

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ADCIRCA 20 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg tadalafilu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 233 mg laktózy (ako monohydrát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Oranžové filmom obalené tablety, mandľového tvaru a na jednej strane označené „4467“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

ADCIRCA je u dospelých indikovaná na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie (PAH) klasifikovanej ako funkčná trieda II a III podľa WHO na zlepšenie záťažovej kapacity (pozri časť 5.1).

Účinnosť sa preukázala pri idiopatickej PAH (IPAH) a u PAH v súvislosti so systémovou vaskulárnou kolagenózou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať a sledovať lekár so skúsenosťami v liečbe PAH.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 40 mg (2 x 20 mg) užívaná jedenkrát denne s jedlom alebo bez jedla.

Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebné upravovať dávku.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa odporúča úvodná dávka 20 mg jedenkrát denne. Dávka sa môže zvýšiť na 40 mg jedenkrát denne na základe individuálnej účinnosti a znášanlivosti. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa používanie tadalafilu neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Vzhľadom na obmedzené klinické skúsenosti u pacientov s miernou až stredne závažnou cirhózou pečene (trieda A a B Childovej-Pughovej klasifikácie) sa po jednorazových dávkach 10 mg môže zvýšiť úvodná dávka 20 mg jedenkrát denne. V prípade predpisania tadalafilu má predpisujúci lekár dôsledne zvážiť individuálny pomer prínosu a rizika. Pacienti so závažnou cirhózou pečene (trieda C

Childovej-Pughovej klasifikácie) sa neskúmali a preto sa im podávanie tadalafilu neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť ADCIRCY u pediatrickej populácie neboli doteraz stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú k dispozícii v časti 5.1.

Spôsob podávania

ADCIRCA je na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Akútny infarkt myokardu v priebehu posledných 90 dní.

Závažná hypotenzia (< 90/50 mm Hg).

- V klinických štúdiách sa zistilo, že tadalafil zosilňuje hypotenzívne účinky nitrátov. To pravdepodobne vyplýva z kombinovaných účinkov nitrátov a tadalafilu na metabolickú dráhu oxid dusnatý/cGMP. Z toho dôvodu je kontraindikované podávanie tadalafilu pacientom užívajúcim organické nitráty v akejkoľvek forme (pozri časť 4.5).

Súbežné podanie PDE5 inhibítorov, vrátane tadalafilu, so stimulátormi guanylátcyklázy, akým je napr. riociguát, je kontraindikované, pretože môže viesť k symptomatickej hypotenzii (pozri časť 4.5).

Pacienti, ktorí stratili zrak v jednom oku v dôsledku neareritickej prednej ischemickej neuropatie zrakového nervu (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy, NAION) bez ohľadu na to, či táto príhoda súvisela alebo nesúvisela s predchádzajúcou expozíciou inhibítora PDE5 (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Kardiovaskulárne

Do klinických štúdií s PAH neboli zaradené nasledujúce skupiny pacientov s kardiovaskulárnym ochorením:

- pacienti s klinicky významným ochorením aortálnej a mitrálnej chlopne
- pacienti s perikardovou konstriekciou
- pacienti s obmedzenou alebo kongestívnou kardiomyopatiou
- pacienti s významnou dysfunkciou ľavej komory
- pacienti so život ohrozujúcimi arytmiami
- pacienti so symptomatickým ochorením koronárnych artérií
- pacienti s nekontrolovanou hypertenziou.

Keďže neexistujú žiadne klinické údaje o bezpečnosti tadalafilu u týchto pacientov, používanie tadalafilu sa im neodporúča.

Plúcne vazodilatancia môžu významne zhoršiť kardiovaskulárny stav pacientov s plúcnou venookluzívnou chorobou (PVOCH). Keďže neexistujú žiadne klinické údaje o podávaní tadalafilu pacientom s venookluzívnou chorobou, podávanie tadalafilu týmto pacientom sa neodporúča. Ak sa pri podávaní tadalafilu objavia príznaky plúcného edému, je potrebné zvážiť možnosť pridruženej PVOCH.

Tadalafil systémové vazodilatačné vlastnosti, ktoré môžu viesť k prechodnému zníženiu tlaku krvi. Lekári majú starostlivo zvážiť, či ich pacienti s niektorými prebiehajúcimi ochoreniami, ako je

závažná obštrukcia výtokovej časti ľavej komory, deplécia tekutín, vegetatívna hypotenzia alebo pacienti s pokojovou hypotenziou, by mohli byť negatívne ovplyvnení týmito vazodilatačnými účinkami.

U pacientov užívajúcich alfa₁ blokátory môže súčasné podanie tadalafilu viesť u niektorých pacientov k symptomatickej hypotenzii (pozri časť 4.5). Preto sa kombinácia tadalafilu s doxazosínom neodporúča.

Zrak

V súvislosti s užívaním tadalafilu a iných inhibítorov PDE5 boli hlásené poruchy zraku a prípady NAION. Analýzy sledovaných údajov naznačujú zvýšené riziko akútneho NAION u mužov s erektilnou dysfunkciou v dôsledku vystavenia sa tadalafilu alebo iným PDE5 inhibítorom. Keďže sa to môže týkať všetkých pacientov vystavených tadalafilu, pacient má byť poučený, aby v prípade náhlej poruchy videnia prestal užívať ADCIRCU a okamžite sa poradil s lekárom (pozri časť 4.3). Pacienti so známymi dedičnými degeneratívnymi poruchami sietnice, vrátane pigmentovej retinitídy, neboli zaradení do klinických štúdií a používanie u týchto pacientov sa neodporúča.

Zhoršenie alebo náhla strata sluchu

Po užití tadalafilu boli hlásené prípady náhlej straty sluchu. Hoci v niektorých prípadoch boli prítomné aj iné rizikové faktory (akými sú vek, diabetes, hypertenzia a anamnéza straty sluchu), v prípade náhleho zhoršenia alebo straty sluchu majú byť pacienti poučení, aby prestali užívať tadalafil a vyhľadali okamžitú zdravotnú starostlivosť.

Poškodenie obličiek a pečene

Vzhľadom na zvýšenú expozíciu tadalafilu (AUC), obmedzené klinické skúsenosti a chýbajúcu schopnosť ovplyvniť klírens dialýzou sa tadalafil neodporúča používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek.

Pacienti so závažnou cirhózou pečene (trieda C Childovej-Pughovej klasifikácie) sa neskúmali a preto sa im podávanie tadalafilu neodporúča.

