

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tadalafil Gemax Pharma 10 mg comprimate filmate

Tadalafil Gemax Pharma 20 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

*Tadalafil Gemax Pharma 10 mg comprimate filmate:*

Fiecare comprimat filmat conține tadalafil 10 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 98,572 mg (sub formă de monohidrat) și ulei de ricin polioxil hidrogenat 4,5 mg.

*Tadalafil Gemax Pharma 20 mg comprimate filmate:*

Fiecare comprimat filmat conține tadalafil 20 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 197,144 mg (sub formă de monohidrat) și ulei de ricin polioxil hidrogenat 9 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

*Tadalafil Gemax Pharma 10 mg comprimate filmate:*

Comprimat filmat de culoare albă, de aproximativ 10,1 mm x 5,1 mm, în formă de capsulă, biconvex, marcat cu "T16" pe o față și "H" pe cealaltă față.

*Tadalafil Gemax Pharma 20 mg comprimate filmate:*

Comprimat filmat de culoare albă, de aproximativ 12,2 mm x 6,1 mm, în formă de capsulă, biconvex, marcat cu "T15" pe o față și "H" pe cealaltă față.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul disfuncției erectile la bărbații adulți.

Pentru ca tadalafil să fie eficace este necesară prezența stimulării sexuale.

Tadalafil Gemax Pharma nu este pentru utilizare la femei.

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

#### *Bărbați adulți*

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

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

Frecvența maximă a dozei este o dată pe zi.

Tadalafilul 10 mg și 20 mg este indicat pentru utilizare înainte de activitatea sexuală anticipată și nu este recomandat pentru utilizare zilnică continuă.

La pacienții care anticipează o utilizare frecventă de Tadalafil Gemax Pharma (de exemplu, cel puțin de două ori pe săptămână), o schemă de administrare zilnică cu cele mai mici doze de Tadalafil Gemax Pharma poate fi considerată adecvată, în funcție de alegerea pacientului și recomandarea medicului.

La acești pacienți doza recomandată este 5 mg o dată pe zi, administrată aproximativ la aceeași oră a zilei. În funcție de tolerabilitatea individuală, doza poate fi scăzută la 2,5 mg o dată pe zi. Pentru doze de 2,5 mg sunt disponibile alte medicamente.

Schema de tratament adecvată pentru administrare zilnică continuă trebuie reevaluată periodic.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Bărbați vârstnici*

La pacienții vârstnici nu sunt necesare ajustări ale dozei.

#### *Bărbați cu insuficiență renală*

Nu sunt necesare modificări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Pentru pacienții cu insuficiență renală severă doza maximă recomandată este 10 mg.

Schema de tratament cu tadalafilul o dată pe zi nu este recomandată la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

#### *Bărbați cu insuficiență hepatică*

Doza recomandată de Tadalafil Gemax Pharma este 10 mg luată înainte de activitatea sexuală anticipată, și înainte sau după masă. La pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasificarea Child-Pugh în clasa C) există date clinice limitate privind siguranța Tadalafil Gemax Pharma; dacă este prescris, medicul care prescrie medicamentul trebuie să efectueze pentru fiecare pacient în parte o evaluare atentă a raportului beneficiu/risc. Nu există informații referitoare la administrarea unor doze mai mari de 10 mg de tadalafil la pacienții cu insuficiență hepatică.

Schema de tratament cu tadalafilul o dată pe zi nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică; prin urmare, dacă este prescris, medicul trebuie să efectueze pentru fiecare pacient evaluarea atentă a raportului beneficiu/risc (vezi pct. 4.4 și 5.2).

#### *Bărbați cu diabet zaharat*

La pacienții diabetici nu sunt necesare ajustări ale dozelor.

#### *Copii și adolescenți*

Nu există date relevante pentru administrarea Tadalafil Gemax Pharma în tratamentul disfuncției erectile la copii și adolescenți.

### Mod de administrare

Pentru administrare orală.

### 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 tadalafilului asupra căii oxidului nitric/GMPc.

De aceea, administrarea Tadalafil Gemax Pharma este contraindicată la pacienții care utilizează orice formă de nitrat organic (vezi pct. 4.5).

