

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Gerocilan 10 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Gerocilan 10 mg: Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg tadalafilu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá 10 mg tableta obsahuje 156,25 mg laktózy a 1,4 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Gerocilan 10 mg: žltá, bikonvexná, filmom obalená tableta v tvare kapsuly s vyrazeným „T 10“ na jednej strane a hladká na druhej strane s nominálnymi rozmermi 11 mm x 5 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba erektilnej dysfunkcie u dospelých mužov.

Na dosiahnutie účinku liečby tadalafilom je potrebná sexuálna stimulácia.

Gerocilan nie je indikovaný ženám.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

*Dospelí muži*

Vo všeobecnosti, odporúčaná dávka je 10 mg užitá pred očakávanou pohlavnou aktivitou s jedlom alebo bez jedla.

Pacienti, pri ktorých tadalafil v dávke 10 mg nevedie k očakávanému účinku, môžu užívať dávku 20 mg.

Liek sa má užiť aspoň 30 minút pred pohlavnou aktivitou.

Maximálne dávkovanie je jedenkrát denne.

Tadalafil 10 a 20 mg je určený na užívanie pred očakávanou sexuálnou aktivitou a neodporúča sa na pravidelné každodenné užívanie.

U pacientov, u ktorých sa predpokladá časté užívanie Gerocilanu (t.j. aspoň dvakrát týždenne), je vhodné zvážiť dávkovanie najnižšou dávkou Gerocilanu 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 znášanlivosti pacienta.

Nie všetky odporúčané dávky sú realizovateľné použitím tohto lieku, tadalafil je však dostupný aj v silách nižších ako 10 mg.

Vhodnosť kontinuálneho používania jedenkrát denne sa má pravidelne prehodnocovať.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Starší muži*

Starším pacientom nie je potrebné upravovať dávky.

##### *Muži s poruchou funkcie obličiek*

Pacientom s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebné upravovať dávky. Pre pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek je maximálna odporúčaná 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 Gerocilanu je 10 mg podaná pred očakávanou sexuálnou aktivitou s jedlom alebo bez jedla. O bezpečnosti použitia tadalafilu pri pacientoch s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo–Pughovo skóre C) sú dostupné iba obmedzené klinické údaje; v prípade jeho predpisania musí predpisujúci lekár individuálne a dôsledne zvážiť pomer prínosu a rizika. O podávaní vyšších dávok tadalafilu ako 10 mg pacientom s poruchou funkcie pečene nie sú dostupné žiadne údaje. Dávkovanie tadalafilu jedenkrát denne nebolo pri pacientoch s poruchou funkcie pečene hodnotené; 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*

Pacientom s diabetom nie je potrebné upravovať dávky.

##### *Pediatrická populácia*

Použitie tadalafilu sa netýka pediatrickej populácie v indikácii liečby erektilnej dysfunkcie.

#### Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Gerocilan je dostupný ako 2,5; 5; 10 a 20 mg filmom obalené tablety.

### **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. To pravdepodobne vyplýva z kombinovaných účinkov nitrátov a tadalafilu na signálnu dráhu oxid dusnatý/cGMP.

Z toho dôvodu je kontraindikované podávanie Gerocilanu pacientom užívajúcim organické nitráty v akejkoľvek forme (pozri časť 4.5).

Gerocilan nesmú používať muži so srdcovým ochorením, pre ktorých sa sexuálna aktivita neodporúča. Ošetrojúci lekár má zvážiť potenciálne kardiálne riziko plynúce zo sexuálnej aktivity u pacientov s preexistujúcim kardiovaskulárnym ochorením.

Nasledovné skupiny pacientov s kardiovaskulárnym ochorením neboli zahrnuté v klinických skúšaníach, a preto je u nich 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 zlyhávaním srdca triedy NYHA 2 podľa New York Heart Association alebo vyšším počas posledných 6 mesiacov,
- pacienti s neliečenými arytmiami, hypotenziou (< 90/50 mmHg) alebo neliečenou hypertenziou,
- pacienti s cievnou mozgovou príhodou počas posledných 6 mesiacov.