Priaprizmus a anatomická deformácia penisu

U mužov liečených inhibítormi PDE5 bol hlásený priapizmus. Pacientov, u ktorých trvá erekcia 4 hodiny a viac, je potrebné poučiť o nutnosti okamžitého vyhľadania lekára. Ak nedôjde k okamžitej liečbe priapizmu, môže dôjsť k poškodeniu tkaniva penisu a k trvalej strate potencie.

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

Použitie s CYP3A4 induktormi alebo inhibítormi

U pacientov, ktorí dlhodobo užívajú silné induktory CYP3A4, ako je rifampicín, sa používanie tadalafilu neodporúča (pozri časť 4.5).

U pacientov súbežne užívajúcich silné inhibítory CYP3A4, ako je ketokonazol a ritonavir, sa používanie tadalafilu neodporúča (pozri časť 4.5).

Liečba erektilnej dysfunkcie

Bezpečnosť a účinnosť kombinácie tadalafilu s inými PDE5 inhibítormi alebo inou liečbou erektilnej dysfunkcie sa neskúmali. Pacienti majú byť poučení, aby neužívali ADCIRCU spolu s týmito liekmi.

Prostacyklín a jeho analógy

Účinnosť a bezpečnosť tadalafilu pri súbežnom podávaní s prostacyklínom alebo jeho analógmi sa neskúmala v kontrolovaných klinických štúdiách. Preto sa odporúča opatrnosť v prípade súbežného podávania.

Bosentan

Účinnosť tadalafilu u pacientov liečených bosentanom sa dostatočne nepreukázala (pozri časti 4.5 a 5.1).

Laktóza

ADCIRCA obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavou dedičnou intoleranciou galaktózy, úplným deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nemajú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, čo je v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vplyv iných liečiv na tadalafil

Inhibítory cytochrómu P450

Azolové antimykotiká (napr. ketokonazol)

Ketokonazol (200 mg denne) zvýšil expozíciu (AUC) tadalafilu (10 mg) po jednorazovej dávke 2-násobne a C_{max} o 15 % v porovnaní s hodnotami AUC a C_{max} pre samotný tadalafil. Ketokonazol (400 mg denne) zvýšil expozíciu (AUC) tadalafilu (20 mg) po jednorazovej dávke 4-násobne a C_{max} o 22 %.

Inhibítory proteázy (napr. ritonavir)

Ritonavir (200 mg dvakrát denne), ktorý je inhibítorom CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6, zvýšil expozíciu (AUC) tadalafilu (20 mg) po jednorazovej dávke 2-násobne bez zmeny C_{max} . Ritonavir (500 mg alebo 600 mg dvakrát denne) zvýšil expozíciu (AUC) tadalafilu (20 mg) po jednorazovej dávke o 32 % a znížil C_{max} o 30 %.

Induktory cytochrómu P450

Antagonisti receptora pre endotelín-1 (napr. bosentan)

Bosentan (125 mg dvakrát denne), substrát CYP2C9 a CYP3A4 a stredne silný induktor CYP3A4, CYP2C9 a možno CYP2C19, znížil systémovú expozíciu tadalafilu (40 mg jedenkrát denne) o 42 % a C_{max} o 27 % po viacnásobnom súbežnom podaní dávky. Účinnosť tadalafilu u pacientov, ktorí sú už liečení bosentanom, sa dostatočne nepreukázala (pozri časti 4.4 a 5.1). Tadalafil neovplyvnil expozíciu (AUC a C_{max}) bosentanu a jeho metabolitov.

Bezpečnosť a účinnosť kombinácií tadalafilu a iných antagonistov receptora pre endotelín-1 sa neskúmala.

Antimikrobiálne lieky (napr. rifampicín)

Induktor CYP3A4, rifampicín (600 mg denne), znížil AUC tadalafilu o 88 % a C_{max} o 46 % v porovnaní s hodnotami AUC a C_{max} po podaní samotného tadalafilu (10 mg).

Vplyv tadalafilu na iné lieky

Nitráty

V klinických štúdiách sa zistilo, že tadalafil (5, 10 a 20 mg) zosilňuje hypotenzívne účinky nitrátov. Táto interakcia pretrvávala viac ako 24 hodín a po uplynutí 48 hodín po poslednej dávke tadalafilu sa už nepozorovala. Z toho dôvodu je kontraindikované podávanie tadalafilu pacientom, ktorí užívajú ktorúkoľvek formu organického nitrátu (pozri časť 4.3).

Antihypertenzíva (vrátane blokátorov vápnikových kanálov)

Súčasné podanie doxazosínu (4 mg a 8 mg denne) a tadalafilu (denná dávka 5 mg a 20 mg vo forme jednorazovej dávky) vo významnej miere zvyšuje hypotenzný účinok tohto alfa-blokátora. Tento účinok pretrváva minimálne dvanásť hodín a môže byť symptomatický, vrátane synkopy. Preto sa táto kombinácia neodporúča (pozri časť 4.4).

V interakčných štúdiách s alfuzosínom a tamsulosínom, vykonaných s obmedzeným počtom zdravých dobrovoľníkov, neboli tieto účinky hlásené.

V klinických farmakologických štúdiách sa skúmala schopnosť tadalafilu (10 a 20 mg) zosilniť hypotenzívne účinky antihypertenzív. Skúmali sa hlavné skupiny antihypertenzív podávané v monoterapii alebo ako časť kombinovanej liečby. U pacientov užívajúcich viac antihypertenzív, u ktorých hypertenzia nebola dostatočne kontrolovaná, sa pozorovali väčšie zníženia krvného tlaku v porovnaní s pacientmi, ktorých krvných tlakov bol dobre kontrolovaný, kde zníženie bolo minimálne a rovnaké ako u zdravých jedincov. U pacientov užívajúcich súbežnú liečbu antihypertenzívami môže tadalafil 20 mg vyvolať zníženie krvného tlaku, ktoré (s výnimkou doxazosínu – pozri vyššie) je zvyčajne mierne a pravdepodobne nie je klinicky významné.