Tadalafil Gemax Pharma nu trebuie utilizat la bărbații cu boli cardiace la care nu este recomandată 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, în consecință, utilizarea tadalafilului este contraindicată:

- pacienți cu infarct miocardic apărut în ultimele 90 zile,
- pacienți cu angină instabilă sau angină care apare în timpul actului sexual,
- pacienți cu insuficiență cardiacă clasă II conform clasificării New York Heart Association sau mai mare în ultimele 6 luni,
- pacienți cu aritmii fără control terapeutic, hipotensiune arterială (< 90/50 mmHg) sau hipertensiune arterială fără control terapeutic adecvat,
- pacienți cu accident vascular cerebral în ultimele 6 luni.

Tadalafil Gemax Pharma este contraindicat la pacienții cu pierdere a vederii la un ochi din cauza neuropatiei optice anterioare ischemice non-arteritice (NOAIN), indiferent dacă acest episod are sau nu legătură cu expunerea anterioară la un inhibitor PDE5 (vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă a inhibitorilor PDE5, care includ 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 tratamentul cu Tadalafil Gemax Pharma

Înainte de a se lua în considerare tratamentul farmacologic, trebuie efectuat istoricul medical și examenul fizic pentru a diagnostica disfuncția erectilă și pentru a determina posibilele cauze de bază.

Înainte de inițierea oricărui tratament pentru disfuncție erectilă, medicii trebuie să ia în considerare statusul cardiovascular al pacienților, deoarece există un grad de risc cardiac asociat cu activitatea sexuală. Tadalafil are proprietăți vasodilatatoare, determinând scăderi ușoare și tranzitorii ale tensiunii arteriale (vezi pct. 5.1) și accentuează astfel efectele hipotensive ale nitraților (vezi pct. 4.3).

Evaluarea disfuncției erectile trebuie să includă determinarea potențialelor cauze subiacente și identificarea tratamentului corespunzător, după un examen clinic adecvat. Nu se cunoaște dacă Tadalafil Gemax Pharma este eficient la pacienții care au avut intervenții chirurgicale în zona pelviană sau prostatectomie radicală fără prezervarea nervilor erectori.

#### Sistemul cardiovascular

În studiile clinice și/sau studiile după punerea pe piață a medicamentului au fost raportate evenimente cardiovasculare grave, care includ infarct miocardic, moarte subită de cauză cardiacă, angină pectorală instabilă, aritmie ventriculară, accident vascular cerebral, accident ischemic tranzitoriu, durere precordială, palpitații și tahicardie. Majoritatea pacienților la care au fost raportate aceste evenimente aveau factori de risc cardiovascular preexistenți. Cu toate acestea, nu se poate determina sigur dacă aceste evenimente sunt legate direct de acești factori de risc, de administrarea Tadalafil Gemax Pharma, de activitatea sexuală sau de o asocieră a acestora sau a altor factori.

La pacienții care utilizează blocante alfa<sub>1</sub> adrenergice, administrarea concomitentă de Tadalafil Gemax Pharma poate determina hipotensiune arterială simptomatică (vezi pct. 4.5). Asocierea de tadalafil cu doxazosin nu este recomandată.

### Tulburări de vedere

Au fost raportate tulburări de vedere, care includ corioretinopatie seroasă centrală (CRSC) și cazuri de NOAIN în legătură cu administrarea Tadalafil Gemax Pharma și a altor inhibitori ai PDE5. Cele mai multe cazuri de CRSC s-au remis spontan după oprirea administrării tadalafilului. În ceea ce privește NOAIN, analiza datelor observaționale sugerează un risc crescut al instalării neuropatiei optice anterioare ischemice non-arteritice (NOAIN) la bărbați cu disfuncție erectilă după expunere episodică la tadalafil sau la alți inhibitori de PDE5. Deoarece acest aspect poate fi relevant pentru toți pacienții expuși la tadalafil, în cazul unei tulburări de vedere apărută brusc, afectarea acuității vizuale și/sau defecte ale câmpului vizual, pacientul trebuie să oprească Tadalafil Gemax Pharma și trebuie să se adreseze imediat medicului (vezi pct. 4.3).

