

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Gerocilan 5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Gerocilan 5 mg: fiecare comprimat filmat conține tadalafil 5 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat de 5 mg conține lactoză 78,125 mg și lactoză monohidrat 0,7 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Gerocilan 5 mg: comprimate filmate de culoare galbenă, în formă de pilulă, biconvexe, inscripționate cu „T5” pe una dintre fețe și netede pe cealaltă, cu dimensiuni de 8,2 mm x 4,1 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul disfuncției erectile la bărbații adulți.

Pentru ca tadalafil să fie eficace în tratamentul disfuncției erectile, este necesară prezența stimulării sexuale.

Tratamentul semnelor și simptomelor de hiperplazie benignă de prostată la bărbații adulți.

Nu este indicată utilizarea Gerocilan de către femei.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Disfuncție erectilă la bărbații adulți

În general, doza recomandată este de 10 mg, administrată înainte de activitatea sexuală anticipată și indiferent de ingestia de alimente.

La pacienții la care tadalafil 10 mg nu produce un efect adecvat, se poate încerca administrarea a 20 mg. Medicamentul se poate administra cu cel puțin 30 minute înainte de activitatea sexuală.

Frecvența maximă recomandată pentru administrare este o dată pe zi.

Tadalafil 10 și 20 mg este destinat utilizării înaintea activității sexuale anticipate și nu este recomandat pentru administrare zilnică continuă.

La pacienții care anticipează o utilizare frecventă a Gerocilan (de exemplu, cel puțin de două ori pe săptămână), în funcție de alegerea pacientului și decizia medicului, poate fi considerat adecvat un regim de administrare zilnică de Gerocilan în doze mici.

La acești pacienți doza recomandată este de 5 mg o dată pe zi, administrată la aproximativ același moment al zilei. În funcție de tolerabilitatea individuală, doza poate fi scăzută la 2,5 mg pe zi.

Nu toate dozele recomandate sunt posibile utilizând acest medicament, totuși tadalafil este disponibil în doze mai mici de 5 mg.

Oportunitatea regimului de administrare zilnică continuă trebuie reevaluată periodic.

Hiperplazie benignă de prostată la bărbații adulți

Doza recomandată este de 5 mg, administrată aproximativ în același moment al zilei indiferent de ingestia de alimente.

Pentru bărbații adulți tratați pentru ambele afecțiuni, hiperplazie benignă de prostată și disfuncție erectilă, doza recomandată este de 5 mg administrată aproximativ în același moment al zilei. La pacienții care nu pot tolera Gerocilan 5 mg pentru tratamentul hiperplaziei benigne de prostată se poate considera o terapie alternativă deoarece eficacitatea Gerocilan 2,5 mg în tratamentul hiperplaziei benigne de prostată nu a fost demonstrată.

Grupe speciale de pacienți

Bărbați vârstnici

La pacienții vârstnici nu sunt necesare ajustări ale dozei.

Bărbați cu insuficiență renală

Nu sunt necesare modificări ale dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Pentru pacienții cu insuficiență renală severă, doza maximă recomandată pentru administrare la nevoie este de 10 mg.

Administrarea zilnică a unor doze de 2,5 mg sau 5 mg tadalafil, atât pentru tratamentul disfuncției erectile, cât și al hiperplaziei benigne de prostată nu este recomandată la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Bărbați cu insuficiență hepatică

Pentru administrare la nevoie în tratamentul disfuncției erectile doza recomandată de Gerocilan este de 10 mg, administrată cu sau fără alimente, înainte de activitatea sexuală anticipată. Există date clinice limitate referitoare la siguranța tadalafil la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa Child-Pugh C); dacă este prescris, medicul va trebui să facă o evaluare individuală atentă a raportului risc/beneficiu. Nu există informații referitoare la administrarea unor doze mai mari de 10 mg tadalafil la pacienții cu insuficiență hepatică. Administrarea zilnică de tadalafil în ambele tratamente, al disfuncției erectile și al hiperplaziei benigne de

prostată nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică; prin urmare, dacă este necesar, medicul va face o evaluare individuală atentă a raportului risc potențial/beneficiu terapeutic (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Bărbați cu diabet zaharat

La pacienții cu diabet nu sunt necesare ajustări ale dozelor.

Copii și adolescenți

Nu există date relevante pentru administrarea tadalafil în tratamentul disfuncției erectile la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Administrare orală.

Gerocilan este disponibil sub formă de comprimate filmate de 5 mg, 10 mg și 20 mg.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

În studiile clinice, s-a demonstrat că tadalafil crește efectul hipotensiv al nitraților. Se consideră că acesta este rezultatul asocierii efectelor nitraților și tadalafil asupra căii oxid nitric/GMPc. De aceea, administrarea de Gerocilan este contraindicată la pacienții care utilizează orice formă de nitrat organic (vezi pct. 4.5).

Gerocilan nu trebuie utilizat la bărbații cu boli cardiace la care nu se recomandă activitatea sexuală. Medicii trebuie să ia în considerare riscul cardiac potențial al activității sexuale la pacienții cu boli cardiovasculare preexistente.

Următoarele grupe de pacienți cu boală cardiovasculară nu au fost incluse în studiile clinice și la care, în consecință, utilizarea de tadalafil este contraindicată:

- pacienți cu infarct miocardic apărut în ultimele 90 zile,
- pacienți cu angină instabilă sau cu angină care apare în timpul actului sexual,
- pacienți cu insuficiență cardiacă Clasa 2 New York Heart Association (NYHA) sau mai mare, apărută în ultimele 6 luni,
- pacienți cu aritmii necontrolate, hipotensiune arterială (< 90/50 mmHg) sau cu hipertensiune arterială necontrolată,
- pacienți cu accident vascular cerebral apărut în ultimele 6 luni.