Riociguát

Predklinické štúdie ukázali aditívny systémový účinok znižujúci krvný tlak, keď sa inhibítory PDE5 podávali súčasne s riociguátom. Klinické štúdie preukázali, že riociguát zosilňuje hypotenzívne účinky inhibítorov PDE5. V skúšanej populácii nebol nájdený žiadny dôkaz o priaznivom klinickom účinku spomínanej kombinácie. Súčasné užívanie riociguátu s PDE5 inhibítormi, vrátane tadalafilu, je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Alkohol

Koncentrácia alkoholu nebola ovplyvnená súčasným podaním tadalafilu (10 mg alebo 20 mg). Okrem toho neboli pozorované žiadne zmeny v koncentráciách tadalafilu po súbežnom podaní s alkoholom. Tadalafil (20 mg) nezosiľňoval priemerné zníženie krvného tlaku spôsobené alkoholom (0,7 g/kg alebo približne 180 ml 40 % alkoholu [vodky] u 80-kg muža), u niektorých osôb však boli pozorované posturálne závraty a ortostatická hypotenzia. Tadalafil (10 mg) nezosiľňoval vplyv alkoholu na kognitívne funkcie.

Substráty CYP1A2 (napr. teofylín)

Pri podaní tadalafilu v dávke 10 mg spolu s teofylínom (neselektívnym inhibítorom fosfodiesterázy) sa nezistila žiadna farmakokinetická interakcia. Jediným farmakodynamickým účinkom bolo malé (3,5 úderov/min) zrýchlenie srdcového pulzu.

Substráty CYP2C9 (napr. R-warfarín)

Tadalafil (10 mg a 20 mg) nemal klinicky významný vplyv na expozíciu (AUC) S-warfarínu alebo R-warfarínu (substrát pre CYP2C9), ani neovplyvňoval zmeny protrombínového času navodené warfarínom.

Kyselina acetylsalicylová

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

Substráty P-glykoproteínu (napr. digoxín)

Tadalafil (40 mg jedenkrát denne) nemal žiadny významný vplyv na farmakokinetiku digoxínu.

Perorálne kontraceptíva

V rovnovážnom stave tadalafil (40 mg jedenkrát denne) zvýšil expozíciu etinylestradiolu (AUC) o 26 % a C_{max} o 70 % v porovnaní s perorálnym kontraceptívom podávaným s placebom. Tadalafil nemal štatisticky významný účinok na levonorgestrel, čo svedčí o tom, že účinok etinylestradiolu spočíva v inhibícii črevnej sulfatácie tadalafilom. Klinický význam tohto zistenia nie je jasný.

Terbutalín

Podobné zvýšenie AUC a C_{max} pozorované pri etinylestradiole sa môže očakávať pri perorálnom podaní terbutalínu, pravdepodobne z dôvodu inhibície črevnej sulfatácie tadalafilom. Klinický význam tohto zistenia je nejasný.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii sú len obmedzené údaje o použití tadalafilu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývin, pôrod alebo postnatálny vývin (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie sa odporúča vyhýbať sa používaniu tadalafilu počas gravidity.

Laktácia

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie tadalafilu do mlieka. Riziko pre dojčené dieťa nemožno vylúčiť. ADCIRCA sa nemá používať počas dojčenia.

Fertilita

U psov sa pozorovali účinky, ktoré by mohli indikovať zníženie fertility. Dve následné klinické štúdie naznačujú, že tieto účinky sú nepravdepodobné u ľudí, hoci sa pozorovalo zníženie koncentrácie spermií u niekoľkých mužov (pozri časti 5.1 a 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

ADCIRCA má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Hoci výskyt závratov v klinických štúdiách bol podobný v skupinách placebo a tadalafilu, pred vedením motorových vozidiel alebo obsluhovaním strojov by pacienti mali poznať svoju reakciu na ADCIRCU.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami, vyskytujúcimi sa u ≥ 10 % pacientov v 40 mg tadalafilovom ramene, boli bolesť hlavy, nevoľnosť, bolesť chrbta, dyspepsia, návaly, bolesť svalov, nazofaryngitída a bolesť končatín. Hlásené nežiaduce účinky boli prechodné a vo všeobecnosti mierne až stredne závažné. Údaje o nežiaducich účinkoch u pacientov vo veku nad 75 rokov sú obmedzené.

V kľúčovej placebom kontrolovanej štúdií s ADCIRCOU na liečbu PAH bolo celkovo 323 pacientov liečených ADCIRCOU v dávkach, ktoré sa pohybovali v rozmedzí od 2,5 mg do 40 mg jedenkrát denne a 82 pacientov bolo liečených placebom. Liečba trvala 16 týždňov. Celková frekvencia ukončenia liečby z dôvodu nežiaducich udalostí bola nízka (ADCIRCA 11 %, placebo 16 %).

Trisopäťdesiatšesť (357) osôb, ktoré dokončili kľúčovú štúdiu, bolo zaradených do dlhodobej rozšírenej štúdie. Skúmané dávky boli 20 mg a 40 mg jedenkrát denne.

Tabuľkový súhrn nežiaducich účinkov

V nižšie uvedenej tabuľke sú vymenované nežiaduce účinky hlásené počas placebom kontrolovanej klinickej štúdie u pacientov s PAH liečených ADCIRCOU. V tabuľke sú uvedené aj niektoré nežiaduce udalosti/účinky, ktoré boli hlásené v klinických štúdiách s tadalafilom na liečbu mužskej erektilnej dysfunkcie a/alebo po jeho uvedení na trh. Frekvencia týchto udalostí bola buď označená ako „neznáma“, pretože ju nemožno odhadnúť z dostupných údajov u pacientov s PAH, alebo bola frekvencia odhadnutá na základe údajov z kľúčovej placebom kontrolovanej klinickej štúdie s ADCIRCOU.

Odhad frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme ¹
<i>Poruchy imunitného systému</i>				
	hypersenzitívne reakcie ⁵			Angioedém
<i>Poruchy nervového systému</i>				
Bolesť hlavy ⁶	synkopa, migréna ⁵	záchvaty ⁵ , prechodná amnézia ⁵		mozgová príhoda ² (vrátane krvácaných príhod),
<i>Poruchy oka</i>				
	rozmazané videnie			neartritická predná ischemická neuropatia zrakového nervu (NAION), sietnicová cievna oklúzia, defekt zorného poľa
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>				
		tinitus		náhla strata sluchu
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>				
	palpitácie ^{2,5}	náhla srdcová smrť ^{2,5} , tachykardia ^{2,5}		nestabilná angína pectoris, ventrikulárna arytmia, infarkt myokardu ² ,
<i>Poruchy ciev</i>				
návaly tepla	hypotenzia	hypertenzia		
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>				
nazofaryngitída (vrátane nazálnej kongescie, sínusovej kongescie a rinitídy)	epistaxa			

Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme ¹
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>				
nauzea, dyspepsia (vrátane bolesti brucha/tráviacich ťažkostí ³)	vracanie, gastroezofageálny reflux			
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>				
	vyrážka	žihľavka ⁵ , hyperhidróza (potenie) ⁵		Stevensov-Johnsonov syndróm, exfoliatívna dermatitída,
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>				
myalgia, bolesť chrbta, bolesť končatín (vrátane ťažkostí s končatinami)				
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>				
		Hematúria		
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>				
	zvýšené krvácanie z maternice ⁴	priapizmus ⁵ , krvácanie z penisu, hematospermia		predĺžené erekcie
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>				
	opuch tváre, bolesť v hrudi ²			

(1) Udalosti, ktoré neboli hlásené v štúdiách potrebných pre registráciu a ich frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov. Nežiaduce účinky boli zahrnuté do tabuľky na základe údajov z postmarketingového sledovania alebo z klinických štúdií s použitím tadalafilu pri liečbe erektilnej dysfunkcie.