### Scăderea sau pierderea 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, diabetul zaharat, hipertensiunea arterială și istoric de pierdere a auzului) pacienții trebuie sfătuiți să oprească tratamentul cu tadalafil și să solicite imediat ajutorul medical în cazul scăderii sau pierderii subite a auzului.

### Insuficiența hepatică

Există date clinice limitate privind siguranța administrării o dată pe zi de Tadalafil Gemax Pharma la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasificarea Child-Pugh în clasa C). Dacă este prescris tratament cu Tadalafil Gemax Pharma, medicul curant trebuie să efectueze pentru fiecare pacient evaluarea atentă a raportului beneficiu/risc.

### Priapismul și deformările anatomice ale penisului

Pacienții care prezintă erecții cu o durată de 4 ore sau mai mult trebuie instruiți să solicite imediat asistență medicală. Dacă priapismul nu este tratat imediat, pot apărea afectarea tisulară peniană și pierderea definitivă a potenței.

Tadalafil Gemax Pharma 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 ai CYP3A4

Tadalafil Gemax Pharma trebuie prescris cu prudență la pacienții care utilizează inhibitori potenți ai CYP3A4 (ritonavir, saquinavir, ketoconazol, itraconazol și eritromicină), deoarece s-a observat o creștere a expunerii la tadalafil (ASC) în cazul asocierii acestor medicamente (vezi pct. 4.5).

### Tadalafil Gemax Pharma și alte tratamente pentru disfuncție erectilă

Siguranța și eficacitatea asocierii de Tadalafil Gemax Pharma cu alți inhibitori ai PDE5 sau alte tratamente pentru disfuncție erectilă nu au fost studiate. Pacienții trebuie informați să nu utilizeze Tadalafil Gemax Pharma în aceste asocieri de medicamente.

### Lactoză

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

## Ulei de ricin polioxil hidrogenat

Poate provoca disconfort la nivelul stomacului și diaree.

## Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Au fost efectuate studii privind interacțiunile cu doze de 10 mg și/sau 20 mg tadalafil, așa cum este prezentat mai jos. În studiile 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 tadalafilului

##### *Inhibitori ai citocromului P450*

Tadalafilul este metabolizat în principal de către CYP3A4. Un inhibitor selectiv al CYP3A4, ketoconazolul (200 mg pe zi), a crescut expunerea (ASC) tadalafilului (10 mg) de 2 ori și  $C_{max}$  cu 15 % față de valorile ASC și  $C_{max}$  pentru tadalafilul administrat în monoterapie. Ketoconazolul (400 mg pe zi) a crescut expunerea (ASC) tadalafilului (20 mg) de 4 ori și  $C_{max}$  cu 22 %. Ritonavirul, un inhibitor de protează (200 mg de două ori pe zi), care este un inhibitor CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 și CYP2D6, a crescut expunerea (ASC) tadalafilului (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, itraconazolul și sucii de grepfrut trebuie făcută cu prudență, fiind de așteptat să crească concentrațiile plasmatice ale tadalafilului (vezi pct. 4.4).

În consecință, incidența reacțiilor adverse prezentate la pct. 4.8 poate fi crescută.

##### *Transportori*

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

##### *Inductori ai citocromului P450*

Un inductor al CYP3A4, rifampicina, a scăzut ASC pentru tadalafil cu 88 % față de valorile ASC ale tadalafilului administrat în monoterapie (10 mg). Se poate anticipa că această expunere scăzută va scădea eficacitatea tadalafilului; amploarea scăderii eficacității nu este cunoscută. Alți inductori ai CYP3A4, cum sunt fenobarbitalul, fenitoina și carbamazepina, pot de asemenea să scadă concentrațiile plasmatice ale tadalafilului.

#### Efectele tadalafilului asupra altor medicamente

##### *Nitrați*

În studiile clinice, s-a demonstrat că tadalafil (5 mg, 10 mg și 20 mg) crește efectele hipotensive ale nitraților. De aceea, administrarea Tadalafil Gemax Pharma la pacienții care utilizează orice formă de nitrat organic este contraindicată (vezi pct. 4.3). Pe baza rezultatelor unui studiu clinic în care 150 de subiecți au primit doze zilnice de 20 mg tadalafil timp de 7 zile și 0,4 mg nitroglicerină sublingual în momente diferite, această interacțiune a durat peste 24 de ore, și nu a mai fost detectabilă după 48 de ore de la ultima doză de tadalafil. Prin urmare, la un pacient la care se prescrie orice doză de Tadalafil Gemax Pharma (5 mg - 20 mg) și la care administrarea nitraților este absolut necesară din punct de vedere medical pentru o situație care pune viața în pericol, trebuie să treacă cel puțin 48 de ore după ultima doză de Tadalafil Gemax Pharma înainte de a lua în considerare administrarea de nitrați. În astfel de situații nitrații trebuie administrați numai sub supraveghere medicală atentă și monitorizare hemodinamică adecvată.

