

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

ADCIRCA 20 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg tadalafila.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 233 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Narančaste filmom obložene tablete u obliku badema, dimenzija 12,09 mm x 7,37 mm, s oznakom "4467" na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Odrasli

Liječenje plućne arterijske hipertenzije (PAH) funkcionalnog stupnja II i III prema klasifikaciji SZO-a, u cilju poboljšanja tjelesne sposobnosti (vidjeti dio 5.1).

Dokazana je djelotvornost u idiopatskoj plućnoj arterijskoj hipertenziji (IPAH) kao i u plućnoj arterijskoj hipertenziji povezanoj s kolagenozom krvnih žila.

Pedijatrijska populacija

Liječenje pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 godine i starijih, s plućnom arterijskom hipertenzijom (PAH) funkcionalnog stupnja II i III prema klasifikaciji SZO-a.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti i nadzirati isključivo liječnik s iskustvom u liječenju PAH-a.

Doziranje

Odrasli

Preporučena doza je 40 mg (2 filmom obložene tablete od 20 mg) jedanput na dan.

Pedijatrijska populacija (u dobi od 2 do 17 godina)

Preporučene doze za primjenu jedanput na dan utemeljene na kategorijama dobi i tjelesne težine u pedijatrijskih bolesnika prikazane su u nastavku.

| Dob i/ili tjelesna težina pedijatrijskog bolesnika | Preporučena dnevna doza i režim doziranja |
|--|---|
| Dob \geq 2 godine Tjelesna težina \geq 40 kg Tjelesna težina $<$ 40 kg | 40 mg (dvije tablete od 20 mg) jedanput dnevno 20 mg (jedna tableta od 20 mg ili 10 ml oralne suspenzije od 2 mg/ml tadalafila*) jedanput dnevno |

*Oralna suspenzija dostupna je za primjenu u pedijatrijskih bolesnika kojima je potrebna doza od 20 mg, a koji ne mogu progutati tablete.

Nema dostupnih podataka o farmakokinetici ili djelotvornosti u bolesnika u dobi od $<$ 2 godine iz kliničkih ispitivanja. Nije ustanovljena najprikladnija doza lijeka ADCIRCA za primjenu u djece u dobi od 6 mjeseci do $<$ 2 godine. Iz tog razloga se ne preporučuje primjena lijeka ADCIRCA u ovoj dobnoj skupini.

Odgođena doza, propuštena doza ili povraćanje

Ako bolesnik zaboravi primijeniti lijek ADCIRCA, ali primijeti to istoga dana, treba uzeti tu dozu i nastaviti s primjenom sljedećih doza prema uobičajenom rasporedu. Ako bolesnik propusti primijeniti dozu, ne smije uzeti dodatnu dozu.

U slučaju povraćanja bolesnik ne smije uzeti dodatnu dozu.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika.

Oštećenje bubrega

Odrasli i pedijatrijska populacija (u dobi od 2 do 17 godina, tjelesne težine najmanje 40 kg)

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega preporučuje se početna doza od 20 mg jedanput na dan. Doza se može povećati na 40 mg jedanput na dan ovisno o djelotvornosti i podnošljivosti lijeka u pojedinog bolesnika. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrega primjena tadalafila se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija (u dobi od 2 do 17 godina, tjelesne težine manje od 40 kg)

U bolesnika tjelesne težine $<$ 40 kg s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega preporučuje se početna doza od 10 mg jedanput na dan. Doza se može povećati na 20 mg jedanput na dan ovisno o djelotvornosti i podnošljivosti lijeka u pojedinog bolesnika. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrega primjena tadalafila se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje jetre

Odrasli i pedijatrijska populacija (u dobi od 2 do 17 godina, tjelesne težine najmanje 40 kg)

Na temelju ograničenog kliničkog iskustva u bolesnika s blagom do umjerenom cirozom jetre (Child-Pugh stadij A i B), može se razmotriti početna doza od 20 mg jedanput na dan.

Pedijatrijska populacija (u dobi od 2 do 17 godina, tjelesne težine manje od 40 kg)

U bolesnika tjelesne težine $<$ 40 kg s blagim do umjerenim oštećenjem jetre može se razmotriti početna doza od 10 mg jedanput na dan.

Ako se propisuje tadalafil, liječnik koji ga propisuje mora pomno procijeniti koristi i rizike liječenja za svakog pojedinog bolesnika, neovisno o njegovoj dobi. Bolesnici s teškom cirozom jetre (Child-Pugh stadij C) nisu ispitivani te se stoga primjena tadalafila ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija (u dobi od < 2 godine)

Doziranje i djelotvornost lijeka ADCIRCA u djece u dobi od < 2 godine nisu ustanovljeni. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8 i 5.1.

Način primjene

ADCIRCA je namijenjena za peroralnu primjenu.

Filmom obložene tablete treba progutati cijele s vodom, uz hranu ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Akutni infarkt miokarda u prethodnih 90 dana.

Teška hipotenzija (< 90/50 mmHg).

U kliničkim se ispitivanjima pokazalo da tadalafil pojačava hipotenzivne učinke nitrata. Smatra se da je to posljedica kombiniranog djelovanja nitrata i tadalafila na signalni put dušikova oksida/cGMP-a. Stoga je kontraindicirana primjena tadalafila u bolesnika koji uzimaju bilo koji oblik organskih nitrata (vidjeti dio 4.5).

Kontraindicirana je istodobna primjena inhibitora fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5), uključujući tadalafil, sa stimulatorima gvanilat ciklaze kao što je riocigvat, jer može dovesti do simptomatske hipotenzije (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici koji su izgubili vid na jednom oku zbog nearerijske prednje ishemijske optičke neuropatije (engl. *non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy*, NAION), bez obzira na to je li ta epizoda povezana s prethodnim izlaganjem inhibitorima PDE5 (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kardiovaskularni poremećaji

U klinička ispitivanja PAH-a nisu bile uključene sljedeće skupine bolesnika s bolestima srca i krvnih žila:

- bolesnici s klinički značajnom bolešću aortnog i mitralnog zaliska
- bolesnici s konstrikcijom perikarda
- bolesnici s restriktivnom ili kongestivnom kardiomiopatijom
- bolesnici sa značajnom disfunkcijom lijeve klijetke
- bolesnici sa životno ugrožavajućim aritmijama
- bolesnici sa simptomatskom bolešću koronarnih arterija
- bolesnici s nekontroliranom hipertenzijom.

Budući da ne postoje klinički podaci o sigurnosti tadalafila u tih bolesnika, primjena tadalafila se ne preporučuje.

Plućni vazodilatatori mogu značajno pogoršati kardiovaskularni status bolesnika s okluzivnom bolešću plućnih vena (OBPV). S obzirom da ne postoje klinički podaci o primjeni tadalafila u bolesnika s okluzivnom bolešću vena, ne preporučuje se primjena tadalafila u takvih bolesnika. Pojave li se kod primjene tadalafila znakovi plućnog edema, treba uzeti u obzir mogućnost pridruženog OBPV-a.

Tadalafil ima sistemske vazodilatacijske učinke koji mogu rezultirati prolaznim sniženjem krvnog tlaka. Liječnici moraju pažljivo razmotriti hoće li ti vazodilatacijski učinci nepovoljno djelovati na

bolesnike s određenim komorbiditetima, kao što su teška opstrukcija istisnog dijela lijeve klijetke, dehidracija, autonomna hipotenzija ili hipotenzija u mirovanju.

U bolesnika koji uzimaju blokatore alfa₁-receptora istodobna primjena tadalafila može u nekim slučajevima dovesti do simptomatske hipotenzije (vidjeti dio 4.5). Stoga se ne preporučuje istodobna primjena tadalafila i doksazosina.

Vid

Kod uzimanja tadalafila i drugih inhibitora PDE5 prijavljene su smetnje vida, uključujući centralnu seroznu korioretinopatiju (engl. *central serous chorioretinopathy*, CSCR), te slučajevi nearterijske prednje ishemijske optičke neuropatije. Većina slučajeva centralne serozne korioretinopatije spontano se povukla nakon prekida primjene tadalafila. Što se tiče nearterijske prednje ishemijske optičke neuropatije, analize opservacijskih podataka ukazuju na povećan rizik od akutne nearterijske prednje ishemijske optičke neuropatije u muškaraca s erektilnom disfunkcijom nakon izlaganja tadalafilu ili drugim inhibitorima PDE5. Budući da bi to moglo biti značajno za sve bolesnike izložene tadalafilu, bolesnicima treba savjetovati da u slučaju iznenadnog poremećaja vida, narušene oštrine vida i/ili distorzije vida prestanu uzimati lijek ADCIRCA i odmah se obrate liječniku (vidjeti dio 4.3). Bolesnici s poznatim nasljednim degenerativnim poremećajima mrežnice, uključujući retinitis pigmentosa, nisu bili uključeni u klinička ispitivanja te se primjena ovog lijeka u tih bolesnika ne preporučuje.

Slabljenje ili iznenadan gubitak sluha

Prijavljeni su slučajevi iznenadnog gubitka sluha nakon primjene tadalafila. Iako su u nekim slučajevima bili prisutni i drugi faktori rizika (kao što su dob, šećerna bolest, hipertenzija, prethodan gubitak sluha u anamnezi i s njime povezani poremećaji vezivnog tkiva), bolesnicima treba savjetovati da odmah zatraže medicinsku pomoć u slučaju iznenadnog slabljenja ili gubitka sluha.

Oštećenje bubrega i jetre

Zbog povećane izloženosti tadalafilu (AUC), ograničenog kliničkog iskustva i nemogućnosti da se na klirens utječe dijalizom, ne preporučuje se primjena tadalafila u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega.

Bolesnici s teškom cirozom jetre (Child-Pugh stadij C) nisu ispitivani te se stoga primjena tadalafila ne preporučuje.

Prijapizam i anatomska deformacija penisa

U muškaraca liječenih inhibitorima PDE5 prijavljeni su slučajevi prijavizma. Bolesnike koji imaju erekcije u trajanju od četiri sata ili dulje treba uputiti da odmah potraže liječničku pomoć. Ukoliko se prijavizam ne liječi odmah, može doći do oštećenja tkiva penisa i trajnog gubitka potencije.

Tadalafil treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s anatomske deformacijama penisa (poput angulacije, kavernoze fibroze ili Peyronijeve bolesti) i u bolesnika koji pate od nekih stanja koja mogu biti predispozicija za prijavizam (poput anemije srpastih stanica, multiplog mijeloma ili leukemije).

Primjena s induktorima ili inhibitorima izoenzima CYP3A4

Primjena tadalafila se ne preporučuje u bolesnika na kroničnoj terapiji snažnim induktorima izoenzima CYP3A4, poput rifampicina, (vidjeti dio 4.5).

Primjena tadalafila se ne preporučuje u bolesnika koji istodobno uzimaju snažne inhibitore CYP3A4, poput ketokonazola ili ritonavira, (vidjeti dio 4.5).

Lijekovi za liječenje erekcijske disfunkcije

Nisu ispitivane sigurnost i djelotvornost istovremene primjene tadalafila s drugim inhibitorima PDE5 ili drugim lijekovima za erekcijsku disfunkciju. Bolesnicima treba napomenuti da ne uzimaju lijek ADCIRCA s tim lijekovima.

Prostaciklin i njegovi analozi

Djelotvornost i sigurnost istodobne primjene tadalafila i prostaciklina ili njegovih analoga nije ispitana u kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Stoga se u slučaju istodobne primjene preporučuje oprez.

Bosentan

Djelotvornost tadalafila u bolesnika koji se već liječe bosentanom nije u potpunosti dokazana (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Laktoza

ADCIRCA sadrži laktozu hidrat. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na tadalafil

Inhibitori citokroma P450

Azolni antimikotici (npr. ketokonazol)

Ketokonazol (u dozi od 200 mg na dan) je povećao izloženost tadalafilu (AUC) nakon jedne doze od 10 mg dvostruko, a C_{max} za 15%, u odnosu na vrijednosti AUC-a i C_{max} kod primjene samog tadalafila. Ketokonazol (u dozi od 400 mg na dan) je povećao izloženost (AUC) tadalafilu nakon jedne doze od 20 mg četverostruko, a C_{max} za 22%.

Inhibitori proteaze (npr. ritonavir)

Ritonavir (200 mg dvaput na dan), inhibitor CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6, je dvostruko povećao izloženost tadalafilu (AUC) nakon primjene jedne doze (20 mg), bez promjena C_{max} . Ritonavir (500 mg ili 600 mg dvaput na dan) je povećao izloženost tadalafilu (AUC) nakon primjene jedne doze za 32%, a smanjio C_{max} za 30%.