Gerocilan je kontraindikovaný pacientom, ktorí stratili schopnosť vidieť 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 inhibítorov vrátane tadalafilu so stimulátormi guanylátcyklázy, ako je riociguát, je kontraindikované, pretože môže potenciálne viesť k symptomatickej hypotenzii (pozri časť 4.5).

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

##### Pred liečbou Gerocilanom

Pri diagnostike erektilnej dysfunkcie alebo benígnej hyperplázie prostaty je potrebné pred zvážením farmakologickej liečby zohľadniť anamnézu a výsledky lekárskeho vyšetrenia 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 zosilňuje 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 Gerocilan účinný u pacientov, ktorí sa podrobili operačnému zákroku v panvovej oblasti alebo radikálnej prostatektómii bez zachovania nervov.

##### Kardiovaskulárne udalosti

V sledovaní po uvedení lieku na trh a/alebo v klinických skúšaní boli hlásené závažné kardiovaskulárne udalosti, vrátane infarktu myokardu, náhlej srdcovej 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, sexuálnou aktivitou alebo s kombináciou týchto alebo ďalších faktorov.

U niektorých pacientov užívajúcich alfa<sub>1</sub>-blokátory môže súbežné podanie Gerocilanu viesť k symptomatickej hypotenzii (pozri časť 4.5). Kombinácia tadalafilu a doxazosínu sa neodporúča.

##### Zrak

V súvislosti s užitím tadalafilu a iných 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 inhibítormi. Keďže sa to môže týkať všetkých pacientov vystavených tadalafilu, pacient má byť poučený, aby v prípade náhlej poruchy videnia, zhoršenia zrakovosti a/alebo skresleného videnia, prestal užívať Gerocilan 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 obličiek a pečene

O bezpečnosti použitia tadalafilu jedenkrát denne u pacientov so závažnou hepatálnou insuficienciou (Childovo–Pughovo skóre C) sú dostupné obmedzené klinické údaje. Dávkovanie jedenkrát denne na liečbu erektilnej dysfunkcie alebo benígnej hyperplázie prostaty sa nehodnotilo u pacientov s hepatálnou insuficienciou. V prípade predpisania Gerocilanu 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 okamžitého vyhľadania lekára. Ak nedôjde k okamžitej liečbe priapizmu, môže dôjsť k poškodeniu tkaniva penisu a k trvalej strate potencie.

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

#### Použitie s inhibítormi CYP3A4

Pri predpisovaní Gerocilanu pacientom užívajúcim silné inhibítory CYP3A4 (ritonavir, sachinavir, ketokonazol, itraconazol a erytromycín) je potrebná opatnosť, keďže bola v kombinácii s týmito liekmi pozorovaná zvýšená expozícia tadalafilu (AUC) (pozri časť 4.5).

#### Gerocilan a iné lieky na liečbu erektilnej dysfunkcie

Bezpečnosť a účinnosť kombinovanej liečby tadalafilom a inými PDE5 inhibítormi alebo inými liekmi na liečbu erektilnej dysfunkcie nebola skúmaná. Pacienti majú byť poučení, aby neužívali Gerocilan v takýchto kombináciách.

#### Laktóza

Gerocilan obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Nižšie uvedené sú interakčné štúdie, ktoré sa uskutočnili s dávkami 10 mg a/alebo 20 mg tadalafilu. Na základe interakčných štúdií, v ktorých bola použitá iba dávka 10 mg tadalafilu, sa nedajú úplne vylúčiť klinicky relevantné interakcie pri vyšších dávkach.

#### Vplyv iných liečiv na tadalafil

##### *Inhibítory cytochrómu P450*

Tadalafil sa metabolizuje predovšetkým 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 dva krát denne), ktorý je inhibítormi 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, itraconazol a grapefruitová šťava sa spolu s tadalafilom majú používať opatrne, pretože je možné predpokladať, že by mohli zvyšovať plazmatické koncentrácie tadalafilu (pozri časť 4.4). V dôsledku toho sa môže zvýšiť výskyt nežiaducich účinkov opísaných v časti 4.8.

