

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ADCIRCA 20 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg тадалафил (tadalafil).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 233 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Оранжеви и с форма на бадем филмирани таблетки 12,09 mm x 7,37 mm, маркирани от едната страна с „4467”

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни

Лечение на белодробна артериална хипертония (БАХ), класифицирана според СЗО като функционален клас II и III, за подобряване на физическия капацитет (вж. точка 5.1).

Ефикасност е демонстрирана при идиопатична БАХ (ИБАХ) и при БАХ, свързана с колагенозни заболявания на съдовете.

Педиатрична популация

Лечение на педиатрични пациенти на възраст 2 и повече години с белодробна артериална хипертония (БАХ), класифицирана според СЗО като функционален клас II и III.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започва и мониторира само от лекар с опит в лечението на БАХ.

Дозировка

Възрастни

Препоръчваната доза е 40 mg (две филмирани таблетки x 20 mg), приета веднъж дневно.

Педиатрична популация (на възраст от 2 години до 17 години)

Препоръчителните еднократни дневни дози въз основа на възрастта и тегловните категории при педиатрични пациенти са показани по-долу

Възраст и/или тегло на педиатричния пациент	Препоръчителна дневна доза и схема на прилагане
Възраст ≥ 2 години Телесно тегло ≥ 40 kg Телесно тегло < 40 kg	40 mg (две таблетки по 20 mg) веднъж дневно 20 mg (една таблетка по 20 mg или 10 ml перорална суспензия (ПС) 2 mg/ml тадалафил) веднъж дневно

*Предлага се перорална суспензия за приложение при педиатрични пациенти, които се нуждаят от 20 mg и не могат да поглъщат таблетки.

За пациенти на възраст < 2 години няма фармакокинетични данни или данни за ефикасност от клиничните изпитвания. Най-подходящата доза ADCIRCA при деца на възраст между 6 месеца и < 2 години не е установена. Поради това ADCIRCA не се препоръчва в тази възрастова подгрупа.

Отложена доза, пропусната доза или повръщане

Ако има забавяне на прилагането на ADCIRCA, но все пак е в рамките на същия ден, дозата трябва да се приеме без промени в схемата на прилагане. Пациентите не трябва да приемат допълнителна доза, ако дозата е пропусната.

Пациентите не трябва да приемат допълнителна доза, ако настъпи повръщане

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

Бъбречно увреждане

Възрастни и педиатрична популация (2 до 17 години, с телесно тегло най-малко 40 kg)

При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане се препоръчва начална доза 20 mg веднъж дневно. Дозата може да се увеличи до 40 mg веднъж дневно, въз основа на индивидуалната ефикасност и поносимост. При пациенти с тежко бъбречно увреждане употребата на тадалафил не се препоръчва. (вж. точка 4.4 и точка 5.2).

Педиатрична популация (2 до 17 години, с телесно тегло под 40 kg)

При пациенти < 40 kg и с леко до умерено бъбречно увреждане се препоръчва начална доза 10 mg веднъж дневно. Дозата може да бъде увеличена до 20 mg веднъж дневно в зависимост от индивидуалната ефикасност и поносимост. При пациенти с тежко бъбречно увреждане не се препоръчва употребата на тадалафил (вж. точка 4.4 и точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Възрастни и педиатрична популация (2 до 17 години, с тегло най-малко 40 kg)

Поради ограничения клиничен опит при пациентите с лека до умерена чернодробна цироза (Child-Pugh клас А и клас В), може да се има предвид начална доза от 20 mg веднъж дневно.

Педиатрична популация (2 до 17 години, с телесно тегло под 40 kg)

При пациенти < 40 kg и с леко до умерено чернодробно увреждане може да се обмисли начална доза от 10 mg веднъж дневно.

За пациенти от всички възрасти, ако тадалафил се предписва, предписващият го лекар трябва да направи внимателна преценка на индивидуалното съотношение полза/риск. Пациенти с тежка чернодробна цироза (Child-Pugh клас С) не са проучвани и следователно приложението на тадалафил не се препоръчва (вж. точка 4.4 и точка 5.2).

Педиатрична популация (на възраст < 2 години)

Дозата и ефикасността на ADCIRCA при деца на възраст < 2 години не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точка 4.8 и точка 5.1.

Начин на приложение

ADCIRCA е за перорално приложение.

Филмираните таблетки трябва да се поглъщат цели с вода, със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Остър инфаркт на миокарда през последните 90 дни.

Тежка хипотония (< 90/50 mm Hg).

В клинични изпитвания е установено, че тадалафил усилва хипотензивните ефекти на нитратите. Смята се, че това е резултат от комбинираните ефекти на нитратите и тадалафил върху пътя азотен оксид/цГМФ. Поради това, приложението на тадалафил при пациенти, които използват някакви форми на органичен нитрат е противопоказано. (вж. точка 4.5).

Едновременното приложение на фосфодиестераза тип 5 (ФДЕ5) инхибитори, включително тадалафил, със стимулатори на гуанилат циклазата, като например риоцигуат, е противопоказано, тъй като това може да доведе до симптоматична хипотония (вж. точка 4.5).

Пациенти със загуба на зрение на едното око, в резултат на неартериална anteriорна исхемична очна невропатия (non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION), независимо от това, дали този епизод е свързан или не с предишна употреба на ФДЕ5 инхибитор (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Сърдечносъдови заболявания

Следните групи пациенти със сърдечно-съдово заболяване не са били включени в клинични изпитвания на БАХ:

- Пациенти с клинично значимо заболяване на аортната и на митралната клапа
- Пациенти с перикардна констрикция
- Пациенти с рестриктивна или застойна кардиомиопатия
- Пациенти със сигнификантна левокамерна дисфункция
- Пациенти с животозастрашаващи аритмии
- Пациенти със симптоматична исхемична болест на сърцето (ИБС)
- Пациенти с неконтролирана хипертония.

Тъй като няма клинични данни за безопасност на тадалафил при тези пациенти, употребата на тадалафил не се препоръчва.

Белодробните вазодилататори могат сигнификантно да влошат кардиоваскуларния статус на пациентите с белодробна венооклузивна болест (БВОБ). Тъй като няма клинични данни за приложението на тадалафил при пациенти с венооклузивно заболяване, приложението на

тадалафил при такива пациенти не се препоръчва. Ако се появят симптоми на белодробен оток, когато се прилага тадалафил, трябва да се има предвид възможността за свързана БВОБ.

Тадалафил притежава системни вазодилаторни свойства, което може да причини преходно понижаване на кръвното налягане. Лекарите трябва внимателно да преценят дали техните пациенти с определени подлежащи заболявания, като тежка обструкция на левокамерния изходен тракт, дехидратация, автономна (вегетативна) хипотония или пациенти с хипотония в покой, биха могли неблагоприятно да се повлияни от подобни вазодилатативни ефекти.

При пациенти, които приемат алфа₁ блокери, едновременното приложение на тадалафил може да доведе до симптоматична хипотония при някои пациенти (вж. точка 4.5). Затова комбинирането на тадалафил с доксасосин, не се препоръчва.

Зрение

Съобщавани са зрителни нарушения, включително централна серозна хориоретинопатия (CSCR) и случаи на NAION (неартериална anteriorna исхемична очна невропатия), свързани с приема на тадалафил и други ФДЕ5 инхибитори. Повечето случаи на CSCR отшумяват спонтанно след спиране на тадалафил. По отношение на NAION анализи на данни от неинтервенционални проучвания предполагат повишен риск от остра NAION (неартериална anteriorna исхемична очна невропатия) при мъже с еректилна дисфункция след експозиция на тадалафил или други ФДЕ5 инхибитори. Тъй като това може да бъде от практическо значение за всички пациенти, изложени на тадалафил, пациентът трябва да бъде предупреждаван, че в случай на внезапно зрително нарушение, нарушение на зрителната острота и/или зрително изкривяване, трябва да спре приема на ADCIRCA и да се консултира незабавно с лекар (вж. точка 4.3). Пациентите с известни наследствени дегенеративни нарушения на ретината, включително ретинитис пигментоза, не са включени в клиничните изпитвания, и употребата при тези пациенти не се препоръчва.

Намален слух или внезапна загуба на слуха

Случаи на внезапна загуба на слуха са съобщени след употребата на тадалафил. Въпреки че други рискови фактори са налице в някои случаи (като например, възраст, диабет, хипертония, анамнеза за предишна загуба на слуха и свързани заболявания на съединителната тъкан), пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавно медицинска помощ в случай на внезапно намаляване на слуха или загуба на слуха.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Поради увеличената експозиция на тадалафил (AUC), ограничения клиничен опит и невъзможността да се повлияе на клирънса чрез диализа, тадалафил не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

Пациенти с тежка чернодробна цироза (Child-Pugh клас C) не са проучвани и затова приложението на тадалафил не се препоръчва.

Приапизъм и анатомична деформация на пениса

Приапизъм е съобщаван при мъже, лекувани с ФДЕ5-инхибитори. Пациентите, които са имали ерекции, продължили 4 часа или повече, трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавно лекарска помощ. Ако приапизмът не бъде лекуван веднага, тъканта на пениса се уврежда и може да се стигне до перманентна загуба на потентността.

Тадалафил трябва да се използва с внимание при пациенти с анатомична деформация на пениса (като напр., ангулация, кавернозна фиброза или болест на Peyronie) или при пациенти със

заболявания, които могат да създадат предразположение към приапизъм (като сърповидно-клетъчна анемия, мултиплен миелом или левкемия).

Употреба с CYP3A4 индуктори или инхибитори

За пациентите, които хронично приемат мощни CYP3A4 индуктори, като рифампицин, употребата на тадалафил не се препоръчва (вж. точка 4.5).

За пациентите, които едновременно приемат мощни CYP3A4 инхибитори, като кетоконазол или ритонавир, употребата на тадалафил не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Лечение на еректилна дисфункция

Безопасността и ефикасността на комбинациите на тадалафил с други ФДЕ5-инхибитори или друго лечение на еректилна дисфункция не са проучвани. Пациентите трябва да бъдат уведомявани да не приемат ADCIRCA с тези лекарствени продукти.

Простациклин или негови аналози

Ефикасността и безопасността на тадалафил, едновременно прилаган с простациклин или негови аналози, не са проучвани при контролирани клинични изпитвания. Затова се препоръчва повишено внимание в случай на едновременно приложение.

Босентан

Ефикасността на тадалафил при пациенти, които вече получават лечение с бозентан, не е убедително доказана (вж. точка 4.5 и точка 5.1).

Лактоза

ADCIRCA съдържа лактоза монохидрат. Пациентите с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, пълнен лактазен дефицит или глюकोзно-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху тадалафил

Инхибитори на цитохром P450

Азолови антимикотици (напр. кетоконазол)

Кетоконазол (200 mg дневно) увеличава експозицията (AUC) на еднократна доза тадалафил (10 mg) 2 пъти и C_{max} с 15 % спрямо стойностите на AUC и C_{max} при самостоятелно приложение на тадалафил. Кетоконазол (400 mg дневно) увеличава експозицията (AUC) на еднократна доза тадалафил (20 mg) 4 пъти и C_{max} с 22 %.

Протеазни инхибитори (напр. ритонавир)

Ритонавир (200 mg, два пъти дневно), който е инхибитор на CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6, увеличава експозицията (AUC) на еднократна доза тадалафил (20 mg) 2 пъти, без промяна на C_{max} . Ритонавир (500 mg или 600 mg, два пъти дневно) увеличава експозицията (AUC) на еднократна доза тадалафил (20 mg) с 32 % и намалява C_{max} с 30 %.

Индуктори на цитохром P450

Ендотелин-1 рецепторни антагонисти (напр. бозентан)

Бозентан (125 mg два пъти дневно), който е субстрат на CYP2C9 и CYP3A4 и е умерен индуктор на CYP3A4, CYP2C9 и възможно на CYP2C19, намалява системната експозиция на тадалафил (40 mg един път дневно) с 42 % и C_{max} с 27 % след едновременното многократно приложение. Ефикасността на тадалафил при пациенти, които вече получават лечение с бозентан, не е установена окончателно (вж. точка 4.4 и точка 5.1). Тадалафил не повлиява експозиция (AUC и C_{max}) на бозентан или на неговите метаболити. Безопасността и ефикасността на комбинациите от тадалафил и други ендотелин-1 рецепторни антагонисти не са проучвани.

Антимикобактериални средства (напр. рифампицин)

Индукторът на CYP3A4, рифампицин (600 mg дневно), намалява AUC на тадалафил с 88 % и C_{max} с 46 %, спрямо стойностите на AUC и на C_{max} при самостоятелно приложен тадалафил (10 mg).

Ефекти на тадалафил върху други лекарствени продукти

Нитрати

В клинични изпитвания, тадалафил (5, 10 и 20 mg) е показал, че потенцира хипотензивните ефекти на нитратите. Това взаимодействие продължава повече от 24 часа и не се наблюдава след изтичане на 48 часа от последната доза тадалафил. Поради това приложението на тадалафил при пациенти, приемащи някаква форма на органичен нитрат, е противопоказано (вж. точка 4.3).

Антихипертензивни средства (включително блокери на калциевите канали)

Едновременното приложение на доксазосин (4 и 8 mg дневно) и тадалафил (дневна доза от 5 mg и 20 mg като еднократна доза) значимо засилва антихипертензивния ефект на този алфа-блокатор. Този ефект се запазва поне дванадесет часа и може да предизвика симптоми, включително синкоп. Затова тази комбинация не се препоръчва (вж. точка 4.4).

В проучвания за взаимодействията, извършени при ограничен брой здрави доброволци, тези ефекти не са съобщени при алфузосин или тамсулозин.

В клинични фармакологични проучвания е изследван потенциалът на тадалафил (10 и 20 mg) да усилва хипотензивните ефекти на антихипертензивните лекарствени продукти. Проучвани са основните класове антихипертензивни лекарствени продукти или като монотерапия, или като част от комбинирано лечение. При пациентите, които приемат няколко антихипертензивни лекарствени продукти и чиято хипертония не се контролира добре, е наблюдавано по-голямо спадане на кръвното налягане, в сравнение с пациентите с добър контрол на кръвното налягане, при които спадането е минимално и подобно на това при здрави лица. При пациенти, получаващи едновременно антихипертензивни лекарствени продукти, тадалафил 20 mg може да индуцира намаление на кръвното налягане, което (с изключение на доксазосин – вижте по-долу) е като цяло малко и не е вероятно да е клинично значимо.

Риоцигуат

Предклинични проучвания показват допълнителен ефект на понижаване на системното кръвно налягане, когато ФДЕ5 инхибитори се комбинират с риоцигуат. В клинични изпитвания е доказано, че риоцигуат потенцира хипотензивните ефекти на ФДЕ5 инхибиторите. Няма данни за благоприятен клиничен ефект на комбинацията в проучваната популация. Едновременната употреба на риоцигуат с ФДЕ5 инхибитори, включително тадалафил, е противопоказана (вж. точка 4.3).

CYP1A2-субстрати (напр. теофилин)

Когато тадалафил 10 mg е прилаган с теофилин (неселективен фосфодиестеразен инхибитор) не е имало фармакокинетични взаимодействия. Единственият фармакодинамичен ефект е бил леко (3,5 удара/минута [bpm]) увеличение на сърдечната честота.

CYP2C9-субстрати (напр. R-варфарин)

Тадалафил (10 mg и 20 mg) няма клинично значим ефект нито върху експозицията (AUC) на S-варфарин или R-варфарин (субстрат на CYP2C9), нито засяга промените в протромбиновото време, предизвикани от варфарин.

Ацетилсалицилова киселина

Тадалафил (10 mg и 20 mg) не потенцира увеличението във времето на кръвене, причинено от ацетилсалицилова киселина.

Субстрати на P-гликопротеин (напр. дигоксин)

Тадалафил (40 mg един път дневно) няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на дигоксин.

Перорални контрацептивни таблетки

В стационарно състояние тадалафил (40 mg един път дневно) увеличава експозицията (AUC) на етинилестрадиол с 26 % и C_{max} с 70 % при сравнение на перорално приложено контрацептивно средство с плацебо. Няма клинично значим ефект на тадалафил върху левоноргестрел, което предполага, че ефектът при етинилестрадиол се дължи на инхибиране на сулфатирането в червата от тадалафил. Клиничните последиствия от тези находки са неустановени.

Тербуталин

Подобно увеличение на AUC и C_{max} , наблюдавано при етинилестрадиол, може да бъде очаквано при пероралното приложение на тербуталин, дължащо се вероятно на инхибиране на сулфатирането в червата от тадалафил. Клиничните последиствия от тези находки са неустановени.

Алкохол

Концентрациите на алкохол не се повлияват от едновременното приложение на тадалафил (10 mg или 20 mg). Освен това не са наблюдавани промени в концентрациите на тадалафил след едновременното приложение с алкохол. Тадалафил (20 mg) не увеличава средното намаляване на кръвното налягане, предизвикано от алкохола (0,7 g/kg или около 180 ml 40% алкохол [водка] при мъж тегло 80 килограма), но при някои хора може да се наблюдава постурално замаяване или ортостатична хипотония. Ефектът на алкохола върху когнитивната функция не се засилва от тадалафил (10 mg).

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ изчисленият привиден клирънс (CL/F) и ефект на бозентан върху CL/F при педиатрични пациенти са подобни на тези при възрастни пациенти с БАХ. Не се счита за необходима корекция на дозата при употребата на тадалафил с бозентан.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни за употребата на тадалафил при бременни жени. Проучвания при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността,

ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка за предпочитане е да се избягва употребата на тадалафил по време на бременност.