Induktori citokroma P450

Antagonisti receptora endotelina-1 (npr. bosentan)

Bosentan (125 mg dvaput na dan), supstrat CYP2C9 i CYP3A4 i umjeren induktor CYP3A4, CYP2C9, a možda i CYP2C19, je nakon istodobne primjene višestrukih doza smanjio sistemsku izloženost tadalafilu (40 mg jedanput na dan) za 42%, a C_{max} za 27%. Djelotvornost tadalafila u bolesnika koji se već liječe bosentanom nije u potpunosti dokazana (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). Tadalafil nije utjecao na izloženost (AUC i C_{max}) bosentanu ili njegovim metabolitima. Nisu ispitivane sigurnost i djelotvornost kombinacija tadalafila i drugih antagonista receptora endotelina-1.

Antibiotici (npr. rifampicin)

Induktor izoenzima CYP3A4 rifampicin (600 mg na dan) smanjio je AUC tadalafila za 88%, a C_{max} za 46% u odnosu na vrijednosti AUC-a i C_{max} kod primjene samog tadalafila (10 mg).

Učinci tadalafila na druge lijekove

Nitrati

U kliničkim ispitivanjima se pokazalo da tadalafil (5, 10 i 20 mg) pojačava hipotenzivne učinke nitrata. Ova je interakcija trajala dulje od 24 sata, a nije više bila mjerljiva nakon 48 sati od posljednje doze tadalafila. Stoga je kontraindicirana primjena tadalafila u bolesnika koji uzimaju bilo koji oblik organskih nitrata (vidjeti dio 4.3).

Antihipertenzivi (uključujući i blokatore kalcijevih kanala)

Istodobna primjena doksazosina (4 i 8 mg na dan) i tadalafila (dnevna doza od 5 mg i 20 mg u jednoj dozi) značajno pojačava učinak ovog alfa-blokatora na sniženje krvnog tlaka. Ovaj učinak traje najmanje 12 sati, a može izazvati simptome, uključujući sinkopu. Stoga se ova kombinacija ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

U ispitivanjima interakcija provedenima na malom broju zdravih dobrovoljaca ovi učinci nisu zabilježeni kod primjene alfuzosina ili tamsulozina.

U kliničkim farmakološkim ispitivanjima ispitivao se potencijal tadalafila (10 i 20 mg) da pojača hipotenzivne učinke antihipertenziva. Ispitivane su glavne skupine antihipertenzivnih lijekova, bilo u monoterapiji ili u sklopu kombinirane terapije. U bolesnika koji su uzimali više antihipertenziva, a hipertenzija im nije bila dobro kontrolirana, opaženo je veće sniženje krvnog tlaka nego u bolesnika s dobro kontroliranim krvnim tlakom, u kojih je sniženje bilo minimalno i podjednako onom u zdravih ispitanika. U bolesnika koji se istodobno liječe antihipertenzivima, tadalafil u dozi od 20 mg može izazvati sniženje krvnog tlaka, koje je (s izuzetkom doksazosina - vidjeti prethodni odlomak) u pravilu malo i nije vjerojatno da će biti klinički značajno.

Riocigvat

Pretklinička ispitivanja pokazala su aditivan učinak na sniženje sistemskog krvnog tlaka kada su se inhibitori PDE5 primjenjivali u kombinaciji s riocigvatom. U kliničkim se ispitivanjima pokazalo da riocigvat pojačava hipotenzivne učinke inhibitora PDE5. Nije bilo dokaza povoljnog kliničkog učinka ove kombinacije u ispitivanoj populaciji. Istodobna primjena riocigvata s inhibitorima PDE5, uključujući tadalafil, je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Supstrati izoenzima CYP1A2 (npr. teofilin)

Nije bilo farmakokinetičkih interakcija kada se tadalafil 10 mg primjenjivao s teofilinom (neselektivnim inhibitorom fosfodiesteraze). Jedini farmakodinamički učinak bilo je malo (3,5 otkucaja u minuti) ubrzanje srčanog ritma.

Supstrati izoenzima CYP2C9 (npr. R-varfarin)

Tadalafil (10 mg i 20 mg) nije imao klinički značajan učinak na izloženost (AUC) S-varfarinu ni R-varfarinu (supstrat CYP2C9), niti je utjecao na varfarinom izazvane promjene protrombinskog vremena.

Acetilsalicilatna kiselina

Tadalafil (10 mg i 20 mg) nije potencirao produljenje vremena krvarenja uzrokovano acetilsalicilatnom kiselinom.

Supstrati P-glikoproteina (npr. digoksin)

Tadalafil (40 mg jedanput na dan) nije imao klinički značajnog učinka na farmakokinetiku digoksina.

Oralni kontraceptivi

U stanju dinamičke ravnoteže tadalafil (40 mg jedanput na dan) je povećao izloženost etinilestradiolu (AUC) za 26%, a C_{max} za 70% u odnosu na primjenu oralnog kontraceptiva s placebom. Nije

zabilježen statistički značajan utjecaj tadalafila na levonorgestrel, što upućuje na to da je učinak na etinilestradiol posljedica tadalafilom uzrokovane inhibicije sulfatacije u crijevima. Nije sigurno je li ovaj nalaz od kliničkog značaja.

Terbutalin

Sličan porast AUC-a i C_{max} zabilježen za etinilestradiol može se očekivati i kod peroralne primjene terbutalina, vjerojatno zbog inhibicije sulfatacije u crijevima tadalafilom. Nije sigurno je li ovaj nalaz od kliničkog značaja.

Alkohol

Istodobna primjena tadalafila (10 mg ili 20 mg) ne utječe na koncentraciju alkohola. Nadalje, nakon istodobne primjene s alkoholom nisu opažene promjene u koncentracijama tadalafila. Tadalafil (20 mg) nije povećao prosječno sniženje krvnog tlaka izazvano alkoholom (0,7 g/kg ili približno 180 ml 40%-tnog alkohola [votka] u muškarca tjelesne težine 80 kg), no u nekih su ispitanika zabilježene posturalna omaglica i ortostatska hipotenzija. Tadalafil (10 mg) nije pojačao djelovanje alkohola na kognitivne funkcije.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi procijenjen prividni klirens (CL/F) i učinak bosentana na CL/F u pedijatrijskih bolesnika slični su onima opaženima u odraslih bolesnika s PAH-om. Ne smatra se potrebnim prilagođavati dozu tadalafila kod primjene bosentana.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni tadalafila u trudnica su ograničeni. Istraživanja na životinjama ne ukazuju na izravne niti neizravne štetne učinke na trudnoću, razvoj embrija i fetusa, okot i postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Kao mjeru opreza poželjno je izbjeći primjenu tadalafila u trudnoći.

Dojenje

Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci iz istraživanja na životinjama pokazuju da se tadalafil izlučuje u mlijeku. Ne može se isključiti rizik za dojenče. ADCIRCA se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

U pasa su primijećeni učinci koji bi mogli ukazivati na poremećaj plodnosti. Dva kasnija klinička ispitivanja pokazuju da pojava tog učinka nije vjerojatna u ljudi, iako je u nekih muškaraca primijećena smanjena koncentracija sperme (vidjeti dijelove 5.1 i 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

ADCIRCA zanemarlivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Iako je u kliničkim ispitivanjima učestalost prijavljivanja omaglice bila podjednaka u skupinama koje su primale placebo odnosno tadalafil, bolesnici moraju biti svjesni kako reaguju na lijek ADCIRCA prije nego upravljaju vozilom ili rukuju strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave, koje su se javile u $\geq 10\%$ bolesnika u skupini koja je primala tadalafil u dozi od 40 mg, bile su glavobolja, mučnina, bol u leđima, dispepsija, crvenilo praćeno osjećajem užarenosti ili vrućine, mialgija, nazofaringitis i bol u udovima. Prijavljene nuspojave bile su prolazne te u pravilu blagog ili umjerenog intenziteta. Podaci o nuspojavama u bolesnika starijih od 75 godina su ograničeni.

U pivotalnom placebo kontroliranom ispitivanju lijeka ADCIRCA u liječenju PAH-a ukupno su 323 bolesnika liječena lijekom ADCIRCA u dozama od 2,5 mg do 40 mg jedanput na dan, dok su 82 bolesnika primala placebo. Liječenje je trajalo 16 tjedana. Ukupna je učestalost prekida liječenja zbog nuspojava bila niska (ADCIRCA 11%, placebo 16%). Tri stotine i pedeset sedam (357) bolesnika koji su završili pivotalno ispitivanje uključeno je u dugoročni produžetak ispitivanja. Ispitivane su doze od 20 mg i 40 mg jedanput na dan.

Tablični popis nuspojava

U sljedećoj su tablici navedene nuspojave prijavljene tijekom placebo kontroliranog kliničkog ispitivanja u bolesnika s PAH-om liječenih lijekom ADCIRCA. U tablicu su uključene i neke nuspojave koje su prijavljene u kliničkim ispitivanjima i/ili nakon stavljanja u promet tadalafila za liječenje muške erektilne disfunkcije. Tim je događajima ili dodijeljena kategorija učestalosti "nepoznato", jer se učestalost u bolesnika s PAH-om ne može procijeniti iz dostupnih podataka, ili im je dodijeljena kategorija učestalosti na temelju podataka iz pivotalnog, placebo kontroliranog ispitivanja lijeka ADCIRCA.

Procjena učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

| Klasifikacija organskih sustava | Vrlo često | Često | Manje često | Rijetko | Nepoznato ¹ |
|---------------------------------|-------------------------|--|--|---------|--|
| Poremećaji imunološkog sustava | | reakcije preosjetljivosti ⁵ | | | angioedem |
| Poremećaji živčanog sustava | glavobolja ⁶ | sinkopa, migrena ⁵ | napadaji ⁵ , prolazna amnezija ⁵ | | moždani udar ² (uključujući epizode krvarenja) |
| Poremećaji oka | | zamagljen vid | | | nearerijska prednja ishemijska optička neuropatija, okluzija krvnih žila mrežnice, poremećaj vidnog polja, centralna serozna korioretinopatija |
| Poremećaji uha i labirinta | | | tinitus | | iznenadan gubitak sluha |

| | | | | | |
|---|---|--|---|--|---|
| Srčani poremećaji | | palpitacije ^{2,5} | iznenadna srčana smrt ^{2,5} , tahikardija ^{2,5} | | nestabilna angina pectoris, ventrikularna aritmija, infarkt miokarda ² |
| Krvožilni poremećaji | crvenilo praćeno osjećajem užarenosti ili vrućine | hipotenzija | hipertenzija | | |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja | nazofaringitis (uključujući kongestiju nosa, kongestiju sinusa i rinitis) | epistaksa | | | |
| Poremećaji probavnog sustava | mućnina, dispepsija (uključujući i bol/nelagodu u abdomenu ³) | povraćanje, gastroezofagealni refluks | | | |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | | osip | urtikarija ⁵ , hiperhidroza (znojenje) ⁵ | | Stevens-Johnsonov sindrom, ekfolijativni dermatitis |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | mialgija, bol u leđima, bolovi u udovima (uključujući nelagodu u udovima) | | | | |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava | | | hematurija | | |
| Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki | | pojaćano krvarenje iz maternice ⁴ | prijapizam ⁵ , krvarenje iz penisa, hematospermija | | dugotrajna erekcija |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | | edem lica, bol u prsnoj koš ² | | | |

(1) Događaji koji nisu prijavljeni u ispitivanjima u svrhu registracije lijeka i učestalost im se ne može se procijeniti iz dostupnih podataka. Nuspojave su uključene u tablicu na temelju podataka prikupljenih nakon stavljanja lijeka u promet, odnosno u kliničkim ispitivanjima primjene tadafila u lijećenju erektilne disfunkcije.

(2) U većine bolesnika u kojih su prijavljeni ovi događaji već su postojali kardiovaskularni faktori rizika.

(3) Obuhvaća MedDRA termine: nelagoda u abdomenu, bol u abdomenu, bol u donjem dijelu abdomena, bol u gornjem dijelu abdomena i nelagoda u želucu.

- (4) Klinički izraz koji nije iz MedDRA terminologije, a obuhvaća izvješća o neuobičajenom/prekomjernom menstrualnom krvarenju kao što su menoragija, metroragija, menometroragija ili vaginalno krvarenje.
- (5) Ove su nuspojave uključene u tablicu na temelju podataka prikupljenih nakon stavljanja lijeka u promet, odnosno u kliničkim ispitivanjima primjene tadalafilu u liječenju erektilne disfunkcije, a dodatno se procjena učestalosti temelji na samo jednom ili dva bolesnika koji su dobili tu nuspojavu u pivotalnom placebom kontroliranom ispitivanju lijeka ADCIRCA.
- (6) Najčešće prijavljena nuspojava bila je glavobolja. Glavobolja se može pojaviti na početku liječenja, a vremenom se smanjuje čak i ako se liječenje nastavi.