##### *Medicamente antihipertensive (inclusiv blocante ale canalelor de calciu)*

Administrarea concomitentă de doxazosin (4 mg și 8 mg pe zi) și tadalafil (5 mg în doză zilnică și 20 mg ca doză unică) crește semnificativ efectul hipotensiv al acestui alfa-blocant. Acest efect durează cel puțin douăsprezece ore și poate fi simptomatic, incluzând sincopa. Prin urmare, această asociere nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

În studiile de interacțiune efectuate pe un număr limitat de voluntari sănătoși aceste efecte nu au fost raportate pentru alfuzosin sau 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 studii de farmacologie clinică a fost examinat potențialul tadalafilului de a crește efectele hipotensive în cazul medicamentelor antihipertensive. Au fost studiate clasele majore de medicamente antihipertensive, care includ blocante ale canalelor de calciu (amlodipină), inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) (enalapril), blocante ale receptorilor beta-adrenergici (metoprolol), diuretice tiazidice (bendrofluazidă) și blocante ale receptorilor angiotensinei II (diferite tipuri și doze, în monoterapie sau în asociere cu tiazide, blocante ale canalelor de calciu, blocante beta-adrenergice și/sau alfa-adrenergice). Tadalafil (în doză de 10 mg, cu excepția studiilor cu blocante ale receptorilor angiotensinei II și amlodipină, în care s-a administrat o doză de 20 mg) nu a prezentat nicio interacțiune semnificativă clinic cu niciuna dintre aceste clase. Într-un alt studiu de farmacologie clinică, tadalafilul (20 mg) a fost evaluat în asociere cu până la patru clase de antihipertensive. La subiecții care utilizau mai multe antihipertensive, modificările valorilor tensiunii arteriale determinate în ambulatoriu păreau a fi corelate cu gradul de control al tensiunii arteriale. În acest sens, la subiecții cu un control adecvat al tensiunii arteriale, scăderea tensiunii arteriale a fost minimă, fiind similară cu cea observată la pacienții sănătoși. La subiecții cu control inadecvat al tensiunii arteriale, scăderea tensiunii arteriale a fost mai mare, această scădere nefiind însă asociată cu simptome de hipotensiune arterială la majoritatea pacienților. La pacienții care au primit concomitent medicamente antihipertensive, tadalafil 20 mg poate să inducă o scădere a tensiunii arteriale, care (cu excepția blocanților alfa-adrenergice - vezi mai sus), este în general minoră și puțin probabil relevantă clinic. Analiza datelor unui studiu clinic de fază 3 nu a evidențiat nicio diferență în ceea ce privește reacțiile 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 adițional de reducere a tensiunii arteriale în cazul administrării concomitente de inhibitori ai PDE5 cu riociguat. În cadrul studiilor clinice, s-a demonstrat că riociguatul a determinat o creștere a efectelor hipotensive ale inhibitorilor de PDE5. În cadrul populației studiate nu s-a evidențiat niciun efect clinic benefic al acestei administrări concomitente. Administrarea concomitentă de riociguat cu inhibitori ai PDE5, care includ 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 tadalafilului cu inhibitorii de 5 alfa-reductază (I-5AR), este necesară prudență la administrarea concomitentă de tadalafil cu I-5AR.

#### *Substraturi ale CYP1A2 (de exemplu, teofilina)*

Când într-un studiu de farmacologie clinică tadalafil 10 mg a fost administrat cu teofilină (un inhibitor neselectiv al fosfodiesterazei), 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 etinilestradiolului; o creștere similară poate fi așteptată și la administrarea orală a terbutalinei, cu toate că urmările clinice ale acestui fapt nu sunt evidente.