Кърмене

Съществуващите фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват, че тадалафил се екскретира в млякото. Не може да се изключи риск за кърмачето. ADCIRCA не трябва да се прилага по време на кърмене.

Фертилитет

Наблюдавани са ефекти при кучета, които може да сочат увреждане на фертилитета. Две последващи клинични изпитвания показват, че този ефект е малко вероятен при хора, въпреки че се наблюдава намаление на концентрацията на сперма при някои мъже (вж. точка 5.1 и точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ADCIRCA повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки че в клинични изпитвания честотата на съобщенията за замаяване при плацебо-групата и групата с тадалафил е била сходна, пациентите трябва да са наясно за това как ще реагират на ADCIRCA преди шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при $\geq 10\%$ от пациентите в рамките на лечение с тадалафил 40 mg, са главоболие, гадене, болка в гърба, диспепсия, зачервяване, мигалгия, назофарингит и болка в крайниците. Съобщаваните нежелани лекарствени реакции са били преходни и в по-голяма си част леки до умерени. Данните за нежелани лекарствени реакции при пациенти на възраст над 75 години са ограничени.

В основното плацебо-контролирано проучване на ADCIRCA за лечение на БАХ общо 323 пациенти са лекувани с ADCIRCA с дози в диапазона от 2,5 mg до 40 mg един път дневно и 82 пациенти са лекувани с плацебо. Продължителността на лечението е 16 седмици. Общата честота на прекъсване на лечението, поради нежелани събития е ниска (ADCIRCA 11 %, плацебо 16 %). Триста петдесет и седем (357) пациенти, които завършват основното проучване преминават в дългосрочно разширено проучване. Изпитваните дози са 20 mg и 40 mg един път дневно.

Списък на нежеланите лекарствени реакции, представен в таблица

В таблицата по-долу са изброени нежеланите лекарствени реакции, съобщавани по време на плацебо-контролирано клинично изпитвания при пациенти с БАХ, лекувани с ADCIRCA. В таблицата са включени също някои нежелани реакции, които са съобщавани в клинични изпитвания и/или при постмаркетинговия опит с тадалафил при лечение на еректилна дисфункция при мъже. Тези събития са били определени или „с неизвестна честота”, тъй като от съществуващите данни не може да бъде направена оценка на честотата при пациентите с БАХ, или са били определени с честота, която се базира на данните от клинично изпитване от основното плацебо-контролирано проучване на ADCIRCA.

Оценка на честотата: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни).

Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
<i>Нарушения на имунната система</i>				
		Реакции на свръхчувствителност	Ангиоедем ²	
<i>Нарушения на нервната система</i>				
	Главоболие	Замаяност	Инсулт ¹ (включително хеморагични събития), Синкоп, Транзиторни исхемични пристъпи ¹ , Мигрена ² , Припадъци ² , Транзиторна амнезия	
<i>Нарушения на очите</i>				
		Замъглено виждане, Усещания, описвани като болка в очите	Нарушение на зрителното поле, Оток на клепачите, Хиперемия на конюнктивата, Неартериална антериорна исхемична очна невропатия (NAION) ² , Запушване на съдовете на ретината ²	Централна серозна хориоретинопатия
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>				
		Тинитус	Внезапна загуба на слуха	
<i>Сърдечни нарушения¹</i>				
		Тахикардия, Палпитации	Миокарден инфаркт, Нестабилна стенокардия ² , Камерна аритмия ²	
<i>Съдови нарушения</i>				
	Зачервяване	Хипотония ³ , Хипертония		
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>				
	Назална конгестия	Диспнея Епистаксис		
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>				
	Диспепсия	Коремна болка, Повръщане, Гадене, Гастроезофагеален рефлукс		

<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>				
		Обрив	Уртикария, Синдром на Stevens-Johnson ² , Ексфолиативен дерматит ² , Хиперхидроза (потене)	
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите</i>				
	Болка в гърба, Миалгия, Болка в крайник			
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>				
		Хематурия		
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>				
		Удължена ерекция	Приапизъм, Кръвоизлив в пениса, Хематоспермия	
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>				
		Гръдна болка ¹ , Периферен оток, Умора	Оток на лицето ² , Внезапна сърдечна смърт ^{1, 2}	

(1) Събития, които не са съобщавани в изпитвания за регистрация, и от съществуващите данни не може да бъде направена оценка. Нежеланите лекарствени реакции са включени в таблицата като резултат от пост-маркетинговия опит или данните от клиничните изпитвания за употребата на тадалафил за лечение на еректилна дисфункция.

(2) Повечето от пациентите, при които са съобщавани тези събития, имат предшестващи сърдечно-съдови рискови фактори.

(3) Включените актуални MedDRA термини са коремен дискомфорт, коремна болка, болка в долната част на корема, болка в горната част на корема и стомашен дискомфорт.

(4) Клиничният не-MedDRA термин включва съобщения за състояния на абнормно/прекомерно менструално кървене, като менорагия, метрорагия, менометрорагия или вагинално кървене.

(5) Нежеланите лекарствени реакции са включени в таблицата като резултат от постмаркетинговия опит или данните от клиничните изпитвания за употребата на тадалафил за лечение на еректилна дисфункция; а освен това, оценката на честотата се базира само на 1 или 2 пациенти, получили нежелана реакция в основното плацебо-контролирано проучване на ADCIRCA.

(6) Главоболието е най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция. Главоболие би могло да се наблюдава в началото на лечението, като намалява с времето дори при продължаване на терапията.

Педиатрична популация

Общо 51 педиатрични пациенти на възраст от 2,5 до 17 години с БАХ са лекувани с тадалафил в клинични проучвания (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG). Общо 391 педиатрични пациенти с БАХ, от новородени до < 18 години, са лекувани с тадалафил в обсервационно постмаркетингово проучване (H6D-JE-TD01). След прилагане на тадалафил честотата, видът и тежестта на нежеланите реакции при деца и юноши са подобни на тези, наблюдавани при възрастни. Поради разликите в дизайна на проучването, размера на извадката, пола, възрастовия диапазон и дозите, констатациите за безопасност от тези проучвания са описани отделно по-долу.

Плацебо-контролирано клинично проучване при педиатрични пациенти (H6D-MC-LVHV)

В рандомизирано, плацебо контролирано проучване при 35 пациенти на възраст от 6,2 до 17,9 години (медиана на възрастта 14,2 години) с БАХ общо 17 пациенти са лекувани веднъж дневно с ADCIRCA 20 mg (коhorta със средно тегло ≥ 25 kg до < 40 kg) или 40 mg (коhorta с над-средното тегло ≥ 40 kg), а 18 пациенти са лекувани с плацебо в продължение на 24 седмици. Най-честите нежелани реакции, възникнали при ≥ 2 пациенти, лекувани с тадалафил, са главоболие (29,4 %) инфекция на горните дихателни пътища и грип (по 17,6 %) и артралгия и епистаксис (по 11,8 %). Не са съобщени смъртни случаи или сериозни нежелани събития. От 35-имата педиатрични пациенти, лекувани в краткосрочното, плацебо-контролирано проучване, 32 са влезли в 24-месечното дългосрочно отворено продължение на проучването и 26 пациенти са завършили проследяването. Не са наблюдавани нови сигнали за безопасност.

Неконтролирано фармакокинетично проучване при педиатрични пациенти (H6D MC LVIG)

В педиатрично проучване с множество нарастващи дози 19 пациенти с медиана на възрастта 10,96 години [диапазон 2,5-17 години] са получавали ADCIRCA веднъж дневно за отворено лечение с продължителност от 10 седмици (Период 1) и до още 24 месеца в продължение на проучването (Период 2). Сериозни нежелани събития са съобщени при 8 пациенти (42,1 %). Това са белодробна хипертония (21,0 %), вирусна инфекция (10,5 %) и сърдечна недостатъчност, гастрит, пирексия, захарен диабет тип 1, фебрилни гърчове, пресинкоп, гърчове и киста на яйчниците (по 5,3 %). Нито един пациент не е прекратил проучването поради нежелани събития. Нежелани събития, възникнали в хода на лечението, са съобщени при 18 пациенти (94,74 %) и най-честите (настъпили при ≥ 5 пациенти) са главоболие, пирексия, вирусна инфекция на горните дихателни пътища и повръщане. Съобщава се за два смъртни случая.

Постмаркетингово проучване при педиатрични пациенти (H6D-JE-TD01)

Данните за безопасност са събрани по време на наблюдателно постмаркетингово проучване в Япония, включващо 391 педиатрични пациенти с БАХ (2 години максимален период на наблюдение). Средната възраст на пациентите в проучването е $5,7 \pm 5,34$ години, включително 79 пациенти на възраст < 1 година, 41 на възраст от 1 до < 2 години, 122 на възраст от 2 до 6 години, 110 на възраст от 7 до 14 години и 39 на възраст от 15 до 17 години. Нежелани събития са съобщени при 123 пациенти (31,5 %). Честотата на нежеланите събития (≥ 5 пациенти) е: белодробна хипертония (3,6 %); главоболие (2,8 %); сърдечна недостатъчност и намален брой на тромбоцитите (по 2,0 %); епистаксис и инфекция на горните дихателни пътища (по 1,8 %); бронхит, диария и нарушена чернодробна функция (по 1,5 %); и гастроентерит, гастроентеропатия със загуба на протеини и повишена аспартат аминотрансфераза (по 1,3 %). Честотата на сериозни нежелани събития е 12,0 % (≥ 3 пациенти), включително белодробна хипертония (3,6 %), сърдечна недостатъчност (1,5 %) и пневмония (0,8 %). Съобщени са шестнадесет смъртни случая (4,1 %); нито един не е свързан с тадалафил.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

4.9 Предозиране

При здрави доброволци са давани единични дози до 500 mg, а на пациенти с еректилна дисфункция са прилагани многократно дневни дози до 100 mg. Нежеланите лекарствени реакции са били подобни на онези, наблюдавани при по-ниски дози.

В случаите на предозиране, ако се налага, трябва да се предприемат стандартните поддържащи мерки. Хемодиализата незначително спомага за елиминирането на тадалафил.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: урологични средства, лекарства, прилагани при еректилна дисфункция АТС код: G04BE08.

Механизъм на действие

Тадалафил е мощен и селективен инхибитор на ФДЕ5 - ензим, който отговаря за разграждането на цикличния гуанозин монофосфат (цГМФ). Белодробната артериална хипертензия е свързана с намалено освобождаване на азотен оксид от съдовия ендотел и последваща редукция на концентрациите на цГМФ в гладката мускулатура на белодробните съдове. ФДЕ5 е преобладаващата фосфодиестераза в съдовата мрежа на белия дроб. Инхибирането на ФДЕ5 от тадалафил повишава концентрациите на цГМФ, което води до релаксация на гладкомускулните клетки на белодробните съдове и вазодилатация на белодробното съдово русло.

Фармакодинамични ефекти

Проучванията *in vitro* са показали, че тадалафил е селективен инхибитор на ФДЕ5. ФДЕ5 е ензим, който се открива в гладката мускулатура на кавернозното тяло, съдовата и висцерална гладка мускулатура, скелетните мускули, тромбоцитите, бъбреците, белия дроб и малкия мозък. Действието на тадалафил е по-силно върху ФДЕ5, отколкото върху други фосфодиестерази. Тадалафил е > 10 000 пъти по-мощен за ФДЕ5, отколкото по отношение на ФДЕ1, ФДЕ2, и ФДЕ4 - ензими, които се откриват в сърцето, мозъка, кръвоносните съдове, черния дроб и други органи. Тадалафил е > 10 000 пъти по-мощен по отношение на ФДЕ5, отколкото по отношение на ФДЕ3 – ензим, намиращ се в сърцето и кръвоносните съдове. Тази селективност към ФДЕ5, сравнена със селективността към ФДЕ3, е важна, защото ФДЕ3 е ензим, участващ в механизма на сърдечните съкращения. В допълнение, тадалафил е приблизително 700-пъти по-мощен по отношение на ФДЕ5, отколкото спрямо ФДЕ6 - ензим който се намира в ретината и е отговорен за фототрансдукцията. Тадалафил е също > 10 000 пъти по-мощен по отношение на ФДЕ5, отколкото по отношение на ФДЕ7, до ФДЕ10.

Клинична ефикасност и безопасност

Белодробна артериална хипертония при възрастни

Проведено е рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване при 405 пациенти с белодробна артериална хипертония. Разрешената фонова терапия включва бозентан (постоянна поддържаща доза до 125 mg два пъти дневно) и хронично приложение на антикоагулационни средства, дигоксин, диуретици и кислород. Повече от половината (53,3 %) от пациентите в проучването получават едновременно лечение с бозентан.

Пациентите са рандомизирани в една от петте групи на лечение (тадалафил 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, или плацебо). Пациентите са на възраст поне 12 години и имат поставена диагноза БАХ, която е идиопатична, свързана с колагеноза, с употребата на анорексиген, с инфекция, причинена от вируса на човешкия имунодефицит (HIV), свързана с предсърден септален дефект или свързана с хирургично възстановяване на вроден системно-пулмонален шънт с давност поне 1 година (например, камерен септален дефект, отворен *ductus arteriosus*). Средната възраст на всички пациенти е 54 години (от 14 до 90 години), болшинството от пациентите са от европеидната раса (80,5 %) и жени (78,3 %). По етиологията белодробната артериална хипертензия (БАХ) е главно идиопатична БАХ (61,0 %) и свързана със съдово колагеново заболяване (23,5 %). Мнозинството пациенти са функционален клас III (65,2 %) или

II (32,1 %) според класификацията на Световната Здравна Организация (СЗО). Средното изходно изминато разстояние при 6-минутна разходка пеша (6MWD) е 343,6 метра.

Първичната крайна точка за ефикасност е промяната в изминато разстояние при 6-минутна разходка пеша (6MWD) на 16-та седмица спрямо изходното изминато разстояние. Само тадалафил 40 mg достига ниво на значимост, определено от протокола, с плацебо коригирано увеличение с медиана 26 метра на 6MWD ($p=0,0004$; 95 % ДИ: 9,5, 44,0; предварително определен метод на Hodges-Lehman) (средно 33 метра, 95 % ДИ: 15,2, 50,3). Увеличаването на дистанцията, извървявана пеша, е забележимо от 8-та седмица на лечението. Значимо увеличение ($p<0,01$) в 6MWD се проявява на 12-та седмица, когато пациентите са помолени да отложат приема на изпитвания лекарствен продукт, за да се отрази най-ниската концентрация на активното вещество. Резултатите като цяло си съответстват в подгрупите в зависимост от възраст, пол, етиология на БАХ и изходен функционален клас по СЗО и 6MWD. Плацебо коригираното увеличение с медиана 17 метра на 6MWD ($p=0,09$; 95 % ДИ: -7,1, 43,0; предварително определен метод на Hodges-Lehman) (средно 23 метра, 95 % ДИ: -2,4, 47,8) при тези пациенти, които получават тадалафил 40 mg в допълнение към тяхното съпътстващо лечение с бозентан ($n=39$), и е 39 метра ($p<0,01$, 95 % ДИ: 13,0, 66,0; предварително определен метод на Hodges-Lehman) (средно 44 метра, 95 % ДИ: 19,7, 69,0) при тези пациенти, които получават само тадалафил 40 mg ($n=37$).

Делът на пациентите с подобрение във функционалния клас според СЗО на 16-та седмица е подобен в групата с тадалафил 40 mg и в плацебо групата (23 % спрямо 21 %). Честотата на клинично влошаване на 16-та седмица при пациентите, лекувани с тадалафил 40 mg (5 %; 4 от 79 пациенти), е по-ниска отколкото при третираните с плацебо (16 %; 13 от 82 пациенти). Промените в скората по скалата на *Borg* за оценка на диспнеята са малки и незначими и в плацебо групата и в групата с тадалафил 40 mg.

Допълнително е наблюдавано подобрение в групата с тадалафил 40 mg в сравнение с плацебо при субскали на SF-36 (Кратка форма 36 за изследване на здравето) - телесно функциониране, role-physical (рутинни дейности/физично състояние), телесната болка, общото здраве, виталитет и социално функциониране. Не е наблюдавано подобрение в субскалите на емоционалното и психично здраве на SF- 36. Наблюдавано е подобрение с тадалафил 40 mg в сравнение с плацебо в скората по EuroQol (EQ- 5D) индексите на САЩ и Обединеното Кралство, които включват мобилност, самообслужване, обичайни дейности, болка/ дискомфорт, компоненти за тревожност/депресия и визуална аналогова скала (VAS).

При 93 пациенти е извършена кардиопулмонална хемодинамика. Тадалафил 40 mg повишава минутния сърдечен обем (0,6 l/min) и намалява наляганията в белодробната артерия (-4,3 mmHg) и белодробната съдова резистентност (-209 dyn.s/cm⁵) в сравнение с изходното ниво ($p < 0,05$). Все пак, *post hoc* анализите показват, че промените в параметрите на кардиопулмоналната хемодинамика в сравнение с изходното ниво за групата на лечение с тадалафил 40 mg не са сигнификантно различни в сравнение с плацебо.

Дългосрочно лечение

357 пациенти от плацебо-контролираното проучване преминават в дългосрочно разширено проучване. От тях, 311 пациенти са лекувани с тадалафил за поне 6 месеца, а 293 - за 1 година (медиана на експозицията 365 дни; диапазон от 2 дена до 415 дни). За пациентите, за които има данни, процентът на преживяемост на 1-та година е 96,4 %. Допълнително, статусът на изминато разстояние при 6-минутна разходка пеша и на функционалния клас според СЗО изглежда са стабилни при тези, лекувани с тадалафил за една година.