Pedijatrijska populacija

Ukupno je 51 pedijatrijski bolesnik s PAH-om u dobi od 2,5 do 17 godina liječen tadalafilom u kliničkim ispitivanjima (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG). Ukupno je 391 pedijatrijski bolesnik s PAH-om, od novorođenačke dobi do dobi od < 18 godina, liječen tadalafilom u opservacijskom ispitivanju nakon stavljanja lijeka u promet (H6D-JE-TD01). Učestalost, vrsta i težina nuspojava nakon primjene tadalafilu u djece i adolescenata bile su slične onima opaženima u odraslih. Zbog razlika u dizajnu ispitivanja, veličini uzoraka, spolu, dobnom rasponu i dozama, rezultati za sigurnost iz tih ispitivanja u nastavku se navode zasebno.

Placebom kontrolirano kliničko ispitivanje u pedijatrijskih bolesnika (H6D-MC-LVHV)

U jednom randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju provedenom u 35 bolesnika s PAH-om u dobi od 6,2 do 17,9 godina (medijan dobi od 14,2 godine) ukupno je 17 bolesnika bilo liječeno lijekom ADCIRCA u dozi od 20 mg (kohorta bolesnika srednje tjelesne težine, ≥ 25 kg - < 40 kg) ili 40 mg (kohorta bolesnika veće tjelesne težine, ≥ 40 kg) jedanput na dan, dok je 18 bolesnika primalo placebo tijekom 24 tjedna. Najčešće nuspojave, koje su se javile u ≥ 2 bolesnika liječena tadalafilom, bile su glavobolja (29,4%), infekcija gornjih dišnih putova (17,6%), gripa (17,6%), artralgijska (11,8%) i epistaksa (11,8%). Nisu prijavljeni smrtni ishodi ni ozbiljne nuspojave. Od 35 pedijatrijskih bolesnika liječenih u kratkoročnom, placebom kontroliranom ispitivanju, 32 bolesnika bila su uključena u 24-mjesečni, dugoročni, otvoreni produžetak ispitivanja, a 26 bolesnika dovršilo je razdoblje praćenja. Nisu opaženi novi sigurnosni signali.

Nekontrolirano ispitivanje farmakokinetike u pedijatrijskih bolesnika (H6D-MC-LVIG)

U jednom pedijatrijskom ispitivanju s više doza i s povećanjem doze, 19 bolesnika s medijanom dobi od 10,9 godina (raspon: 2,5 - 17 godina) primalo je lijek ADCIRCA jedanput na dan tijekom razdoblja otvorenog liječenja od 10 tjedana (1. razdoblje) i do dodatna 24 mjeseca u produžetku ispitivanja (2. razdoblje). Ozbiljne su nuspojave prijavljene u 8 bolesnika (42,1%), a uključivale su plućnu hipertenziju (21,0%), virusnu infekciju (10,5%) te zatajivanje srca, gastritis, pireksiju, šećernu bolest tipa 1, febrilnu konvulziju, presinkopu, napadaj i cistu na jajniku (5,3% za svaku od tih nuspojava). Nijedan bolesnik nije prekinuo liječenje zbog nuspojava. Nuspojave koje su se javile tijekom liječenja prijavljene su u 18 bolesnika (94,7%), a najčešće (koje su se javile u ≥ 5 bolesnika) bile su glavobolja, pireksija, virusna infekcija gornjih dišnih putova i povraćanje. Prijavljena su dva smrtna ishoda.

Ispitivanje u pedijatrijskih bolesnika nakon stavljanja lijeka u promet (H6D-JE-TD01)

Podaci o sigurnosti prikupljeni su tijekom opservacijskog ispitivanja provedenog nakon stavljanja lijeka u promet u Japanu, koje je obuhvatilo 391 pedijatrijskog bolesnika s PAH-om (opservacijsko razdoblje od najviše 2 godine). Srednja dob bolesnika u ispitivanju iznosila je $5,7 \pm 5,3$ godine, uključujući 79 bolesnika u dobi od < 1 godine, 41 bolesnika u dobi od 1 do < 2 godine, 122 bolesnika u dobi od 2 do 6 godina, 110 bolesnika u dobi od 7 do 14 godina i 39 bolesnika u dobi od 15 do 17 godina. Nuspojave su prijavljene u 123 bolesnika (31,5%). Incidencije nuspojava (≥ 5 bolesnika) bile su sljedeće: plućna hipertenzija (3,6%), glavobolja (2,8%), zatajivanje srca (2,0%), smanjen broj trombocita (2,0%), epistaksa (1,8%), infekcija gornjih dišnih putova (1,8%), bronhitis (1,5%), proljev (1,5%), poremećaj jetrene funkcije (1,5%), gastroenteritis (1,3%), gastroenteropatija praćena gubitkom proteina (1,3%) i povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze (1,3%). Incidencija ozbiljnih nuspojava iznosila je 12,0% (≥ 3 bolesnika), uključujući plućnu hipertenziju (3,6%), zatajivanje srca (1,5%) i pneumoniju (0,8%). Prijavljeno je 16 smrtnih slučajeva (4,1%), a nijedan nije bio povezan s tadalafilom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Zdravim su ispitanicima primijenjene pojedinačne doze do 500 mg, a bolesnicima s erektilnom disfunkcijom višestruke dnevne doze do 100 mg. Nuspojave su bile slične onima opaženima pri manjim dozama.

U slučaju predoziranja, treba po potrebi primijeniti standardne suportivne mjere. Hemodijaliza zanemarivo malo pridonosi eliminaciji tadalafila.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji djeluju na mokraćni sustav, lijekovi koji se primjenjuju kod erektilne disfunkcije, ATK oznaka: G04BE08.

Mehanizam djelovanja

Tadalafil je snažan i selektivan inhibitor PDE5, enzima odgovornog za razgradnju cikličkog gvanozin monofosfata (cGMP). Plućna arterijska hipertenzija povezana je s poremećajem otpuštanja dušikova oksida iz krvožilnog endotela i posljedičnim sniženjem koncentracija cGMP-a u glatkom mišićju plućnih krvnih žila. PDE5 je prevladavajuća fosfodiesteraza u plućnom krvožilju. Inhibicija PDE5 tadalafilom povećava koncentracije cGMP-a, što dovodi do opuštanja glatkih mišićnih stanica krvnih žila u plućima i vazodilatacije plućnog krvožilja.

Farmakodinamički učinci

Ispitivanja *in vitro* su pokazala da je tadalafil selektivan inhibitor PDE5. PDE5 je enzim koji se nalazi u glatkom mišićju šupljikavog tijela, glatkom mišićju krvnih žila i unutarnjih organa, mišićima kostura, trombocitima, bubrezima, plućima i malom mozgu. Djelovanje tadalafila na PDE5 snažnije je nego na druge fosfodiesteraze. Tadalafil djeluje > 10 000 puta jače na PDE5 nego na PDE1, PDE2 i PDE4, enzime koji se nalaze u srcu, mozgu, krvnim žilama, jetri i drugim organima. Tadalafil djeluje > 10 000 puta jače na PDE5 nego na PDE3, enzim koji se nalazi u srcu i krvnim žilama. Ova selektivnost za PDE5 u odnosu na PDE3 važna je stoga što je PDE3 enzim uključen u kontraktilnost srca. Osim toga, tadalafil oko 700 puta snažnije djeluje na PDE5 nego na PDE6, enzim koji se nalazi u mrežnici i odgovoran je za fototransdukciju. Tadalafil također djeluje > 10 000 puta jače na PDE5 nego na PDE7 do PDE10.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Plućna arterijska hipertenzija u odraslih

Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje provedeno je u 405 bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom. Dopuštena osnovna terapija obuhvaćala je bosentan (stabilna doza održavanja do 125 mg dvaput na dan) te kroničnu primjenu antikoagulansa, digoksina, diuretika i kisika. Više od polovice (53,3%) bolesnika u ispitivanju istodobno je primalo bosentan.

Bolesnici su randomizirani u jednu od pet terapijskih skupina (tadalafil u dozi od 2,5 mg, 10 mg, 20 mg ili 40 mg, odnosno placebo). Bolesnici su imali najmanje 12 godina i dijagnozu PAH-a koji je

mogao biti idiopatski, povezan s kolagenskom bolešću, povezan s uporabom anoreksika, povezan s infekcijom virusom humane imunodeficijencije (HIV), povezan s defektom atrijskog septuma ili povezan s kirurškim popravkom, koji je postojao najmanje godinu dana, prirodnog sustavno-plućnog spoja (npr. defekta ventrikulskog septuma, otvorenog arterijskog kanala). Prosječna dob svih bolesnika bila je 54 godine (raspon od 14 do 90 godina), a većina je bolesnika bila bijele rase (80,5%) i ženskog spola (78,3%). Etiologija plućne arterijske hipertenzije (PAH) pretežno je bila idiopatska (61,0%) ili povezana s kolagenozom krvnih žila (23,5%). Većina je bolesnika imala bolest funkcionalnog stupnja III (65,2%) ili II (32,1%) prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO). Srednja vrijednost udaljenosti prijeđene za 6 minuta hodanja (engl. *6-minute walk distance*, 6MWD) na početku ispitivanja bila je 343,6 metara.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je promjena od početne udaljenosti prijeđene za 6 minuta hodanja (6MWD) u 16. tjednu. Samo je uz primjenu tadalafila u dozi od 40 mg postignuta protokolom definirana razina značajnosti, pri čemu je medijan povećanja 6MWD-a korigiran za placebo iznosio 26 metara ($p = 0,0004$; 95% CI: 9,5; 44,0; prethodno definirana Hodges-Lehmanova metoda) (srednja vrijednost 33 metra, 95% CI: 15,2; 50,3). Povećanje prijeđene udaljenosti bilo je primjetno nakon 8 tjedana liječenja. Značajno poboljšanje ($p < 0,01$) 6MWD-a dokazano je u 12. tjednu, kada su bolesnici zamoljeni da odgode uzimanje ispitivanog lijeka kako bi test odražavao najniže koncentracije djelatne tvari. Rezultati su uglavnom bili dosljedni u podskupinama prema dobi, spolu, etiologiji PAH-a te funkcionalnom stupnju prema SZO-u i 6MWD-u na početku ispitivanja. Medijan povećanja 6MWD-a korigiran za placebo iznosio je 17 metara ($p = 0,09$; 95% CI: -7,1; 43,0; prethodno definirana Hodges-Lehmanova metoda) (srednja vrijednost 23 metra, 95% CI: -2,4; 47,8) u onih bolesnika koji su primali tadalafil u dozi od 40 mg kao dodatak istodobno primijenjenom bosentanu ($n = 39$), a 39 metara ($p < 0,01$, 95% CI: 13,0; 66,0; prethodno definirana Hodges-Lehmanova metoda) (prosječno 44 metara, 95% CI: 19,7; 69,0) u onih bolesnika koji su primali samo tadalafil u dozi od 40 mg ($n = 37$).

Udio bolesnika kojima se do 16. tjedna poboljšao funkcionalni stupanj prema SZO-u bio je podjednak u skupini koja je primala tadalafil u dozi od 40 mg i skupini koja je primala placebo (23% u odnosu na 21%). Incidencija kliničkog pogoršanja do 16. tjedna bila je manja u bolesnika liječenih tadalafilom u dozi od 40 mg (5%; 4 od 79 bolesnika) nego u bolesnika koji su primali placebo (16%; 13 od 82 bolesnika). Promjene rezultata na ljestvici zaduhe po Borgu bile su i kod primjene placeba i kod primjene tadalafila u dozi od 40 mg male te nisu bile značajne.

Osim toga, u odnosu na placebo su kod primjene tadalafila u dozi od 40 mg uočena poboljšanja u sljedećim domenama upitnika SF-36: fizičkom funkcioniranju, ograničenju zbog fizičkih tegoba, tjelesnim bolovima, općem zdravlju, vitalnosti i socijalnom funkcioniranju. Nisu zabilježena poboljšanja u domenama upitnika SF-36: ograničenje zbog emocionalnih tegoba i psihičko zdravlje. Poboljšanja kod primjene tadalafila u dozi od 40 mg u odnosu na placebo uočena su i u američkim i britanskim rezultatima upitnika EuroQol (EQ-5D), koji obuhvaća komponente mobilnosti, brige o sebi, uobičajenih aktivnosti, boli/nelagode, tjeskobe/depresije, te na vizualno analognoj skali (VAS).