### *Transportné proteíny*

Úloha transportných proteínov (napr. P-glykoproteínu) pri distribúcii tadalafilu nie je známa. Preto existuje potenciál liekových interakcií sprostredkovaných inhibíciou transportných proteínov.

### *Induktory cytochrómu P450*

Induktor CYP3A4 rifampicín 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 sú 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 Gerocilanu pacientom, ktorí užívajú organický nitrát v akejkolvek forme (pozri časť 4.3). Na základe výsledkov klinickej štúdie, v ktorej 150 osôb užívalo počas 7 dní v rôznych časoch dennú dávku 20 mg tadalafilu a 0,4 mg sublingválneho nitroglycerínu bolo zistené, že interakcia pretrvávala viac ako 24 hodín, ale nebola už zaznamenaná po uplynutí 48 hodín od poslednej dávky tadalafilu. U pacienta užívajúceho akúkoľvek dávku Gerocilanu (2,5 mg až 20 mg), keď sa v život ohrozujúcej situácii javí podanie nitrátov z medicínskeho hľadiska ako nevyhnutné, má pred podaním nitrátov uplynúť od užívania poslednej dávky Gerocilanu aspoň 48 hodín. Za týchto okolností je možné podať nitráty, ale iba pod priamym lekárskej dohľadom a za náležitého monitorovania hemodynamických funkcií.

#### *Antihypertenzíva (vrátane blokátorov vápnikového 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. Účinok pretrváva najmenej dvanásť hodín a môže byť symptomatický, objaviť sa môže synkopa. Preto sa táto kombinácia neodporúča (pozri časť 4.4).

V interakčných štúdiách vykonaných na limitovanom počte zdravých dobrovoľníkov neboli tieto účinky hlásené pri alfuzosíne alebo tamsulozíne. Pozornosť však treba venovať pri používaní tadalafilu u pacientov liečených alfablokátormi, a to najmä u starších osôb. Liečbu treba začať minimálnou dávkou a postupne ju 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 vápnikového kanála (amlodipín), inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE) (enalapril), betablokátorov (metoprolol), tiazidových diuretík (bendrofluazid) a blokátorov receptorov angiotenzínu II (rozličné typy a dávky, podávané samostatne alebo v kombinácii s tiazidmi, blokátormi vápnikového kanála, betablokátormi 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 liekom z týchto skupín. V inej klinicko-farmakologickej štúdií sa skúmal tadalafil (20 mg) v kombinácii až so 4 triedami antihypertenzív. Pri osobách užívajúcich viacero antihypertenzív boli zmeny krvného tlaku pri ambulantných kontrolách vo vzťahu k stupňu kontroly hypertenzie. Účastníci štúdie, ktorých hypertenzia bola dobre kontrolovaná liečbou, vykazovali iba minimálny pokles krvného tlaku podobný zníženiu pozorovanému u zdravých osôb. U osôb v štúdií, ktorých krvný tlak nebol kontrolovaný, bolo pozorované väčšie zníženie krvného tlaku, ktoré však pri väčšine osôb nebolo spojené s príznakmi hypotenzie. U pacientov, ktorí súbežne používajú antihypertenzívne lieky, môže tadalafil v dávke 20 mg spôsobiť zníženie krvného tlaku, ktoré (s výnimkou alfablokátorov – pozri vyššie) je 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. Pacienti, ktorí sú liečení antihypertenzívnymi liekmi, však majú byť náležite upozornení na možné zníženie krvného tlaku.