Тадалафил 20 mg, приложен на здрави лица, не предизвиква значима разлика в сравнение с плацебо в систолното и диастолното кръвно налягане в легнало положение (средно максимално намаление от 1,6/0,8 mm Hg, съответно), в систолното и диастолното кръвно налягане в изправено положение (средно максимално намаление от 0,2/4,6 mm Hg, съответно) и няма значима промяна в сърдечната честота.

В проучване за оценка на ефектите на тадалафил върху зрението, не са отчетени нарушения в разпознаването на цветовете (синьо/зелено) посредством използване на теста *Farnsworth-Munsell 100-hue*. Този резултат кореспондира с ниския афинитет на тадалафил към ФДЕ6 в сравнение с ФДЕ5. Във всички клинични изпитвания, съобщенията за промени в цветното виждане са редки (< 0,1 %).

Проведени са три изпитвания при мъже за оценка на потенциалния ефект върху сперматогенезата на тадалафил 10 mg (едно 6-месечно проучване) и 20 mg (едно 6-месечно и едно 9-месечно проучване), прилаган ежедневно. В две от тези изпитвания е наблюдавано понижение на количеството и концентрацията на спермата, свързано с лечението с тадалафил с малка вероятност за клинична значимост. Тези ефекти не са били свързани с промени в други параметри, като подвижност, морфология и FSH.

Педиатрична популация

Педиатрична белодробна артериална хипертония

Общо 35 педиатрични пациенти с БАХ на възраст от 6 до < 18 години са лекувани в допълващо (в допълнение към текущия ендотелинов рецепторен антагонист на пациента) проучване с 2 периода (H6D-MC-LVHV) за оценка на ефикасността, безопасността и РК на тадалафил. В 6-месечния двойнослеп период (Период 1) 17 пациенти са получили тадалафил и 18 пациенти са получили плацебо.

Дозата тадалафил е приложена въз основа на теглото на пациента при скрининговата визита. По-голямата част от пациентите (25 [71,4 %]) са били ≥ 40 kg и са получавали 40 mg, а останалите (10 [28,6 %]) са били с тегло ≥ 25 kg до < 40 kg и са получавали 20 mg. В това проучване са включени 16 участници от мъжки пол и 19 участници от женски пол; медианата на възрастта на общата популация е 14,2 години (варира от 6,2 до 17,9 години). В проучването не е включен нито един пациент на възраст < 6 години. Етиологията на белодробната артериална хипертония е предимно ИБАХ (74,3 %) и БАХ, свързана с персистираща или рецидивираща белодробна хипертония след възстановяване на вроден системно-пулмонален шънт (25,7 %). По-голямата част от пациентите са функционален клас II по СЗО (80 %).

Основната цел на период 1 е да се оцени ефикасността на тадалафил в сравнение с плацебо за подобряване на 6MWD от изходното ниво до седмица 24, както е оценено при пациенти на възраст ≥ 6 до < 18 години, които в зависимост от развитието си са в състояние да извършат 6MW тест. При първичния анализ (MMRM) средната стойност по метода на най-малките квадрати (LS) (стандартна грешка: SE) за промяната в 6MWD от изходното ниво до 24 седмици е 60 (SE:20,4) метра за тадалафил и 37 (SE: 20,8) метра за плацебо.

Освен това при педиатрични пациенти с БАХ на възраст ≥ 2 до < 18 години е използван модел експозиция-отговор (ER) за прогнозиране на 6MWD въз основа на педиатричната експозиция след дневни дози 20 или 40 mg, изчислено с помощта на популационен РК модел и установен ER модел при възрастни (H6D-MC-LVGY). Моделът демонстрира сходство на отговора между прогнозираното от модела и действително наблюдаваното 6MWD при педиатрични пациенти на възраст от 6 до < 18 години от проучването H6D-MC-LVHV.

Няма потвърдени случаи на клинично влошаване в нито една от групите на лечение по време на период 1. Делът на пациентите с подобрение във функционалния клас по СЗО от изходното ниво до седмица 24 е 40 % в групата на тадалафил в сравнение с 20 % в групата на плацебо. Освен това се наблюдава положителна тенденция на потенциална ефикасност в групата на тадалафил спрямо плацебо при измервания като NT-Pro-BNP (разлика в лечението: - 127,4, 95 % CI, - 247,05 до - 7,80), ехокардиографски параметри (TAPSE: разлика в лечението - 0,40, 95 % CI, -0,87 до 0,07; ляв вентрикуларен Е1-систолен: разлика в лечението - 0,17p 95 % CI, - 0,43 до 0,09; 2 пациенти със съобщен перикарден излив от групата на плацебо и нито един от групата на тадалафил) и CGI-I (подобрене при тадалафил 64,3 %, плацебо 46,7 %).

Данни от дългосрочното продължение

Общо 32 пациенти от плацебо-контролираното проучване (H6D-MC-LVHV) са включени в открития 2-годишен период на продължение (период 2), през който всички пациенти са получавали тадалафил в подходящата за тях доза, свързана с кохортата по тегло. Основната цел на период 2 е да се оцени дългосрочната безопасност на тадалафил.

Общо 26 пациенти са завършили проследяването, по време на което не са наблюдавани нови сигнали за безопасност. Клинично влошаване е наблюдавано при 5 пациенти; 1 е имал нов синкоп, 2 са имали увеличение на дозата на антагониста на ендотелиновия рецептор, 1 е имал добавяне на нова, специфична за БАХ, съпътстваща терапия и 1 е бил хоспитализиран за прогресия на БАХ. Функционалният клас по СЗО се поддържа или подобрява при повечето пациенти в края на период 2.

Фармакодинамични ефекти при деца < 6 години

Поради ограничената наличност на фармакодинамични измерители и липсата на подходяща и одобрена клинична крайна точка при деца на възраст под 6 години, ефикасността се екстраполира в тази популация въз основа на съпоставяне на експозицията с тази при ефикасния дозов диапазон за възрастни.

Дозировката и ефикасността на ADCIRCA при деца под 2 години не са установени.

Мускулна дистрофия тип Дюшен

При педиатрични пациенти с мускулна дистрофия тип Дюшен (МДД) е проведено едно проучване, в което не са наблюдавани данни за ефикасност. При 331 момчета на възраст 7-14 години с МДД, на които се прилага едновременно лечение с кортикостероиди, е проведено рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, паралелно проучване с 3 рамена с тадалафил. Проучването включва 48-седмичен двойносляп период, в който пациентите са рандомизирани да получават тадалафил 0,3 mg/kg, тадалафил 0,6 mg/kg или плацебо всеки ден. Тадалафил не показва ефикасност по отношение забавяне на влошаването на способността за самостоятелно ходене, измерено с помощта на първичната крайна точка - 6-минутен тест за ходене (6 minute walk distance, 6MWD): средна промяна на най-малките квадрати (least squares, LS) в теста 6MWD на 48-та седмица е -51,0 метра (m) в групата, получаваща плацебо, в сравнение с -64,7 m в групата, получаваща тадалафил 0,3 mg/kg ($p = 0,307$), и -59,1 m в групата, получаваща тадалафил 0,6 mg/kg ($p = 0,538$). Освен това, липсват данни за ефикасност от всички вторични анализи, направени в това проучване. Общите резултати за безопасност от това проучване като цяло са в съответствие с известния профил на безопасност на тадалафил и с нежеланите събития (НС), очаквани в педиатричната популация с МДД, получаваща кортикостероиди.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните проучвания показват, че таблетките ADCIRCA и пероралната суспензия са биоеквивалентни въз основа на AUC (0- ∞) на гладно. T_{max} на пероралната суспензия е приблизително 1 час по-късно от това на таблетките, но разликата не се счита за клинично значима. Докато таблетките могат да се приемат със или без храна, пероралната суспензия трябва да се приема на празен стомах поне 1 час преди или 2 часа след хранене.

Абсорбция

Тадалафил се абсорбира лесно след перорално приложение и наблюдаваните средни максимални плазмени концентрации (C_{max}) се постигат за средно време от 4 часа след приложението. Фармакокинетичните проучвания показват, че таблетките ADCIRCA и пероралната суспензия са биоеквивалентни въз основа на AUC (0- ∞). Абсолютната бионаличност на тадалафил след перорално приложение не е била определяна.

Скоростта и степента на абсорбция на тадалафил филмирани таблетки не се повлияват от храна, така че ADCIRCA таблетки може да се приема независимо от храненето. Ефектът на храната върху скоростта и степента на абсорбция на тадалафил перорална суспензия не е изследван; следователно суспензията тадалафил трябва да се приема на празен стомах поне 1 час преди или 2 часа след хранене. Времето на прием на дозата (сутрин спрямо вечер след приложение на 10 mg еднократно) няма клинично значими ефекти върху скоростта и степента на абсорбция. В клинични изпитвания и постмаркетингови проучвания при деца тадалафил е прилаган без оглед на храненето и не се възникнали съображения, свързани с безопасността.

Разпределение

Средният обем на разпределение на тадалафил е приблизително 77 l при стационарно състояние, което показва че тадалафил се разпределя в тъканите. При терапевтични концентрации 94 % от тадалафил в плазмата се свързва с протеините. Свързването с протеините не се засяга при нарушена бъбречна функция.

По-малко от 0,0005 % от приетата доза се появява в спермата на здрави индивиди.

Биотрансформация

Тадалафил се метаболизира предимно посредством цитохром P450 (CYP) 3A4 изоформата. Основният циркулиращ метаболит е метилкатехол гюкоронид. Този метаболит е поне 13 000 пъти по-слабо активен от тадалафил по отношение на ФДЕ5. Следователно, не се очаква да е клинично активен при наблюдаваните концентрации на метаболита.

Елиминиране

Средният перорален клирънс на тадалафил е 3,4 l/час в стационарно състояние, а средният терминален полуживот е 16 часа при здрави индивиди. Тадалафил се екскретира предимно като неактивни метаболити, основно с фекалиите (приблизително 61 % от дозата) и в по-малка степен с урината (приблизително 36 % от дозата).

Линейност/нелинейност

При дози в диапазона от 2,5 до 20 mg тадалафил, при здрави индивиди експозицията (AUC) се увеличава пропорционално с дозата. Между 20 mg до 40 mg се наблюдавана по-малко, отколкото пропорционално, увеличение в експозицията. При приложение на тадалафил 20 mg и 40 mg един път дневно, плазмените концентрации в стационарно състояние се постигат за 5 дни, а експозицията е приблизително 1,5 пъти повече от тази след еднократна доза.

Популационна фармакокинетика

При пациенти с белодробна артериална хипертония, които не получават едновременно бозентан, средната експозиция на тадалафил в стационарно състояние след 40 mg е 26 % по-висока в сравнение с тази при здрави доброволци. Няма клинично значими различия в C_{max} в сравнение със здрави доброволци. Резултатите предполагат по-нисък клирънс на тадалафил при пациенти с белодробна хипертония в сравнение със здрави доброволци.

Специални популации

Старческа възраст

Здрави пациенти в старческа възраст (65 години или по-възрастни), имат по-нисък перорален клирънс на тадалафил, водещо до 25 % по-висока експозиция (AUC) в сравнение със здрави индивиди на възраст от 19 до 45 години след доза от 10 mg. Този ефект на възрастта не е клинично значим и не дава основание за промяна на дозата.

Бъбречно увреждане

В клинични фармакологични проучвания с еднократна доза тадалафил (5 до 20 mg) експозицията на тадалафил (AUC) е приблизително удвоена при индивиди с лека (креатининов клирънс 51 до 80 ml/min) или умерена (креатининов клирънс 31 до 50 ml/min) бъбречна недостатъчност и при индивиди с краен стадий на бъбречно заболяване на диализа. При пациенти на хемодиализа $C_{\max}$ е 41 % по-висока от наблюдаваното при здрави хора.

Хемодиализата незначително спомага за елиминирането на тадалафил.

Поради увеличената експозиция на тадалафил (AUC), ограничения клиничен опит и невъзможността да се повлияе на клирънса чрез диализа, тадалафил не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Експозицията на тадалафил (AUC) при индивиди с леко до умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh клас A и B) е сравнима с експозицията при здрави индивиди, когато се прилага доза от 10 mg. Ако е предписан тадалафил, трябва да се направи внимателна индивидуална оценка на съотношението полза/риск от предписващия лекар. Няма налични данни за прилагане на дози по-високи от 10 mg тадалафил при пациенти с чернодробно увреждане.

Пациентите с тежка чернодробна цироза (Child-Pugh клас C) не са проучвани и следователно приложението на тадалафил при тези пациенти не се препоръчва.

Пациенти с диабет

Експозицията на тадалафил (AUC) при пациенти с диабет е приблизително 19 % по-ниска от стойностите на AUC за здрави индивиди след доза от 10 mg. Тази разлика в експозицията не дава основание за промяна на дозата.

Раса

Фармакокинетични проучвания включват индивиди и пациенти от различни етнически групи и не са установени разлики в типичната експозиция на тадалафил. Няма основание за корекция на дозата.

Пол

При здрави индивиди, жени и мъже, след еднократно и многократно приложение на тадалафил, не са наблюдавани клинично значими разлики в експозицията. Няма основание за корекция на дозата.

Педиатрична популация

Въз основа на данни от 36 педиатрични пациенти с БАХ на възраст от 2 до < 18 години телесното тегло не оказва влияние върху клирънса на тадалафил; стойностите на AUC при всички педиатрични групи, основаващи се на теглото, са подобни на тези при възрастни пациенти при същата доза. Доказано е, че телесното тегло е предиктор за пикова експозиция при деца; поради този ефект на теглото дозата е 20 mg дневно при педиатрични пациенти ≥ 2 години и с телесно тегло < 40 kg и $C_{\max}$ се очаква да бъде подобна на тази при педиатрични пациенти с тегло ≥ 40 kg, приемащи 40 mg дневно. $T_{\max}$ на таблетката се оценява на приблизително 4 часа и не зависи от телесното тегло. Изчислено е, че стойностите на полуживота на тадалафил варират от 13,6 до 24,2 часа за диапазон от 10 до 80 kg телесно тегло и не показват клинично значими разлики.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, и репродуктивна токсичност.

Няма доказателства за тератогенност, ембриотоксичност или фетотоксичност при плъхове или мишки, които са получили до 1 000 mg/kg/дневно тадалафил. В проучване за пренатално и постнаталното развитие у плъхове, дозата, при която не са се наблюдаван ефект, е била 30 mg/kg/дневно. При бременен плъх AUC за изчисленото свободно активно вещество при тази доза, е било приблизително 18 пъти човешката AUC при доза 20 mg.

Няма увреждане на фертилността при мъжки и женски плъхове. При кучета, на които е прилаган тадалафил ежедневно за 6 до 12 месеца при дози 25 mg/kg/дневно (водещо до поне трикратно по-висока експозиция [между 3,7 – 18,6] от наблюдаваната при хора, на които е давана единична доза от 20 mg) и повече, е имало регресия на епитела на семенните каналчета, което е довело до намаление на сперматогенезата на някои кучета. Вижте също точка 5.1.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат
Кроскармелоза натрий
Хидроксипропилцелулоза
Микрокристална целулоза
Натриев лаурилсулфат
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Лактоза монохидрат
Хипромелоза
Триацетин
Титанов диоксид (E 171)
Железен оксид, жълт (E 172)
Железен оксид, червен (E 172)
Талк

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Да не се съхранява при температура над 30 °C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Алуминий/PVC/PE/PCTFE блистери в картонени кутии с 28 и 56 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eli Lilly Nederland B.V.
Rapendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/476/005-006

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 1 октомври 2008 г.
Дата на последно подновяване: 22 май 2013 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Дата на актуализиране на текста 24 февруари 2023 г.
Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ADCIRCA 2 mg/ml перорална суспензия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяки ml перорална суспензия съдържа 2 mg тадалафил (tadalafil).

Помощно вещество с известно действие

Всяки ml перорална суспензия съдържа:

2,1 mg натриев бензоат (E211)

110,25 mg сорбитол (E420)

3,1 mg пропилен гликол (E1520)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорална суспензия

Бяла до почти бяла суспензия

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни

Лечение на белодробна артериална хипертония (БАХ), класифицирана според СЗО като функционален клас II и III, за подобряване на физическия капацитет (вж. точка 5.1).

Ефикасност е демонстрирана при идиопатична БАХ (ИБАХ) и при БАХ, свързана със съдова колагеноза.

Педиатрична популация

Лечение на педиатрични пациенти на възраст 2 и повече години с белодробна артериална хипертония (БАХ), класифицирана според СЗО като функционален клас II и III.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започва и мониторира само от лекар с опит в лечението на БАХ.

Дозировка

Възрастни

Препоръчителната доза е 40 mg (две x 20 mg филмирани таблетки), приета веднъж дневно.

Педиатрична популация (на възраст от 2 години до 17 години)

Препоръчителните еднократни дневни дози въз основа на възрастта и тегловните категории пре педиатрични пациенти са показани по-долу

Години и/или тегло на педиатричните пациенти	Препоръчителна дневна доза и режим на дозиране
Години ≥ 2 годишна възраст Телесно тегло ≥ 40 kg Телесно тегло < 40 kg	40 mg (две таблетки по 20 mg*) един път на ден 20 mg (една таблетка от 20 mg или 10 ml от перорална суспензия (OS), 2 mg/ml тадалафил*) един път на ден

*Предлагат се таблетки за пациенти, които могат да ги поглъщат и да приемат доза от 20 mg или 40 mg.