#### *Alcool etilic*

Concentrațiile de alcool etilic (media concentrațiilor maxime de alcool în sânge de 0,08 %) nu au fost influențate în cazul administrării concomitente de tadalafil (10 mg sau 20 mg). În plus, nu s-au constatat modificări ale concentrației de tadalafil la 3 ore după administrarea concomitentă cu alcool etilic. Alcoolul etilic a fost administrat într-un mod care să crească la maximum rata de absorbție a alcoolului (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 % pentru un bărbat cu greutatea de 80 kg) dar, la unii subiecți, s-au observat amețeală posturală și hipotensiune arterială ortostatică. Când tadalafil a fost administrat cu doze mai mici de alcool (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 citocromul P450*

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

#### *Substraturi ale CYP2C9 (de exemplu, R-warfarina)*

Tadalafil (10 mg și 20 mg) nu a avut un 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.

#### *Aspirină*

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**

Tadalafil Gemax Pharma nu este pentru utilizare la femei.

#### Sarcina

Datele provenite din utilizarea tadalafil la femeile gravide sunt limitate. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Tadalafil Gemax Pharma în timpul sarcinii.

#### Alăptarea

Datele farmacodinamice/toxicologice la animale au evidențiat excreția tadalafilului în lapte. Nu se poate exclude un risc pentru sugar. Tadalafil Gemax Pharma nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

#### Fertilitatea

La câini au fost observate efecte care ar putea indica afectarea fertilității. Două studii clinice realizate ulterior sugerează că acest efect este puțin probabil la om, deși la unii bărbați a fost observată reducerea numărului de spermatozoizi din spermă (vezi pct. 5.1 și 5.3).

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

Tadalafil Gemax Pharma are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate că frecvența raportărilor de amețeală a fost similară în studiile clinice la grupurile tratate cu placebo și tadalafil, înainte de a conduce vehicule și de a folosi utilaje pacienții trebuie să fie conștienți de modul în care reacționează la Tadalafil Gemax Pharma.

### **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate la pacienții care iau 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, în general, ușoare sau moderate. Majoritatea cazurilor de cefalee raportate la administrarea zilnică de tadalafil au fost experimentate în primele 10 până la 30 zile de la începerea tratamentului.

### Rezumat tabelar al reacțiilor adverse

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse observate din raportări spontane și în studii clinice controlate cu placebo (cuprinzând un total de 8 022 pacienți tratați cu tadalafil și 4 422 pacienți la care s-a administrat placebo) pentru tratamentul administrat la nevoie și administrat o dată pe zi al disfuncției erectile și tratamentul administrat o dată pe zi 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 ( $\geq 1/1\ 000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1\ 000$ ), foarte rare ( $< 1/10\ 000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Frecvență necunoscută
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>				
		Reacții de hipersensibilitate	Angioedem <sup>2</sup>	
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>				
	Cefalee	Amețeală	Accident vascular cerebral <sup>1</sup> (include episoade hemoragice), sincopă, accident ischemic tranzitoriu <sup>1</sup> , migrenă <sup>2</sup> , crize convulsive <sup>2</sup> , amnezie tranzitorie	
<i>Tulburări oculare</i>				
		Vedere încețoșată, senzații descrise ca durere oculară,	Defect de câmp vizual, edem palpebral, hiperemie conjunctivală neuropatie optică anterioară ischemică non-arteritică (NOAIN) <sup>2</sup> , ocluzie vasculară retiniană <sup>2</sup>	Corioretinopatie seroasă centrală
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>				
		Tinitus	Surditate bruscă	
<i>Tulburări cardiace<sup>1</sup></i>				
		Tahicardie, palpitații	Infarct miocardic, angină pectorală instabilă <sup>2</sup> , aritmie ventriculară <sup>2</sup>	
<i>Tulburări vasculare</i>				
	Hiperemie facială	Hipotensiune arterială <sup>3</sup> , hipertensiune arterială		
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>				
	Congestie nazală	Dispnee, epistaxis		
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>				