Kardiopulmonalna hemodinamika ispitana je u 93 bolesnika. Tadalafil u dozi od 40 mg je povećao minutni volumen srca (0,6 l/min) te snizio plućni arterijski tlak (-4,3 mmHg) i plućni krvožilni otpor (-209 dyn.s/cm⁵) u odnosu na početne vrijednosti ($p < 0,05$). Međutim, post hoc analize pokazale su da se promjene od početnih vrijednosti parametara kardiopulmonalne hemodinamike u skupini liječenoj tadalafilom u dozi od 40 mg nisu značajno razlikovale u odnosu na placebo.

Dugotrajno liječenje

357 bolesnika iz placebom kontroliranog ispitivanja uključeno je u dugoročno produljenje ispitivanja. Od tih je bolesnika njih 311 liječeno tadalafilom najmanje 6 mjeseci, a 293 godinu dana (medijan izloženosti 365 dana; raspon od 2 do 415 dana). Za bolesnike za koje postoje podaci, preživljenje nakon godinu dana iznosi 96,4%. Osim toga, u bolesnika liječenih tadalafilom godinu dana 6-minutna hodna pruga i funkcionalni status prema SZO-u bili su stabilni.

Tadalafil primijenjen u dozi od 20 mg u zdravih ispitanika nije u odnosu na placebo doveo do značajne razlike u vrijednostima sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka u ležećem položaju (prosječno

maksimalno sniženje za 1,6 odnosno 0,8 mmHg), u vrijednostima sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka u stojećem položaju (prosječno maksimalno sniženje za 0,2 odnosno 4,6 mmHg) kao ni do značajne promjene brzine otkucaja srca.

U ispitivanju u kojemu su se ocjenjivali učinci tadalafila na vid primjenom Farnsworth-Munsellovog testa 100 nijansi nije otkriven poremećaj razlikovanja boja (plava/zelena). Ovaj je nalaz u skladu s niskim afinitetom tadalafila za PDE6 u odnosu na PDE5. U svim su kliničkim ispitivanjima izvješća o promjenama u raspoznavanju boja bila rijetka (< 0,1%).

Provedena su tri ispitivanja u muškaraca kako bi se procijenio potencijalni utjecaj svakodnevne primjene tadalafila u dozi od 10 mg (jedno 6-mjesečno ispitivanje) i 20 mg (jedno 6-mjesečno i jedno 9-mjesečno ispitivanje) na spermatogenezu. U dva od tih ispitivanja opaženo je smanjenje broja i koncentracije spermatozoida povezano s liječenjem tadalafilom, ali nije vjerojatno da bi ono bilo klinički značajno. Ovi učinci nisu bili povezani s promjenama drugih parametara, kao što su pokretljivost, morfologija i FSH.

Pedijatrijska populacija

Plućna arterijska hipertenzija u pedijatrijskih bolesnika

Ukupno je 35 pedijatrijskih bolesnika s PAH-om u dobi od 6 do < 18 godina bilo liječeno u 2-dijelnom ispitivanju (H6D-MC-LVHV) provedenom radi ocjene djelotvornosti, sigurnosti i farmakokinetike tadalafila kao dodatne terapije (uz bolesnikovu trenutnu terapiju antagonistom endotelinskih receptora). U 6-mjesečnom dvostruko slijepom razdoblju (1. razdoblje) 17 bolesnika primalo je tadalafil, a 18 bolesnika placebo.

Doza tadalafila određena je na temelju bolesnikove tjelesne težine tijekom posjeta radi probira. Većina bolesnika (25 [71,4%]) imala je ≥ 40 kg i primala je dozu od 40 mg, dok su preostali bolesnici (10 [28,6%]) imali ≥ 25 kg i < 40 kg te su primali dozu od 20 mg. U ispitivanju je sudjelovalo 16 dječaka i 19 djevojčica; medijan dobi cjelokupne populacije iznosio je 14,2 godine (raspon: 6,2 - 17,9 godina). U ispitivanje nije bio uključen nijedan bolesnik u dobi od < 6 godina. Etiologija plućne arterijske hipertenzije pretežno je bila idiopatska (74,3%) ili povezana s perzistentnom ili rekurentnom plućnom hipertenzijom nakon korekcije prirodnog sistemsko-plućnog spoja (25,7%). Većina je bolesnika imala bolest funkcionalnog stupnja II (80%) prema klasifikaciji SZO-a.

Primarni cilj 1. razdoblja bio je ocijeniti djelotvornost tadalafila u usporedbi s placeboom s obzirom na poboljšanje 6MWD-a od početka ispitivanja do 24. tjedna, što se ocjenjivalo u bolesnika u dobi od ≥ 6 do < 18 godina koji su bili razvojno sposobni izvesti 6-minutni test hodanja. Kod primarne analize (model miješanih učinaka s ponovljenim mjerenjima [engl. *mixed model for repeated measures*, MMRM]), srednja vrijednost promjene 6MWD-a od početka ispitivanja do 24. tjedna izračunata metodom najmanjih kvadrata iznosila je 60 (standardna pogreška: 20,4) metara uz tadalafil odnosno 37 (standardna pogreška: 20,8) metara uz placebo.

Nadalje, u pedijatrijskih bolesnika s PAH-om u dobi od ≥ 2 do < 18 godina se za predviđanje 6MWD-a koristio model odgovora na izloženost utemeljen na izloženosti pedijatrijskih bolesnika nakon primjene doza od 20 ili 40 mg jedanput na dan procijenjenoj na temelju populacijskog farmakokinetičkog modela i modela odgovora na izloženost utvrđenog u odraslih osoba (H6D-MC-LVGY). Taj je model pokazao sličnost odgovora između 6MWD-a predviđenog modelom i onog koji je stvarno opažen u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do < 18 godina iz ispitivanja H6D-MC-LVHV.

Tijekom 1. razdoblja ni u jednoj liječenoj skupini nije bilo potvrđenih slučajeva kliničkog pogoršanja. Udio bolesnika s poboljšanjem funkcionalnog stupnja prema SZO-u od početka ispitivanja do 24. tjedna iznosio je 40% u skupini liječenoj tadalafilom u odnosu na 20% u skupini koja je primala placebo. Osim toga, opažen je i pozitivan trend potencijalne djelotvornosti tadalafila u odnosu na placebo za mjerila kao što su N-terminalni fragment prohormona moždanog natriuretskog peptida (engl. *N-terminal probrain natriuretic peptide*, NT-Pro-BNP) (razlika između liječenja: -127,4; 95% CI: -247,05 do -7,80), ehokardiografski parametri (amplituda sistoličke pokretljivosti

trikuspidnog prstena [engl. *tricuspid annular plane systolic excursion*, TAPSE]: razlika između liječenja: 0,43; 95% CI: 0,14 do 0,71; indeks ekscentričnosti lijeve klijetke u sistoli: razlika između liječenja: -0,40; 95% CI: -0,87 do 0,07; indeks ekscentričnosti lijeve klijetke u diastoli: razlika između liječenja: -0,17; 95% CI: -0,43 do 0,09; 2 bolesnika s prijavljenim perikardnim izljevom u skupini koja je primala placebo i nijedan prijavljen slučaj u skupini liječenoj tadalafilom) i rezultat za opće poboljšanje prema mišljenju kliničara (engl. *Clinician Global Impression - Improvement*, CGI-I) (poboljšanje za 64,3% uz tadalafil odnosno 46,7% uz placebo).

Podaci iz dugoročnog produžetka ispitivanja

Ukupno su 32 bolesnika iz placebo kontroliranog ispitivanja (H6D-MC-LVHV) bila uključena u otvoreno 2-godišnje razdoblje produžetka ispitivanja (2. razdoblje), u kojem su svi bolesnici primali tadalafil u odgovarajućoj dozi za pripadajuću kohortu prema tjelesnoj težini. Primarni je cilj 2. razdoblja bio ocijeniti dugoročnu sigurnost tadalafila.

Sveukupno je 26 bolesnika dovršilo praćenje, a u tom razdoblju nisu opaženi novi sigurnosni signali. Do kliničkog pogoršanja došlo je u 5 bolesnika; u 1 je bolesnika nastupila sinkopa, u 2 je bolesnika povećana doza antagonista endotelinskih receptora, u 1 je bolesnika uvedena nova istodobna terapija specifična za PAH, a 1 je bolesnik bio hospitaliziran zbog progresije PAH-a. Na kraju 2. razdoblja funkcionalni se stupanj prema SZO-u u većine bolesnika održao ili poboljšao.

Farmakodinamički učinci u djece u dobi od < 6 godina

Zbog ograničene dostupnosti farmakodinamičkih mjerila i nedostatka odgovarajućih i odobrenih kliničkih mjera ishoda u djece mlađe od 6 godina, djelotvornost u ovoj populaciji ekstrapolira se na temelju izloženosti koja odgovara onoj koja se postiže unutar raspona djelotvornih doza u odraslih bolesnika.

Doziranje i djelotvornost lijeka ADCIRCA nisu utvrđeni u djece mlađe od 2 godine.

Duchenneova mišićna distrofija

Provedeno je jedno ispitivanje u pedijatrijskih bolesnika s Duchenneovom mišićnom distrofijom (DMD) u kojem nisu primijećeni dokazi djelotvornosti. To randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje tadalafila s tri paralelne skupine provedeno je u 331 dječaka s DMD-om u dobi od 7 do 14 godina koji su istodobno primali terapiju kortikosteroidima. Ispitivanje je obuhvaćalo 48-tjedno razdoblje dvostruko slijepog liječenja u kojem su bolesnici randomizirani za svakodnevno primanje tadalafila u dozi od 0,3 mg/kg, tadalafila u dozi od 0,6 mg/kg ili placebo. Tadalafil nije pokazao djelotvornost u usporavanju opadanja pokretljivosti, što se mjerilo primarnom mjerom ishoda –udaljenošću prijeđenom za 6 minuta hodanja (6MWD): srednja promjena 6MWD rezultata u 48. tjednu izračunata metodom najmanjih kvadrata iznosila je -51,0 metar (m) u skupini koja je primala placebo, u usporedbi s -64,7 m u skupini liječenoj tadalafilom u dozi od 0,3 mg/kg ($p = 0,307$) odnosno -59,1 m u skupini liječenoj tadalafilom u dozi od 0,6 mg/kg ($p = 0,538$). Nadalje, nije bilo dokaza djelotvornosti ni u jednoj od sekundarnih analiza provedenih u ovom ispitivanju. Sveukupni rezultati za sigurnost iz ovog ispitivanja u načelu su bili u skladu s poznatim sigurnosnim profilom tadalafila, uz nuspojave očekivane u pedijatrijskoj populaciji s DMD-om koja prima kortikosteroide.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička ispitivanja pokazala su da su ADCIRCA tablete i oralna suspenzija bioekvivalentne na temelju AUC(0-∞) u stanju natašte. T_{max} oralne suspenzije je otprilike 1 sat kasnije od t_{max} tableta, međutim razlika se nije smatrala klinički značajnom. Dok se tablete mogu uzimati sa ili bez hrane, oralnu suspenziju treba uzeti na prazan želudac najmanje 1 sat prije ili 2 sata nakon obroka.

Apsorpcija

Tadalafil se lako apsorbira nakon peroralne primjene, a prosječna maksimalna opažena koncentracija u plazmi (C_{max}) se postiže 4 sata (medijan) nakon doziranja. Farmakokinetička ispitivanja pokazala su

bioekvivalentnost tableta i oralne suspenzije lijeka ADCIRCA na temelju AUC-a (0-∞). Apsolutna bioraspoloživost tadalafila nakon peroralne primjene nije utvrđena.

Hrana ne utječe na brzinu i opseg apsorpcije tadalafil filmom obloženih tableta, tako da se ADCIRCA tablete mogu uzimati s hranom ili bez nje. Nije ispitivan učinak hrane na brzinu i opseg apsorpcije tadalafil oralne suspenzije; stoga se tadalafil oralna suspenzija treba uzimati na prazan želudac najmanje 1 sat prije ili 2 sata nakon obroka. Vrijeme doziranja (jedna doze od 10 mg ujutro ili navečer) nije imalo klinički značajnih učinaka na brzinu i opseg apsorpcije. Nije bilo sigurnosnih problema vezano uz pedijatrijsku primjenu tadalafila neovisno o hrani u kliničkim ispitivanjima i ispitivanjima nakon stavljanja lijeka u promet.

Distribucija

Prosječan volumen distribucije iznosi približno 77 l u stanju dinamičke ravnoteže, što pokazuje da se tadalafil raspodjeljuje u tkiva. Pri terapijskim koncentracijama se 94% tadalafila u plazmi vezuje za proteine. Oštećenje bubrežne funkcije ne utječe na vezivanje za proteine.

Manje od 0,0005% primijenjene doze ustanovljeno je u spermi zdravih ispitanika.