(2) Väčšina pacientov, u ktorých boli hlásené tieto nežiaduce udalosti, vykazovala už predtým prítomnosť kardiovaskulárnych rizikových faktorov.

(3) Zahnuté sú súčasné termíny MedDRA konvencie: tráviace ťažkosti, bolesť brucha, bolesť v podbrušku, bolesť v nadbrušku a žalúdočné ťažkosti.

(4) Klinický termín (nie MedDRA), ktorý zahŕňa hlásenia o nezvyčajnom/nadmernom menštruačnom krvácaní, ako je menorágia, metrorágia, menometrorágia alebo vaginálne krvácanie.

(5) Nežiaduce účinky boli zahrnuté do tabuľky na základe údajov z postmarketingového sledovania alebo z klinickej štúdie s použitím tadalafilu pri liečbe erektilnej dysfunkcie, a navyše sú to odhady frekvencie výskytu založené len na 1 alebo 2 pacientoch s nežiaducim účinkom v kľúčovej placebom kontrolovanej štúdii s ADCIRCOU.

(6) Najčastejšie opisovaným nežiaducim účinkom bola bolesť hlavy. Bolesť sa môže objaviť na začiatku liečby a v priebehu liečby sa znižuje.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Zdravým osobám boli podané jednorazové dávky do 500 mg a pacientom s erektilnou dysfunkciou sa podali opakované denné dávky do 100 mg. Nežiaduce účinky boli podobné ako pri nižších dávkach. V prípade predávkovania je potrebné začať štandardnú podpornú liečbu. Hemodialýza prispieva k eliminácii tadalafilu iba nepatrne.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Urologiká, lieky používané pri poruchách erekcie, ATC kód: G04BE08.

Mechanizmus účinku

Tadalafil je silný a selektívny inhibítor fosfodiesterázy typu 5 (PDE5), enzýmu, ktorý je zodpovedný za degradáciu cyklického guanozínmonofosfátu (cGMP). Pľúcna arteriálna hypertenzia súvisí s poruchou uvoľňovania oxidu dusnatého v cievnom endoteli a s následným znížením koncentrácií cGMP v hladkej svalovine pľúcnych ciev. PDE5 je prevládajúcou fosfodiesterázou v pľúcnom cievnom riečisku. Inhibícia PDE5 tadalafilom zvyšuje koncentráciu cGMP, čo vedie k uvoľneniu buniek hladkého svalstva pľúcnych ciev a k vazodilatácii pľúcneho cievneho riečiska.

Farmakodynamické účinky

V *in vitro* štúdiách sa ukázalo, že tadalafil je selektívnym inhibítorom PDE5. PDE5 je enzým nachádzajúci sa v hladkej svalovine corpus cavernosum, ciev a vnútorných orgánov, ďalej v kostrovom svalstve, krvných doštičkách, obličkách, pľúcach a mozočku. Účinok tadalafilu na PDE5 je silnejší ako na iné fosfodiesterázy. Tadalafil má viac ako 10 000-krát silnejší účinok na PDE5 ako na PDE1, PDE2 a PDE4, ktoré sa nachádzajú v srdci, mozgu, cievach, pečeni a iných orgánoch. Tadalafil má viac ako 10 000-krát silnejší účinok na PDE5 ako na PDE3, ktorý sa nachádza v srdci a cievach. Táto selektivita k PDE5 oproti PDE3 je dôležitá, pretože PDE3 má význam pri kontrakcii myokardu. Okrem toho, tadalafil má približne 700-krát silnejší účinok na PDE5 ako na PDE6, enzým nachádzajúci sa v sietnici a ktorý je zodpovedný za fototransdukciiu. Tadalafil má taktiež viac ako 10 000-krát silnejší účinok na PDE5 ako na PDE7 - PDE10.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť u pacientov s pľúcnou arteriálnou hypertenziou (PAH)

Uskutočnila sa randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia, ktorej sa zúčastnilo 405 pacientov s pľúcnou arteriálnou hypertenziou. Povolenou prebiehajúcou liečbou bola liečba bosentanom (stabilná udržiavacia dávka až do 125 mg dvakrát denne) a dlhodobá liečba antikoagulanciami, digoxínom, diuretikami a kyslíkom. Viac ako polovica (53,3 %) pacientov v štúdiu užívala súbežnú liečbu bosentanom.