	Dispepsie	Durere abdominală, vărsături, greață, reflux gastro-esofagian		
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>				
		Erupții cutanate	Urticarie, sindrom Stevens-Johnson <sup>2</sup> , dermatită exfoliativă <sup>2</sup> , hiperhidroză (transpirații în exces)	
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>				
	Dorsalgii, mialgii, durere 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>				
		Durere precordială <sup>1</sup> , edeme periferice, fatigabilitate	Edem facial <sup>2</sup> , moarte subită de origine cardiacă <sup>1, 2</sup>	

(1) Majoritatea pacienților au avut factori de risc cardiovascular preexistenți (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 cu tadalafil administrat o dată pe zi, comparativ cu placebo s-a observat o incidență ușor crescută a modificărilor pe electrocardiogramă (ECG), în principal bradicardie sinusală. Majoritatea acestor modificări ECG nu au fost asociate cu reacții adverse.

#### Alte grupe speciale de pacienți

Datele din studiile clinice cu privire la administrarea tadalafilului la pacienți cu vârsta peste 65 ani, fie pentru tratamentul disfuncției erectile, fie 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 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 amețeala și diareea la pacienții cu vârsta 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 la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

website: www.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, măsurile suportive standard, după cum este necesar. Hemodializa are un efect neglijabil asupra eliminării tadalafilului.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: 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 duce la creșterea valorilor GMPc în corpii cavernoși. Ca urmare, apare relaxarea mușchilor netezi și afluxul de sânge în țesuturile peniene, producând astfel erecția. Tadalafilul nu are efect în absența stimulării sexuale.

#### 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 cavernoși, în mușchii netezi vasculari și viscerali, în mușchii scheletici, trombocite, rinichi, plămân și creier. Efectul tadalafilului asupra PDE5 este mai puternic decât efectul asupra altor fosfodiesteraze. Tadalafil este de > 10 000 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 10 000 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 deoarece PDE3 este o enzimă implicată în contractilitatea cardiacă. În plus, tadalafil este de aproximativ 700 ori mai selectiv pentru PDE5 decât pentru PDE6, enzimă care se găsește în retină și este responsabilă de fototransducție. Tadalafil este, de asemenea, de 10 000 ori mai selectiv pentru PDE5 decât pentru PDE7 prin PDE10.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Pentru a defini perioada de răspuns la tadalafil, s-au efectuat trei studii clinice la 1 054 pacienți, în ambulator. Pentru tadalafil s-a demonstrat ameliorarea semnificativă statistic a funcției erectile și a capacității de a avea un contact 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 contact sexual reușit, comparativ cu placebo, începând cel mai devreme de la 16 minute după administrare.

Tadalafil administrat la subiecți sănătoși nu a produs diferențe semnificative comparativ cu placebo în ceea ce privește tensiunea arterială sistolică și diastolică în poziție culcată (media scăderii maxime de 1,6 mmHg, respectiv de 0,8 mmHg), tensiunea arterială sistolică și diastolică 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 tadalafilului asupra vederii, folosirea testului cu 100 nuanțe Farnsworth-Munsell nu a evidențiat nicio diminuare a percepției culorilor (albastru/verde). Această constatare este în concordanță cu afinitatea scăzută a tadalafilului pentru PDE6 în comparație cu PDE5. În cadrul tuturor studiilor clinice, raportările de modificare a percepției culorilor au fost rare (< 0,1 %).

S-au efectuat trei studii la bărbați pentru a evalua efectul potențial al administrării de 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 din aceste studii s-a observat scăderea numărului de spermatozoizi și a concentrației spermei asociate tratamentului cu tadalafil, cu relevanță clinică puțin probabilă. Aceste efecte nu au fost asociate cu modificarea altor parametri precum motilitatea, morfologia spermatozoidilor și nivelul hormonului foliculostimulant (FSH).