Biotransformacija

Tadalafil se pretežno metabolizira pomoću izoenzima (CYP) 3A4 citokroma P450. Glavni metabolit u cirkulaciji je metilkatehol-glukuronid. Taj metabolit ima najmanje 13 000 puta slabije djelovanje na PDE5 nego tadalafil. Stoga se ne očekuje se da će u opaženim koncentracijama biti klinički aktivan.

Eliminacija

Prosječan klirens tadalafila nakon peroralne primjene iznosi 3,4 l/h u stanju dinamičke ravnoteže, a prosječan terminalni poluvijek u zdravih je ispitanika 16 sati. Tadalafil se pretežno izlučuje u obliku neaktivnih metabolita, uglavnom fecesom (približno 61% doze) te u manjoj mjeri mokraćom (približno 36% doze).

Linearnost/nelinearnost

U rasponu doza od 2,5 do 20 mg izloženost tadalofilu (AUC) u zdravih ispitanika raste proporcionalno dozi. Između 20 mg do 40 mg opaža se povećanje izloženosti koje je manje od proporcionalnog. Kod primjene tadalafila u dozama od 20 mg i 40 mg jedanput na dan koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postižu se u roku od 5 dana, a izloženost je oko 1,5 puta veća nego nakon primjene jedne doze.

Populacijska farmakokinetika

U bolesnika s plućnom hipertenzijom koji istodobno nisu primali bosentan prosječna izloženost tadalofilu u stanju dinamičke ravnoteže nakon doze od 40 mg bila je 26% veća nego u zdravih dobrovoljaca. Nije bilo klinički značajnih razlika u C_{max} u odnosu na zdrave dobrovoljce. Rezultati ukazuju na to da bolesnici s plućnom hipertenzijom imaju slabiji klirens tadalafila u odnosu na zdrave dobrovoljce.

Posebne populacije

Starije osobe

Zdravi stariji ispitanici (65 godina i stariji) imali su manji klirens tadalafila nakon peroralne primjene doze od 10 mg, što je rezultiralo 25% većom izloženošću (AUC) u odnosu na zdrave ispitanike u dobi od 19 do 45 godina. Ovaj utjecaj dobi nije klinički značajan i ne zahtijeva prilagodbu doze.

Oštećenje bubrega

U kliničkim farmakološkim ispitivanjima s primjenom jedne doze tadalafila (5 do 20 mg), izloženost tadalafilu (AUC) se otprilike udvostručila u ispitanika s blagim (klirens kreatinina 51 do 80 ml/min) ili umjerenim (klirens kreatinina 31 do 50 ml/min) oštećenjem bubrega i u ispitanika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti na dijalizi. U bolesnika na hemodijalizi je C_{\max} bio 41% veći nego u zdravih ispitanika. Hemodijaliza zanemarivo malo pridonosi eliminaciji tadalafila.

Zbog povećane izloženosti tadalafilu (AUC), ograničenog kliničkog iskustva i nemogućnosti da se na klirens utječe dijalizom, ne preporučuje se primjena tadalafila u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega.

Oštećenje jetre

Nakon primjene doze od 10 mg, izloženost tadalafilu (AUC) u ispitanika s blagim i umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij A i B) usporediva je s izloženosti u zdravih ispitanika. Liječnik koji propisuje tadalafil mora pomno procijeniti koristi i rizike liječenja za svakog pojedinog bolesnika. Nema podataka o primjeni tadalafila u dozama većim od 10 mg u bolesnika s oštećenjem jetre.

Bolesnici s teškom cirozom jetre (Child-Pugh stadij C) nisu ispitivani te se stoga u tih bolesnika primjena tadalafila ne preporučuje.

Bolesnici sa šećernom bolešću

U bolesnika sa šećernom bolešću je izloženost tadalafilu (AUC) nakon doze od 10 mg bila oko 19% manja nego u zdravih ispitanika. Ova razlika u izloženosti ne zahtijeva prilagodbu doze.

Rasa

U farmakokinetička su ispitivanja uključeni ispitanici i bolesnici iz različitih etničkih skupina i nisu utvrđene razlike u uobičajenoj izloženosti tadalafilu. Nije potrebno prilagođavati dozu.

Spol

Nisu zabilježene klinički značajne razlike u izloženosti između zdravih ženskih i muških ispitanika nakon primjene jedne i višekratnih doza tadalafila. Nije potrebno prilagođavati dozu.

Pedijatrijska populacija

Na temelju podataka o 36 pedijatrijskih bolesnika s PAH-om u dobi od 2 do < 18 godina, tjelesna težina nije utjecala na klirens tadalafila; vrijednosti AUC-a u svim skupinama pedijatrijskih bolesnika prema tjelesnoj težini bile su slične onima opaženima u odraslih bolesnika kod primjene jednake doze. Pokazalo se da je tjelesna težina pretkazatelj vršne izloženosti u djece; zbog tog učinka tjelesne težine, doza u pedijatrijskih bolesnika u dobi od ≥ 2 godine i tjelesne težine < 40 kg iznosi 20 mg jedanput na dan, a predviđa se da će C_{\max} biti sličan onome opaženome u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine ≥ 40 kg liječenih dozom od 40 mg jedanput na dan. Procijenjeni T_{\max} nakon uzimanja tablete iznosio je približno 4 sata i nije ovisio o tjelesnoj težini. Procijenjeno je da su se vrijednosti poluvijeka tadalafila kretale u rasponu od 13,6 do 24,2 sata kod tjelesne težine od 10 do 80 kg, a nisu pokazale nikakve klinički značajne razlike.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti i reproduktivne toksičnosti.

Nije bilo znakova teratogenosti, embriotoksičnosti ni fetotoksičnosti u štakora i miševa koji su primili do 1000 mg/kg na dan tadalafila. U istraživanju prenatalnog i postnatalnog razvoja u štakora, doza pri kojoj nisu opaženi učinci bila je 30 mg/kg na dan. U skotnih je štakorica pri toj dozi AUC izračunate slobodne djelatne tvari bio približno 18 puta veći od AUC-a u ljudi pri dozi od 20 mg.

Plodnost u mužjaka i ženki štakora nije bila umanjena. U pasa koji su tijekom 6 do 12 mjeseci svakodnevno primali tadalafil u dozama od 25 mg/kg na dan (što je rezultiralo najmanje trostruko

većom izloženosti [raspon 3,7-18,6 puta] od one u ljudi kod primjene jedne doze od 20 mg) i većima, zabilježena je regresija epitela sjemenovodnih kanalića, što je u nekih pasa dovelo do smanjene spermatogeneze. Vidjeti i dio 5.1.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

laktoza hidrat
karmelozanatrij, umrežena
hidroksipropilceluloza
celuloza, mikrokristalična
natrijev laurilsulfat
magnezijev stearat

Film ovojnica

laktoza hidrat
hipromeloza
triacetin
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid žuti (E172)
željezov oksid crveni (E172)
talk

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/PVC/PE/PCTFE blisteri u kutijama sa 28 i 56 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/476/005-006

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 1. listopada 2008.

Datum posljednje obnove odobrenja: 22. svibnja 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

ADCIRCA 2 mg/ml oralna suspenzija

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml oralne suspenzije sadrži 2 mg tadalafila.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedan ml oralne suspenzije sadrži:

2,1 mg natrijeva benzoata (E211)

110,25 mg sorbitola (E420)

3,1 mg propilenglikola (E1520)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna suspenzija

Bijela do gotovo bijela suspenzija

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Odrasli

Liječenje plućne arterijske hipertenzije (PAH) funkcionalnog stupnja II i III prema klasifikaciji SZO-a, u cilju poboljšanja tjelesne sposobnosti (vidjeti dio 5.1).

Dokazana je djelotvornost u idiopatskoj plućnoj arterijskoj hipertenziji (IPAH) kao i u plućnoj arterijskoj hipertenziji povezanoj s kolagenozom krvnih žila.

Pedijatrijska populacija

Liječenje pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 godine i starijih, s plućnom arterijskom hipertenzijom (PAH) funkcionalnog stupnja II i III prema klasifikaciji SZO-a.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti i nadzirati isključivo liječnik s iskustvom u liječenju PAH-a.

Doziranje

Odrasli

Preporučena doza je 40 mg (2 filmom obložene tablete od 20 mg) jedanput na dan.

Pedijatrijska populacija (u dobi od 2 do 17 godina)

Preporučene doze za primjenu jedanput na dan utemeljene na kategorijama dobi i tjelesne težine u pedijatrijskih bolesnika prikazane su u nastavku.

| Dob i/ili tjelesna težina pedijatrijskog bolesnika | Preporučena dnevna doza i režim doziranja |
|--|--|
| Dob \geq 2 godine Tjelesna težina \geq 40 kg Tjelesna težina $<$ 40 kg | 40 mg (dvije tablete od 20 mg*) jedanput dnevno 20 mg (jedna tableta od 20 mg ili 10 ml oralne suspenzije, 2 mg/ml tadalafila*) jedanput dnevno |

*Tablete su dostupne za primjenu u bolesnika koji ih mogu progutati i koji uzimaju dozu od 20 ili 40 mg.

Nema dostupnih podataka o farmakokinetici ili djelotvornosti u bolesnika u dobi od $<$ 2 godine iz kliničkih ispitivanja. Nije ustanovljena doza lijeka ADCIRCA u djece u dobi od 6 mjeseci do $<$ 2 godine. Iz tog razloga se ne preporučuje primjena lijeka ADCIRCA u ovoj dobnoj skupini.

Odgođena doza, propuštena doza ili povraćanje

Ako bolesnik zaboravi primijeniti lijek ADCIRCA, ali primijeti to istoga dana, treba uzeti tu dozu i nastaviti s primjenom sljedećih doza prema uobičajenom rasporedu. Ako bolesnik propusti primijeniti dozu, ne smije uzeti dodatnu dozu.

U slučaju povraćanja bolesnik ne smije uzeti dodatnu dozu.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika.

Oštećenje bubrega

Odrasli i pedijatrijska populacija (u dobi od 2 do 17 godina, tjelesne težine najmanje 40 kg)

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega preporučuje se početna doza od 20 mg jedanput na dan. Doza se može povećati na 40 mg jedanput na dan ovisno o djelotvornosti i podnošljivosti lijeka u pojedinog bolesnika. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrega primjena tadalafila se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija (u dobi od 2 do 17 godina, tjelesne težine manje od 40 kg)

U bolesnika tjelesne težine $<$ 40 kg s blagim do umjerenim oštećenjem bubrega preporučuje se početna doza od 10 mg jedanput na dan. Doza se može povećati na 20 mg jedanput na dan ovisno o djelotvornosti i podnošljivosti lijeka u pojedinog bolesnika. U bolesnika s teškim oštećenjem bubrega primjena tadalafila se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje jetre

Odrasli i pedijatrijska populacija (u dobi od 2 do 17 godina, tjelesne težine najmanje 40 kg)

Na temelju ograničenog kliničkog iskustva u bolesnika s blagom do umjerenom cirozom jetre (Child-Pugh stadij A i B), može se razmotriti početna doza od 20 mg jedanput na dan.

Pedijatrijska populacija (u dobi od 2 do 17 godina, tjelesne težine manje od 40 kg)

U bolesnika tjelesne težine $<$ 40 kg s blagim do umjerenim oštećenjem jetre može se razmotriti početna doza od 10 mg jedanput na dan.

Ako se propisuje tadalafil, liječnik koji ga propisuje mora pomno procijeniti koristi i rizike liječenja za svakog pojedinog bolesnika, neovisno o njegovoj dobi. Bolesnici s teškom cirozom jetre (Child-Pugh stadij C) nisu ispitivani te se stoga primjena tadalafila ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija (u dobi od $<$ 2 godine)

Doziranje i djelotvornost lijeka ADCIRCA u djece u dobi od $<$ 2 godine nisu ustanovljeni. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8 i 5.1.

Način primjene

Peroralna primjena.

Oralna suspenzija se treba uzimati na prazan želudac, najmanje jedan sat prije ili 2 sata nakon obroka.

Za upute o pripremi lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6

Propisana doza ADCIRCA oralne suspenzije može se primijeniti putem nazogastrične sonde. Kad se za primjenu lijeka koristi nazogastrična sonda, potrebno je slijediti upute proizvođača. Da bi se osigurala primjena odgovarajuće doze, nakon primjene oralne suspenzije sondu za enteralno hranjenje treba isprati s najmanje 3 ml vode ili obične fiziološke otopine (0,9% NaCl).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Akutni infarkt miokarda u prethodnih 90 dana.

Teška hipotenzija (< 90/50 mmHg).