За пациенти на възраст < 2 години няма данни за фармакокинетика или ефикасност от клиничните изпитвания. Най-подходящата доза ADCIRCA при деца на възраст между 6 месеца и < 2 години не е установена. Следователно ADCIRCA не се препоръчва в тази възрастова подгрупа.

Забавена доза, пропусната доза, или повръщане

Ако има забавяне на прилагането на ADCIRCA, но все пак е в рамките на същия ден, дозата трябва да се приеме без промени в следващите дозови схеми. Пациентите не трябва да приемат допълнителна доза, ако дозата е пропусната.

Пациентите не трябва да приемат допълнителна доза, ако възникне повръщане

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

Бъбречно увреждане

Възрастни и педиатрична популация (2 до 17 години, с телесно тегло най-малко 40 kg)

При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане се препоръчва начална доза 20 mg веднъж дневно. Дозата може да се увеличи до 40 mg веднъж дневно, въз основа на индивидуалната ефикасност и поносимост. При пациенти с тежко бъбречно увреждане употребата на тадалафил не се препоръчва. (вж. точка 4.4 и точка 5.2).

Педиатрична популация (2 до 17 години, с телесно тегло под 40 kg)

При пациенти < 40 kg и с леко до умерено бъбречно увреждане се препоръчва начална доза от 10 mg веднъж дневно. Дозата може да бъде увеличена до 20 mg веднъж дневно в зависимост от индивидуалната ефикасност и поносимост. При пациенти с тежко бъбречно увреждане не се препоръчва употребата на тадалафил (вж. точка 4.4 и точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Възрастни и педиатрична популация (2 до 17 години, с тегло най-малко 40 kg)

Поради ограничения клиничен опит при пациентите с лека до умерена чернодробна цироза (Child-Pugh клас A и клас B), може да се има предвид начална доза от 20 mg веднъж дневно.

Педиатрична популация (2 до 17 години, с телесно тегло под 40 kg)

При пациенти < 40 kg и с леко до умерено чернодробно увреждане може да се обмисли начална доза от 10 mg веднъж дневно.

За пациенти от всички възрасти, ако тадалафил се предписва, предписващият го лекар трябва да направи внимателна преценка на индивидуалното съотношение полза/риск. Пациенти с тежка

чернодробна цироза (Child-Pugh клас C) не са проучвани и следователно приложението на тадалафил не се препоръчва (вж. точка 4.4 и точка 5.2).

Педиатрична популация (на възраст < 2 години)

Дозата и ефикасността на ADCIRCA при деца на възраст < 2 години са установени.

Наличните понастоящем данни са описани в точка 4.8 и точка 5.1.

Начин на приложение

Перорално приложение

Пероралната суспензия трябва да се приема на празен стомах поне 1 час преди или 2 часа след хранене.

За указания относно приготвянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

Предписаната доза ADCIRCA перорална суспензия може да се прилага чрез назогастрална (NG) сонда. Следвайте указанията на производителя за NG сондата, за да приложите лекарствения продукт. За да се осигури адекватно дозиране, след прилагане на пероралната суспензия сондата за ентéralно хранене трябва да се промие с най-малко 3 ml вода или инфузионен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Остър инфаркт на миокарда през последните 90 дни.

Тежка хипотония (< 90/50 mm Hg).

В клинични изпитвания е установено, че тадалафил усилва хипотензивните ефекти на нитратите. Смята се, че това е резултат от комбинираните ефекти на нитратите и тадалафил върху пътя азотен оксид/цГМФ. Поради това, приложението на тадалафил при пациенти, които използват някакви форми на органичен нитрат е противопоказано. (вж. точка 4.5).

Едновременното приложение на фосфодиестераза тип 5 (ФДЕ5) инхибитори, включително тадалафил, със стимулатори на гуанилат циклазата, като например риоцигуат, е противопоказано, тъй като това може да доведе до симптоматична хипотония (вж. точка 4.5).

Пациенти със загуба на зрение на едното око, в резултат на неартериална anteriorna исхемична очна невропатия (non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION), независимо от това, дали този епизод е свързан или не с предишна употреба на ФДЕ5 инхибитор (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Сърдечно-съдови заболявания

Следните групи пациенти със сърдечно-съдово заболяване не са били включени в клинични изпитвания на БАХ:

- Пациенти с клинично значимо заболяване на аортната и на митралната клапа
- Пациенти с перикардна констрикция
- Пациенти с рестриктивна или застойна кардиомиопатия
- Пациенти със сигнификантна левокамерна дисфункция
- Пациенти с животозастрашаващи аритмии
- Пациенти със симптоматична исхемична болест на сърцето (ИБС)

- Пациенти с неконтролирана хипертония.

Тъй като няма клинични данни за безопасност на тадалафил при тези пациенти, употребата на тадалафил не се препоръчва.

Белодробните вазодилататори могат значително да влошат кардиоваскуларния статус на пациентите с белодробна венооклузивна болест (БВОБ). Тъй като няма клинични данни за приложението на тадалафил при пациенти с венооклузивно заболяване, приложението на тадалафил при такива пациенти не се препоръчва. Ако се появят симптоми на белодробен оток, когато се прилага тадалафил, трябва да се има предвид възможността за свързана БВОБ.

Тадалафил притежава системни вазодилататорни свойства, което може да причини преходно понижаване на кръвното налягане. Лекарите трябва внимателно да преценят дали техните пациенти с определени подлежащи заболявания, като тежка обструкция на левокамерния изходен тракт, дехидратация, автономна (вегетативна) хипотония или пациенти с хипотония в покой, биха могли неблагоприятно да се повлияни от подобни вазодилатативни ефекти.

При пациенти, които приемат алфа₁ блокери, едновременно приложение на тадалафил може да доведе до симптоматична хипотония при някои пациенти (вж. точка 4.5). Затова комбинирането на тадалафил с доксазосин, не се препоръчва.

Зрение

Съобщавани са зрителни нарушения включително централна серозна хориоретинопатия (CSCR) и случаи на NAION (неартериална anteriorna исхемична очна невропатия), свързани с приема на тадалафил и други ФДЕ5 инхибитори. . Повечето случаи на CSCR отшумяват спонтанно след спиране на тадалафил. По отношение на NAION, анализи на данни от неинтервенционални проучвания предполагат повишен риск от остра NAION (неартериална anteriorna исхемична очна невропатия) при мъже с еректилна дисфункция след експозиция на тадалафил или други ФДЕ5 инхибитори. Тъй като това може да бъде от практическо значение за всички пациенти, изложени на тадалафил, пациентът трябва да бъде предупреждаван, че в случай на внезапно зрително нарушение, нарушение на зрителната острота и/или зрително изкривяване трябва да спре приема на ADCIRCA и да се консултира незабавно с лекар (вж. точка 4.3). Пациентите с известни наследствени дегенеративни нарушения на ретината, включително ретинитис пигментоза, не са включени в клиничните изпитвания, и употребата при тези пациенти не се препоръчва.

Намален слух или внезапна загуба на слуха

Случаи на внезапна загуба на слуха са съобщени след употребата на тадалафил. Въпреки че други рискови фактори са налице в някои случаи (като например, възраст, диабет, хипертония, анамнеза за предишна загуба на слуха и свързани заболявания на съединителната тъкан), пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавно медицинска помощ в случай на внезапно намаляване на слуха или загуба на слуха.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Поради увеличената експозиция на тадалафил (AUC), ограничения клиничен опит и невъзможността да се повлияе на клирънса чрез диализа, тадалафил не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

Пациенти с тежка чернодробна цироза (Child-Pugh клас C) не са проучвани и затова приложението на тадалафил не се препоръчва.

Приапизъм и анатомична деформация на пениса

Приапизъм е съобщаван при мъже, лекувани с ФДЕ5-инхибитори. Пациентите, които са имали ерекции, продължили 4 часа или повече, трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавно лекарска помощ. Ако приапизмът не бъде лекуван веднага, тъканта на пениса се уврежда и може да се стигне до перманентна загуба на потентността.

Тадалафил трябва да се използва с внимание при пациенти с анатомична деформация на пениса (като напр., ангулация, кавернозна фиброза или болест на Peyronie) или при пациенти със заболявания, които могат да създадат предразположение към приапизъм (като сърповидно-клетъчна анемия, мултиплен миелом или левкемия).

Употреба с CYP3A4 индуктори или инхибитори

За пациентите, които хронично приемат мощни CYP3A4 индуктори, като рифампицин, употребата на тадалафил не се препоръчва (вж. точка 4.5).

За пациентите, които едновременно приемат мощни CYP3A4 инхибитори, като кетоконазол или ритонавир, употребата на тадалафил не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Лечение на еректилна дисфункция

Безопасността и ефикасността на комбинациите на тадалафил с други ФДЕ5-инхибитори или друго лечение на еректилна дисфункция не са проучвани. Пациентите трябва да бъдат уведомявани да не приемат ADCIRCA с тези лекарствени продукти.

Простациклин и негови аналози

Ефикасността и безопасността на тадалафил, едновременно прилаган с простациклин или негови аналози, не са проучвани при контролирани клинични изпитвания. Затова се препоръчва повишено внимание в случай на едновременно приложение.

Босентан

Ефикасността на тадалафил при пациенти, които вече получават лечение с бозентан, не е убедително доказана (вж. точка 4.5 и точка 5.1).

Помощни вещества

Натриев бензоат

Този лекарствен продукт съдържа 2,1 mg натриев бензоат във всеки ml перорална суспензия.

Сорбитол

Този лекарствен продукт съдържа 110,25 mg сорбитол във всеки ml. Сорбитолът е източник на фруктоза. Трябва да се има предвид адитивният ефект на съпътстващо прилагани продукти, съдържащи сорбитол (или фруктоза), както и хранителният прием на сорбитол (или фруктоза). Това лекарство не трябва да се прилага при пациенти с наследствена непоносимост към фруктоза, освен при категорична необходимост.

Пропиленгликол

Този лекарствен продукт съдържа 3,1 mg пропилен гликол във всеки ml.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху тадалафил

Инхибитори на цитохром P450

Азолови антимикотици (напр. кетоконазол)

Кетоконазол (200 mg дневно) увеличава експозицията (AUC) на еднократна доза тадалафил (10 mg) 2 пъти и C_{max} с 15 % спрямо стойностите на AUC и C_{max} при самостоятелно приложен тадалафил. Кетоконазол (400 mg дневно) увеличава експозицията (AUC) на еднократна доза тадалафил (20 mg) 4 пъти и C_{max} с 22 %.

Протеазни инхибитори (напр. ритонавир)

Ритонавир (200 mg, два пъти дневно), който е инхибитор на CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6, увеличава експозицията (AUC) на еднократна доза тадалафил (20 mg) 2 пъти, без промяна на C_{max} . Ритонавир (500 mg или 600 mg, два пъти дневно) увеличава експозицията (AUC) на еднократна доза тадалафил (20 mg) с 32 % и намалява C_{max} с 30 %.

Индуктори на цитохром P450

Ендотелин-1 рецепторни антагонисти (напр. бозентан)

Бозентан (125 mg два пъти дневно), който е субстрат на CYP2C9 и CYP3A4 и е умерен индуктор на CYP3A4, CYP2C9 и възможно на CYP2C19, намалява системната експозиция на тадалафил (40 mg един път дневно) с 42 % и C_{max} с 27 % след едновременното многократно приложение. Ефикасността на тадалафил при пациенти, които вече получават лечение с бозентан, не е установена окончателно (вж. точка 4.4 и точка 5.1). Тадалафил не повлиява експозиция (AUC и C_{max}) на бозентан или на неговите метаболити. Безопасността и ефикасността на комбинациите от тадалафил и други ендотелин-1 рецепторни антагонисти не са проучвани.

Антимикобактериални средства (напр. рифампицин)

Индукторът на CYP3A4, рифампицин (600 mg дневно), намалява AUC на тадалафил с 88 % и C_{max} с 46 %, спрямо стойностите на AUC и на C_{max} при самостоятелно приложен тадалафил (10 mg).

Ефекти на тадалафил върху други лекарствени продукти

Нитрати

В клинични изпитвания, тадалафил (5, 10 и 20 mg) е показал, че потенцира хипотензивните ефекти на нитратите. Това взаимодействие продължава повече от 24 часа и не се наблюдава след изтичане на 48 часа от последната доза тадалафил. Поради това приложението на тадалафил при пациенти, приемащи някаква форма на органичен нитрат, е противопоказано (вж. точка 4.3).

Антихипертензивни средства (включително блокери на калциевите канали)

Едновременното приложение на доксазосин (4 и 8 mg дневно) и тадалафил (дневна доза от 5 mg и 20 mg като еднократна доза) значимо засилва антихипертензивния ефект на този алфа-блокатор. Този ефект се запазва поне дванадесет часа и може да предизвика симптоми, включително синкоп. Затова тази комбинация не се препоръчва (вж. точка 4.4).

В проучвания за взаимодействията, извършени при ограничен брой здрави доброволци, тези ефекти не са съобщени при алфузосин или тамсулозин.

В клинични фармакологични изпитвания е изследван потенциалът на тадалафил (10 и 20 mg) да усилва хипотензивните ефекти на антихипертензивните лекарствени продукти. Проучвани са основните класове антихипертензивни лекарствени продукти или като монотерапия, или като

част от комбинирано лечение. При пациентите, които приемат няколко антихипертензивни лекарствени продукти и чиято хипертония не се контролира добре, е наблюдавано по-голямо спадане на кръвното налягане, в сравнение с пациентите с добър контрол на кръвното налягане, при които спадането е минимално и подобно на това при здрави лица. При пациенти, получаващи едновременно антихипертензивни лекарствени продукти, тадалафил 20 mg може да индуцира намаление на кръвното налягане, което (с изключение на доксазосин – вижте по-долу) е като цяло малко и не е вероятно да е клинично значимо.

Риоцигуат

Предклинични изпитвания показват допълнителен ефект на понижаване на системното кръвно налягане, когато ФДЕ5 инхибитори се комбинират с риоцигуат. В клинични изпитвания е доказано, че риоцигуат потенцира хипотензивните ефекти на ФДЕ5 инхибиторите. Няма данни за благоприятен клиничен ефект на комбинацията в проучваната популация. Едновременната употреба на риоцигуат с ФДЕ5 инхибитори, включително тадалафил, е противопоказана (вж. точка 4.3).

CYP1A2-субстрати (напр. теофилин)

Когато тадалафил 10 mg е прилаган с теофилин (неселективен фосфодиестеразен инхибитор) не е имало фармакокинетични взаимодействия. Единственият фармакодинамичен ефект е бил леко (3,5 удара в минута [bpm]) увеличение на сърдечната честота.

CYP2C9-субстрати (напр. R-варфарин)

Тадалафил (10 mg и 20 mg) няма клинично значим ефект нито върху експозицията (AUC) на S-варфарин или R-варфарин (субстрат на CYP2C9), нито засяга промените в протромбиновото време, предизвикани от варфарин.

Ацетилсалицилова киселина

Тадалафил (10 mg и 20 mg) не потенцира увеличението във времето на кръвене, причинено от ацетилсалицилова киселина.

Субстрати на P-гликопротеин (напр. дигоксин)

Тадалафил (40 mg един път дневно) няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на дигоксин.

Перорални контрацептивни таблетки

В стационарно състояние тадалафил (40 mg един път дневно) увеличава експозицията (AUC) на етинилестрадиол с 26 % и C_{max} с 70 % при сравнение на перорално приложено контрацептивно средство с плацебо. Няма клинично значим ефект на тадалафил върху левоноргестрел, което предполага, че ефектът при етинилестрадиол се дължи на инхибиране на сулфатирането в червата от тадалафил. Клиничните последиствия от тези находки са неустановени.

Тербуталин

Подобно увеличение на AUC и C_{max} , наблюдавано при етинилестрадиол, може да бъде очаквано при пероралното приложение на тербуталин, дължащо се вероятно на инхибиране на сулфатирането в червата от тадалафил. Клиничните последиствия от тези находки са неустановени.

Алкохол

Концентрациите на алкохол не се повлияват от едновременното приложение на тадалафил (10 mg или 20 mg). В допълнение не са наблюдавани промени в концентрациите на тадалафил след едновременното приложение с алкохол. Тадалафил (20 mg) не увеличава средното намаляване на кръвното налягане, предизвикано от алкохола (0,7 g/kg или около 180 ml 40% алкохол [водка] при 80-килограмов мъж), но при някои хора може да се наблюдава постурално замаяване или ортостатична хипотония. Ефектът на алкохола върху когнитивната функция не се засилва от тадалафил (10 mg).

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, оценките за привидния клирънс (CL/F) и ефекта на бозентан върху CL/F при педиатрични пациенти са подобни на тези при възрастни пациенти с БАХ. Не се счита за необходима корекция на дозата при употребата на тадалафил с бозентан.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни за употребата на тадалафил при бременни жени. Изследванията при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка за предпочитане е да се избягва употребата на тадалафил по време на бременност.

Кърмене

Съществуващите фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват, че тадалафил се екскретира в млякото. Не може да се изключи риск за кърмачето. ADCIRCA не трябва да се прилага по време на кърмене.

Фертилитет

Наблюдавани са ефекти при кучета, които може да сочат увреждане на фертилитета. Две последващи клинични изпитвания показват, че този ефект е малко вероятен при хора, въпреки че се наблюдава намаление на концентрацията на сперма при някои мъже (вж. точка 5.1 и точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ADCIRCA повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки че в клинични изпитвания честотата на съобщенията за замайване при плацебо-групата и групата с тадалафил е била сходна, пациентите трябва да са наясно за това как ще реагират на ADCIRCA преди шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при $\geq 10\%$ от пациентите в рамото на лечение с тадалафил 40 mg, са главоболие, гадене, болка в гърба, диспепсия, зачервяване, миалгия, назофарингит и болка в крайниците. Съобщаваните нежелани лекарствени реакции са били преходни и в по-голяма си част леки до умерени. Данните за нежелани лекарствени реакции при пациенти на възраст над 75 години са ограничени.