Tadalafil în doze de 2 până la 100 mg a fost evaluat în 16 studii clinice care au înrolat 3 250 de pacienți, inclusiv pacienți cu disfuncție erectilă de diferite grade de severitate (ușoară, moderată, severă), cu etiologie

diferită și vârste diferite (cuprinse între 21 și 86 de ani). Cei mai mulți pacienți sufereau de disfuncție erectilă de cel puțin 1 an. În studiile de eficacitate primară în populația generală, 81 % dintre pacienți au raportat că administrarea tadalafil a fost urmată de îmbunătățirea calității erecțiilor, comparativ cu 35 % dintre cei care au primit placebo. De asemenea, pacienții cu disfuncție erectilă indiferent de gradul de severitate a acesteia au raportat îmbunătățirea calității erecțiilor în timpul tratamentului cu tadalafil (86 %, 83 % și 72 % pentru cazurile de disfuncție erectilă ușoară, moderată și, respectiv, severă, comparativ cu 45 %, 42 % și 19 % pentru grupurile care au primit placebo). În studiile de eficacitate primară, au fost reușite 75 % dintre încercările de contact sexual la pacienții în tratament cu tadalafil, comparativ cu 32 % în grupul cu placebo.

Într-un studiu clinic cu durata de 12 săptămâni, efectuat pe 186 de pacienți (dintre care 142 au utilizat tadalafil și 44 au utilizat placebo) cu disfuncție erectilă secundară unui traumatism spinal, tadalafil a îmbunătățit semnificativ funcția erectilă, cu un procent mediu pe subiect de încercări reușite de contact sexual de 48 % pentru pacienții care au utilizat tadalafil 10 sau 20 mg (doză flexibilă, administrată la nevoie), comparativ cu 17 % la cei cu placebo.

### Copii și adolescenți

A fost desfășurat un singur studiu clinic la pacienți copii și adolescenți cu distrofie musculară Duchenne (DMD) în care nu a fost observată nicio dovadă de eficacitate. Studiul cu tadalafil randomizat, dublu-orb, controlat placebo, cu 3 brațe paralele de tratament a inclus 331 de băieți cu vârste cuprinse între 7-14 ani cu DMD care au primit concomitent tratament cu corticosteroizi. Studiul a inclus o perioadă dublu-orb de 48 de săptămâni în care pacienții au fost randomizați pentru a primi tratament cu tadalafil 0,3mg/kg, tadalafil 0,6mg/kg sau placebo zilnic. Tadalafil nu a demonstrat eficacitate în scăderea declinului funcției locomotorii măsurată ca distanța parcursă în mers timp de 6 minute (minute walk distance, MWD) care este criteriu final primar: modificarea medie ajustată a 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/kg ( $p = 0,307$ ) și -59,1 m în grupul care a primit tadalafil 0,6 mg/kg ( $p = 0,538$ ). În plus, nu au existat dovezi ale eficacității în niciuna dintre analizele secundare efectuate în acest studiu. Rezultatele globale de siguranță provenite din acest studiu sunt în general în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al tadalafilului și cu evenimentele adverse (EA) anticipate într-o populație pediatrică cu DMD care primește tratament cu corticosteroizi.

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul disfuncției erectile. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

Tadalafil se absoarbe ușor după administrare orală, iar valoarea medie a concentrației plasmatice maxime observate ( $C_{max}$ ) este atinsă într-un interval mediu de timp de 2 ore după administrare. Biodisponibilitatea absolută a tadalafilului după administrare orală nu a fost determinată.

Rata și gradul de absorbție ale tadalafilului nu sunt influențate de alimente, astfel că Tadalafil Gemax Pharma poate fi administrat cu sau fără alimente. Momentul administrării (dimineața sau seara) nu are efecte relevante clinic asupra ratei și gradului de absorbție.

### Distribuție

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

Mai puțin de 0,0005 % din doza administrată apare în sperma subiecților sănătoși.

### Metabolizare

Tadalafilul este metabolizat predominant de către izoenzima 3A4 a citocromului P450 (CYP). Metabolitul circulant major este metilcatecol glucuronid. Acest metabolit este de cel puțin 13 000 de ori mai puțin selectiv pentru PDE5 decât tadalafilul. În consecință, nu este de așteptat ca acesta să fie activ clinic, la concentrațiile de metaboliți observate.

### Eliminare

Clearance-ul oral mediu al tadalafilului este 2,5 l/oră și timpul mediu de înjumătățire plasmatică este de 17,5 ore la subiecții sănătoși. Tadalafilul este excretat predominant sub formă de metaboliți inactivi, în principal prin materiile fecale (aproximativ 61 % din doză) și într-o proporție mai mică în urină (aproximativ 36 % din doză).