### *Riociguát*

Predklinické štúdie preukázali aditívny systémový účinok na zníženie krvného tlaku, keď sa inhibítory PDE5 kombinovali s riociguátom. V klinických skúšaní sa dokázalo, že riociguát zosilňuje hypotenzívne účinky inhibítorov PDE5. Nezaznamenal sa priaznivý klinický účinok tejto kombinácie v sledovanej populácii. Súbežné použitie riociguátu s inhibítormi PDE5 vrátane tadalafilu je kontraindikované (pozri časť 4.3).

### *Inhibítory 5-alfa reduktázy*

V klinickom skúšaní, v ktorom sa porovnával účinok tadalafilu 5 mg súbežne podávaného s finasteridom 5 mg oproti placebo podávanému spolu s finasteridom 5 mg na zlepšenie príznakov BPH, sa nevyskytli žiadne nové nežiaduce reakcie. Nebola však vykonaná formálna štúdia liekových interakcií hodnotiaca vplyv tadalafilu a inhibítorov 5-alfa reduktázy (5-ARI), a preto je potrebné podávať Gerocilan súbežne s 5-ARI s opatnosťou.

### *Substráty pre 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 tepovej frekvencie. Hoci bol tento účinok malý a v štúdii nevykazoval klinickú významnosť, pri súbežnom podaní týchto liekov sa má vziať do úvahy.

### *Etinylestradiol a terbutalín*

Zistilo sa, že tadalafil spôsobuje zvýšenie biologickej dostupnosti etinylestradiolu po perorálnom podaní; podobné zvýšenie sa dá očakávať pri perorálnom podaní terbutalínu, hoci klinický následok nie je jasný.

### *Alkohol*

Koncentrácie alkoholu (priemerná maximálna koncentrácia alkoholu v krvi 0,08 %) neboli ovplyvnené súbežným podaním tadalafilu (10 mg 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 absorpcie (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. Keď 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 Gerocilan spôsoboval klinicky významnú inhibíciu alebo indukciu klirensu liekov, ktoré sú metabolizované izoformami CYP450. Štúdie potvrdili, že tadalafil neinhibuje ani neindukuje izoformy CYP450, vrátane CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 a CYP2C19.

### *Substráty pre CYP2C9 (napr. R-warfarín)*

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

### *Kyselina acetylsalicylová*

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

### *Antidiabetické lieky*

Neuskutočnili sa žiadne špecifické interakčné štúdie s antidiabetikami.

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gerocilan 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 škodlivé účinky na priebeh tehotenstva, embryonálny/fetálny vývin, pôrod alebo postnatálny vývin (pozri časť 5.3). Užívanie Gerocilanu v tehotenstve sa z preventívnych dôvodov neodporúča.

##### Dojčenie

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje preukázali vylučovanie tadalafilu do mlieka u zvierat. Nie je možné vylúčiť riziko pre dojča. Gerocilan sa nemá užívať počas dojčenia.

##### Fertilita

Na psoch sa prejavili účinky, ktoré môžu naznačovať poruchu fertility. Dve po sebe nasledujúce klinické skúšania naznačujú, že tento účinok nie je pravdepodobný u ľudí, hoci u niektorých mužov bola zaznamenaná znížená koncentrácia spermií (pozri časti 5.1 a 5.3).

#### 4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Gerocilan má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Hoci výskyt závratov v klinických skúšaniach bol podobný v skupinách s placebom a tadalafilom, pred vedením vozidiel alebo obsluhou strojov pacienti majú poznať svoju reakciu na Gerocilan.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Zhrnutie bezpečnostného profilu

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

##### Tabuľkové zhrnutie nežiaducich reakcií

V nižšie uvedenej tabuľke sú vymenované nežiaduce reakcie zo spontánnych hlásení a v placebom kontrolovaných klinických skúšaniach (zahŕňajúcich celkovo 8 022 pacientov liečených tadalafilom a 4 422 pacientov s placebom) v liečbe erektilnej dysfunkcie podľa potreby 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).

