev karmelozat, premreženi (E468)  
natrijev lavrilsulfat  
hidroksipropilceluloza (E463)  
polisorbat 80 (E433)  
magnezijev stearat

#### Obloga:

hipromeloza 2910 (E464)  
laktoza monohidrat  
titanov dioksid (E171)  
triacetin  
smukec (E553b)  
rumeni železov oksid (E172)

### 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

### 6.3 Rok uporabnosti

3 leta

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti PVC/PVDC/aluminij

Pakiranje: 2, 4 ali 8 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

#### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Belupo lijekovi i kozmetika d.d.  
Ulica Danica 5  
48 000 Koprivnica  
Hrvaška

#### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/17/02415/002-004

#### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 18.12.2017  
Datum zadnjega podaljšanja: 16. 12. 2022

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

3. 6. 2022