Gerocilan este contraindicat la pacienții care prezintă pierderea vederii la un ochi din cauza neuropatiei optice anterioare ischemice non-arteritice (NOAIN), chiar dacă acest episod are sau nu legătură cu expunerea anterioară la un inhibitor PDE5 (vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă de inhibitori ai PDE5, inclusiv tadalafil, cu stimulatori ai guanilat ciclazei, cum este riociguat, este contraindicată deoarece poate determina hipotensiune arterială simptomatică (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Înainte de administrarea tratamentului cu Gerocilan

Pentru diagnosticul disfuncției erectile sau al hiperplaziei benigne de prostată și pentru determinarea cauzelor potențiale subiacente trebuie să se efectueze anamneza și un examen fizic înainte de a se decide

tratamentul farmacologic.

Înainte de inițierea oricărui tratament al disfuncției erectile, medicii trebuie să ia în considerare statusul cardiovascular al pacienților, deoarece activitatea sexuală se asociază cu un anumit grad de risc cardiac. Tadalafil are proprietăți vasodilatatoare, determinând scăderi ușoare și tranzitorii ale tensiunii arteriale (vezi pct. 5.1) și, astfel, potențează efectele hipotensive ale nitraților (vezi pct. 4.3).

Înainte de inițierea tratamentului cu tadalafil pentru hiperplazie benignă de prostată pacienții trebuie examinați pentru a exclude prezența unui carcinom de prostată și evaluați cu atenție pentru afecțiuni cardiace (vezi pct. 4.3).

Diagnosticul disfuncției erectile trebuie să includă și determinarea potențialelor cauze subiacente, precum și identificarea tratamentului corespunzător, după examenul clinic adecvat. Nu se cunoaște dacă Gerocilan este eficace la pacienții care au avut intervenții chirurgicale în zona pelvină sau la cei cu prostatectomie radicală fără prezervarea nervilor erectori.

Sistemul cardiovascular

În studiile clinice și/sau după punerea pe piață a medicamentului au fost raportate evenimente adverse cardiovasculare grave, inclusiv infarct miocardic, moarte subită de cauză cardiacă, angină pectorală instabilă, aritmie ventriculară, accident vascular cerebral, atacuri ischemice tranzitorii, dureri precordiale, palpitații și tahicardie. Majoritatea pacienților la care s-au observat aceste evenimente aveau factori de risc cardiovascular preexistenți. Cu toate acestea, nu este posibil să se determine cu siguranță dacă aceste evenimente sunt legate direct de acești factori de risc, de administrarea tadalafil, de activitatea sexuală sau de o asociere a acestora sau a altor factori.

La pacienții care utilizează concomitent medicamente antihipertensive, tadalafil poate determina o scădere a tensiunii arteriale. Atunci când se inițiază tratamentul zilnic cu tadalafil, trebuie luată în considerare posibilitatea ajustării dozei tratamentului antihipertensiv.

La unii dintre pacienții care utilizează blocante alfa₁ adrenergice, administrarea concomitentă de Gerocilan poate determina hipotensiune arterială simptomatică (vezi pct. 4.5). Asocierea tadalafil cu doxazosin nu este recomandată.

Tulburări vizuale

Au fost raportate tulburări de vedere și cazuri de NOAIN în legătură cu administrarea tadalafil și a altor inhibitori PDE5. Analizarea datelor observaționale sugerează un risc crescut al instalării neuropatiei optice anterioare ischemice non-arteritice (NOAIN) la bărbați cu disfuncție erectilă după expunerea la tadalafil sau alt inhibitor de PDE5. În cazul apariției neașteptate a unei tulburări de vedere, pacientului trebuie să i se recomande să oprească administrarea de Gerocilan și să contacteze imediat medicul (vezi pct. 4.3).

Reducere sau pierdere subită a auzului

Au fost raportate cazuri de pierdere subită a auzului după administrarea de tadalafil. Deși au existat și alți factori de risc în unele cazuri (precum vârsta, diabet zaharat, hipertensiune arterială și istoric medical anterior de pierderi ale auzului) pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă tratamentul cu tadalafil și să solicite imediat ajutorul medical în cazul reducerii sau a pierderii bruște a auzului.

Insuficiența renală și hepatică

Datorită expunerii crescute la tadalafil (ASC), experienței clinice limitate și a lipsei posibilității de a

influența eliminarea prin dializă, tratamentul zilnic cu Gerocilan nu este recomandat pacienților cu insuficiență renală severă.

Există date clinice limitate privind siguranța administrării tadalafil la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C). Administrarea zilnică fie pentru tratamentul disfuncției erectile sau hiperplaziei benigne de prostată nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică. Dacă Gerocilan este indicat, medicul va face o evaluare individuală atentă a raportului risc potențial/beneficiu terapeutic.

Priapismul și deformările anatomice ale penisului

Pacienții care au erecții cu durată de 4 ore sau mai mult trebuie instruiți să solicite imediat asistență medicală. Dacă priapismul nu este tratat imediat, se pot produce leziuni ale țesutului penian și pierderea definitivă a potenței.