U kliničkim se ispitivanjima pokazalo da tadalafil pojačava hipotenzivne učinke nitrata. Smatra se da je to posljedica kombiniranog djelovanja nitrata i tadalafila na signalni put dušikova oksida/cGMP-a. Stoga je kontraindicirana primjena tadalafila u bolesnika koji uzimaju bilo koji oblik organskih nitrata (vidjeti dio 4.5).

Kontraindicirana je istodobna primjena inhibitora fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5), uključujući tadalafil, sa stimulatorima gvanilat ciklaze kao što je riocigvat, jer može dovesti do simptomatske hipotenzije (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici koji su izgubili vid na jednom oku zbog nearerijske prednje ishemijske optičke neuropatije (engl. *non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy*, NAION), bez obzira na to je li ta epizoda povezana s prethodnim izlaganjem inhibitorima PDE5 (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kardiovaskularni poremećaji

U klinička ispitivanja PAH-a nisu bile uključene sljedeće skupine bolesnika s bolestima srca i krvnih žila:

- bolesnici s klinički značajnom bolešću aortnog i mitralnog zaliska
- bolesnici s konstrikcijom perikarda
- bolesnici s restriktivnom ili kongestivnom kardiomiopatijom
- bolesnici sa značajnom disfunkcijom lijeve klijetke
- bolesnici sa životno ugrožavajućim aritmijama
- bolesnici sa simptomatskom bolešću koronarnih arterija
- bolesnici s nekontroliranom hipertenzijom.

Budući da ne postoje klinički podaci o sigurnosti tadalafila u tih bolesnika, primjena tadalafila se ne preporučuje.

Plućni vazodilatatori mogu značajno pogoršati kardiovaskularni status bolesnika s okluzivnom bolešću plućnih vena (OBPV). S obzirom da ne postoje klinički podaci o primjeni tadalafila u bolesnika s okluzivnom bolešću vena, ne preporučuje se primjena tadalafila u takvih bolesnika. Pojave li se kod primjene tadalafila znakovi plućnog edema, treba uzeti u obzir mogućnost pridruženog OBPV-a.

Tadalafil ima sistemske vazodilacijske učinke koji mogu rezultirati prolaznim sniženjem krvnog tlaka. Liječnici moraju pažljivo razmotriti hoće li ti vazodilacijski učinci nepovoljno djelovati na bolesnike s određenim komorbiditetima, kao što su teška opstrukcija istisnog dijela lijeve klijetke, dehidracija, autonomna hipotenzija ili hipotenzija u mirovanju.

U bolesnika koji uzimaju blokatore alfa₁-receptora istodobna primjena tadalafila može u nekim slučajevima dovesti do simptomatske hipotenzije (vidjeti dio 4.5). Stoga se ne preporučuje istodobna primjena tadalafila i doksazosina.

Vid

Kod uzimanja tadalafila i drugih inhibitora PDE5 prijavljene su smetnje vida, uključujući centralnu seroznu korioretinopatiju (engl. *central serous chorioretinopathy*, CSCR), te slučajevi nearerijske prednje ishemijske optičke neuropatije. Većina slučajeva centralne serozne korioretinopatije spontano se povukla nakon prekida primjene tadalafila. Što se tiče nearerijske prednje ishemijske optičke neuropatije, analize opservacijskih podataka ukazuju na povećan rizik od akutne nearerijske prednje ishemijske optičke neuropatije u muškaraca s erektilnom disfunkcijom nakon izlaganja tadalafilu ili drugim inhibitorima PDE5. Budući da bi to moglo biti značajno za sve bolesnike izložene tadalafilu, bolesnicima treba savjetovati da u slučaju iznenadnog poremećaja vida, narušene oštrine vida i/ili distorzije vida prestanu uzimati lijek ADCIRCA i odmah se obrate liječniku (vidjeti dio 4.3). Bolesnici s poznatim nasljednim degenerativnim poremećajima mrežnice, uključujući retinitis pigmentosa, nisu bili uključeni u klinička ispitivanja te se primjena ovog lijeka u tih bolesnika ne preporučuje.

Slabljenje ili iznenadan gubitak sluha

Prijavljeni su slučajevi iznenadnog gubitka sluha nakon primjene tadalafila. Iako su u nekim slučajevima bili prisutni i drugi faktori rizika (kao što su dob, šećerna bolest, hipertenzija, prethodan gubitak sluha u anamnezi i s njime povezani poremećaji vezivnog tkiva), bolesnicima treba savjetovati da odmah zatraže medicinsku pomoć u slučaju iznenadnog slabljenja ili gubitka sluha.

Oštećenje bubrega i jetre

Zbog povećane izloženosti tadalafilu (AUC), ograničenog kliničkog iskustva i nemogućnosti da se na klirens utječe dijalizom, ne preporučuje se primjena tadalafila u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega.

Bolesnici s teškom cirozom jetre (Child-Pugh stadij C) nisu ispitivani te se stoga primjena tadalafila ne preporučuje.

Prijapizam i anatomski deformacija penisa

U muškaraca liječenih inhibitorima PDE5 prijavljeni su slučajevi prijavizma. Bolesnike koji imaju erekcije u trajanju od četiri sata ili dulje treba uputiti da odmah potraže liječničku pomoć. Ukoliko se prijavizam ne liječi odmah, može doći do oštećenja tkiva penisa i trajnog gubitka potencije.

Tadalafil treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s anatomskim deformacijama penisa (poput angulacije, kavernozne fibroze ili Peyronijeve bolesti) i u bolesnika koji pate od nekih stanja koja mogu biti predispozicija za prijavizam (poput anemije srpastih stanica, multiplog mijeloma ili leukemije).

Primjena s induktorima ili inhibitorima izoenzima CYP3A4

Primjena tadalafila se ne preporučuje u bolesnika na kroničnoj terapiji snažnim induktorima izoenzima CYP3A4, poput rifampicina, (vidjeti dio 4.5).

Primjena tadalafila se ne preporučuje u bolesnika koji istodobno uzimaju snažne inhibitore CYP3A4, poput ketokonazola ili ritonavira, (vidjeti dio 4.5).

Lijekovi za liječenje erekcijske disfunkcije

Nisu ispitivane sigurnost i djelotvornost istovremene primjene tadalafila s drugim inhibitorima PDE5 ili drugim lijekovima za erekcijsku disfunkciju. Bolesnicima treba napomenuti da ne uzimaju lijek ADCIRCA s tim lijekovima.

Prostaciklin i njegovi analozi

Djelotvornost i sigurnost istodobne primjene tadalafila i prostaciklina ili njegovih analoga nije ispitana u kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Stoga se u slučaju istodobne primjene preporučuje oprez.

Bosentan

Djelotvornost tadalafila u bolesnika koji se već liječe bosentanom nije u potpunosti dokazana (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Pomoćne tvari

Natrijev benzoat

Ovaj lijek sadrži 2,1 mg natrijeva benzoata u jednom ml oralne suspenzije.

Sorbitol

Ovaj lijek sadrži 110,25 mg sorbitola u jednom ml. Sorbitol je izvor fruktoze. Treba uzeti u obzir aditivni učinak istodobno primijenjenih lijekova koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) te unos sorbitola (ili fruktoze) prehranom. Bolesnici s nasljednim nepodnošenjem fruktoze ne smiju dobiti ovaj lijek osim ako je to zaista neophodno.

Propilenglikol

Ovaj lijek sadrži 3,1 mg propilenglikola u jednom ml.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po 1 ml, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci drugih lijekova na tadalafil

Inhibitori citokroma P450

Azolni antimikotici (npr. ketokonazol)

Ketokonazol (u dozi od 200 mg na dan) je povećao izloženost tadalafilu (AUC) nakon jedne doze od 10 mg dvostruko, a C_{max} za 15%, u odnosu na vrijednosti AUC-a i C_{max} kod primjene samog tadalafila. Ketokonazol (u dozi od 400 mg na dan) je povećao izloženost (AUC) tadalafilu nakon jedne doze od 20 mg četverostruko, a C_{max} za 22%.

Inhibitori proteaze (npr. ritonavir)

Ritonavir (200 mg dvaput na dan), inhibitor CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6, je dvostruko povećao izloženost tadalafilu (AUC) nakon primjene jedne doze (20 mg), bez promjena C_{max} . Ritonavir (500 mg ili 600 mg dvaput na dan) je povećao izloženost tadalafilu (AUC) nakon primjene jedne doze za 32%, a smanjio C_{max} za 30%.

Induktori citokroma P450

Antagonisti receptora endotelina-1 (npr. bosentan)

Bosentan (125 mg dvaput na dan), supstrat CYP2C9 i CYP3A4 i umjeren induktor CYP3A4, CYP2C9, a možda i CYP2C19, je nakon istodobne primjene višestrukih doza smanjio sistemsku

izloženost tadalafilu (40 mg jedanput na dan) za 42%, a C_{\max} za 27%. Djelotvornost tadalafila u bolesnika koji se već liječe bosentanom nije u potpunosti dokazana (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). Tadalafil nije utjecao na izloženost (AUC i C_{\max}) bosentanu ili njegovim metabolitima. Nisu ispitivane sigurnost i djelotvornost kombinacija tadalafila i drugih antagonista receptora endotelina-1.

Antibiotici (npr. rifampicin)

Induktor izoenzima CYP3A4 rifampicin (600 mg na dan) smanjio je AUC tadalafila za 88%, a C_{\max} za 46% u odnosu na vrijednosti AUC-a i C_{\max} kod primjene samog tadalafila (10 mg).

Učinci tadalafila na druge lijekove

Nitrati

U kliničkim ispitivanjima se pokazalo da tadalafil (5, 10 i 20 mg) pojačava hipotenzivne učinke nitrata. Ova je interakcija trajala dulje od 24 sata, a nije više bila mjerljiva nakon 48 sati od posljednje doze tadalafila. Stoga je kontraindicirana primjena tadalafila u bolesnika koji uzimaju bilo koji oblik organskih nitrata (vidjeti dio 4.3).

Antihipertenzivi (uključujući i blokatore kalcijevih kanala)

Istodobna primjena doksazosina (4 i 8 mg na dan) i tadalafila (dnevna doza od 5 mg i 20 mg u jednoj dozi) značajno pojačava učinak ovog alfa-blokatora na sniženje krvnog tlaka. Ovaj učinak traje najmanje 12 sati, a može izazvati simptome, uključujući sinkopu. Stoga se ova kombinacija ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

U ispitivanjima interakcija provedenima na malom broju zdravih dobrovoljaca ovi učinci nisu zabilježeni kod primjene alfuzosina ili tamsulozina.

U kliničkim farmakološkim ispitivanjima ispitivao se potencijal tadalafila (10 i 20 mg) da pojača hipotenzivne učinke antihipertenziva. Ispitivane su glavne skupine antihipertenzivnih lijekova, bilo u monoterapiji ili u sklopu kombinirane terapije. U bolesnika koji su uzimali više antihipertenziva, a hipertenzija im nije bila dobro kontrolirana, opaženo je veće sniženje krvnog tlaka nego u bolesnika s dobro kontroliranim krvnim tlakom, u kojih je sniženje bilo minimalno i podjednako onom u zdravih ispitanika. U bolesnika koji se istodobno liječe antihipertenzivima, tadalafil u dozi od 20 mg može izazvati sniženje krvnog tlaka, koje je (s izuzetkom doksazosina - vidjeti prethodni odlomak) u pravilu malo i nije vjerojatno da će biti klinički značajno.

Riocigvat

Preklinička ispitivanja pokazala su aditivan učinak na sniženje sistemskog krvnog tlaka kada su se inhibitori PDE5 primjenjivali u kombinaciji s riocigvatom. U kliničkim se ispitivanjima pokazalo da riocigvat pojačava hipotenzivne učinke inhibitora PDE5. Nije bilo dokaza povoljnog kliničkog učinka ove kombinacije u ispitivanoj populaciji. Istodobna primjena riocigvata s inhibitorima PDE5, uključujući tadalafil, je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Supstrati izoenzima CYP1A2 (npr. teofilin)

Nije bilo farmakokinetičkih interakcija kada se tadalafil 10 mg primjenjivao s teofilinom (neselektivnim inhibitorom fosfodiesteraze). Jedini farmakodinamički učinak bilo je malo (3,5 otkucaja u minuti) ubrzanje srčanog ritma.

Supstrati izoenzima CYP2C9 (npr. R-varfarin)

Tadalafil (10 mg i 20 mg) nije imao klinički značajan učinak na izloženost (AUC) S-varfarinu ni R-varfarinu (supstrat CYP2C9), niti je utjecao na varfarinom izazvane promjene protrombinskog vremena.

Acetilsalicilatna kiselina

Tadalafil (10 mg i 20 mg) nije potencirao produljenje vremena krvarenja uzrokovano acetilsalicilatnom kiselinom.