### Liniaritate/non-liniaritate

Farmacocinetica tadalafilului la subiecții sănătoși este liniară în funcție de timp și doză. În intervalul de doze cuprins între 2,5 mg și 20 mg, expunerea (ASC) crește proporțional cu doza. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse în decurs de 5 zile de administrare o dată pe zi.

Datele de farmacocinetică determinate în evaluarea populației de pacienți cu disfuncție erectilă sunt similare cu datele de farmacocinetică la subiecții fără disfuncție erectilă.

### Categorii speciale de pacienți

#### *Vârstnici*

Subiecții vârstnici sănătoși (cu vârsta de 65 ani sau peste) au un clearance mai mic în cazul tadalafilului administrat oral, rezultând o expunere (ASC) cu 25 % mai mare comparativ cu subiecții sănătoși cu vârsta cuprinsă între 19 și 45 ani. Acest efect al vârstei nu este semnificativ clinic și nu justifică modificarea dozei.

#### *Insuficiență renală*

În studiile de farmacologie clinică cu doză unică de tadalafil (5 până la 20 mg), expunerea la tadalafil (ASC) a crescut de aproape două ori 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 în tratament cu dializă. La pacienții hemodializați,  $C_{max}$  a fost cu 41 % mai mare decât cea observată la subiecții sănătoși. Hemodializa are un efect neglijabil asupra eliminării tadalafilului.

#### *Insuficiență hepatică*

Expunerea la tadalafil (ASC) la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată (clasificarea Child-Pugh în clasele 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 Tadalafil Gemax Pharma la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasificarea Child-Pugh în clasa C). Dacă Tadalafil Gemax Pharma este prescris, medicul prescriptor va trebui să efectueze pentru fiecare pacient o evaluare atentă a raportului beneficiu/risc. Nu sunt disponibile date cu privire la administrarea unor doze mai mari de 10 mg tadalafil la pacienții cu insuficiență hepatică.

#### *Pacienții cu diabet zaharat*

Expunerea la tadalafil (ASC) la pacienții cu diabet zaharat a fost cu aproximativ 19 % mai mică decât valoarea ASC la subiecții sănătoși. Această diferență în ceea ce privește expunerea (ASC) nu justifică o ajustare a dozei.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun 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 a existat nicio dovadă de teratogenitate, toxicitate embrionară sau fetală la șobolan sau șoarece care au primit tadalafil până la 1 000 mg/kg corp/zi. Într-un studiu care a evaluat dezvoltarea prenatală și postnatală la șobolan, doza la care nu au fost observate efecte a fost de 30 mg/kg corp/zi. La femele gestante de șobolan, ASC determinată pentru medicamentul liber la această doză, a fost de aproximativ 18 ori mai mare decât ASC la om pentru doza de 20 mg.

Nu s-a observat afectarea fertilității la masculi și femele de șobolan. Administrarea de tadalafil la câine, zilnic, timp de 6 până la 12 luni, în doze de 25 mg/kg corp/zi (rezultând o expunere de cel puțin 3 ori mai

mare [interval 3,7 - 18,6] decât cea observată la om, la care s-a administrat o doză unică de 20 mg) și peste, s-a observat regresia epiteliului tubilor seminiferi, care a determinat scăderea spermatogenezei la unii câini. Vezi, de asemenea, pct. 5.1.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleul comprimatului:

Lactoză monohidrat  
Copolividonă (K-28)  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Ulei de ricin polioxil hidrogenat  
Celuloză microcristalină (PH 102)  
Croscarmeloză sodică  
Stearat de magneziu

#### Filmul de acoperire:

Hipromeloză 2910  
Lactoză monohidrat  
Dioxid de titan (E171)  
Triacetină  
Talc

### **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 de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blister transparent din PVC-PE-Aclar/Al, în cutie de carton.

Mărimi de ambalaj: 2, 4, 8 și 12 comprimate filmate.

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

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gemax Pharma s.r.o.  
Na Florenci 2116/15  
Nové Město  
110 00 Praga 1  
Republica Cehă

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

*Tadalafil Gemax Pharma 10 mg-16235/2025/01-04*

*Tadalafil Gemax Pharma 20 mg-16236/2025/01-04*

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Septembrie 2025

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Octombrie 2025.