Pacienti boli náhodne vybratí do jednej z piatich liečebných skupín (2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg tadalafilu alebo placebo). Pacienti boli vo veku minimálne 12 rokov a mali diagnostikovanú PAH, ktorá bola idiopatická, súvisela s kolagenózou, používaním anorexigénu, infekciou vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV), defektom predsieňovej prepážky alebo súvisela s chirurgickou opravou kongenitálnej spojky zo systémového obehu do pľúc (napr. defekt komorovej priehradky, otvorený ductus arteriosus) s trvaním minimálne 1 rok. Priemerný vek všetkých pacientov bol 54 rokov (v rozmedzí 14 až 90 rokov), pričom väčšina pacientov boli belosi (80,5 %) a ženy (78,3 %). Etiológia pľúcnej arteriálnej hypertenzie (PAH) bola predovšetkým idiopatická PAH (61,0 %) a PAH súvisiaca s vaskulárnou kolagenózou (23,5 %). Väčšina pacientov mala funkčnú triedu III (65,2 %) alebo II (32,1 %) podľa WHO (World Health Organization t.j. Svetová zdravotnícka organizácia). Priemerná východisková vzdialenosť prejdená chôdzou za 6 minút (6MWD) bola 343,6 metra.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bola zmena vzdialenosti prejdenej chôdzou za 6 minút (6MWD) v 16. týždni z východiskovej hodnoty. Iba tadalafil 40 mg dosiahol protokolom definovanú úroveň významnosti čo sa týka mediánu zvýšenia 6MWD 26 metrov upraveného vzhľadom na placebo ($p = 0,0004$; 95 % CI: 9,5, 44,0; vopred špecifikovaná Hodgesova-Lehmanova metóda) (priemer 33 metrov, 95 % CI: 15,2, 50,3). Zlepšenie vzdialenosti prejdenej chôdzou bolo zjavné od 8. týždňa liečby. Významné zlepšenie ($p < 0,01$) v 6MWD sa preukázalo v 12. týždni, kedy boli pacienti požiadaní, aby počkali s užitím skúmaného lieku, aby sa zistila minimálna koncentrácia liečiva. Výsledky sa celkovo zhodovali v podskupinách vzhľadom na vek, pohlavie, etiológiu PAH a východiskovú funkčnú skupinu WHO a 6MWD. Medián zvýšenia 6MWD upraveného vzhľadom na placebo bol 17 metrov ($p = 0,09$; 95 % CI: -7,1, 43,0; vopred špecifikovaná Hodgesova-Lehmanova metóda) (priemer 23 metrov, 95 % CI: -2,4, 47,8) u tých pacientov, ktorým sa tadalafil 40 mg podával navyše k ich súbežnej liečby bosentanom ($n = 39$) a 39 metrov ($p < 0,01$, 95 % CI: 13,0, 66,0; vopred špecifikovaná Hodgesova-Lehmanova metóda) (priemer 44 metrov, 95 % CI: 19,7, 69,0) u tých pacientov, ktorí dostávali samotný tadalafil 40 mg ($n = 37$).

Podiel pacientov so zlepšením funkčnej triedy WHO do 16. týždňa bol podobný v skupine s tadalafilom 40 mg (23 %) a v placebovej skupine (21 %). Výskyt klinického zhoršenia do 16. týždňa u pacientov liečených tadalafilom 40 mg (5 %; 4 zo 79 pacientov) bol nižší ako pri placebe (16 %; 13 z 82 pacientov). Zmeny v Borgovom skóre dýchavičnosti boli malé a bezvýznamné pri placebe aj tadalafilu 40 mg.

Navyše boli pri tadalafilu 40 mg v porovnaní s placebom pozorované zlepšenia fyzickej aktivity, v postavení domén SF-36 - fyzickej činnosti, telesnej bolesti, celkového zdravia, vitality a sociálnej aktivity. V postavení domén SF-36 - emočného a mentálneho zdravia sa nepozorovali žiadne zlepšenia. Pri tadalafilu 40 mg sa v porovnaní s placebom pozorovali zlepšenia v skóre EuroQol (EQ-5D) US a UK indexu, ktoré zahŕňali mobilitu, starostlivosť o seba samého, zvyčajné činnosti, bolesť/ťažkosti, zložky úzkosti/depresie a vo vizuálnej analógovej škále (VAS).

Meranie kardiopulmonálnej hemodynamiky sa uskutočnilo u 93 pacientov. Tadalafil 40 mg zvýšil výdaj srdca (0,6 l/min) a znížil pľúcny arteriálny tlak (-4,3 mmHg) a pľúcnu vaskulárnu rezistenciu (-209 dyn.s/cm⁵) v porovnaní s východiskovou hodnotou ($p < 0,05$). *Post hoc* analýzy však preukázali, že zmeny z východiskových hodnôt kardiopulmonálnych hemodynamických parametrov v skupine liečenej tadalafilom 40 mg sa významne nelíšili od placeba.

Dlhodobá liečba

357 pacientov z placebo kontrolovanej štúdie sa zúčastnilo dlhodobej rozšírenej štúdie. Z toho 311 pacientov bolo liečených tadalafilom minimálne 6 mesiacov a 293 pacientov 1 rok (medián expozície 365 dní; rozmedzie 2 dni až 415 dní). U tých pacientov, u ktorých existujú údaje, je miera prežívania v prvom roku 96,4 %. Navyše vzdialenosť prejdená chôdzou za 6 minút a funkčná trieda WHO sa zdajú byť stabilné u pacientov liečených tadalafilom počas 1 roka.

V porovnaní s placebom, tadalafil 20 mg podávaný zdravým osobám nevedol k žiadnym významným zmenám systolického a diastolického tlaku v ľahu (priemerné maximálne zníženie o 1,6/0,8 mm Hg), systolického a diastolického tlaku v stoj (priemerné maximálne zníženie o 0,2/4,6 mm Hg) a srdcovej frekvencie.

V štúdiu hodnotiacej vplyv tadalafilu na zrak sa pri Farnsworthovom-Munsellovom 100-odtieňovom teste nezistila žiadna porucha farebného rozlíšenia (modrá/zelená). Toto zistenie je v súlade s nízkou afinitou tadalafilu k PDE6 v porovnaní s PDE5. Vo všetkých klinických štúdiách sa pozoroval zriedkavý výskyt porúch farebného videnia ($< 0,1\%$).

Boli vykonané tri štúdie u mužov zamerané na zhodnotenie potenciálneho účinku tadalafilu 10 mg (jedna 6-mesačná štúdia) a 20 mg (jedna 6-mesačná a jedna 9-mesačná štúdia) podávaného denne na spermatogézu. V dvoch z týchto štúdií boli v súvislosti s liečbou tadalafilom pozorované poklesy v počte a koncentrácii spermií pravdepodobne bez klinickej významnosti. Tieto účinky neboli spojené so zmenami v ďalších parametroch ako je motilita, morfológia a FSH.

Pediatrická populácia

Bola vykonaná jedna štúdia s pediatrickými pacientmi s Duchennovou svalovou distrofiou (DMD - Duchenne Muscular Dystrophy), v ktorej sa nezaznamenala žiadna účinnosť. Randomizované, dvojito zaslepené, placebo kontrolované, paralelné klinické skúšanie s 3 ramenami bolo vykonané s 331 chlapcami s DMD vo veku 7-14 rokov, ktorí užívali súčasne kortikosteroidovú liečbu. Klinické skúšanie zahŕňalo 48-týždňovú dvojitozaslepenú fázu, kde boli pacienti randomizovaní na 0,3 mg/kg tadalafilu, 0,6 mg/kg tadalafilu alebo placebo denne. Tadalafil nepreukázal spomalenie zníženia pohyblivosti stanoveného ako primárny koncový ukazovateľ počas 6-minútovej chôdzovej vzdialenosti (6MWD): najmenej štvorcov (LS) stredná zmena 6MWD počas 48 týždňov bola -51,0 metrov (m) v skupine s placebo v porovnaní s -64,7 m v skupine s 0,3 mg/kg tadalafilu ($p = 0,307$) a -59,1 m v skupine s 0,6 mg/kg tadalafilu ($p = 0,538$). Navyše sa nepreukázala účinnosť žiadnej zo sekundárnych analýz vykonaných v tomto klinickom skúšaní. Celkové bezpečnostné výsledky z tohto skúšania boli vo všeobecnosti konzistentné so známym bezpečnostným profilom tadalafilu a nežiaducimi účinkami (AE) očakávanými v pediatrickej DMD populácii užívajúcej kortikosteroidy.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s ADCIRCOU v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe pľúcnej arteriálnej hypertenzie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2)