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Preferovaný termín</b>
<i>Poruchy imunitného systému</i>	Menej časté	Hypersenzitívne reakcie
	Zriedkavé	Angioedém <sup>2</sup>
<i>Poruchy nervového systému</i>	Časté	Bolesť hlavy
	Menej časté	Závrat
	Zriedkavé	Mozgová príhoda <sup>1</sup> (vrátane krvácaných príhod), synkopa, tranzitórne ischemické ataky <sup>1</sup> , migréna <sup>2</sup> , záchvaty <sup>2</sup> , prechodná

		amnézia
<i>Poruchy oka</i>	Menej časté	Rozmazané videnie, pocity opisované ako bolesť oka
	Zriedkavé	Defekty v zornom poli, opuch očných viečok, hyperémia spojovky, nearteritická predná ischemická neuropatia zrakového nervu (NAION) <sup>2</sup> , cievna oklúzia sietnice <sup>2</sup>
	Neznáme	Centrálne serózne chorioretinopatia
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	Menej časté	Tinitus
	Zriedkavé	Náhla strata sluchu
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti<sup>1</sup></i>	Menej časté	Tachykardia, palpitácie
	Zriedkavé	Infarkt myokardu, nestabilná angína pectoris <sup>2</sup> , ventrikulárna arytmia <sup>2</sup>
<i>Poruchy ciev</i>	Časté	Návaly horúčavy
	Menej časté	Hypotenzia <sup>3</sup> , hypertenzia
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	Časté	Nazálna kongescia
	Menej časté	Dyspnoe, epistaxa
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Časté	Dyspepsia
	Menej časté	Bolesť brucha, vracanie, nauzea, gastroezofágový reflux
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	Menej časté	Vyrážka
	Zriedkavé	Žihľavka, Stevensov-Johnsonov syndróm <sup>2</sup> , exfoliatívna dermatitída <sup>2</sup> , hyperhidróza (potenie)
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	Časté	Bolesť chrbta, myalgia, bolesť končatín
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	Menej časté	Hematúria
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	Menej časté	Predĺžené erekcie
	Zriedkavé	Priapizmus <sup>2</sup> , krvácanie z penisu, hematospermia
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	Menej časté	Bolesť na hrudníku <sup>1</sup> , periférny edém, únava
	Zriedkavé	Edém tváre <sup>2</sup> , náhla srdcová smrť <sup>1,2</sup>

- (1) Väčšina pacientov mala preexistujúce kardiovaskulárne rizikové faktory (pozri časť 4.4).
- (2) Nežiaduce reakcie hlásené v rámci sledovania po uvedení lieku na trh nepozorované v placebom kontrolovaných klinických skúšaníach.
- (3) Častejšie hlásené, keď bol tadalafil podaný pacientom, ktorí už užívajú antihypertenzíva.

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

U pacientov liečených tadalafilom jedenkrát denne bol hlásený mierne zvýšený výskyt EKG mimo normy, najmä sínusovej bradykardie v porovnaní s placebom. Väčšina záznamov EKG mimo normy nesúvisela s nežiaducimi reakciami.

#### Ostatné osobitné skupiny pacientov



Údaje o pacientoch starších ako 65 rokov, ktorí počas klinického skúšania užívali tadalafil, či už na liečbu erektilnej dysfunkcie alebo na liečbu benígnej hyperplázie prostaty, sú obmedzené. V klinických skúšaníach s tadalafilom užívaným podľa potreby na liečbu erektilnej dysfunkcie 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 veku.

#### 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 inhibítor fosfodiesterázy typu 5 (PDE5) špecifickej pre cyklický guanozín-monofosfát (cGMP). Zatiaľ čo sexuálna 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. Tadalafil nemá žiadny účinok v liečbe erektilnej dysfunkcie bez sexuálnej stimulácie.

#### Farmakodynamické účinky

V *in vitro* štúdiách sa preukázalo, že tadalafil je selektívnym inhibítorom PDE5. PDE5 je enzým nachádzajúci sa v hladkej svalovine *corpus cavernosum*, ciev a vnútorných orgánov, 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, enzýmy, 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, enzým, ktorý sa nachádza v srdci a cievach.