Supstrati P-glikoproteina (npr. digoksin)

Tadalafil (40 mg jedanput na dan) nije imao klinički značajnog učinka na farmakokinetiku digoksina.

Oralni kontraceptivi

U stanju dinamičke ravnoteže tadalafil (40 mg jedanput na dan) je povećao izloženost etinilestradiolu (AUC) za 26%, a C_{max} za 70% u odnosu na primjenu oralnog kontraceptiva s placebom. Nije zabilježen statistički značajan utjecaj tadalafila na levonorgestrel, što upućuje na to da je učinak na etinilestradiol posljedica tadalafilom uzrokovane inhibicije sulfatacije u crijevima. Nije sigurno je li ovaj nalaz od kliničkog značaja.

Terbutalin

Sličan porast AUC-a i C_{max} zabilježen za etinilestradiol može se očekivati i kod peroralne primjene terbutalina, vjerojatno zbog inhibicije sulfatacije u crijevima tadalafilom. Nije sigurno je li ovaj nalaz od kliničkog značaja.

Alkohol

Istodobna primjena tadalafila (10 mg ili 20 mg) ne utječe na koncentraciju alkohola. Nadalje, nakon istodobne primjene s alkoholom nisu opažene promjene u koncentracijama tadalafila. Tadalafil (20 mg) nije povećao prosječno sniženje krvnog tlaka izazvano alkoholom (0,7 g/kg ili približno 180 ml 40%-tnog alkohola [votka] u muškarca tjelesne težine 80 kg), no u nekih su ispitanika zabilježene posturalna omaglica i ortostatska hipotenzija. Tadalafil (10 mg) nije pojačao djelovanje alkohola na kognitivne funkcije.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi procijenjen prividni klirens (CL/F) i učinak bosentana na CL/F u pedijatrijskih bolesnika slični su onima opaženima u odraslih bolesnika s PAH-om. Ne smatra se potrebnim prilagođavati dozu tadalafila kod primjene bosentana.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni tadalafila u trudnica su ograničeni. Istraživanja na životinjama ne ukazuju na izravne niti neizravne štetne učinke na trudnoću, razvoj embrija i fetusa, okot i postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Kao mjeru opreza poželjno je izbjegavati primjenu tadalafila u trudnoći.

Dojenje

Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci iz istraživanja na životinjama pokazuju da se tadalafil izlučuje u mlijeku. Ne može se isključiti rizik za dojenče. ADCIRCA se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

U pasa su primijećeni učinci koji bi mogli ukazivati na poremećaj plodnosti. Dva kasnija klinička ispitivanja pokazuju da pojava tog učinka nije vjerojatna u ljudi, iako je u nekih muškaraca primijećena smanjena koncentracija sperme (vidjeti dijelove 5.1 i 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

ADCIRCA zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Iako je u kliničkim ispitivanjima učestalost prijavljivanja omaglice bila podjednaka u skupinama koje su primale placebo odnosno tadalafil, bolesnici moraju biti svjesni kako reagiraju na lijek ADCIRCA prije nego upravljaju vozilom ili rukuju strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave, koje su se javile u $\geq 10\%$ bolesnika u skupini koja je primala tadalafil u dozi od 40 mg, bile su glavobolja, mučnina, bol u leđima, dispepsija, crvenilo praćeno osjećajem užarenosti ili vrućine, mialgija, nazofaringitis i bol u udovima. Prijavljene nuspojave bile su prolazne te u pravilu blagog ili umjerenog intenziteta. Podaci o nuspojavama u bolesnika starijih od 75 godina su ograničeni.

U pivotalnom placebo kontroliranom ispitivanju lijeka ADCIRCA u liječenju PAH-a ukupno su 323 bolesnika liječena lijekom ADCIRCA u dozama od 2,5 mg do 40 mg jedanput na dan, dok su 82 bolesnika primala placebo. Liječenje je trajalo 16 tjedana. Ukupna je učestalost prekida liječenja zbog nuspojava bila niska (ADCIRCA 11%, placebo 16%). Tri stotine i pedeset sedam (357) bolesnika koji su završili pivotalno ispitivanje uključeno je u dugoročni produžetak ispitivanja. Ispitivane su doze od 20 mg i 40 mg jedanput na dan.

Tablični popis nuspojava

U sljedećoj su tablici navedene nuspojave prijavljene tijekom placebo kontroliranog kliničkog ispitivanja u bolesnika s PAH-om liječenih lijekom ADCIRCA. U tablicu su uključene i neke nuspojave koje su prijavljene u kliničkim ispitivanjima i/ili nakon stavljanja u promet tadalafila za liječenje muške erektilne disfunkcije. Tim je događajima ili dodijeljena kategorija učestalosti "nepoznato", jer se učestalost u bolesnika s PAH-om ne može procijeniti iz dostupnih podataka, ili im je dodijeljena kategorija učestalosti na temelju podataka iz pivotalnog, placebo kontroliranog ispitivanja lijeka ADCIRCA.

Procjena učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

| Klasifikacija organskih sustava | Vrlo često | Često | Manje često | Rijetko | Nepoznato ¹ |
|---------------------------------|-------------------------|--|--|---------|--|
| Poremećaji imunološkog sustava | | reakcije preosjetljivosti ⁵ | | | angioedem |
| Poremećaji živčanog sustava | glavobolja ⁶ | sinkopa, migrena ⁵ | napadaji ⁵ , prolazna amnezija ⁵ | | moždani udar ² (uključujući epizode krvarenja) |
| Poremećaji oka | | zamagljen vid | | | nearerijska prednja ishemijska optička neuropatija, okluzija krvnih žila mrežnice, poremećaj vidnog polja, centralna serozna korioretinopatija |
| Poremećaji uha i labirinta | | | tinitus | | iznenadan gubitak sluha |

| | | | | | |
|--|---|--|---|--|---|
| Srčani poremećaji | | palpitacije ^{2, 5} | iznenadna srčana smrt ^{2, 5} , tahikardija ^{2, 5} | | nestabilna angina pectoris, ventrikularna aritmija, infarkt miokarda ² |
| Krvožilni poremećaji | crvenilo praćeno osjećajem užarenosti ili vrućine | hipotenzija | hipertenzija | | |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja | nazofaringitis (uključujući kongestiju nosa, kongestiju sinusa i rinitis) | epistaksa | | | |
| Poremećaji probavnog sustava | mućnina, dispepsija (uključujući i bol/nelagodu u abdomenu ³) | povraćanje, gastroezofagealni refluks | | | |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | | osip | urtikarija ⁵ , hiperhidroza (znojenje) ⁵ | | Stevens-Johnsonov sindrom, ekfolijativni dermatitis |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | mialgija, bol u leđima, bolovi u udovima (uključujući nelagodu u udovima) | | | | |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava | | | hematurija | | |
| Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki | | pojaćano krvarenje iz maternice ⁴ | prijapizam ⁵ , krvarenje iz penisa, hematospermija | | dugotrajna erekcija |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | | edem lica, bol u prsnom košu ² | | | |

(1) Događaji koji nisu prijavljeni u ispitivanjima u svrhu registracije lijeka i učestalost im se ne može se procijeniti iz dostupnih podataka. Nuspojave su uključene u tablicu na temelju podataka prikupljenih nakon stavljanja lijeka u promet, odnosno u kliničkim ispitivanjima primjene tadafila u lijećenju erektilne disfunkcije.

(2) U većine bolesnika u kojih su prijavljeni ovi događaji već su postojali kardiovaskularni faktori rizika.

(3) Obuhvaća MedDRA termine: nelagoda u abdomenu, bol u abdomenu, bol u donjem dijelu abdomena, bol u gornjem dijelu abdomena i nelagoda u želucu.

- (4) Klinički izraz koji nije iz MedDRA terminologije, a obuhvaća izvješća o neuobičajenom/prekomjernom menstrualnom krvarenju kao što su menoragija, metroragija, menometroragija ili vaginalno krvarenje.
- (5) Ove su nuspojave uključene u tablicu na temelju podataka prikupljenih nakon stavljanja lijeka u promet, odnosno u kliničkim ispitivanjima primjene tadalafilu u liječenju erektilne disfunkcije, a dodatno se procjena učestalosti temelji na samo jednom ili dva bolesnika koji su dobili tu nuspojavu u pivotalnom placebom kontroliranom ispitivanju lijeka ADCIRCA.
- (6) Najčešće prijavljena nuspojava bila je glavobolja. Glavobolja se može pojaviti na početku liječenja, a vremenom se smanjuje čak i ako se liječenje nastavi.

Pedijatrijska populacija

Ukupno je 51 pedijatrijski bolesnik s PAH-om u dobi od 2,5 do 17 godina liječen tadalafilom u kliničkim ispitivanjima (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG). Ukupno je 391 pedijatrijski bolesnik s PAH-om, od novorođenačke dobi do dobi od < 18 godina, liječen tadalafilom u opservacijskom ispitivanju nakon stavljanja lijeka u promet (H6D-JE-TD01). Učestalost, vrsta i težina nuspojava nakon primjene tadalafilu u djece i adolescenata bile su slične onima opaženima u odraslih. Zbog razlika u dizajnu ispitivanja, veličini uzoraka, spolu, dobnom rasponu i dozama, rezultati za sigurnost iz tih ispitivanja u nastavku se navode zasebno.

Placebom kontrolirano kliničko ispitivanje u pedijatrijskih bolesnika (H6D-MC-LVHV)

U jednom randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju provedenom u 35 bolesnika s PAH-om u dobi od 6,2 do 17,9 godina (medijan dobi od 14,2 godine) ukupno je 17 bolesnika bilo liječeno lijekom ADCIRCA u dozi od 20 mg (kohorta bolesnika srednje tjelesne težine, ≥ 25 kg - < 40 kg) ili 40 mg (kohorta bolesnika veće tjelesne težine, ≥ 40 kg) jedanput na dan, dok je 18 bolesnika primalo placebo tijekom 24 tjedna. Najčešće nuspojave, koje su se javile u ≥ 2 bolesnika liječena tadalafilom, bile su glavobolja (29,4%), infekcija gornjih dišnih putova (17,6%), gripa (17,6%), artralgijska (11,8%) i epistaksa (11,8%). Nisu prijavljeni smrtni ishodi ni ozbiljne nuspojave. Od 35 pedijatrijskih bolesnika liječenih u kratkoročnom, placebom kontroliranom ispitivanju, 32 bolesnika bila su uključena u 24-mjesečni, dugoročni, otvoreni produžetak ispitivanja, a 26 bolesnika dovršilo je razdoblje praćenja. Nisu opaženi novi sigurnosni signali.

Nekontrolirano ispitivanje farmakokinetike u pedijatrijskih bolesnika (H6D-MC-LVIG)

U jednom pedijatrijskom ispitivanju s više doza i s povećanjem doze, 19 bolesnika s medijanom dobi od 10,9 godina (raspon: 2,5 - 17 godina) primalo je lijek ADCIRCA jedanput na dan tijekom razdoblja otvorenog liječenja od 10 tjedana (1. razdoblje) i do dodatna 24 mjeseca u produžetku ispitivanja (2. razdoblje). Ozbiljne su nuspojave prijavljene u 8 bolesnika (42,1%), a uključivale su plućnu hipertenziju (21,0%), virusnu infekciju (10,5%) te zatajivanje srca, gastritis, pireksiju, šećernu bolest tipa 1, febrilnu konvulziju, presinkopu, napadaj i cistu na jajniku (5,3% za svaku od tih nuspojava). Nijedan bolesnik nije prekinuo liječenje zbog nuspojava. Nuspojave koje su se javile tijekom liječenja prijavljene su u 18 bolesnika (94,7%), a najčešće (koje su se javile u ≥ 5 bolesnika) bile su glavobolja, pireksija, virusna infekcija gornjih dišnih putova i povraćanje. Prijavljena su dva smrtna ishoda.