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Tadalafil sa rýchlo vstrebáva po perorálnom podaní, pričom priemerná maximálna plazmatická koncentrácia liečiva (C_{max}) sa dosahuje 4 hodiny (priemerný čas) po jeho užití. Absolútna biologická dostupnosť tadalafilu po perorálnom podaní nebola stanovená.

Príjem potravy neovplyvňuje rýchlosť a stupeň absorpcie tadalafilu, a preto sa ADCIRCA môže užívať bez ohľadu na príjem potravy. Čas podania (ráno alebo večer po jednorazovom podaní 10 mg) nemá žiadny klinicky významný vplyv na rýchlosť a stupeň absorpcie tadalafilu.

Distribúcia

Priemerná hodnota distribučného objemu je približne 77 l v rovnovážnom stave, čo odráža prienik tadalafilu do tkanív. Pri terapeutických koncentráciách sa 94 % tadalafilu viaže na plazmatické bielkoviny. Porucha renálnej funkcie nemá žiadny vplyv na väzbu látky na plazmatické bielkoviny. V ejakuláte zdravých osôb bolo prítomné menej ako 0,0005% podanej dávky.

Biotransformácia

Tadalafil sa metabolizuje najmä prostredníctvom izoformy 3A4 cytochrómu P450 (CYP). Hlavným metabolitom cirkulujúcim v krvi je metylcatechol glukuronid. Tento metabolit má najmenej 13 000-krát nižší účinok na PDE5 ako tadalafil. Z toho dôvodu sa pri pozorovaných koncentráciách metabolitu nepredpokladá jeho klinicky významný účinok.

Eliminácia

U zdravých osôb je priemerná hodnota perorálneho klirensu tadalafilu v rovnovážnom stave 3,4 l/hod a priemerný terminálny polčas je 16 hod. Tadalafil sa vylučuje prevažne vo forme inaktívnych metabolitov najmä stolicou (približne 61 % z podanej dávky) a v menšej miere tiež močom (približne 36 % z podanej dávky).

Linearita/nelinearita

V dávkovom rozmedzí 2,5 - 20 mg stúpa expozícia (AUC) tadalafilu u zdravých jedincov priamo úmerne s veľkosťou dávky. Medzi 20 mg a 40 mg sa pozorovalo menšie ako proporcionálne zvýšenie expozície. Počas podávania 20 mg a 40 mg tadalafilu jedenkrát denne sa dosiahli plazmatické

koncentrácie v rovnovážnom stave v priebehu 5 dní a expozícia je približne 1,5 násobná ako expozícia po jednorazovej dávke.

Farmakokinetika populácie

U pacientov s pľúcnou hypertenziou, ktorí neužívali súčasne bosentan, bola priemerná expozícia tadalafilu 40 mg v rovnovážnom stave o 26 % vyššia v porovnaní s expozíciou u zdravých dobrovoľníkov. V porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi sa nezistili žiadne klinicky významné rozdiely v C_{max} . Výsledky naznačujú nižší klírens tadalafilu u pacientov s pľúcnou hypertenziou v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi.

Špeciálne skupiny pacientov

Staršie osoby

Zdravé staršie osoby (65 rokov a starší) majú nižšiu hodnotu perorálneho klírnsu tadalafilu po 10 mg dávke, čo vedie k zvýšeniu expozície (AUC) o 25 % v porovnaní so zdravými osobami vo veku 19-45 rokov. Tento vplyv veku nie je klinicky významný a nevyžaduje si žiadnu úpravu dávkovania.

Porucha funkcie obličiek

V klinicko-farmakologických štúdiách s jednotlivými dávkami tadalafilu (5 mg až 20 mg) bola systémová expozícia tadalafilu (AUC) približne dvojnásobná u osôb s ľahkým (klírens kreatinínu 51 až 80 ml/min) alebo stredne závažným (klírens kreatinínu 31 až 50 ml/min) poškodením funkcie obličiek a tiež u dialyzovaných osôb v konečnom štádiu zlyhania obličiek. U hemodialyzovaných pacientov bola C_{max} o 41 % vyššia v porovnaní so zdravými jednotlivcami. Hemodialýza prispieva k eliminácii tadalafilu iba nepatrne.

Vzhľadom na zvýšenú expozíciu tadalafilu (AUC), obmedzené klinické skúsenosti a chýbajúcu schopnosť ovplyvniť klírens dialýzou sa tadalafil neodporúča u pacientov so závažnou renálnou poruchou.

Porucha funkcie pečene

U osôb s miernym alebo stredne závažným poškodením pečene (skupina A a B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) je expozícia voči tadalafilu (AUC) pri podaní dávky 10 mg porovnateľná so zdravými osobami. V prípade predpisania tadalafilu musí predpisujúci lekár dôsledne zvážiť individuálny pomer prínosu a rizika. Údaje o podaní dávok tadalafilu vyšších ako 10 mg pacientom s poruchou funkcie pečene nie sú dostupné.

Pacienti so závažnou cirhózou pečene (trieda C Childovej-Pughovej klasifikácie) sa neskúmali a preto sa im podávanie tadalafilu neodporúča.

Diabetici

Expozícia (AUC) tadalafilu po dávke 10 mg u diabetikov je približne o 19 % nižšia ako hodnota AUC u zdravých osôb. Tento rozdiel v expozícii si nevyžaduje žiadnu úpravu dávkovania.

Rasa

Farmakokinetické štúdie zahŕňali osoby a pacientov rôznych etnických skupín a nezistili sa žiadne rozdiely v typickej expozícii tadalafilu. Žiadna úprava dávky sa nevyžaduje.