В основното плацебо-контролирано проучване на ADCIRCA за лечение на БАХ общо 323 пациенти са лекувани с ADCIRCA с дози в диапазона от 2,5 mg до 40 mg един път дневно и 82 пациенти са лекувани с плацебо. Продължителността на лечението е 16 седмици. Общата честота на прекъсване на лечението, поради нежелани събития е ниска (ADCIRCA 11 %, плацебо 16 %). Триста петдесет и седем (357) пациенти, които завършват основното проучване преминават в дългосрочно разширено проучване. Изпитваните дози са 20 mg и 40 mg един път дневно.

Списък на нежеланите лекарствени реакции, представен в таблица

В таблицата по-долу са изброени нежеланите лекарствени реакции, съобщавани по време на плацебо-контролирано клинично изпитване при пациенти с БАХ, лекувани с ADCIRCA. В таблицата са включени също някои нежелани реакции, които са съобщавани в клинични изпитвания и/или при постмаркетинговия опит с тадалафил при лечение на еректилна дисфункция при мъже. Тези събития са били определени или „с неизвестна честота”, тъй като от съществуващите данни не може да бъде направена оценка на честотата при пациентите с БАХ, или са били определени с честота, която се базира на данните от клинично изпитване от основното плацебо-контролирано изпитване на ADCIRCA.

Оценка на честотата: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни).

Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
<i>Нарушения на имунната система</i>				
		Реакции на свръхчувствителност	Ангиедем ²	
<i>Нарушения на нервната система</i>				
	Главоболие	Замаяност	Инсулт ¹ (включително хеморагични събития), Синкоп, Транзиторни исхемични пристъпи ¹ , Мигрена ² , Припадъци ² , Транзиторна амнезия	
<i>Нарушения на очите</i>				
		Замъглено виждане, Усещания, описвани като болка в очите	Нарушение на зрителното поле, Оток на клепачите, Хиперемия на конюнктивата, Неартериална антериорна исхемична очна невропатия (NAION) ² , Запушване на съдовете на ретината ²	централна серозна хориоретинопатия
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>				
		Тинитус	Внезапна загуба на слуха	
<i>Сърдечни нарушения¹</i>				
		Тахикардия, Палпитации	Миокарден инфаркт,	

			Нестабилна стенокардия ² , Камерна аритмия ²	
<i>Съдови нарушения</i>				
	Зачервяване	Хипотония ³ , Хипертония		
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>				
	Назална конгестия	Диспнея Епистаксис		
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>				
	Диспепсия	Коремна болка, Повръщане, Гадене, Гастроезофагеален рефлукс		
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>				
		Обрив	Уртикария, Синдром на Stevens-Johnson ² , Ексфолиативен дерматит ² , Хиперхидроза (потене)	
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите</i>				
	Болка в гърба, Миалгия, Болка в крайник			
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>				
		Хематурия		
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>				
		Удължена ерекция	Приапизъм, Кръвоизлив в пениса, Хематоспермия	
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>				
		Гръдна болка ¹ , Периферен оток, Умора	Оток на лицето ² , Внезапна сърдечна смърт ^{1, 2}	

(1) Събития, които не са съобщавани в изпитвания за регистрация, и от съществуващите данни не може да бъде направена оценка. Нежеланите лекарствени реакции са включени в таблицата като резултат от пост-маркетинговия опит или данните от клиничните изпитвания за употребата на тадалафил за лечение на еректилна дисфункция.

(2) Повечето от пациентите, при които са съобщавани тези събития, имат предшестващи сърдечно-съдови рискови фактори.

(3) Включените актуални MedDRA термини са коремен дискомфорт, коремна болка, болка в долната част на корема, болка в горната част на корема и стомашен дискомфорт.

(4) Клиничният не-MedDRA термин включва съобщения за състояния на абнормно/прекомерно менструално кървене, като менорагия, метрорагия, менометрорагия или вагинално кървене.

(5) Нежеланите лекарствени реакции са включени в таблицата като резултат от постмаркетинговия опит или данните от клиничните изпитвания за употребата на тадалафил за лечение на еректилна дисфункция; а освен това, оценката на честотата се базира само на 1 или 2 пациенти, получили нежелана реакция в основното плацебо-контролирано проучване на ADCIRCA.

(6) Главоболието е най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция. Главоболие би могло да се наблюдава в началото лечението, като намалява с времето дори при продължаване на терапията.

Педиатрична популация

Общо 51 педиатрични пациенти на възраст от 2,5 до 17 години с БАХ са лекувани с тадалафил в клинични проучвания (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG). Общо 391 педиатрични пациенти с БАХ, от новородени до < 18 години, са лекувани с тадалафил в обсервационно постмаркетингово проучване (H6D-JE-TD01). След прилагане на тадалафил, честотата, видът и тежестта на нежеланите реакции при деца и юноши са подобни на тези, наблюдавани при възрастни. Поради разликите в дизайна на изследването, размера на извадката, пола, възрастовия диапазон и дозите, констатациите за безопасност от тези проучвания са описани отделно по-долу.

Плацебо-контролирано клинично изпитване при педиатрични пациенти (H6D-MC-LVHV)

В рандомизирано, плацебо-контролирано проучване при 35 пациенти на възраст от 6,2 до 17,9 години (средна възраст 14,2 години) с БАХ, общо 17 пациенти са лекувани веднъж дневно с ADCIRCA 20 mg (коhorta със средно тегло, ≥ 25 kg до < 40 kg) или 40 mg (коhorta с тежко тегло, ≥ 40 kg), а 18 пациенти са лекувани с плацебо в продължение на 24 седмици. Най-честите нежелани реакции, възникващи при ≥ 2 пациенти, лекувани с тадалафил, са главоболие (29,4 %) инфекция на горните дихателни пътища и грип (по 17,6 %) и артралгия и епистаксис (по 11,8 %). Не са докладвани смъртни случаи или нежелани събития. От 35 педиатрични пациенти, лекувани в краткосрочно, плацебо-контролирано проучване, 32 са влезли в 24-месечното дългосрочно отворено проследяване и 26 пациенти са завършили проследяването. Не са наблюдавани нови сигнали за безопасност.

Неконтролирано фармакокинетично проучване при педиатрични пациенти (H6D MC LVIG)

В педиатрично проучване с множество нарастващи дози, 19 пациенти със средна възраст 10,96 години [диапазон 2,5-17 години] са получавали ADCIRCA веднъж дневно за отворено лечение с продължителност от 10 седмици (Период 1) и до още 24 месеца в удължаване (Период 2). Нежелани събития са докладвани при 8 пациенти (42,1 %). Това са белодробна хипертония (21,0 %), вирусна инфекция (10,5 %) и сърдечна недостатъчност, гастрит, пирексия, захарен диабет тип 1, фебрилни гърчове, пресинкоп, гърчове и киста на яйчниците (по 5,3 %). Нито един пациент не е прекратен поради нежелани реакции. ТЕАЕ докладвани при 18 пациенти (94,74 %) и най-честите ТЕАЕ (срещащи се при ≥ 5 пациенти) са главоболие, пирексия, вирусна инфекция на горните дихателни пътища и повръщане. Съобщава се за два смъртни случая.

Постмаркетингово проучване при педиатрични пациенти (H6D-JE-TD01)

Данните за безопасност са събрани по време на наблюдателно постмаркетингово проучване в Япония, включващо 391 педиатрични пациенти с БАХ (2 години максимален период на наблюдение). Средната възраст на пациентите в проучването е $5,7 \pm 5,34$ години, включително 79 пациенти на възраст < 1 година, 41 на възраст от 1 до < 2 години, 122 на възраст от 2 до 6 години, 110 на възраст от 7 до 14 години и 39 на възраст от 15 до 17 години. Нежелани реакции са докладвани при 123 пациенти (31,5 %). Честотите на нежеланите реакции (≥ 5 пациенти) са били белодробна хипертония (3,6 %); главоболие (2,8 %); сърдечна недостатъчност и намален брой на тромбоцитите (по 2,0 %); епистаксис и инфекция на горните дихателни пътища (по 1,8 %); бронхит, диария и нарушена чернодробна функция (по 1,5 %); и гастроентерит, гастроентеропатия със загуба на протеини и повишена аспартат аминотрансфераза (1,3 % всеки). Честотата на нежелани събития е 12,0 % (≥ 3 пациенти), включително белодробна хипертония (3,6 %), сърдечна недостатъчност (1,5 %) и пневмония (0,8 %). Докладвани са шестнадесет смъртни случая (4,1 %); никой не е свързан с тадалафил.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V*.

4.9 Предозиране

При здрави доброволци са давани единични дози до 500 mg, а на пациенти с еректилна дисфункция са прилагани многократни дневни дози до 100 mg. Нежеланите лекарствени реакции са били подобни на онези, наблюдавани при по-ниски дози.

В случаите на предозиране, ако се налага, трябва да се предприемат стандартните поддържащи мерки. Хемодиализата незначително спомага за елиминирането на тадалафил.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: урологични средства, лекарства, прилагани при еректилна дисфункция АТС код: G04BE08.

Механизъм на действие

Тадалафил е мощен и селективен инхибитор на ФДЕ5 - ензим, който отговаря за разграждането на цикличния гуанозин монофосфат (цГМФ). Белодробната артериална хипертензия е свързана с намалено освобождаване на азотен оксид от съдовия ендотел и последваща редукция на концентрациите на цГМФ в гладката мускулатура на белодробните съдове. ФДЕ5 е преобладаващата фосфодиестераза в съдовата мрежа на белия дроб. Инхибирането на ФДЕ5 от тадалафил повишава концентрациите на цГМФ, което води до релаксация на гладкомускулните клетки на белодробните съдове и вазодилатация на белодробното съдово русло.

Фармакодинамични ефекти

Проучванията *in vitro* са показали, че тадалафил е селективен инхибитор на ФДЕ5. ФДЕ5 е ензим, който се открива в гладката мускулатура на кавернозното тяло, съдовата и висцерална гладка мускулатура, скелетните мускули, тромбоцитите, бъбреците, белия дроб и малкия мозък. Действието на тадалафил е по-силно върху ФДЕ5, отколкото върху други фосфодиестерази. Тадалафил е > 10 000 пъти по-мощен за ФДЕ5, отколкото по отношение на ФДЕ1, ФДЕ2, и ФДЕ4 - ензими, които се откриват в сърцето, мозъка, кръвоносните съдове, черния дроб и други органи. Тадалафил е > 10 000 пъти по-мощен по отношение на ФДЕ5, отколкото по отношение на ФДЕ3 – ензим, намиращ се в сърцето и кръвоносните съдове. Тази селективност към ФДЕ5, сравнена със селективността към ФДЕ3, е важна, защото ФДЕ3 е ензим, участващ в механизма на сърдечните съкращения. В допълнение, тадалафил е приблизително 700-пъти по-мощен по отношение на ФДЕ5, отколкото спрямо ФДЕ6 - ензим който се намира в ретината и е отговорен за фототрансдукцията. Тадалафил е също > 10 000 пъти по-мощен по отношение на ФДЕ5, отколкото по отношение на ФДЕ7, до ФДЕ10.

Клинична ефикасност и безопасност

Белодробна артериална хипертония при възрастни

Проведено е рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване при 405 пациенти с белодробна артериална хипертония. Разрешената фонова терапия включва бозентан (постоянна поддържаща доза до 125 mg два пъти дневно) и хронично приложение на

антикоагулационни средства, дигоксин, диуретици и кислород. Повече от половината (53,3 %) от пациентите в проучването получават едновременно лечение с бозентан.

Пациентите са рандомизирани в една от петте групи на лечение (тадалафил 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, или плацебо). Пациентите са на възраст поне 12 години и имат поставена диагноза БАХ, която е идиопатична, свързана с колагеноза, с употребата на анорексиген, с инфекция, причинена от вируса на човешкия имунодефицит (HIV), свързана с предсърден септален дефект или свързана с хирургично възстановяване на вроден системно-пулмонален шънт с давност поне 1 година (например, камерен септален дефект, отворен *ductus arteriosus*). Средната възраст на всички пациенти е 54 години (от 14 до 90 години), болшинството от пациентите са от европейската раса (80,5 %) и жени (78,3 %). По етиология белодробната артериална хипертензия (БАХ) е главно идиопатична БАХ (61,0 %) и свързана със съдово колагеново заболяване (23,5 %). Мнозинството пациенти са функционален клас III (65,2 %) или II (32,1 %) според класификацията на Световната Здравна Организация (СЗО). Средното изходно изминато разстояние при 6-минутна разходка пеша (6MWD) е 343,6 метра.

Първичната крайна точка за ефикасност е промяната в изминато разстояние при 6-минутна разходка пеша (6MWD) на 16-та седмица спрямо изходното изминато разстояние. Само тадалафил 40 mg достига ниво на значимост, определено от протокола, с плацебо коригирано увеличение с медиана 26 метра на 6MWD ($p=0,0004$; 95 % ДИ: 9,5, 44,0; предварително определен метод на Hodges-Lehman) (средно 33 метра, 95 % ДИ: 15,2, 50,3). Увеличаването на дистанцията, извървявана пеша, е забележимо от 8-та седмица на лечението. Значимо увеличение ($p<0,01$) в 6MWD се проявява на 12-та седмица, когато пациентите са помолени да отложат приема на изпитвания лекарствен продукт, за да се отрази най-ниската концентрация на активното вещество. Резултатите като цяло си съответстват в подгрупите в зависимост от възраст, пол, етиология на БАХ и изходен функционален клас по СЗО и 6MWD. Плацебо коригираното увеличение с медиана 17 метра на 6MWD ($p=0,09$; 95 % ДИ: -7,1, 43,0; предварително определен метод на Hodges-Lehman) (средно 23 метра, 95 % ДИ: -2,4, 47,8) при тези пациенти, които получават тадалафил 40 mg в допълнение към тяхното съпътстващо лечение с бозентан ($n=39$), и е 39 метра ($p<0,01$, 95 % ДИ: 13,0, 66,0; предварително определен метод на Hodges-Lehman) (средно 44 метра, 95 % ДИ: 19,7, 69,0) при тези пациенти, които получават само тадалафил 40 mg ($n=37$).

Делът на пациентите с подобрение във функционалния клас според СЗО на 16-та седмица е подобен в групата с тадалафил 40 mg и в плацебо групата (23 % спрямо 21 %). Честотата на клинично влошаване на 16-та седмица при пациентите, лекувани с тадалафил 40 mg (5 %; 4 от 79 пациенти), е по-ниска отколкото при третираните с плацебо (16 %; 13 от 82 пациенти). Промените в скората по скалата на *Borg* за оценка на диспнеята са малки и незначими и в плацебо групата и в групата с тадалафил 40 mg.

Допълнително е наблюдавано подобрение в групата с тадалафил 40 mg в сравнение с плацебо при субскали на SF-36 (Кратка форма 36 за изследване на здравето) - телесно функциониране, *role-physical* (рутинни дейности/физично състояние), телесната болка, общото здраве, виталитет и социално функциониране. Не е наблюдавано подобрение в субскалите на емоционалното и психично здраве на SF-36. Наблюдавано е подобрение с тадалафил 40 mg в сравнение с плацебо в скората по EuroQoL (EQ-5D) индексите на САЩ и Обединеното Кралство, които включват мобилност, самообслужване, обичайни дейности, болка/ дискомфорт, компоненти за тревожност/депресия и визуална аналогова скала (VAS).

При 93 пациенти е извършена кардиопулмонална хемодинамика. Тадалафил 40 mg повишава минутния сърдечен обем (0,6 l/min) и намалява наляганията в белодробната артерия (-4,3 mmHg) и белодробната съдова резистентност (-209 dyn.s/cm⁵) в сравнение с изходното ниво ($p < 0,05$). Все пак, *post hoc* анализите показват, че промените в параметрите на кардиопулмоналната хемодинамика в сравнение с изходното ниво за групата на лечение с тадалафил 40 mg не са сигнификантно различни в сравнение с плацебо.

Дългосрочно лечение

357 пациенти от плацебо-контролираното проучване преминават в дългосрочно разширено проучване. От тях, 311 пациенти са лекувани с тадалафил за поне 6 месеца, а 293 - за 1 година (медиана на експозицията 365 дни; диапазон от 2 дена до 415 дни). За пациентите, за които има данни, процентът на преживяемост на 1-та година е 96,4 %. Допълнително, статусът на изминато разстояние при 6-минутна разходка пеша и на функционалния клас според СЗО изглежда са стабилни при тези, лекувани с тадалафил за една година.

Тадалафил 20 mg, приложен на здрави лица, не предизвиква значима разлика в сравнение с плацебо в систолното и диастолното кръвно налягане в легнало положение (средно максимално намаление от 1,6/0,8 mm Hg, съответно), в систолното и диастолното кръвно налягане в изправено положение (средно максимално намаление от 0,2/4,6 mm Hg, съответно) и няма значима промяна в сърдечната честота.

В проучване за оценка на ефектите на тадалафил върху зрението, не са отчетени нарушения в разпознаването на цветовете (синьо/зелено) посредством използване на теста *Farnsworth-Munsell 100-hue*. Този резултат кореспондира с ниския афинитет на тадалафил към ФДЕ6 в сравнение с ФДЕ5. Във всички клинични изпитвания, съобщенията за промени в цветното виждане са редки (< 0,1 %).