Gerocilan trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu deformări anatomice ale penisului (cum sunt: angulația, fibroza cavernoasă sau boala Peyronie) sau la pacienții cu afecțiuni care predispun la priapism (cum sunt: siclemia, mielomul multiplu sau leucemia).

Utilizarea cu inhibitori de CYP3A4

Gerocilan trebuie prescris cu prudență la pacienții care utilizează inhibitori potenți ai CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol și eritromicină), deoarece există riscul creșterii expunerii la tadalafil (ASC) în cazul acestor asocieri medicamentoase (vezi pct. 4.5).

Gerocilan și alte tratamente pentru disfuncție erectilă

Siguranța și eficacitatea asocierii tadalafil cu alți inhibitori ai PDE5 sau alte tratamente ale disfuncției erectile nu au fost studiate. Pacienții trebuie informați să nu utilizeze tadalafil în asemenea asocieri.

Lactoza

Gerocilan conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

S-au efectuat studii clinice privind interacțiunile cu doze de 10 mg și/sau 20 mg tadalafil, așa cum este prezentat mai jos. În studiile clinice privind interacțiunile în care a fost utilizată numai doza de 10 mg tadalafil, nu pot fi complet excluse interacțiunile relevante clinic la doze mai mari.

Efectele altor substanțe asupra tadalafil

Inhibitori ai citocromului P450

Tadalafil este metabolizat în principal de către CYP3A4. Ketoconazol (200 mg zilnic), un inhibitor selectiv al CYP3A4, a crescut ASC a tadalafil (10 mg) de 2 ori și C_{max} cu 15% față de valorile ASC și C_{max} pentru tadalafil administrat în monoterapie. Ketoconazol (400 mg zilnic) a crescut ASC a tadalafil (20 mg) de 4 ori și C_{max} cu 22%. Ritonavir, un inhibitor de protează (200 mg de două ori pe zi), care inhibă CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 și CYP2D6, a crescut ASC a tadalafil (20 mg) de 2 ori, fără modificarea C_{max} . Deși nu au fost studiate interacțiuni specifice, administrarea concomitentă de alți inhibitori de protează, cum este saquinavir, precum și alți inhibitori ai CYP3A4, cum sunt eritromicina, claritromicina, itraconazol și sucul de grepfrut trebuie făcută cu prudență, fiind de așteptat să crească valoarea concentrațiilor plasmatice ale tadalafil (vezi pct. 4.4).

În consecință, este posibil ca incidența reacțiilor adverse prezentate la pct. 4.8 să crească.

Transportori

Nu se cunoaște rolul transportorilor (de exemplu glicoproteina P) în distribuția tadalafil. Astfel, există posibilitatea interacțiunilor medicamentoase mediate prin inhibarea transportorilor.

Inductori ai citocromului P450

Un inductor al CYP3A4, rifampicina, a scăzut ASC a tadalafil cu 88% față de valorile ASC ale tadalafil administrat în monoterapie (10 mg). Se poate anticipa că această expunere scăzută va reduce eficacitatea tadalafil; magnitudinea scăderii eficacității este necunoscută. De asemenea, este de așteptat ca administrarea concomitentă a altor inductori ai CYP3A4 cum sunt fenobarbital, fenitoina și carbamazepina, să scadă concentrațiile plasmatice ale tadalafil.

Efectele tadalafil asupra altor medicamente

Nitrați

În studiile clinice, tadalafil (5 mg, 10 mg și 20 mg) a intensificat efectele hipotensive ale nitraților. De aceea, administrarea de Gerocilan la pacienții care utilizează orice formă de nitrat organic este contraindicată (vezi pct. 4.3). Rezultatele unui studiu clinic efectuat la 150 pacienți la care s-au administrat zilnic doze de 20 mg tadalafil timp de 7 zile și 0,4 mg nitroglicerină sublingual la momente diferite, au evidențiat că interacțiunea celor două medicamente a persistat peste 24 ore, dar nu a mai fost detectabilă la 48 ore după ultima doză de tadalafil. Cu toate acestea, la un pacient la care se prescrie orice doză de Gerocilan (2,5 mg - 20 mg) și la care administrarea nitraților este absolut necesară datorită unei afecțiuni potențial letale, sunt necesare cel puțin 48 ore de la administrarea ultimei doze de Gerocilan înainte de a lua în considerare administrarea nitraților. În aceste cazuri, nitrații trebuie administrați numai sub strictă supraveghere medicală și cu monitorizare hemodinamică adecvată.

Medicamente antihipertensive (inclusiv blocante ale canalelor de calciu)

Administrarea concomitentă de doxazosin (4 și 8 mg zilnic) și tadalafil (5 mg în doză zilnică și 20 mg ca doză unică) crește semnificativ efectul hipotensor al acestui alfa-blocant.

Acest efect durează cel puțin douăsprezece ore și poate fi simptomatic, incluzând sincopă. Prin urmare, această asocieră nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

În studiile de interacțiune efectuate la un număr limitat de voluntari sănătoși, aceste efecte nu au fost raportate la administrarea de alfuzosin sau de tamsulosin. Cu toate acestea, este necesară prudență atunci când se utilizează tadalafil la pacienții care urmează tratament cu oricare alfa-blocant, și în mod special la vârstnici. Tratamentele trebuie inițiate cu doza minimă și ajustate progresiv.