Pohlavie

U zdravých žien a mužov sa po jednorazovej dávke a viacnásobných dávkach tadalafilu nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely v expozícii. Žiadna úprava dávky sa nevyžaduje.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

U potkanov a myši, ktorým boli podávané dávky až 1 000 mg/kg/deň tadalafilu, sa nezistili žiadne známky teratogenity, embryotoxicity a fetotoxicity. V štúdiu, ktorá hodnotila prenatálny a postnatálny vývoj u potkanov, bola dávka, pri ktorej sa nezistil žiadny účinok 30 mg/kg/deň. U gravidných potkanov bola AUC pre vypočítané voľné liečivo pri tejto dávke približne 18-krát vyššia ako bolo zistené u ľudí po podaní dávky 20 mg.

U samíc a samcov potkanov sa nezistila žiadna porucha plodnosti. U psov, ktorým sa podával tadalafil v denných dávkach 25 mg/kg/deň počas obdobia 6-12 mesiacov (čo je minimálne trojnásobne vyššia expozícia [rozmedzie 3,7 – 18,6] než u ľudí pri jednotlivkej dávke 20 mg) a väčších, sa zistila regresia epitelu semenných kanálikov, ktorá u niektorých psov viedla k zníženiu spermatogenézy. Pozri tiež časť 5.1.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro filmom obalenej tablety

monohydrát laktózy
sodná soľ kroskarmelózy
hyprolóza
mikrokryštalická celulóza
natriumlaurylsulfát
magnéziumstearát

Obal tablety

monohydrát laktózy
hypromelóza
triacetín
oxid titaničitý (E 171)
žltý oxid železitý (E 172)
červený oxid železitý (E 172)
mastenec

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom balení na ochranu pred vlhkosťou. Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Al/PVC/PE/PCTFE blistre v papierovej skladačke obsahujúce 28 a 56 filmom obalených tabliet. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/08/476/005-006

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 1. október 2008
Dátum posledného predĺženia registrácie: 01. október 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Lilly S.A.
Avda. de la Industria 30
28108 Alcobendas (Madrid)
Španielsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky.
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika)

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

SKLADAČKA

1. NÁZOV LIEKU

ADCIRCA 20 mg filmom obalené tablety
tadalafil

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg tadalafilu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

laktóza

Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 filmom obalených tabliet
56 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Vnútorne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom balení na ochranu pred vlhkosťou. Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/08/476/005-006

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

ADCIRCA 20 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
BLISTER**

1. NÁZOV LIEKU

ADCIRCA 20 mg tablety
tadalafil

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Lilly

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Po
Ut
St
Št
Pi
So
Ne

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

ADCIRCA 20 mg filmom obalené tablety tadalafil

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je ADCIRCA a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete ADCIRCU
3. Ako užívať ADCIRCU
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať ADCIRCU
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je ADCIRCA a na čo sa používa

ADCIRCA obsahuje liečivo tadalafil.

ADCIRCA je určená na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie (vysokého krvného tlaku v pľúcnych cievach) u dospelých.

Patrí do skupiny liekov nazývaných inhibítory fosfodiesterázy typu 5 (PDE5), ktoré pôsobia tak, že pomáhajú uvoľniť krvné cievy vo Vašich pľúcach, zlepšujú tok krvi do pľúc. Výsledkom toho je zlepšenie schopnosti vykonávať fyzickú činnosť.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete ADCIRCU

Neužívajte ADCIRCU, keď:

- ste alergický na tadalafil alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek (pozri časť 6).
- užívate nitráty v akejkoľvek forme, napr. amylnitrit, ktorý sa používa v liečbe bolesti v hrudníku. Ukázalo sa, že ADCIRCA zosilňuje účinky týchto liekov; ak užívate nitrát v akejkoľvek forme alebo ak si tým nie ste istý, porozprávajte sa s Vaším lekárom.
- ste niekedy stratili zrak – stav opísaný ako „očná príhoda“ (neartritická predná ischemická neuropatia zrkového nervu - NAION).
- ste mali srdcový záchvat v priebehu posledných 3 mesiacov
- máte nízky krvný tlak
- užívate riociguát. Tento liek sa používa na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie (t.j. vysokého krvného tlaku v pľúcnych cievach) a chronickej tromboembolickej pľúcnej hypertenzie (t. j. vysokého krvného tlaku v pľúcach spôsobeného krvnými zrazeninami). Bolo dokázané, že PDE5 inhibítory, akým je ADCIRCA, zvyšujú hypotenzívny účinok tohto lieku. Ak užívate riociguát alebo si tým nie ste istí, povedzte to svojmu lekárovi..

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať ADCIRCU, obráťte sa na svojho lekára.

Pred užitím tabliet oznámte svojmu lekárovi, ak máte:

- akékoľvek problémy so srdcom okrem pľúcnej hypertenzie
- problémy s krvným tlakom
- akúkoľvek dedičnú poruchu očí
- poruchu červených krviniek (kosáčikovú anémiu)
- rakovinu kostnej drene (mnohopočetný myelóm)
- rakovinu krvi (leukémiu)
- akúkoľvek deformáciu penisu alebo nežiaduce či pretrvávajúce erekcie, ktoré trvajú viac ako 4 hodiny
- závažný problém s pečeňou
- závažný problém s obličkami

Ak sa u Vás objaví náhle zhoršenie alebo strata zraku, ihneď kontaktujte svojho lekára.

Niektorí pacienti užívajúcí tadalafil zaznamenali zhoršenie alebo náhlu stratu sluchu. Hoci nie je známe, či tieto prípady súvisia s tadalafilom, ak sa u vás objaví zhoršenie alebo náhla strata sluchu, prestaňte užívať ADCIRCU a okamžite kontaktujte svojho lekára.

Deti a dospievajúci

ADCIRCA nie je určená na liečbu detí ani dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

Iné lieky a ADCIRCA

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

NEUŽÍVAJTE tieto tablety, ak už užívate nitráty.

ADCIRCA môže ovplyvniť niektoré lieky alebo tieto lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým ADCIRCA funguje. Oznámte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak už užívate:

- bosentan (inú liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie)
- nitráty (na bolesť v hrudi)
- alfablokátory používané na liečbu vysokého krvného tlaku alebo problémov s prostatou
- rifampicín (na liečbu bakteriálnych infekcií)
- ketokonazolové tablety (na liečbu plesňových infekcií)
- ritonavir (na liečbu HIV)
- tablety na erektilnú dysfunkciu (inhibitory PDE5).

ADCIRCA a alkohol

Poživanie alkoholu môže dočasne znížiť váš krvný tlak. Ak ste užili alebo plánujete užiť ADCIRCU, vyhnite sa nadmernému požívaniu alkoholu (viac ako 0,08 % alkoholu v krvi), pretože to môže zvýšiť riziko závratov pri vstávaní.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Neužívajte ADCIRCU, ak ste tehotná, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné a pokiaľ ste sa neporadili so svojim lekárom.