Проведени са три изпитвания при мъже за оценка на потенциалния ефект върху сперматогенезата на тадалафил 10 mg (едно 6-месечно проучване) и 20 mg (едно 6-месечно и едно 9-месечно проучване), прилаган ежедневно. В две от тези проучвания е наблюдавано понижение на количеството и концентрацията на спермата, свързано с лечението с тадалафил с малка вероятност за клинична значимост. Тези ефекти не са били свързани с промени в други параметри, като подвижност, морфология и FSH.

Педиатрична популация

Педиатрична белодробна артериална хипертония

Общо 35 педиатрични пациенти с БАХ на възраст от 6 до < 18 години са лекувани в 2 периода допълнително (в допълнение към текущия ендотелинов рецепторен антагонист на пациента) проучване (H6D-MC-LVHV) за оценка на ефикасността, безопасността и РК. В 6-месечния двойно-сляп период (Период 1) 17 пациенти са получили тадалафил и 18 пациенти са получили плацебо.

Дозата на тадалафил е приложена въз основа на теглото на пациента при скрининговата визита. По-голямата част от пациентите (25 [71,4 %]) са били ≥ 40 kg и са получавали 40 mg, а останалите (10 [28,6 %]) са били с тегло ≥ 25 kg до < 40 kg и са получавали 20 mg. В това проучване са участвали 16 мъже и 19 жени; средната възраст за общото население е 14,2 години (варира от 6,2 до 17,9 години). Нито един пациент на възраст < 6 години не е включен в проучването. Етиологията на белодробната артериална хипертония е предимно IPAH (74,3 %) и БАХ, свързана с персистираща или рецидивираща белодробна хипертония след възстановяване на вроден системен до белодробен шънт (25,7 %). По-голямата част от пациентите са във функционален клас II по СЗО (80 %).

Основната цел на период 1 е да се оцени ефикасността на тадалафил в сравнение с плацебо за подобряване на 6MWD от изходното ниво до седмица 24, както е оценено при пациенти на възраст ≥ 6 до < 18 години, които са били в състояние на развитие да извършат 6MW тест. За първичния анализ (MMRM), LS означава (стандартна грешка: SE) промени от изходното ниво до 24 седмици в 6MWD е 60 (SE:20,4) ;метра за тадалафил в групата на тадалафил и 37 (SE: 20,8) метра в плацебо.

Освен това при педиатрични пациенти с БАХ на възраст ≥ 2 до < 18 години е използван модел на експозиция-отговор (ER) за прогнозиране на 6-минутно ходене на разстояние (6MWD) въз основа на педиатрична експозиция след дневни дози от 20 или 40 mg, изчислени с помощта на популация РК модел и установен спешен модел за възрастни (H6D-MC-LVGY). Моделът

демонстрира сходство на отговора между прогнозирания от модела и действително наблюдавания 6MWD при педиатрични пациенти на възраст от 6 до < 18 години от проучването H6D-MC-LVHV.

Няма потвърдени случаи на клинично влошаване в нито една от групите на лечение по време на период 1. Делът на пациентите с подобрение във функционалния клас по СЗО от изходното ниво до седмица 24 е 40 % в групата на тадалафил в сравнение с 20 % в групата на плацебо. Освен това се наблюдава положителна тенденция на потенциална ефикасност в групата на тадалафил спрямо плацебо при измервания като NT-Pro-BNP (разлика в лечението: - 127,4, 95 % CI, - 247,05 до - 7,80), ехокардиографски параметри (TAPSE: разлика в лечението - 0,40, 95 % CI, -0,87 до 0,07; лява вентрикуларна Е1-диастолна: разлика в лечението - 0,17, 95 % CI, -0,43 до 0,09; 2 пациенти с докладван перикарден излив от групата на плацебо и нито един от групата на тадалафил) и CGI-I (подобрене при тадалафил 64,3 %, плацебо 46,7 %).

Данни за дългосрочно удължаване

Общо 32 пациенти от плацебо-контролирано проучване (H6D-MC-LVHV) са влезли в открития 2-годишен удължен период (период 2), през който всички пациенти са получавали тадалафил в подходящата им доза, свързана с кохортата на теглото. Основната цел на период 2 беше да се оцени дългосрочната безопасност на тадалафил.

Общо 26 пациенти са завършили проследяването, през което време не са наблюдавани нови сигнали за безопасност. Клинично влошаване е наблюдавано при 5 пациенти; 1 е имал нов синкоп, 2 са имали увеличение на дозата на антагониста на ендотелиновия рецептор, 1 е имал добавяне на нова специфична за БАХ съпътстваща терапия и 1 е бил хоспитализиран за прогресия на БАХ. Функционалният клас по СЗО се поддържа или подобрява при повечето пациенти в края на период 2.

Фармакодинамични ефекти при деца < 6 години

Поради ограничената наличност на фармакодинамични мерки и липсата на подходяща и одобрена клинична крайна точка при деца на възраст под 6 години, ефикасността се екстраполира в тази популация въз основа на съответствие на експозицията с ефикасния дозов диапазон за възрастни.

Дозировката и ефикасността на ADCIRCA при деца под 2 години не са установени.

Мускулна дистрофия на Дюшен

При педиатрични пациенти с мускулна дистрофия тип Дюшен (МДД) е проведено едно проучване, в което не са наблюдавани данни за ефикасност. При 331 момчета на възраст 7-14 години с МДД, на които се прилага едновременно лечение с кортикостероиди, е проведено рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, паралелно проучване с 3 рамена с тадалафил. Проучването включва 48-седмичен двойносляп период, в който пациентите са рандомизирани да получават тадалафил 0,3 mg/kg, тадалафил 0,6 mg/kg или плацебо всеки ден. Тадалафил не показва ефикасност по отношение забавяне на влошаването на способността за самостоятелно ходене, измерено с помощта на първичната крайна точка - 6-минутен тест за ходене (6 minute walk distance, 6MWD): средна промяна на най-малките квадрати (least squares, LS) в теста 6MWD на 48-та седмица е -51,0 метра (m) в групата, получаваща плацебо, в сравнение с -64,7 m в групата, получаваща тадалафил 0,3 mg/kg ($p = 0,307$), и -59,1 m в групата, получаваща тадалафил 0,6 mg/kg ($p = 0,538$). Освен това, липсват данни за ефикасност от всички вторични анализи, направени в това проучване. Общите резултати за безопасност от това проучване като цяло са в съответствие с известния профил на безопасност на тадалафил и с нежеланите събития (НС), очаквани в педиатричната популация с МДД, получаваща кортикостероиди.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните проучвания показват, че таблетките ADCIRCA и пероралната суспензия са биеквивалентни въз основа на AUC (0- ∞) на гладно. T_{max} на пероралната суспензия е приблизително 1 час по-късно от това на таблетките, но разликата не се счита за клинично значима. Докато таблетките могат да се приемат със или без храна, пероралната суспензия трябва да се приема на празен стомах поне 1 час преди или 2 часа след хранене.

Абсорбция

Тадалафил се абсорбира лесно след перорално приложение и наблюдаваните средни максимални плазмени концентрации (C_{max}) се постигат за средно време от 4 часа след приложението. Фармакокинетичните проучвания показват, че таблетките ADCIRCA и пероралната суспензия са биеквивалентни въз основа на AUC (0- ∞). Абсолютната бионаличност на тадалафил след перорално приложение не е била определяна.

Скоростта и степента на абсорбция на тадалафил филмирани таблетки не се повлияват от храна, така че ADCIRCA таблетки може да се приема независимо от храненето. Ефектът на храната върху скоростта и степента на абсорбция на тадалафил перорална суспензия не е изследван; следователно суспензията на тадалафил трябва да се приема на празен стомах поне 1 час преди или 2 часа след хранене. Времето на прием на дозата (сутрин спрямо вечер след приложение на 10 mg еднократно) няма клинично значими ефекти върху скоростта и степента на абсорбция. В клинични изпитвания и пост-маркетингови проучвания при деца, тадалафил е дозиран без съображения относно храната и без опасения относно безопасността.

Разпределение

Средният обем на разпределение на тадалафил е приблизително 77 l при стационарно състояние, което показва че тадалафил се разпределя в тъканите. При терапевтични концентрации 94 % от тадалафил в плазмата се свързва с протеините. Свързването с протеините не се засяга при нарушена бъбречна функция.

По-малко от 0,0005 % от приетата доза се появява в спермата на здрави индивиди.

Биотрансформация

Тадалафил се метаболизира предимно посредством цитохром P450 (CYP) 3A4 изоформата. Основният циркулиращ метаболит е метилкатехол гюкоронид. Този метаболит е поне 13 000 пъти по-слабо активен от тадалафил по отношение на ФДЕ5. Следователно, не се очаква да е клинично активен при наблюдаваните концентрации на метаболита.

Елиминиране

Средният перорален клирънс на тадалафил е 3,4 l/час в стационарно състояние, а средният терминален полуживот е 16 часа при здрави индивиди. Тадалафил се екскретира предимно като неактивни метаболити, основно с фекалиите (приблизително 61 % от дозата) и в по-малка степен с урината (приблизително 36 % от дозата).

Линейност/нелинейност

При дози в диапазона от 2,5 до 20 mg тадалафил, при здрави индивиди експозицията (AUC) се увеличава пропорционално с дозата. Между 20 mg до 40 mg се наблюдавана по-малко, отколкото пропорционално, увеличение в експозицията. При приложение на тадалафил 20 mg и 40 mg един път дневно, плазмените концентрации в стационарно състояние се постигат за 5 дни, а експозицията е приблизително 1,5 пъти повече от тази след еднократна доза.

Популационна фармакокинетика

При пациенти с белодробна артериална хипертония, които не получават едновременно бозентан, средната експозиция на тадалафил в стационарно състояние след 40 mg е 26 % по-висока в сравнение с тази при здрави доброволци. Няма клинично значими различия в C_{max} в сравнение със здрави доброволци. Резултатите предполагат по-нисък клирънс на тадалафил при пациенти с белодробна хипертония в сравнение със здрави доброволци.

Специални популации

Старческа възраст

Здрави пациенти в старческа възраст (65 години или по-възрастни), имат по-нисък перорален клирънс на тадалафил, водещо до 25 % по-висока експозиция (AUC) в сравнение със здрави индивиди на възраст от 19 до 45 години след доза от 10 mg. Този ефект на възрастта не е клинично значим и не дава основание за промяна на дозата.

Бъбречна недостатъчност

В клинични фармакологични проучвания с еднократна доза тадалафил (5 до 20 mg) експозицията на тадалафил (AUC) е приблизително удвоена при индивиди с лека (креатининов клирънс 51 до 80 ml/min) или умерена (креатининов клирънс 31 до 50 ml/min) бъбречна недостатъчност и при индивиди с краен стадий на бъбречно заболяване на диализа. При пациенти на хемодиализа C_{max} е 41 % по-висока от наблюдаваното при здрави хора. Хемодиализата незначително спомага за елиминирането на тадалафил.

Поради увеличената експозиция на тадалафил (AUC), ограничения клиничен опит и невъзможността да се повлияе на клирънса чрез диализа, тадалафил не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

Чернодробна недостатъчност

Експозицията на тадалафил (AUC) при индивиди с лека до умерена чернодробна недостатъчност (Child-Pugh клас A и B) е сравнима с експозицията при здрави индивиди, когато се прилага доза от 10 mg. Ако тадалафил се предписва, предписващият го лекар трябва да направи внимателна преценка на индивидуалното съотношение полза/риск. Няма налични данни относно приложението на тадалафил в дози по-големи от 10 mg на пациенти с чернодробно увреждане.

Пациентите с тежка чернодробна цироза (Child-Pugh клас C) не са проучвани и следователно приложението на тадалафил при тези пациенти не се препоръчва.

Пациенти с диабет

Експозицията на тадалафил (AUC) при пациенти с диабет е приблизително 19 % по-ниска от стойностите на AUC за здрави индивиди след доза от 10 mg. Тази разлика в експозицията не дава основание за промяна на дозата.

Раса

Фармакокинетични проучвания включват индивиди и пациенти от различни етнически групи и не са установени разлики в типичната експозиция на тадалафил. Няма основание за корекция на дозата.

Пол

При здрави индивиди, жени и мъже, след еднократно и многократно приложение на тадалафил, не са наблюдавани клинично значими разлики в експозицията. Няма основание за корекция на дозата.

Педиатрична популация

Въз основа на данни от 36 педиатрични пациенти с БАХ на възраст от 2 до < 18 години, телесното тегло не е оказало влияние върху клирънса на тадалафил; стойностите на AUC при всички педиатрични групи основаващи се на теглото са подобни на тези при възрастни пациенти при същата доза. Показано е, че телесното тегло е предиктор за пикова експозиция при деца; поради този ефект на теглото е 20 mg дневно за педиатрични пациенти ≥ 2 години и с телесно тегло < 40 kg и се очаква C_{max} да бъде подобна на педиатрични пациенти с тегло ≥ 40 kg, приемащи 40 mg дневно. T_{max} на таблетката се оценява на приблизително 4 часа и не зависи от телесното тегло. Изчислено е, че стойностите на полуживота на тадалафил варират от 13,6 до 24,2 часа за диапазон от 10 до 80 kg телесно тегло и не показват никакво клинично значими разлики.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, и репродуктивна токсичност.

Няма доказателства за тератогенност, ембриотоксичност или фетотоксичност при плъхове или мишки, които са получили до 1 000 mg/kg/дневно. В проучване за пренатално и постнаталното развитие у плъхове, дозата, при която не са се наблюдаван ефект, е била 30 mg/kg/дневно. При бременен плъх AUC за изчисленото свободно активно вещество при тази доза, е било приблизително 18 пъти човешката AUC при доза 20 mg.

Няма увреждане на фертилността при мъжки и женски плъхове. При кучета, на които е прилаган тадалафил ежедневно за 6 до 12 месеца при дози 25 mg/kg/дневно (водещо до поне трикратно по-висока експозиция [между 3,7 – 18,6] от наблюдаваната при хора, на които е давана единична доза от 20 mg) и повече, е имало регресия на епитела на семенните каналчета, което е довело до намаление на сперматогенезата на някои кучета. Вижте също точка 5.1.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ксантанова гума
Микрокристалинна целулоза
Кармелоза натрий
Лимонена киселина
Натриев цитрат
Натриев бензоат (E211)
Силициев диоксид, колоиден безводен
Сорбитол (E420), течен (кристализиращ)
Полисорбат 80
Сукралоза
Симетикон, емулсия 30% (съдържа симетикон, метилцелулоза, сорбинова киселина, пречистена вода)
Изкуствен аромат на череша (съдържа пропиленгликол (E1520))
Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

След първоначално отваряне на бутилката: 110 дни

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение. За условията на съхранение след първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от полиетилен терефталат (PET), запечатана с отлепящо се фолио, с полипропиленова (PP), защитена от деца запушалка, съдържаща 220 ml перорална суспензия, в картонена кутия.

Всяка картонена опаковка съдържа една бутилка и две 10 ml градуирани спринцовки от полиетилен с ниска плътност (LDPE), с деления по 1 ml, и LDPE адаптер за бутилка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Приготвяне: Адаптерът за бутилка (PIBA), който се намира в картонената опаковка, трябва да се постави плътно в гърлото на бутилката преди първоначалната употреба и да остане там по време на употребата на бутилката. Разклатете бутилката добре за поне 10 секунди преди всяка употреба. Разклатете отново, ако бутилката престои повече от 15 минути. Дозиращата спринцовка трябва да се постави в PIBA и дозата да се изтегли от обърнатата бутилка, като съответното деление в ml се изравни с долния край на мястото за хващане. Капачката трябва да се поставя обратно след всяка употреба. Изплакнете спринцовката, като налеете вода в чаша и със спринцовката изтеглете от водата и след това я изтласквате.

Дозата тадалафил може да се достави с назогастрални (NG) сонди, направени от силикон и полиуретан, с дължина 60 cm и размер на сондата 8 Fr. За да се осигури адекватно дозиране, след прилагане на пероралната суспензия NG сондата трябва да се промие поне веднъж с 3 ml вода или натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 % NaCl) инфузионен разтвор.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eli Lilly Nederland B.V.
Rapendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/476/007

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 1 октомври 2008 г.

Дата на последно подновяване: 22 май 2013 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Дата на актуализиране на текста 24 февруари 2023 г.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен за освобождаване на партидите

Филмирани таблетки и перорална суспензия

Lilly S.A.

Avda de la Industria 30

E-28108 Alcobendas (Madrid)

Испания

Перорална суспензия

Delpharm Huningue SAS

26 rue de la Chapelle

Huningue, 68330

Франция

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ ЗА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2. на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА – ФИЛМИРАНИ
ТАБЛЕТКИ**

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ADCIRCA 20 mg филмирани таблетки
тадалафил

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg тадалафил.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

лактоза

За повече информация, вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

филмирана таблетка

28 филмирани таблетки

56 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригинална опаковка, за да се предпази от влага. Да не се съхранява при температура над 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Eli Lilly Nederland B.V.
Rapendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/476/005-006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

ADCIRCA 20 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ADCIRCA 20 mg таблетки
тадалафил

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lilly

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

пн, вт, ср, чт, пт, сб, нд

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА – ПЕРОРАЛНА СУСПЕНЗИЯ

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ADCIRCA 2 mg/ml перорална суспензия
тадалафил

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml перорална суспензия съдържа 2 mg тадалафил.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

натриев бензоат (E211), течен (кристализиращ) сорбитол (E420), пропиленгликол (E1520)

За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

перорална суспензия
220 ml

Всяка картонена кутия съдържа 1 бутилка, 2 спринцовки и 1 адаптер за бутилка.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разклатете добре бутилката с лекарството за поне 10 секунди преди всяка употреба, за да смесите напълно суспензията.