În studiile de farmacologie clinică s-a examinat potențialul tadalafil de a crește efectele hipotensive ale medicamentelor antihipertensive. S-au studiat clasele majore de medicamente antihipertensive, incluzând blocantele canalelor de calciu (amlodipină), inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) (enalapril), blocantele receptorilor beta-adrenergici (metoprolol), diuretice tiazidice (bendrofluzidă) și blocantele receptorilor angiotensinei II (diferite tipuri și doze, singuri sau în asocieră cu tiazide, blocantele canalelor de calciu, blocantele beta-adrenergice și/sau alfa-adrenergice). Tadalafil (în doză de 10 mg, cu excepția studiilor cu blocantele receptorilor angiotensinei II și cu amlodipină, în care s-a administrat o doză de 20 mg) nu a interacționat semnificativ clinic cu niciuna dintre aceste clase. Într-un alt studiu de farmacologie clinică, tadalafilul (20 mg) a fost evaluat în asocieră cu până la patru clase de antihipertensive. La pacienții care utilizau mai multe antihipertensive, modificările valorilor tensiunii arteriale determinate în ambulator păreau a fi corelate cu gradul de control al tensiunii arteriale. În acest sens, la pacienții cu un control adecvat al tensiunii arteriale, scăderea tensiunii arteriale a fost minimă, fiind similară cu cea observată la pacienții sănătoși. La pacienții cu control inadecvat al tensiunii arteriale, scăderea tensiunii arteriale a fost mai mare, aceasta nefiind însă asociată cu simptome de hipotensiune arterială la majoritatea pacienților. La pacienții cărora li s-au administrat concomitent medicamente antihipertensive, tadalafil 20 mg poate să inducă o scădere a tensiunii arteriale, care în general (cu excepția blocanților alfa-adrenergice - vezi mai sus), este minoră și puțin probabil relevantă clinic. Analiza datelor unui studiu clinic de fază 3 nu a evidențiat nicio diferență a evenimentelor adverse la pacienții care au

utilizat tadalafil cu sau fără medicație antihipertensivă. Cu toate acestea, pacienții trebuie să primească recomandările clinice corespunzătoare cu privire la o posibilă scădere a tensiunii arteriale atunci când sunt tratați cu medicamente antihipertensive.

Riociguat

Studiile preclinice au arătat un efect suplimentar de reducere a tensiunii arteriale în cazul administrării concomitente de inhibitori ai PDE5 cu riociguat. În cadrul studiilor clinice, riociguat a determinat o creștere a efectelor hipotensoare ale inhibitorilor de PDE5. În cadrul populației studiate nu s-a evidențiat niciun efect favorabil clinic al acestei administrări concomitente. Administrarea concomitentă de riociguat cu inhibitori ai PDE5, inclusiv tadalafil, este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Inhibitori de 5 alfa-reductază

Într-un studiu clinic care a comparat tadalafil 5 mg administrat concomitent cu finasteridă 5 mg cu placebo plus finasteridă 5 mg în ameliorarea simptomelor HBP nu au fost identificate reacții adverse noi. Cu toate acestea, deoarece nu a fost efectuat un studiu formal de interacțiune medicament-medicament care să evalueze efectele tadalafil cu inhibitorii 5 alfa-reductază (5-IAR) este necesară prudență la administrarea concomitentă de Gerocilan cu 5-IAR.

Substraturi ale CYP1A2 (de exemplu, teofilina)

Când tadalafil 10 mg a fost administrat cu teofilină (inhibitor neselectiv al fosfodiesterazei) într-un studiu de farmacologie clinică, nu s-a evidențiat nicio interacțiune farmacocinetică. Singurul efect farmacodinamic a fost o mică creștere a frecvenței cardiace (3,5 bpm). Cu toate că acest efect este minor și nu a avut o semnificație clinică în acest studiu, el trebuie luat în considerare în cazul administrării concomitente a acestor medicamente.

Etinilestradiol și terbutalină

S-a demonstrat că tadalafil determină o creștere a biodisponibilității orale a etinilestradiol; o creștere similară poate fi așteptată și la administrarea orală a terbutalinei, cu toate că urmările clinice ale acestui fapt sunt incerte.

Alcool etilic

Concentrațiile alcoolului etilic (media alcoolemiilor maxime 0,08%) nu au fost afectate în cazul administrării concomitente de tadalafil (10 mg sau 20 mg). În plus, nu s-au constatat modificări ale concentrației plasmatice a tadalafil la 3 ore după administrarea concomitentă de alcool etilic. Alcoolul etilic a fost administrat într-un mod care să crească la maximum viteza absorbției digestive (repaus alimentar nocturn și încă 2 ore după administrarea alcoolului etilic).

Tadalafil (20 mg) nu a crescut valoarea medie a scăderilor tensiunii arteriale determinate de alcoolul etilic (0,7 g/kg sau aproximativ 180 ml alcool 40% [vodcă] pentru un bărbat de 80 kg) dar, la unii pacienți, s-au observat amețeală în ortostatism și hipotensiune arterială ortostatică. Când tadalafil a fost administrat cu doze mai mici de alcool etilic (0,6 g/kg) nu s-a observat hipotensiune arterială, iar amețeala a apărut cu o frecvență similară cazurilor în care s-a administrat doar alcool etilic. Efectul alcoolului etilic asupra funcției cognitive nu a fost crescut de tadalafil (10 mg).

Medicamente metabolizate de izoenzimele citocromului P450

Nu este de așteptat ca Gerocilan să determine inhibiția sau inducția semnificativă clinic a clearance-ului medicamentelor metabolizate de izoenzimele CYP450. Studiile au confirmat că tadalafil nu inhibă sau induce izoenzimele CYP450, incluzând CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 și CYP2C19.