Počas užívania týchto tabliet nedojčíte, pretože nie je známe, či liek prechádza do materského mlieka u ľudí. Ak ste tehotná alebo dojčíte, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek.

Pri liečbe psov sa zaznamenala nižšia tvorba spermií v semenníkoch. Nižší počet spermií sa pozoroval aj u niektorých mužov. Je nepravdepodobné, že by tieto účinky viedli k nedostatočnej plodnosti.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Bol hlásený závrät. Pozorne skúmajte Vašu reakciu na liek pred vedením motorových vozidiel alebo používaním strojov.

ADCIRCA obsahuje laktózu

Ak vám lekár povedal, že trpíte neznášanlivosťou niektorých cukrov, pred užívaním tohto lieku vyhľadajte svojho lekára.

ADCIRCA obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, čo je v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať ADCIRCU

Vždy užívajte ADCIRCU presne tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

ADCIRCA je dodávaná vo forme 20 mg tablety. **Zvyčajná dávka** sú dve 20 mg tablety jedenkrát denne. Obe tablety máte užívať v rovnakom čase, jednu po druhej. Ak máte mierne alebo stredne závažné problémy s pečňou alebo obličkami, Váš lekár Vám môže odporučiť užívanie len jednej 20 mg tablety denne.

Tablety prehltajte celé a zapite vodou. Tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

Ak užíjete viac tabliet ADCIRCY ako máte

Ak Vy alebo niekto iný užíje viac tabliet, ako má, oznámte to svojmu lekárovi alebo okamžite navštívte nemocnicu. Liek alebo obal lieku si vezmite so sebou. Môže dôjsť ku niektorému nežiaducemu účinku opísanému v časti 4.

Ak zabudnete užiť ADCIRCU

Svoju dávku užite hneď, ako si na to spomeniete, ak je to v čase do 8 hodín od času, kedy ste mali svoju dávku užiť. **NEUŽÍVAJTE** dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať ADCIRCU

Neprestávajúce užívať vaše tablety, pokiaľ vám to neodporučí Váš lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Tieto účinky sú obvyčajne mierneho až stredne ťažkého rázu.

Ak budete mať akýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, prestaňte užívať tento liek a ihneď vyhľadajte lekársku pomoc:

- alergické reakcie vrátane kožnej vyrážky (vyskytuje sa často)
- bolesť v hrudi – neužívajte nitráty, ale ihneď vyhľadajte lekársku pomoc (vyskytuje sa často)
- priapizmus - predĺžená, prípadne aj bolestivá erekcia po užití ADCIRCY (vyskytuje sa menej často). Ak máte takúto erekciu, ktorá trvá súvisle dlhšie ako 4 hodiny, mali by ste ihneď kontaktovať lekára.
- náhla strata zraku (vyskytuje sa zriedkavo)

Nasledujúce vedľajšie účinky boli hlásené veľmi často u pacientov užívajúcich ADCIRCU (môžu mať vplyv na viac ako 1 z 10 ľudí): bolesti hlavy, sčervenanie, nosová a sínusová kongescia (upchatý nos), nevoľnosť, porucha trávenia (vrátane bolesti brucha alebo tráviacich ťažkostí), bolesť svalov, bolesť chrbta a bolesť končatín (vrátane ťažkostí s končatinami)

Boli hlásené ďalšie vedľajšie účinky:

Časté (môžu mať vplyv na 1 z 10 ľudí)

- rozmazané videnie, nízky krvný tlak, krvácanie z nosa, vracanie, zvýšené alebo nezvyčajné krvácanie z maternice, opuch tváre, reflux žalúdočnej kyseliny, migréna, nepravidelný srdcový rytmus a mdloby.

Menej časté (môžu mať vplyv na 1 zo 100 ľudí)

- záchvaty, prechodná strata pamäti, žihľavka, nadmerné potenie, krvácanie z penisu, prítomnosť krvi v semene a/alebo v moči, vysoký krvný tlak, zrýchlený pulz srdca, náhla srdcová smrť a zvonenie v ušiach.

Inhibítory PDE5 sa používajú tiež na liečbu erektilnej dysfunkcie u mužov. Niektoré vedľajšie účinky boli hlásené zriedkavo:

- čiastočné, dočasné alebo trvalé zhoršenie alebo strata zraku v jednom alebo oboch očiach a závažná alergická reakcia spôsobujúca opuch tváre alebo hrdla. Bolo hlásené aj náhle zhoršenie alebo strata sluchu.

Niektoré vedľajšie účinky boli hlásené u mužov užívajúcich tadalafil na liečbu erektilnej dysfunkcie. Tieto udalosti sa nepozorovali v klinických štúdiách s pľúcnou arteriálnou hypertenziou a preto je ich frekvencia neznáma:

- opuch očných viečok, bolesť oka, červené oči, srdcový záchvat a mŕtvica.

Väčšina týchto mužov, ale nie všetci, ktorí hlásili rýchly pulz srdca, nepravidelnú činnosť srdca, srdcový záchvat a náhlu srdcovú smrť, mali pred užívaním tadalafilu problémy so srdcom. Nie je možné určiť, či tieto príhody priamo súviseli s tadalafilom.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom [národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať ADCIRCU

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo ADCIRCA obsahuje

Liečivo je tadalafil. Každá tableta obsahuje 20 mg tadalafilu.

Ďalšie zložky sú:

Jadro tablety: monohydrát laktózy, sodná soľ kroskarmelózy, hyprolóza, mikrokryštalická celulóza, natriumlaurylsulfát, magnéziumstearát, pozri časť 2 „ADCIRCA obsahuje laktózu“.

Obal tablety: monohydrát laktózy, hypromelóza, triacetín, oxid titaničitý (E 171), žltý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E 172), mastenec.

Ako vyzerá ADCIRCA a obsah balenia

ADCIRCA 20 mg sa dodáva vo forme filmom obalených tabliet oranžovej farby. Majú mandľový tvar a na jednej strane označenie „4467“.

ADCIRCA 20 mg je dostupná v blistroch po 28 alebo 56 tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandsko

Výrobca: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Španielsko.

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.

Sími: + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.

Tel: + 39- 055 42571

Κόπος

Phadisco Ltd

Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā

Tel: +371 67364000

România

Eli Lilly România S.R.L.

Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.

Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v:

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.