Разклатете отново, ако бутилката престои повече от 15 минути.

Веднъж дневно

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След първоначално отваряне: използвайте в рамките на 110 дни. Дата на отваряне:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте бутилката изправена.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eli Lilly Nederland B.V.
Rapendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/476/007

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ADCIRCA 2 mg/ml

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА – ПЕРОРАЛНА СУСПЕНЗИЯ

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ADCIRCA 2 mg/ml перорална суспензия
тадалафил

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки ml от пероралната суспензия съдържа 2mg тадалафил.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

натриев бензоат (E211); течен (кристализиращ) сорбитол (E420), пропилен гликол (E1520).
За повече информация, вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Перорална суспензия
220 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разклатете добре бутилката за 10 секунди преди употреба.
Веднъж дневно
Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
След първоначално отваряне: използвайте в рамките на 110 дни.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте бутилката изправена.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/08/476/007

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

ADCIRCA 20 mg филмирани таблетки тадалафил (tadalafil)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява ADCIRCA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете ADCIRCA
3. Как да приемате ADCIRCA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ADCIRCA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява ADCIRCA и за какво се използва

ADCIRCA съдържа активното вещество тадалафил.

ADCIRCA е за лечение на белодробна артериална хипертония при възрастни и при деца на възраст ≥ 2 години и повече.

Принадлежи към групата лекарства, наречени инхибитори на фосфодиестеразата тип 5 (ФДЕ5), които действат като спомагат за разширяване на кръвоносните съдове в белия Ви дроб, подобрявайки кръвотока. Резултатът от това е подобрена способност за физическа активност.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете ADCIRCA

Не приемайте ADCIRCA

- ако сте алергични към тадалафил или към някоя от останалите съставки (вижте точка 6).
- ако вземате някакъв вид нитрати, като например амилнитрит, които се използват при лечение на гръдна болка. ADCIRCA е показал, че увеличава ефектите на тези лекарства. Ако вземате някаква форма на нитрат или не сте сигурен, кажете на Вашия лекар.
- ако някога сте имали загуба на зрение - състояние, описвано като „инсулт на окото” (неартериална антериорна исхемична очна невропатия - NAION)
- ако сте преживели коронарен инцидент през последните 3 месеца
- ако имате ниско кръвно налягане
- ако приемате риоцигуат. Това лекарство се използва за лечение на белодробна артериална хипертония (т.е. високо кръвно налягане в белите дробове) и хронична тробмоемболична белодробна хипертония (т.е. високо кръвно налягане в белите дробове в резултат на кръвни съсиреци). Доказано е, че ФДЕ5 инхибиторите, като CIALIS, засилват ефекта на понижаване на кръвното налягане на това лекарство. Ако вземате риоцигуат или не сте сигурни, информирайте Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете ADCIRCA.

Преди вземането на таблетките, информирайте Вашия лекар, ако имате:

- някакви сърдечни проблеми, други освен белодробната хипертония
- проблеми с кръвното налягане
- някакви наследствени заболявания на очите
- аномалия на червените кръвни клетки (сърповидно-клетъчна анемия)
- рак на костния мозък (множествен миелом)
- рак на кръвните клетки (левкемия)
- някакви деформация на пениса или нежелана или постоянна ерекция, продължаваща повече от 4 часа
- сериозен чернодробен проблем
- сериозен проблем с бъбреците.

Ако докато приемате ADCIRCA получите внезапно намаление или загуба на зрението, зрението Ви е изкривено или замъглено, спрете приема на ADCIRCA и незабавно се свържете с Вашия лекар.

При някои пациенти, приемащи тадалафил, е отбелязан намален слух или внезапна загуба на слуха. Въпреки че не е известно дали събитието е пряко свързано с тадалафил, ако получите намален слух или внезапна загуба на слуха, незабавно се свържете с Вашия лекар.

Деца и юноши

ADCIRCA не се препоръчва за лечение на белодробна артериална хипертония при деца под 2 годишна възраст, тъй като не е проучван в тази възрастова група.

Други лекарства и ADCIRCA

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

НЕ приемайте тези таблетки, ако вече вземате нитрати.

Някои лекарства могат да бъдат повлияни от ADCIRCA или те могат да повлияят действието на ADCIRCA. Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако вече приемате:

- бозентан (друго лечение за белодробна артериална хипертония)
- нитрати (за гръдна болка)
- алфа-блокери, използвани за лечение на високо кръвно налягане или проблеми с простатата.
- риоцигуат.
- рифампицин (за лечение на бактериални инфекции)
- кетоконазол таблетки (за лечение на гъбични инфекции)
- ритонавир (за лечение на СПИН)
- таблетки за еректилна дисфункция (ФДЕ5-инхибитори).

ADCIRCA с алкохол

Употребата на алкохол може временно да понижи кръвното Ви налягане. Ако сте приели или планирате да приемете ADCIRCA, избягвайте прекомерната употребата на алкохол (повече от 5 единици алкохол), тъй като това може да увеличи риска от замайване при изправяне.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Не приемайте ADCIRCA по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост и без да сте обсъдили това с Вашия лекар.

Не кърмете, докато приемате тези таблетки, тъй като не е известно, дали лекарството преминава в кърмата. Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство по време на бременост или в период на кърмене.

При приложение на кучета е наблюдавано намалено образуване на сперма в тестисите. Намаляване на количеството на спермата се наблюдава при някои мъже. Тези ефекти е малко вероятно да доведат до загуба на фертилитет.

Шофиране и работа с машини

Съобщава се за замаяност. Проверете внимателно как понасяте това лекарство преди да шофирате или използвате машини.

ADCIRCA съдържа лактоза

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с Вашия лекар преди приема на това лекарство.

ADCIRCA съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате ADCIRCA

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

ADCIRCA се доставя като таблетки от 20 mg. Поглъщайте таблетката цяла с чаша вода. Таблетката може да се приема със или без храна.

Белодробна артериална хипертония при възрастни

Обичайната доза е две таблетки от 20 mg, вземана един път дневно. Вие трябва да вземате двете таблетки по едно и също време, една след друга. Ако имате леки или умерени проблеми с черния дроб или бъбреците, Вашият лекар може да Ви посъветва да вземате само една таблетка от 20 mg дневно.

Белодробна артериална хипертония при деца (на възраст 2 години и повече) с тегло над 40 kg. Препоръчителната доза е две таблетки от 20 mg, приемани веднъж дневно. И двете таблетки трябва да се приемат по едно и също време, една след друга. Ако имате лек или умерен чернодробен или бъбречен проблем, Вашият лекар може да Ви посъветва да приемате само една таблетка от 20 mg на ден.

Белодробна артериална хипертония при деца (на възраст 2 години и повече) с тегло под 40 kg. Препоръчителната доза е една таблетка от 20 mg, приемана веднъж дневно. Ако имате лек или умерен чернодробен или бъбречен проблем, Вашият лекар може да Ви посъветва да приемате 10 mg веднъж дневно.

За деца може да е по-подходяща друга форма на това лекарство; попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте приели повече от необходимата доза ADCIRCA

Ако вие или някой друг сте приели повече таблетки, отколкото трябва, уведомете Вашия лекар или незабавно отидете в болница, като вземете със себе си лекарството или опаковката. Може да получите някои от нежеланите реакции, описани в точка 4.

Ако сте пропуснали да приемете ADCIRCA

Приемете дозата веднага щом се сетите, ако това е в рамките на 8 часа от момента, когато е трябвало да приемате своята доза. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата.

Ако спрете приема на ADCIRCA

Не спирайте приема на таблетките си, освен ако Вашият лекар не Ви е посъветвал нещо друго.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Тези реакции обикновено са леки до умерени по характер.

Ако получите някои от следните нежелани лекарствени реакции, спрете употребата на лекарството и незабавно потърсете медицинска помощ:

- алергични реакции, включително кожни обриви (честота – чести)
- болка в областта на гърдния кош – не използвайте нитрати, а незабавно потърсете медицинска помощ (честота – чести)
- приапизъм, продължителна и възможно болезнена ерекция след прием на ADCIRCA (честота – нечести). Ако имате подобна ерекция, която трае в продължение на повече от 4 часа, трябва незабавно да се свържете с лекар.
- внезапна загуба на зрение (съобщавано рядко)), изкривено, мътно, замъглено централно зрение или внезапно намаляване на зрението (с неизвестна честота).

Следните нежелани реакции са съобщавани много често при пациенти, приемащи ADCIRCA (може да засегнат повече от 1 на 10 души): главоболие, зачервяване на лицето, запушване на носа и синусите (запушен нос), гадене, лошо храносмилане (включително болка в корема или дискомфорт), болки в мускулите, болка в гърба и болка в крайниците (включително дискомфорт в крайниците)

Други съобщавани нежелани реакции:

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- замъглено зрение, ниско кръвно налягане, кръвоизливи от носа, повръщане, повишено или необичайно маточно кървене, оток на лицето, киселини, мигрена, неправилен пулс и припадък.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- припадъци, преходна загуба на паметта, уртикария, повишено потене, кървене от пениса, наличие на кръв в семенната течност и/или в урината, високо кръвно налягане, учестен пулс, внезапна сърдечна смърт и шум в ушите.

ФДЕ5-инхибиторите се използват също за лечение на еректилна дисфункция при мъже. Някои нежелани реакции са съобщавани рядко:

- частично, временно или постоянно намаление или загуба на зрението на едното или двете очи и сериозна алергична реакция, която причинява оток на лицето и гърлото. Съобщавано е внезапно намаляване или загуба на слуха.

Някои нежелани реакции са съобщавани при мъже, които приемат тадалафил за лечение на еректилна дисфункция. Тези събития не са наблюдавани в клинични изпитвания при белодробна артериална хипертония и затова са с неизвестна честота:

- подуване на клепачите, болка в очите, зачервяване на очите, инфаркт и инсулт.
 - Някои допълнителни редки нежелани реакции са докладвани при мъже, приемащи тадалафил, които не са наблюдавани при клинични изпитвания. Те включват:
 - изкривено, мътно, замъглено централно зрение или внезапно намаляване на зрението (с неизвестна честота).
-

Повечето, но не всички от тези мъже, при които се съобщава за учестен пулс, неравномерен пулс, коронарен инцидент, инсулт и внезапна сърдечна смърт, са имали известни сърдечни проблеми преди да вземат тадалафил. Не е възможно да се определи, дали тези събития са пряко свързани с тадалафил.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате ADCIRCA

Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до“/„EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Не съхранявайте при температура над 30°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарства, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа ADCIRCA

Активното вещество е тадалафил. Всяка таблетка съдържа 20 mg тадалафил.

Другите съставки са:

Ядро на таблетката: лактоза монохидрат, кроскармелоза натрий, хидроксипропилцелулоза, микрокристална целулоза, натриев лаурилсулфат, магнезиев стеарат, вижте точка 2 „ADCIRCA съдържа лактоза“ и „ADCIRCA съдържа натрий“.

Филмово покритие: лактоза монохидрат, хипромелоза, триацетин, титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E 172), талк.

Как изглежда ADCIRCA и какво съдържа опаковката

ADCIRCA 20 mg са оранжеви филмирани таблетки (таблетки). Те са с форма на бадеми и са маркирани от едната страна с „4467“.

ADCIRCA 20 mg се предлагат в блистери, съдържащи 28 или 56 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Нидерландия

Производител: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Испания

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

Belgique / België / Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32 (0) 2 548 84 84

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. + 370 (5) 2649600

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел: + 359 2 491 41 40

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32- (0)- 2 548 84 84

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: + 45 45 26 60 00

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49- (0) 6172 273 2222

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31- (0) 30 60 25 800

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 372 6817 280

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 629 4600

Österreich

Eli Lilly Ges. m.b.H.
Tel: + 43 (0) 1 711 780

España

Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 440 33 00

France

Lilly France
Tél: + 33- (0) 1 55 49 34 34

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351- 21- 412 66 00

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353- (0) 1 661 4377

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: + 386 (0) 1 580 00 10

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39 055 42571

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358 (0) 9 85 45 250

Κύπρος

Phadisco Ltd

Τηλ: + 357 22 715000

Sverige

Eli Lilly Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 7378800

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A, Pārstāvniecība Latvijā

Tel: + 371 67364000

United Kingdom

Eli Lilly and Company Limited

Tel: + 44 (0) 1256 315000

Дата на последно преразглеждане на листовката февруари 2023 г.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

Листовка: информация за потребителя

ADCIRCA 2 mg/mL перорална суспензия тадалафил (tadalafil)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява ADCIRCA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете ADCIRCA
3. Как да приемате ADCIRCA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате ADCIRCA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява ADCIRCA и за какво се използва

ADCIRCA съдържа активното вещество тадалафил.

ADCIRCA е за лечение на белодробна артериална хипертония при възрастни и при деца на възраст 2 години и повече. Пероралната суспензия е предназначена за пациенти в детска възраст, които не могат да поглъщат таблетки и чиято доза е 20 mg.

Принадлежи към група лекарства, наречени инхибитори на фосфодиестеразата тип 5 (ФДЕ5), които действат като спомагат за разширяване на кръвоносните съдове в белия Ви дроб, подобрявайки кръвотока. Резултатът от това е подобрена способност за физическа активност.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете ADCIRCA

Не приемайте ADCIRCA:

- ако сте алергични към тадалафил или към някоя от останалите съставки (вижте точка 6).
- ако вземате някакъв вид нитрати, като например амилнитрит, които се използват при лечение на гръдна болка. ADCIRCA е показал, че увеличава ефектите на тези лекарства. Ако вземате някаква форма на нитрат или не сте сигурен, кажете на Вашия лекар.
- ако някога сте имали загуба на зрение - състояние, описвано като „инсулт на окото” (неартериална антериорна исхемична очна невропатия - NAION)
- ако сте преживели коронарен инцидент през последните 3 месеца
- ако имате ниско кръвно налягане
- ако приемате риоцигуат. Това лекарство се използва за лечение на белодробна артериална хипертония (т.е. високо кръвно налягане в белите дробове) и хронична тробмоемболична белодробна хипертония (т.е. високо кръвно налягане в белите дробове в резултат на кръвни съсиреци). Доказано е, че ФДЕ5 инхибиторите, като CIALIS, засилват ефекта на понижаване на кръвното налягане на това лекарство. Ако вземате риоцигуат или не сте сигурни, информирайте Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете ADCIRCA.

Преди вземането ADCIRCA трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате:

- някакви сърдечни проблеми, други освен белодробната хипертония
- проблеми с кръвното налягане
- някакви наследствени заболявания на очите
- аномалия на червените кръвни клетки (сърповидно-клетъчна анемия)
- рак на костния мозък (множествен миелом)
- рак на кръвните клетки (левкемия)
- някакви деформация на пениса или нежелана или постоянна ерекция, продължаваща повече от 4 часа
- сериозен чернодробен проблем
- сериозен проблем с бъбреците.

Ако докато приемате ADCIRCA получите внезапно намаление или загуба на зрението, зрението Ви е изкривено или замъглено, спрете приема на ADCIRCA и незабавно се свържете с Вашия лекар.

При някои пациенти, приемащи тадалафил, е отбелязан намален слух или внезапна загуба на слуха. Въпреки че не е известно дали събитието е пряко свързано с тадалафил, ако получите намален слух или внезапна загуба на слуха, незабавно се свържете с Вашия лекар.

Деца и юноши

ADCIRCA не се препоръчва за лечение на белодробна артериална хипертония при деца под 2 годишна възраст, тъй като не е проучван в тази възрастова група.

Други лекарства и ADCIRCA

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

НЕ приемайте тези таблетки, ако вече вземате нитрати.

Някои лекарства могат да бъдат повлияни от ADCIRCA или те могат да повлияят действието на ADCIRCA. Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако вече приемате:

- бозентан (друго лечение за белодробна артериална хипертония)
- нитрати (за гръдна болка)
- алфа-блокери, използвани за лечение на високо кръвно налягане или проблеми с простатата.
- риоцигуат.
- рифампицин (за лечение на бактериални инфекции)
- кетоконазол таблетки (за лечение на гъбични инфекции)
- ритонавир (за лечение на СПИН)
- таблетки за еректилна дисфункция (ФДЕ5-инхибитори).

ADCIRCA с алкохол

Употребата на алкохол може временно да понижи кръвното Ви налягане. Ако сте приели или планирате да приемете ADCIRCA, избягвайте прекомерната употребата на алкохол (повече от 5 единици алкохол), тъй като това може да увеличи риска от замайване при изправяне.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Не приемайте ADCIRCA по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост и без да сте обсъдили това с Вашия лекар.

Не кърмете, докато приемате пероралната суспензия, тъй като не е известно, дали лекарството преминава в кърмата. Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство по време на бременост или в период на кърмене.

При приложение на кучета е наблюдавано намалено образуване на сперма в тестисите. Намаляване на количеството на спермата се наблюдава при някои мъже. Тези ефекти е малко вероятно да доведат до загуба на фертилитет.

Шофиране и работа с машини

Съобщава се за замаяност. Проверете внимателно как понасяте това лекарство преди да шофирате или използвате машини.

ADCIRCA съдържа натриев бензоат (E211)

Това лекарство съдържа 2,1 mg натриев бензоат на всеки ml.