Substraturi ale CYP2C9 (de exemplu, R-warfarina)

Tadalafil (10 mg și 20 mg) nu a avut efect semnificativ clinic asupra expunerii (ASC) la S-warfarină sau

R-warfarină (substrat CYP2C9) și nici nu a afectat modificările timpului de protrombină induse de către warfarină.

Acid acetilsalicilic

Tadalafil (10 mg și 20 mg) nu a potențat creșterea timpului de sângerare determinată de acidul acetilsalicilic.

Medicamente antidiabetice

Nu s-au efectuat studii specifice de interacțiune cu medicamente antidiabetice.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Gerocilan nu este indicat să fie utilizat de către femei.

Sarcina

Există informații limitate referitoare la utilizarea tadalafil la femeile însărcinate. Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrio-fetale, parturii sau dezvoltării post-natale (vezi pct. 5.3). Ca o măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea de Gerocilan în cursul sarcinii.

Alăptarea

Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la animale au demonstrat excreția tadalafil în lapte. Riscul asupra sugarului nu poate fi exclus. Gerocilan nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

La câini au fost observate efecte care puteau să indice afectarea fertilității. Două studii clinice realizate ulterior sugerează că acest efect este puțin probabil la om, deși la unii bărbați a fost observată reducerea concentrației spermei (vezi pct. 5.1 și 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Efectul Gerocilan asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje este considerat neglijabil. Cu toate că frecvența raportărilor privind amețea manifestată în grupurile tratate cu tadalafil și placebo din studiile clinice a fost similară, înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje pacienții trebuie să știe cum reacționează la Gerocilan.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate la pacienții care utilizează tadalafil pentru tratamentul disfuncției erectile sau hiperplaziei benigne de prostată au fost cefaleea, dispepsia, dursalgie și mialgia, la care incidența crește o dată cu creșterea dozei de tadalafil. Reacțiile adverse raportate au fost tranzitorii și au fost în general ușoare sau moderate ca severitate. Majoritatea cazurilor de cefalee raportate la administrarea de tadalafil o dată pe zi au fost experimentate în primele 10 până la 30 zile de la începutul tratamentului.

Rezumat tabelar al reacțiilor adverse

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse observate din rapoartări spontane și în studii clinice placebo controlate (cuprinzând un total de 8022 pacienți tratați cu tadalafil și 4422 pacienți la care s-a administrat placebo) pentru tratamentul administrat la nevoie sau zilnic al disfuncției erectile și tratamentul zilnic al

hiperplaziei benigne de prostată.

Convenția folosită pentru estimarea frecvenței: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>			
		Reacții de hipersensibilizare	Angioedem ²
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>			
	Cefalee	Amețeli	Accident vascular cerebral ¹ (inclusiv evenimente hemoragice), Sincopă, Atacuri ischemice tranzitorii ¹ , Migrenă ² , Crize convulsive ² , Amnezie tranzitorie
<i>Tulburări oculare</i>			
		Vedere încețoșată, Senzații descrise ca dureri oculare	Defect de câmp vizual, Edem palpebral, Hiperemie conjunctivală, Neuropatie optică anterioară ischemică non-arteritică (NOAIN) ² , Ocluzie vasculară retiniană ²
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>			
		Tinitus	Surditate bruscă
<i>Tulburări cardiace</i>			
		Tahicardie, Palpitații	Infarct miocardic ¹ , Angină pectorală instabilă ² , Aritmie ventriculară ²
<i>Tulburări vasculare</i>			
	Hiperemie facială	Hipotensiune arterială ³ , Hipertensiune arterială	
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>			

	Congestie nazală	Dispnee, Epistaxis	
<i>Tulburări gastrointestinale</i>			
	Dispepsie	Durere abdominală, Vărsături, Greață, Reflux gastro-esofagian	
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>			
		Erupții cutanate	Urticarie, Sindrom Stevens-Johnson ² , Dermatită exfoliativă ² , Hiperhidroză (transpirații)
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>			
	Dorsalgii, Mialgii, Dureri la nivelul extremităților		
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>			
		Hematurie	
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>			
		Erecții prelungite	Priapism, Hemoragie la nivelul penisului, Hematospermie
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>			
		Dureri precordiale ¹ , Edeme periferice, Fatigabilitate	Edem facial ² , Moarte subită de origine cardiacă ^{1,2}

(1) Majoritatea pacienților au avut factori de risc cardiovascular pre-existenți (vezi pct. 4.4).

(2) Reacții adverse din perioada de supraveghere de după punerea pe piață care nu au fost observate în studiile clinice placebo controlate.

(3) Mai frecvent raportate în cazul administrării tadalafil la pacienți care utilizau deja medicamente antihipertensive.

Descrierea unor reacții adverse selectate

La pacienții tratați zilnic cu tadalafil față de cei tratați cu placebo s-a observat o incidență ușor crescută a modificărilor ECG, în principal bradicardie sinusală. Cele mai multe dintre aceste modificări ECG nu au fost asociate cu reacții adverse.