Táto selektivita k PDE5 oproti PDE3 je dôležitá, pretože enzým 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 fototransdukciiu. Tadalafil má taktiež viac ako 10 000-krát silnejší účinok na PDE5 ako na PDE7 - PDE10.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

V troch klinických štúdiách vykonaných na 1 054 pacientoch v domácom prostredí sa sledovalo obdobie reakcie pacienta na tadalafil podávaný podľa potreby. Tadalafil v porovnaní s placebom viedol k štatisticky významnému zlepšeniu erektilnej funkcie a 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 krvného tlaku v ľahu (priemerné maximálne zníženie o 1,6/0,8

mmHg), systolického a diastolického krvného tlaku v stoji (priemerné maximálne zníženie o 0,2/4,6 mmHg) a srdcovej frekvencie.

V štúdií hodnotiacej vplyv tadalafilu na zrak sa v 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 spermatogézu. V dvoch z týchto štúdií boli v súvislosti s liečbou tadalafilom pozorované poklesy v počte a koncentrácii spermií pravdepodobne bez klinickej významnosti. Tieto účinky neboli spojené so zmenami v ďalších parametroch ako sú motilita, morfológia a hladina folikuly stimulujúceho hormónu (FSH).

Na zhodnotenie tadalafilu jedenkrát denne podávaného v dávkach 2,5; 5 a 10 mg boli pôvodne vykonané 3 klinické štúdie zahŕňajúce 853 pacientov rôzneho veku (v rozmedzí 21-82 rokov) a etnickej príslušnosti s erektilnou dysfunkciou rôznej závažnosti (mierna, stredne závažná, závažná) a pôvodu. V dvoch štúdiách skúmajúcich primárnu účinnosť na vzorke celkovej populácie, bol priemerný podiel úspešnosti pohlavných stykov 57 a 67 % pri tadalafile 5 mg, 50 % pri tadalafile 2,5 mg v porovnaní s 31 a 37 % pri placebe. V štúdií s pacientmi so sekundárnou erektilnou dysfunkciou pri diabete bol priemerný podiel úspešnosti pohlavných stykov 41 pri tadalafile 5 mg a 46 % pri tadalafile 2,5 mg v porovnaní s 28 % pri placebe. Väčšina pacientov vo všetkých troch štúdiách reagovala na predchádzajúcu liečbu PDE5 inhibítormi užívanými podľa potreby. V následnej štúdií bolo 217 pacientov, ktorí ešte neboli liečení PDE5 inhibítormi, randomizovaných na tadalafil 5 mg jedenkrát denne oproti placebo. Priemerný podiel úspešnosti pohlavných stykov bol 68 % v prospech tadalafilu oproti 52 % pacientov užívajúcich placebo.

V 12-týždňovom skúšaní vykonanom u 186 pacientov (142 užívali tadalafil, 44 placebo) so sekundárnou erektilnou dysfunkciou spôsobenou poranením miechy tadalafil signifikantne zlepšoval erektilnú funkciu vedúcu ku 48 % priemernému podielu úspešných pokusov o pohlavný styk na účastníka u pacientov užívajúcich tadalafil 10 alebo 20 mg (flexibilná dávka, podľa potreby) v porovnaní so 17 % pacientov užívajúcimi placebo.

### Pediatrická populácia

Bola vykonaná jedna štúdia s pediatrickými pacientmi s Duchennovou svalovou distrofiou (DMD - Duchenne Muscular Dystrophy), v ktorej sa nezaznamenala žiadna účinnosť. Randomizované, dvojito zaslepené, placeboom 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 dvojito zaslepenú 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 vzdialenosti chôdze (6MWD): najmenej štvorcov (LS) stredná zmena 6MWD počas 48 týždňov bola -51,0 metrov (m) v skupine s placebo 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 s tadalafilom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie na liečbu erektilnej dysfunkcie. Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Tadalafil sa po perorálnom podaní rýchlo absorbuje, pričom priemerná maximálna pozorovaná plazmatická koncentrácia liečiva ( $C_{max}$ ) sa dosahuje priemerne 2 hodiny po užití. Absolútna biologická dostupnosť tadalafilu po perorálnom podaní nebola stanovená.