ADCIRCA съдържа сорбитол (E420)

Това лекарство съдържа 110,25 mg сорбитол във всеки ml. Сорбитолът е източник на фруктоза. Ако Вашият лекар Ви е казал, че Вие или Вашето дете имате непоносимост към някои захари или Ви е поставена диагноза наследствена непоносимост към фруктоза, рядко генетично заболяване, при което хората не могат да разграждат фруктозата, говорете с Вашия лекар преди Вие или Вашето дете да приемете или да Ви бъде приложено това лекарство.

ADCIRCA съдържа пропилен гликол (E1520)

Това лекарство съдържа 3,1 mg пропилен гликол на всеки ml.

ADCIRCA съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате ADCIRCA

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

ADCIRCA перорална суспензия се доставя в бутилка. Бутилката е част от опаковката, която включва също дозиращо устройство, което се състои от две градуирани спринцовки за перорални форми 10 ml с деления по 1 ml и адаптер за бутилката. Прочетете брошурата с указания за употреба, която е включена в картонената кутия, за указания как да използвате адаптера и спринцовката.

Препоръчителната доза е 10 ml перорална суспензия веднъж дневно за деца на възраст 2 години и повече с тегло под 40 kg.

Ако имате лек или умерен чернодробен или бъбречен проблем, Вашият лекар може да Ви предпише по-ниска доза.

Пероралната суспензия трябва да се приема на празен стомах поне 1 час преди или 2 часа след хранене.

Ако сте приели повече от необходимата доза ADCIRCA

Ако Вие или някой друг сте приели повече от суспензията, отколкото трябва, уведомете Вашия лекар или незабавно отидете в болница, като вземете със себе си лекарството или опаковката. Може да получите някои от нежеланите реакции, описани в точка 4.

Ако сте пропуснали да приемете ADCIRCA

Приемете дозата веднага щом се сетите, ако това е в рамките на 8 часа от момента, когато е трябвало да приемате своята доза. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата.

Ако спрете приема на ADCIRCA

Не спирайте да приемате лекарството си, освен ако Вашият лекар не Ви е посъветвал нещо друго.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Тези реакции обикновено са леки до умерени по характер.

Ако получите някои от следните нежелани лекарствени реакции, спрете употребата на лекарството и незабавно потърсете медицинска помощ:

- алергични реакции, включително кожни обриви (честота – чести)
- болка в областта на гърдния кош – не използвайте нитрати, а незабавно потърсете медицинска помощ (честота – чести)
- приапизъм, продължителна и възможно болезнена ерекция след прием на ADCIRCA (честота – нечести). Ако имате подобна ерекция, която трае в продължение на повече от 4 часа, трябва незабавно да се свържете с лекар.
- внезапна загуба на зрение (съобщавано рядко)), изкривено, мътно, замъглено централно зрение или внезапно намаляване на зрението (с неизвестна честота)..

Следните нежелани реакции са съобщавани много често при пациенти, приемащи ADCIRCA (може да засегнат повече от 1 на 10 души): главоболие, зачервяване на лицето, запушване на носа и синусите (запушен нос), гадене, лошо храносмилане (включително болка в корема или дискомфорт), болки в мускулите, болка в гърба и болка в крайниците (включително дискомфорт в крайниците)

Други съобщавани нежелани реакции:

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- замъглено зрение, ниско кръвно налягане, кръвоизливи от носа, повръщане, повишено или необичайно маточно кървене, оток на лицето, киселини, мигрена, неправилен пулс и припадък.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- припадъци, преходна загуба на паметта, уртикария, повишено потене, кървене от пениса, наличие на кръв в семенната течност и/или в урината, високо кръвно налягане, учестен пулс, внезапна сърдечна смърт и шум в ушите.

ФДЕ5-инхибиторите се използват също за лечение на еректилна дисфункция при мъже. Някои нежелани реакции са съобщавани рядко:

- частично, временно или постоянно намаление или загуба на зрението на едното или двете очи и сериозна алергична реакция, която причинява оток на лицето и гърлото.
Съобщавано е внезапно намаляване или загуба на слуха.

Някои нежелани реакции са съобщавани при мъже, които приемат тадалафил за лечение на еректилна дисфункция. Тези събития не са наблюдавани в клинични изпитвания при белодробна артериална хипертония и затова са с неизвестна честота:

- подуване на клепачите, болка в очите, зачервяване на очите, инфаркт и инсулт.

Някои допълнителни редки нежелани реакции са докладвани при мъже, приемащи тадалафил, които не са наблюдавани при клинични изпитвания. Те включват:

- изкривено, мътно, замъглено централно зрение или внезапно намаляване на зрението (с неизвестна честота).

Повечето, но не всички от тези мъже, при които се съобщава за учестен пулс, равномерен пулс, коронарен инцидент, инсулт и внезапна сърдечна смърт, са имали известни сърдечни проблеми преди да вземат тадалафил. Не е възможно да се определи, дали тези събития са пряко свързани с тадалафил.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате ADCIRCA

Съхранявайте това лекарство на недостъпни за деца места.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и бутилката след „Годен до:“. Срокът на годност се отнася до последния ден от посочения месец.

Не използвайте лекарството, ако бутилката е била отворена повече от 110 дни. Това лекарство не изисква специални условия за съхранение.

Да се съхранява в оригиналната опаковка. Съхранявайте бутилката изправена.

Не изхвърляйте никакви лекарства в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте вашия фармацевт как да изхвърлите лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще помогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и друга информация

Какво съдържа ADCIRCA

Активното вещество е тадалафил. Всеки ml съдържа 2 mg тадалафил.

Другите съставки са ксантанова гума, микрокристална целулоза, кармелоза натрий, лимонена киселина, натриев цитрат, натриев бензоат (E211), силициев диоксид (колоиден безводен), сорбитол (E420) (течен, кристализиращ), полисорбат 80, сукралоза, симетикон емулсия (симетикон, метилцелулоза, сорбинова киселина, пречистена вода), изкуствен аромат на череша (съдържа пропиленгликол (E1520) и вода. Вижте точка 2 „ADCIRCA съдържа“ за повече информация относно сорбитол, натриев бензоат, пропиленгликол и натрий.

Как изглежда ADCIRCA и какво съдържа опаковката

ADCIRCA 2 mg/ml е бяла или почти бяла перорална суспензия.

ADCIRCA е опакован в бутилка, съдържаща 220 ml перорална суспензия, запечатана с отлепящо се фолио, със защитена от деца запушалка, в картонена кутия. Всяка картонена кутия съдържа една бутилка, две градуирани спринцовки 10 ml с деления по 1 ml и адаптер за бутилка.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Холандия

Производители:

- Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Мадрид, Испания
- Delpharm Huningue SAS, 26 rue de la Chapelle, Huningue, 68330, Франция

За всякаква информация относно това лекарство, моля, свържете се с местния представител на притежателя на разрешението за употреба.

Belgique/België/Belgien

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Luxembourg/Luxemburg

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 60 00

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6 817 280

Norge

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

España

Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 440 33 00

France

Lilly France
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Ísland

Slovenská republika

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom (Northern Ireland)

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Дата на последно преразглеждане на листовката февруари 2023 г.

Подrobна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА
ADCIRCA 2 mg/ml перорална суспензия
тадалафил (tadalafil)

Преди да използвате ADCIRCA перорална суспензия, прочетете и внимателно и следвайте всички указания стъпка по стъпка.

Тези “Указания за употреба” съдържат информация как да използвате ADCIRCA перорална суспензия.



ВАЖНА ИНФОРМАЦИЯ, КОЯТО ТРЯБВА ДА ЗНАЕТЕ, ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ ADCIRCA ПЕРОРАЛНА СУСПЕНЗИЯ



Адаптерът представлява РИСК ОТ ЗАДАВЯНЕ – малки части. Не прикрепяйте спринцовката за перорални форми към адаптера, докато адаптерът не е поставен изцяло в бутилката. Трябва да се постави изцяло в бутилката за безопасна употреба. Да се използва само под наблюдение на възрастен.

Не позволявайте на детето си да приема лекарството без Ваша помощ.

Не използвайте, ако бутилката, запечатващото фолио, адаптерът или спринцовката за перорални форми са повредени.

Не използвайте лекарството, ако бутилката е била отворена повече от **110 дни**. Вижте точка **Изхвърляне**, за да разберете какво да правите с лекарството, което не използвате.

Запишете датата на първото отваряне на бутилката тук: _____

Не мийте спринцовката за перорални форми със сапун или препарат. Моля, вижте стъпки 4b - 4с за указания за почистване.

Не поставяйте спринцовката за перорални форми в съдомиялна машина. Спринцовката може да не работи както трябва.

Използвайте нова спринцовка за перорални форми след **30 дни**.

Не се препоръчва смесването на лекарството с храна или вода. Може да повлияе на вкуса или да попречи на пълното усвояване на дозата.

Давайте ADCIRCA перорална суспензия само с помощта на спринцовката за перорално приложение, предоставена с лекарството.

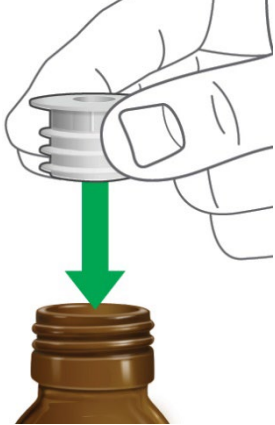
Лекарството е бяло. При приготвянето на дозата може да е трудно да се види наличието на въздушни мехурчета в спринцовката за перорално приложение, което може да доведе до неправилна доза.



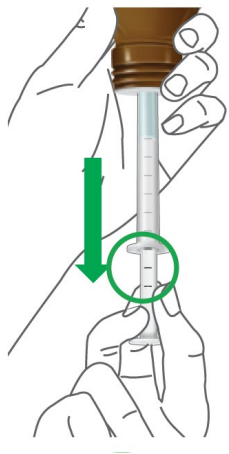
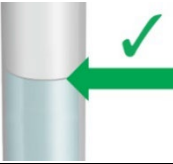
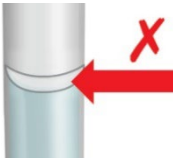
В случай на предозиране, незабавно се свържете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Бързата медицинска помощ е важна за възрастни и деца, дори ако не забележите никакви признаци или симптоми.

Части на предоставената системата за прилагане на ADCIRCA перорална суспензия



СТЪПКА 1:	ПОДГОТВЕТЕ БУТИЛКАТА	
1а		Вземете бутилката с лекарството и адаптера. Измийте ръцете си със сапун и вода.
1б		Отстранете капачката от бутилката. Силно натиснете капачката надолу, докато я завъртате обратно на часовниковата стрелка. Отстранете капачката от бутилката.
1в		Преди първата употреба отлепете запечатващото фолио. Уверете се, че фолиото е напълно отстранено.
1г		Само преди първата употреба натиснете адаптера докрай в гърлото на бутилката.  Адаптерът представлява РИСК ОТ ЗАДАВЯНЕ – малки части. Трябва да се постави изцяло в бутилката за безопасна употреба. Не прикрепяйте спринцовката за перорални форми към адаптера, докато адаптерът не е поставен изцяло в бутилката. Не огъвайте адаптера.
1д		Завийте плътно капачката обратно на бутилката. Капачката ще пасне върху адаптера.

СТЪПКА 2: ПРИГОТВЕТЕ ДОЗАТА		
2а		Вземете бутилката с лекарството с поставен адаптер и спринцовката за перорални форми. Уверете се, че капачката е завита плътно. Измийте ръцете си със сапун и вода.
2б		Разклатете бутилката. Разклатете добре бутилката с лекарството за поне 10 секунди преди всяка употреба, за да смесите напълно суспензията. Разклатете отново, ако бутилката престои повече от 15 минути.
2в		Отстранете капачката от бутилката.
2г		Поставете плътно спринцовката за перорални форми в отвора на адаптера. Уверете се, че върхът на спринцовката е въведен изцяло вътре в адаптера и буталото е натиснато докрай до върха на спринцовката.
2д		Обърнете бутилката и спринцовката за перорални форми обратно, като държите спринцовката на място. Уверете се, че бутилката е обърната надолу. Уверете се, че спринцовката за перорални форми остава напълно поставена в адаптера.

2е	 	Изтеглете дозата. Бавно издърпайте буталото, докато съответното деление за дозата в ml, предписана за Вашето дете, се види под долния край на мястото за хващане. Делението се намира върху буталото на спринцовката за перорални форми. Уверете се, че горният ръб на делението е изравнен с долния край на мястото за хващане.
2ж	  	Обърнете бутилката в изправено положение и проверете внимателно за въздушни мехурчета в спринцовката за перорални форми.  Въздушните мехурчета може да доведат до неправилна доза. Лекарството е бяло, в същия цвят като дозиращата спринцовка за перорално приложение. Въздушните мехурчета може да са трудни за забелязване. Ако има въздушни мехурчета, върнете лекарството обратно в бутилката и повторете стъпки 2е до 2ж.
2з		Отстранете спринцовката за перорални форми от бутилката. Не докосвайте буталото

СТЪПКА 3:	ПРИЛОЖЕТЕ ДОЗАТА	
		Поставете спринцовката за перорални форми в ъгъла на устата на Вашето дете. Кажете на детето си да не хапе спринцовката. Не впръсквайте лекарството в задната част на гърлото. Бавно и внимателно натиснете буталото докрай така, че цялото лекарство да попадне в устата на Вашето дете. Уверете се, че детето Ви е погълнало цялото лекарство.
СТЪПКА 4:	ПОЧИСТВАНЕ	
4а		Завийте плътно капачката обратно на бутилката. Не отстранявайте адаптера. Капачката ще пасне върху него.
4б		Напълнете спринцовката за перорални форми с чиста вода. ⚠ Не мийте спринцовката за перорални форми със сапун или препарат. ⚠ Не изваждайте буталото от спринцовката за перорални форми. Напълнете чаша с чиста вода, поставете спринцовката за перорални форми и издърпайте буталото, за да напълните спринцовката с вода.
4в		Натиснете буталото и изпръскайте водата в чашата или в мивката. Уверете се, че сте отстранили водата от спринцовката за перорални форми. Изтръскайте излишната вода от спринцовката и я подсушете с хартиена кърпа. Съхранявайте спринцовката за перорално перорални форми дозиране и бутилката в оригиналната картонена кутия. Измийте ръцете си със сапун и вода.

ИЗХВЪРЛЯНЕ НА ЛЕКАРСТВА

Не изхвърляйте никакви лекарства в канализацията или в битовата вода. Попитайте вашия фармацевт как да изхвърлите лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще помогнат за опазването на околната среда.

ИЗХВЪРЛЯНЕ НА СПРИНЦОВКА

Попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра как да изхвърлите спринцовката.

КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ ВАШЕТО ЛЕКАРСТВО

Това лекарство не изисква специални условия за съхранение

Съхранявайте бутилката изправена.

Съхранявайте бутилката и спринцовката за перорални форми на място, недостъпно за деца.

ЧЕСТО ЗАДАВАНИ ВЪПРОСИ

В. Какво да правя, ако видя въздушни мехурчета в моята спринцовка за перорални форми?

О. Не давайте лекарството. Въздушните мехурчета могат да доведат до неправилна доза. Върнете лекарството обратно в бутилката и повторете стъпки 2е до 2ж.

В. Какво да правя, ако има твърде много лекарство в спринцовката за перорални форми?

А. Дръжте върха на спринцовката в бутилката. Дръжте бутилката изправена. Натиснете буталото надолу, докато достигнете правилната доза в спринцовката за перорални форми.

В. Какво да правя, ако няма достатъчно лекарство в спринцовката за перорални форми

А. Дръжте върха на спринцовката в бутилката. Дръжте бутилката обърната обратно. Издърпайте буталото, докато достигнете правилната доза в спринцовката за перорални форми.

В. Какво да правя, ако попадне лекарството в моето око или в окото на моето дете?

А. Незабавно промийте окото с вода и се обадете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Възможно най-скоро измийте ръцете и повърхностите, които може да са влезли в контакт с лекарството.

В. Как да пътувам с това лекарство?

А. Уверете се, че имате достатъчно лекарство за цялото пътуване. Вземете спринцовката за перорални форми и лекарството в оригиналната опаковка. Съхранявайте лекарството на сигурно място в изправено положение.

В. Мога ли да смеся това лекарство с храна или вода, преди да го дам на детето си?

А. Не се препоръчва смесването на това лекарство с храна или вода. Това може да повлияе на вкуса на лекарството или да попречи на доставянето на цялата доза. Можете да дадете на детето си да изпие чаша вода, след като приеме цялата доза от лекарството.

В. Какво да правя, ако детето ми изплюе лекарството?

А. Не давайте допълнително лекарство на детето си. Свържете се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

В. Какво да правя, ако детето ми не глътне цялото лекарство?

А. Свържете се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

В. Какво да правя, ако детето ми погълне твърде много лекарство?

А. Незабавно се свържете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

ЗА ВЪПРОСИ ИЛИ ПОВЕЧЕ ИНФОРМАЦИЯ ЗА ADCIRCA ПЕРОРАЛНА СУСПЕНЗИЯ

За въпроси или повече информация относно ADCIRCA

• Обадете се на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра

- Обадете се на Lilly

Прочетете цялата листовка на ADCIRCA в тази кутия, за да научите повече за Вашето лекарство.

За въпроси или повече информация относно ADCIRCA перорална суспензия

Ако имате някакви въпроси или проблеми с Вашата спринцовка за перорална суспензия, свържете се с Lilly или с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра за помощ.

Съобщавайте всички ОПЛАКВАНИЯ, СВЪРЗАНИ С МЕДИЦИНСКИТЕ ИЗДЕЛИЯ или НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ, включително ПОДОЗИРАНИ СЕРИОЗНИ ИНЦИДЕНТИ, на Lilly.