Alte grupe speciale de pacienți

Datele din studii clinice cu privire la administrarea tadalafil la pacienți în vârstă de peste 65 ani fie pentru tratamentul disfuncției erectile sau pentru tratamentul hiperplaziei benigne de prostată sunt limitate. În studiile clinice cu tadalafil administrat la nevoie în tratamentul disfuncției erectile, diareea a fost raportată mai frecvent la pacienții cu vârsta de peste 65 de ani. În studiile clinice cu tadalafil 5 mg administrat o dată pe zi pentru tratamentul hiperplaziei benigne de prostată, au fost raportate mai frecvent amețeală și diaree la pacienții în vârstă de peste 75 ani.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată direct la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

La subiecți sănătoși au fost administrate doze unice de până la 500 mg, iar la pacienți s-au administrat doze zilnice multiple de până la 100 mg. Reacțiile adverse au fost similare cu cele observate la doze mai mici.

În caz de supradozaj, trebuie adoptate, în funcție de necesități, măsurile de susținere standard.

Hemodializa are efect neglijabil asupra eliminării tadalafil.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente urologice, medicamente pentru tratamentul disfuncției erectile; codul ATC: G04BE08.

Mecanism de acțiune

Tadalafil este un inhibitor selectiv, reversibil, al fosfodiesterazei tip 5 (PDE5) cu specificitate pentru guanozin monofosfatul ciclic (GMPc). Atunci când stimularea sexuală determină eliberarea locală de oxid nitric, inhibarea PDE5 de către tadalafil produce creșterea valorilor GMPc în corpul cavernos. Ca urmare, apare relaxarea mușchilor netezi și aflusul de sânge în țesuturile peniene, producând astfel erecția. Tadalafil nu are efect în tratamentul disfuncției erectile în absența stimulării sexuale.

Efectul de inhibare a PDE5 asupra GMPc în corpul cavernos este, de asemenea, observată în mușchii netezi ai prostatei, vezicii urinare și aflusului lor de sânge. Relaxarea vasculară rezultată crește aflusul de sânge care poate fi mecanismul prin care simptomele hiperplaziei benigne de prostată sunt reduse. Aceste efecte vasculare pot fi completate prin inhibarea activității nervoase aferente vezicii urinare și relaxarea mușchilor netezi ai prostatei și vezicii urinare.

Efecte farmacodinamice

Studiile *in vitro* au arătat că tadalafil este un inhibitor selectiv al PDE5. PDE5 este o enzimă care se găsește în mușchii netezi ai corpilor cavernosi, în mușchii netezi vasculari și viscerali, în mușchii scheletici, trombocite, rinichi, plămân și creier. Efectul tadalafil asupra PDE5 este mai puternic decât efectul asupra altor fosfodiesteraze. Tadalafil este de asemenea de peste 10000 de ori mai selectiv

pentru PDE5 decât pentru PDE1, PDE2 și PDE4, enzime care se găsesc în cord, creier, vasele de sânge, ficat și alte organe. Tadalafil este de peste 10000 de ori mai selectiv pentru PDE5 decât pentru PDE3, enzimă care se găsește în cord și în vasele de sânge.

Selectivitatea pentru PDE5 în comparație cu PDE3 este importantă pentru că PDE3 este o enzimă implicată în contractilitatea cardiacă. În plus, tadalafil este de aproximativ 700 de ori mai selectiv pentru PDE5 decât pentru PDE6, enzimă care se găsește în retină și este responsabilă de fototransducție. Tadalafil este, de asemenea, de peste 10000 de ori mai selectiv pentru PDE5 decât pentru PDE7 până la PDE10.

Eficacitate clinică și siguranță

Tadalafil administrat la subiecți sănătoși nu a produs diferențe semnificative comparativ cu placebo ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice în decubit dorsal (media scăderii maxime de 1,6 mmHg, respectiv de 0,8 mmHg), ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice în ortostatism (media scăderii maxime de 0,2 mmHg, respectiv de 4,6 mmHg) și nicio modificare semnificativă a frecvenței cardiace.

Într-un studiu de evaluare a efectelor tadalafil asupra vederii, folosirea testului cu 100 nuanțe Farnsworth-Munsell nu a evidențiat nicio diminuare a percepției culorilor (albastru/verde). Această constatare este concordantă cu afinitatea scăzută a tadalafil pentru PDE6 în comparație cu PDE5. În cadrul tuturor studiilor clinice, raportările de modificări ale vederii colorate au fost rare (< 0,1%).

S-au efectuat trei studii la bărbați pentru a evalua efectul potențial al tadalafil 10 mg (un studiu de 6 luni) și 20 mg (un studiu de 6 luni și un studiu de 9 luni) asupra spermatogenezei, în cazul administrării zilnice. În două dintre aceste studii s-au observat scăderi ale numărului de spermatozoizi și a concentrației spermatozoidilor datorate tadalafil care nu au probabil relevanță clinică. Aceste efecte nu au fost asociate cu modificări ale altor parametri ca de exemplu motilitate, morfologie și FSH.

Disfuncție erectilă

Pentru a defini perioada de răspuns la tadalafil, s-au efectuat trei studii clinice la 1054 pacienți, în ambulator. Pentru tadalafil s-a demonstrat ameliorarea semnificativă statistic comparativ cu placebo a funcției erectile și a capacității de a avea un act sexual reușit, timp de până la 36 ore după administrare, precum și a capacității pacienților de a obține și de a menține erecții pentru un act sexual reușit, începând cel mai devreme de la 16 minute după administrare.

Într-un studiu clinic cu durata de 12 săptămâni, care a înrolat 186 pacienți (142 au utilizat tadalafil, 44 au utilizat placebo) cu disfuncție erectilă secundară unui traumatism spinal, tadalafil a determinat îmbunătățirea semnificativă a funcției erectile, cu un procent mediu de încercări reușite de act sexual, pe subiect, de 48% pentru pacienții care au utilizat tadalafil 10 sau 20 mg (doză flexibilă, administrare la nevoie) comparativ cu 17% la cei cu placebo.