Rýchlosť a rozsah absorpcie tadalafilu nezávisí od príjmu potravy, preto sa Gerocilan môže užívať s jedlom alebo bez jedla. Čas podania (ráno alebo večer) nemal klinicky významný účinok na rýchlosť a rozsah absorpcie.

#### Distribúcia

Priemerná hodnota distribučného objemu je približne 63 l, čo ukazuje, 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 izofórm 3A4 cytochrómu P450 (CYP). Hlavným cirkulujúcim metabolitom 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/h a priemerný polčas je 17,5 h.

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 až 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 jednorazovými dávkami tadalafilu (5 mg až 20 mg) bola systémová expozícia tadalafilu (AUC) približne dvojnásobná u osôb s miernou (klírens kreatinínu 51 až 80 ml/min) alebo stredne závažnou (klírens kreatinínu 31 až 50 ml/min) poruchou funkcie obličiek a tiež u dialyzovaných osôb v konečnom štádiu zlyhávania obličiek. U hemodialyzovaných pacientov bola  $C_{max}$  o 41 % vyššia v porovnaní so zdravými osobami.

Hemodialýza prispieva k eliminácii tadalafilu iba nepatrne.

##### *Hepatálna insuficiencia*

U osôb s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childovo–Pughovo skóre A a B) je expozícia tadalafilu (AUC) pri podaní dávky 10 mg porovnateľná so zdravými osobami. O bezpečnosti tadalafilu u pacientov so závažnou hepatálnou insuficienciou (Childovo–Pughovo skóre C) sú dostupné iba obmedzené klinické údaje. Pre pacientov s poruchou funkcie pečene nie sú dostupné žiadne údaje o užívaní tadalafilu jedenkrát denne. Ak je Gerocilan predpísaný jedenkrát denne, musí lekár individuálne dôsledne zvážiť pomer prínosu a rizika.

### *Pacienti s diabetom*

Expozícia (AUC) tadalafilu u diabetikov je približne o 19 % nižšia ako hodnota AUC u zdravých osôb. Tento rozdiel v expozícii si nevyžaduje 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 alebo myšiach, ktorým boli podávané dávky tadalafilu až do 1 000 mg/kg/deň, sa nezistili žiadne náznaky teratogenity, embryotoxicity a fetotoxicity. V štúdiu, ktorá hodnotila prenatálny a postnatálny vývin u potkanov, bola dávka, pri ktorej sa nezistil žiadny účinok 30 mg/kg/deň. U gravidných potkanov bola AUC pre vypočítané voľné liečivo pri tejto dávke približne 18-krát vyššia ako bolo zistené u ľudí po podaní dávky 20 mg.

U samic a samcov potkanov sa nezistila žiadna porucha plodnosti. U psov, ktorým sa podával tadalafil počas obdobia 6 až 12 mesiacov v denných dávkach 25 mg/kg/deň (čo je minimálne trojnásobne vyššia expozícia [rozmedzie 3,7 – 18,6] než u ľudí pri jednotlivej dávke 20 mg) a väčších, 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  
kroskarmelóza, sodná soľ  
laurylsíran sodný  
hydroxypropylcelulóza (E463)  
polysorbát 80  
stearát horečnatý

#### Obal tablety:

hypromelóza 2910 (E464)  
laktóza, monohydrát  
oxid titaničitý (E171)  
triacetín  
mastenec (E553b)  
žltý oxid železitý (E172)  
čierny 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 1, 2, 4, 8, 10, 12, 14, 20, 28 a 40 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

#### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

G.L. Pharma GmbH  
Schlossplatz 1  
8502 Lannach  
Rakúsko

#### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

83/0076/17-S

#### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 22. marca 2017  
Dátum predĺženia registrácie: 8. júna 2021

#### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Január 2024