Pentru administrarea o dată pe zi a tadalafil în doze de 2,5 mg, 5 mg și 10 mg, au fost inițial desfășurate 3 studii clinice care au implicat 853 pacienți cu disfuncție erectilă de diferite grade de severitate (ușoară, moderată, severă), cu etnie și vârste diferite (interval 21-82 ani). În cele două studii primare de eficacitate în populația generală, proporțiile medii de acte sexuale reușite, pe subiect, au fost 57 și 67% pentru tadalafil 5 mg, și respectiv 50% pentru tadalafil 2,5 mg, comparativ cu 31 și 37% pentru placebo. Într-un studiu la pacienți cu disfuncție erectilă secundară diabetului zaharat, proporțiile medii de încercări reușite de act sexual, pe subiect, au fost 41 și 46% pentru tadalafil 5 mg, respectiv 2,5 mg comparativ cu 28% pentru placebo. Majoritatea pacienților din cele trei studii au răspuns la tratamentele anterioare cu inhibitori PDE5, administrate în funcție de necesitate. Într-un studiu ulterior, 217 pacienți fără tratament anterior cu inhibitori PDE5 au fost randomizați la tratament cu tadalafil 5 mg administrat o dată pe zi placebo. Proporțiile medii de încercări reușite de act sexual, pe subiect, au fost 68% pentru tadalafil în comparație cu 52% pentru placebo.

Hiperplazie benignă de prostată

Tadalafil a fost studiat în 4 studii clinice cu durată de 12 săptămâni care au înrolat peste 1500 pacienți cu semne și simptome de hiperplazie benignă de prostată. Îmbunătățirea în totalul scorului simptomului internațional de prostată cu administrare de tadalafil 5 mg în cele 4 studii a fost -4,8, -5,6, -6,1 și -6,3 comparativ cu -2,2, -3,6, -3,8 și -4,2 la administrare de placebo. Îmbunătățirile în totalul scorului simptomului internațional de prostată au apărut în mai puțin de o săptămână. În unul dintre studii, care a conținut și tamsulosin 0,4 mg ca și comparator activ, îmbunătățirea în totalul scorului simptomului internațional de prostată cu tadalafil 5 mg, tamsulosin și placebo au fost -6,3, -5,7 și respectiv -4,2.

Unul dintre aceste studii a evaluat îmbunătățiri în disfuncția erectilă și în semne și simptome ale hiperplaziei benigne de prostată la pacienții cu ambele afecțiuni. Îmbunătățirile în domeniul funcției erectile al indexului internațional al funcției erectile și în totalul scorului simptomului internațional de prostată în acest studiu au fost 6,5 și -6,1 comparativ cu 1,8 și respectiv -3,8 cu placebo. Proporția medie a încercărilor reușite de act sexual, per subiect, a fost de 71,9% pentru pacienții care au utilizat tadalafil 5 mg comparativ cu 48,3% la cei cu placebo.

Menținerea efectului a fost evaluată într-o extensie deschisă a unuia dintre studii care a arătat că îmbunătățirea în totalul scorului simptomului internațional de prostată observat la 12 săptămâni a fost menținut pentru până la 1 an de tratament cu tadalafil 5 mg.

Copii și adolescenți

A fost desfășurat un singur studiu clinic care a inclus copii și adolescenți cu sindrom de Distrofie Musculară Duchene (DMD) în care nu a fost demonstrată eficacitatea. Studiul cu tadalafil randomizat, dublu-orb, controlat placebo, cu 3 brațe paralele de tratament care a inclus 331 de băieți cu vârste cuprinse între 7-14 ani cu sindrom DMD primind concomitent terapie cu corticosteroizi. Studiul a inclus o perioadă dublu-orb de 48 de săptămâni în care pacienții au fost randomizați pentru a primi terapie cu tadalafil 0,3mg/kg, tadalafil 0,6mg/kg și placebo zilnic. Tadalafil nu a demonstrat eficacitate pentru ameliorarea afectării abilității locomotorii măsurate prin distanța parcursă în mers timp de 6 minute (6MWD): diferența medie a valorilor pătratelor minime ale 6MWD după 48 de săptămâni de tratament a fost -51,0 m în grupul placebo, comparativ cu -64,7 m în grupul care a primit tadalafil 0,3 mg/kgc ($p = 0,307$) și -59,1 m în grupul care a primit tadalafil 0,6 mg/kgc ($p = 0,538$). În plus, nu au existat dovezi ale eficacității nici în urma vreunei analize secundare realizate în acest studiu. Rezultatele globale privind siguranța obținute în urma acestui studiu sunt în general în acord cu profilul de siguranță cunoscut al tadalafil și cu evenimentele adverse (EA) preconizate pentru o populație pediatrică cu sindrom DMD și în tratament cu corticosteroizi.

Agenția Europeană a Medicamentului a amânat obligația de depunere a datelor din studiile la care au participat sub-grupuri de copii și adolescenți, pentru tratamentul disfuncției erectile. Pentru informații despre utilizarea la copii și adolescenți, vezi pct. 4.2.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Tadalafil se absoarbe ușor după administrare orală, iar media concentrațiilor plasmatice maxime observate (C_{max}) se realizează la un timp mediu de 2 ore după administrare. Biodisponibilitatea absolută a tadalafil după administrarea orală nu a fost determinată.

Viteza și gradul de absorbție ale tadalafil nu sunt influențate de alimente, astfel că Gerocilan poate fi administrat cu sau fără alimente. Momentul administrării (dimineața sau seara) nu are efecte relevante clinic asupra proporției și gradului absorbției.

Distribuție

Volumul mediu de distribuție este de aproximativ 63 l, indicând faptul că tadalafil se distribuie în țesuturi. La concentrațiile terapeutice, 94% din tadalafilul din plasmă este legat de proteine. Legarea de proteine nu este afectată de disfuncția renală.

În sperma subiecților sănătoși apare mai puțin de 0,0005% din doza administrată.

Metabolizare

Tadalafil este metabolizat predominant de către citocromul P450 (CYP) izoenzima 3A4. Metabolitul circulant major este metilcatecol glucuronidul. Acest metabolit este de cel puțin 13000 de ori mai puțin selectiv decât tadalafil pentru PDE5. În consecință, nu este de așteptat să fie activ din punct de vedere clinic, la concentrațiile de metabolit constatate.

Eliminare

Clearance-ul oral mediu al tadalafilului este 2,5 l/oră și timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 17,5 ore la subiecții sănătoși.

Tadalafil se excretă predominant sub formă de metaboliți inactivi, în principal în materiile fecale (aproximativ 61% din doză) și într-o proporție mai mică în urină (aproximativ 36% din doză).

Liniaritate/non-liniaritate

Farmacocinetica tadalafil la subiecții sănătoși este liniară sub aspectul timpului și dozei. În intervalul de doze de la 2,5 mg până la 20 mg, expunerea (ASC) crește proporțional cu doza. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru se ating în decurs de 5 zile de administrare în doză unică zilnică.

Farmacocinetica determinată la o populație adecvată de pacienți cu disfuncție erectilă este similară cu farmacocinetica subiecților fără disfuncție erectilă.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Subiecții vârstnici sănătoși (în vârstă de 65 ani și peste) au un clearance mai redus al tadalafil administrat oral, rezultând o expunere (ASC) cu 25% mai mare comparativ cu subiecții sănătoși în vârstă de 19 până la 45 ani. Acest efect al vârstei nu este semnificativ clinic și nu justifică modificarea dozei.

Insuficiență renală

În studiile de farmacologie clinică cu administrarea unei doze unice de tadalafil (5 până la 20 mg), expunerea la tadalafil (ASC) aproximativ s-a dublat la subiecții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei cuprins între 51 și 80 ml/min) sau moderată (clearance-ul creatininei cuprins între 31 și 50 ml/min) și la subiecții cu insuficiență renală în stadiul final, dializați. La pacienții hemodializați, C_{max} a fost cu 41% mai mare decât cea observată la subiecții sănătoși.

Hemodializa are efect neglijabil asupra eliminării tadalafil.

Insuficiență hepatică

Expunerea la tadalafil (ASC) la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată (Clasa Child-Pugh A și B) este comparabilă cu expunerea (ASC) la subiecții sănătoși atunci când se administrează o doză de 10 mg. Există date clinice limitate privind siguranța administrării de tadalafil la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C). Nu sunt disponibile date cu privire la administrarea zilnică de tadalafil la pacienții cu insuficiență hepatică. Dacă Gerocilan este prescris pentru administrare zilnică, medicul va trebui să facă o evaluare individuală atentă a raportului risc /beneficiu.

Pacienți cu diabet zaharat

Expunerea la tadalafil (ASC) la pacienții cu diabet zaharat a fost cu aproximativ 19% mai mică decât

valoarea ASC la pacienții sănătoși. Această diferență a expunerii (ASC) nu justifică o ajustare a dozei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om, pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere.

Nu au existat dovezi de teratogenitate, embriotoxicitate sau fetototoxicitate la șobolanii sau șoarecii la care s-a administrat tadalafil până la 1000 mg/kg și zi. Într-un studiu la șobolani, de evaluare a dezvoltării prenatale și postnatale, doza la care nu au fost observate efecte a fost de 30 mg/kg și zi. La femelele gravide de șobolan, ASC pentru medicamentul liber, calculată la doza respectivă, a fost de aproximativ 18 ori mai mare decât ASC la om pentru doza de 20 mg.

Nu au existat afectări ale fertilității la șobolanii masculi sau femele. La câinii cărora li s-a administrat tadalafil timp de 6 până la 12 luni în doze de 25 mg/kg și zi (rezultând într-o expunere de cel puțin 3 ori mai mare [interval 3,7 - 18,6] decât la oamenii cărora li s-a administrat o doză unică de 20 mg) și mai mari, a existat o regresie a epitelului tubilor seminiferi care a determinat scăderea spermatogenezei la unii câini. A se vedea, de asemenea, pct. 5.1.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză

Croscarmeloză sodică

Laurilsulfat de sodiu

Hidroxiopropilceluloză (E 463)

Polisorbat 80

Stearat de magneziu.

Film:

Hipromeloză 2910 (E 464)

Lactoză monohidrat

Dioxid de titan (E 171)

Triacetină

Talc (E 553b)

Oxid galben de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii cu blistere din PVC/PVdC/Al care conțin 1, 2, 4, 8, 10, 12, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Lannacher Heilmittel Ges.m.b.H.
Schlossplatz 1, A-8502 Lannach
Austria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13970/2021/01-18

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări – Martie 2017
Data ultimei reînnoiri a autorizației – Iunie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2022