Ispitivanje u pedijatrijskih bolesnika nakon stavljanja lijeka u promet (H6D-JE-TD01)

Podaci o sigurnosti prikupljeni su tijekom opservacijskog ispitivanja provedenog nakon stavljanja lijeka u promet u Japanu, koje je obuhvatilo 391 pedijatrijskog bolesnika s PAH-om (opservacijsko razdoblje od najviše 2 godine). Srednja dob bolesnika u ispitivanju iznosila je $5,7 \pm 5,3$ godine, uključujući 79 bolesnika u dobi od < 1 godine, 41 bolesnika u dobi od 1 do < 2 godine, 122 bolesnika u dobi od 2 do 6 godina, 110 bolesnika u dobi od 7 do 14 godina i 39 bolesnika u dobi od 15 do 17 godina. Nuspojave su prijavljene u 123 bolesnika (31,5%). Incidencije nuspojava (≥ 5 bolesnika) bile su sljedeće: plućna hipertenzija (3,6%), glavobolja (2,8%), zatajivanje srca (2,0%), smanjen broj trombocita (2,0%), epistaksa (1,8%), infekcija gornjih dišnih putova (1,8%), bronhitis (1,5%), proljev (1,5%), poremećaj jetrene funkcije (1,5%), gastroenteritis (1,3%), gastroenteropatija praćena gubitkom proteina (1,3%) i povišene vrijednosti aspartat aminotransferaze (1,3%). Incidencija ozbiljnih nuspojava iznosila je 12,0% (≥ 3 bolesnika), uključujući plućnu hipertenziju (3,6%), zatajivanje srca (1,5%) i pneumoniju (0,8%). Prijavljeno je 16 smrtnih slučajeva (4,1%), a nijedan nije bio povezan s tadalafilom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Zdravim su ispitanicima primijenjene pojedinačne doze do 500 mg, a bolesnicima s erektilnom disfunkcijom višestruke dnevne doze do 100 mg. Nuspojave su bile slične onima opaženima pri manjim dozama.

U slučaju predoziranja, treba po potrebi primijeniti standardne suportivne mjere. Hemodijaliza zanemarivo malo pridonosi eliminaciji tadalafila.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji djeluju na mokraćni sustav, lijekovi koji se primjenjuju kod erektilne disfunkcije, ATK oznaka: G04BE08.

Mehanizam djelovanja

Tadalafil je snažan i selektivan inhibitor PDE5, enzima odgovornog za razgradnju cikličkog gvanozin monofosfata (cGMP). Plućna arterijska hipertenzija povezana je s poremećajem otpuštanja dušikova oksida iz krvožilnog endotela i posljedičnim sniženjem koncentracija cGMP-a u glatkom mišićju plućnih krvnih žila. PDE5 je prevladavajuća fosfodiesteraza u plućnom krvožilju. Inhibicija PDE5 tadalafilom povećava koncentracije cGMP-a, što dovodi do opuštanja glatkih mišićnih stanica krvnih žila u plućima i vazodilatacije plućnog krvožilja.

Farmakodinamički učinci

Ispitivanja *in vitro* su pokazala da je tadalafil selektivan inhibitor PDE5. PDE5 je enzim koji se nalazi u glatkom mišićju šupljikavog tijela, glatkom mišićju krvnih žila i unutarnjih organa, mišićima kostura, trombocitima, bubrezima, plućima i malom mozgu. Djelovanje tadalafila na PDE5 snažnije je nego na druge fosfodiesteraze. Tadalafil djeluje > 10 000 puta jače na PDE5 nego na PDE1, PDE2 i PDE4, enzime koji se nalaze u srcu, mozgu, krvnim žilama, jetri i drugim organima. Tadalafil djeluje > 10 000 puta jače na PDE5 nego na PDE3, enzim koji se nalazi u srcu i krvnim žilama. Ova selektivnost za PDE5 u odnosu na PDE3 važna je stoga što je PDE3 enzim uključen u kontraktilnost srca. Osim toga, tadalafil oko 700 puta snažnije djeluje na PDE5 nego na PDE6, enzim koji se nalazi u mrežnici i odgovoran je za fototransdukciju. Tadalafil također djeluje > 10 000 puta jače na PDE5 nego na PDE7 do PDE10.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Plućna arterijska hipertenzija u odraslih

Randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje provedeno je u 405 bolesnika s plućnom arterijskom hipertenzijom. Dopuštena osnovna terapija obuhvaćala je bosentan (stabilna doza održavanja do 125 mg dvaput na dan) te kroničnu primjenu antikoagulansa, digoksina, diuretika i kisika. Više od polovice (53,3%) bolesnika u ispitivanju istodobno je primalo bosentan.

Bolesnici su randomizirani u jednu od pet terapijskih skupina (tadalafil u dozi od 2,5 mg, 10 mg, 20 mg ili 40 mg, odnosno placebo). Bolesnici su imali najmanje 12 godina i dijagnozu PAH-a koji je

mogao biti idiopatski, povezan s kolagenskom bolešću, povezan s uporabom anoreksika, povezan s infekcijom virusom humane imunodeficijencije (HIV), povezan s defektom atrijskog septuma ili povezan s kirurškim popravkom, koji je postojao najmanje godinu dana, prirodnog sustavno-plućnog spoja (npr. defekta ventrikulskog septuma, otvorenog arterijskog kanala). Prosječna dob svih bolesnika bila je 54 godine (raspon od 14 do 90 godina), a većina je bolesnika bila bijele rase (80,5%) i ženskog spola (78,3%). Etiologija plućne arterijske hipertenzije (PAH) pretežno je bila idiopatska (61,0%) ili povezana s kolagenozom krvnih žila (23,5%). Većina je bolesnika imala bolest funkcionalnog stupnja III (65,2%) ili II (32,1%) prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO). Srednja vrijednost udaljenosti prijeđene za 6 minuta hodanja (engl. *6-minute walk distance*, 6MWD) na početku ispitivanja bila je 343,6 metara.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je promjena od početne udaljenosti prijeđene za 6 minuta hodanja (6MWD) u 16. tjednu. Samo je uz primjenu tadalafila u dozi od 40 mg postignuta protokolom definirana razina značajnosti, pri čemu je medijan povećanja 6MWD-a korigiran za placebo iznosio 26 metara ($p = 0,0004$; 95% CI: 9,5; 44,0; prethodno definirana Hodges-Lehmanova metoda) (srednja vrijednost 33 metra, 95% CI: 15,2; 50,3). Povećanje prijeđene udaljenosti bilo je primjetno nakon 8 tjedana liječenja. Značajno poboljšanje ($p < 0,01$) 6MWD-a dokazano je u 12. tjednu, kada su bolesnici zamoljeni da odgode uzimanje ispitivanog lijeka kako bi test odražavao najniže koncentracije djelatne tvari. Rezultati su uglavnom bili dosljedni u podskupinama prema dobi, spolu, etiologiji PAH-a te funkcionalnom stupnju prema SZO-u i 6MWD-u na početku ispitivanja. Medijan povećanja 6MWD-a korigiran za placebo iznosio je 17 metara ($p = 0,09$; 95% CI: -7,1; 43,0; prethodno definirana Hodges-Lehmanova metoda) (srednja vrijednost 23 metra, 95% CI: -2,4; 47,8) u onih bolesnika koji su primali tadalafil u dozi od 40 mg kao dodatak istodobno primijenjenom bosentanu ($n = 39$), a 39 metara ($p < 0,01$, 95% CI: 13,0; 66,0; prethodno definirana Hodges-Lehmanova metoda) (prosječno 44 metara, 95% CI: 19,7; 69,0) u onih bolesnika koji su primali samo tadalafil u dozi od 40 mg ($n = 37$).

Udio bolesnika kojima se do 16. tjedna poboljšao funkcionalni stupanj prema SZO-u bio je podjednak u skupini koja je primala tadalafil u dozi od 40 mg i skupini koja je primala placebo (23% u odnosu na 21%). Incidencija kliničkog pogoršanja do 16. tjedna bila je manja u bolesnika liječenih tadalafilom u dozi od 40 mg (5%; 4 od 79 bolesnika) nego u bolesnika koji su primali placebo (16%; 13 od 82 bolesnika). Promjene rezultata na ljestvici zaduhe po Borgu bile su i kod primjene placeba i kod primjene tadalafila u dozi od 40 mg male te nisu bile značajne.

Osim toga, u odnosu na placebo su kod primjene tadalafila u dozi od 40 mg uočena poboljšanja u sljedećim domenama upitnika SF-36: fizičkom funkcioniranju, ograničenju zbog fizičkih tegoba, tjelesnim bolovima, općem zdravlju, vitalnosti i socijalnom funkcioniranju. Nisu zabilježena poboljšanja u domenama upitnika SF-36: ograničenje zbog emocionalnih tegoba i psihičko zdravlje. Poboljšanja kod primjene tadalafila u dozi od 40 mg u odnosu na placebo uočena su i u američkim i britanskim rezultatima upitnika EuroQol (EQ-5D), koji obuhvaća komponente mobilnosti, brige o sebi, uobičajenih aktivnosti, boli/nelagode, tjeskobe/depresije, te na vizualno analognoj skali (VAS).

Kardiopulmonalna hemodinamika ispitana je u 93 bolesnika. Tadalafil u dozi od 40 mg je povećao minutni volumen srca (0,6 l/min) te snizio plućni arterijski tlak (-4,3 mmHg) i plućni krvožilni otpor (-209 dyn.s/cm⁵) u odnosu na početne vrijednosti ($p < 0,05$). Međutim, post hoc analize pokazale su da se promjene od početnih vrijednosti parametara kardiopulmonalne hemodinamike u skupini liječenoj tadalafilom u dozi od 40 mg nisu značajno razlikovale u odnosu na placebo.

Dugotrajno liječenje

357 bolesnika iz placebom kontroliranog ispitivanja uključeno je u dugoročno produljenje ispitivanja. Od tih je bolesnika njih 311 liječeno tadalafilom najmanje 6 mjeseci, a 293 godinu dana (medijan izloženosti 365 dana; raspon od 2 do 415 dana). Za bolesnike za koje postoje podaci, preživljenje nakon godinu dana iznosi 96,4%. Osim toga, u bolesnika liječenih tadalafilom godinu dana 6-minutna hodna pruga i funkcionalni status prema SZO-u bili su stabilni.

Tadalafil primijenjen u dozi od 20 mg u zdravih ispitanika nije u odnosu na placebo doveo do značajne razlike u vrijednostima sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka u ležećem položaju (prosječno

maksimalno sniženje za 1,6 odnosno 0,8 mmHg), u vrijednostima sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka u stojećem položaju (prosječno maksimalno sniženje za 0,2 odnosno 4,6 mmHg) kao ni do značajne promjene brzine otkucaja srca.

U ispitivanju u kojemu su se ocjenjivali učinci tadalafila na vid primjenom Farnsworth-Munsellovog testa 100 nijansi nije otkriven poremećaj razlikovanja boja (plava/zelena). Ovaj je nalaz u skladu s niskim afinitetom tadalafila za PDE6 u odnosu na PDE5. U svim su kliničkim ispitivanjima izvješća o promjenama u raspoznavanju boja bila rijetka (< 0,1%).

Provedena su tri ispitivanja u muškaraca kako bi se procijenio potencijalni utjecaj svakodnevne primjene tadalafila u dozi od 10 mg (jedno 6-mjesečno ispitivanje) i 20 mg (jedno 6-mjesečno i jedno 9-mjesečno ispitivanje) na spermatogenezu. U dva od tih ispitivanja opaženo je smanjenje broja i koncentracije spermatozoida povezano s liječenjem tadalafilom, ali nije vjerojatno da bi ono bilo klinički značajno. Ovi učinci nisu bili povezani s promjenama drugih parametara, kao što su pokretljivost, morfologija i FSH.

Pedijatrijska populacija

Plućna arterijska hipertenzija u pedijatrijskih bolesnika

Ukupno je 35 pedijatrijskih bolesnika s PAH-om u dobi od 6 do < 18 godina bilo liječeno u 2-dijelnom ispitivanju (H6D-MC-LVHV) provedenom radi ocjene djelotvornosti, sigurnosti i farmakokinetike tadalafila kao dodatne terapije (uz bolesnikovu trenutnu terapiju antagonistom endotelinskih receptora). U 6-mjesečnom dvostruko slijepom razdoblju (1. razdoblje) 17 bolesnika primalo je tadalafil, a 18 bolesnika placebo.

Doza tadalafila određena je na temelju bolesnikove tjelesne težine tijekom posjeta radi probira. Većina bolesnika (25 [71,4%]) imala je ≥ 40 kg i primala je dozu od 40 mg, dok su preostali bolesnici (10 [28,6%]) imali ≥ 25 kg i < 40 kg te su primali dozu od 20 mg. U ispitivanju je sudjelovalo 16 dječaka i 19 djevojčica; medijan dobi cjelokupne populacije iznosio je 14,2 godine (raspon: 6,2 - 17,9 godina). U ispitivanje nije bio uključen nijedan bolesnik u dobi od < 6 godina. Etiologija plućne arterijske hipertenzije pretežno je bila idiopatska (74,3%) ili povezana s perzistentnom ili rekurentnom plućnom hipertenzijom nakon korekcije prirodnog sistemsko-plućnog spoja (25,7%). Većina je bolesnika imala bolest funkcionalnog stupnja II (80%) prema klasifikaciji SZO-a.

Primarni cilj 1. razdoblja bio je ocijeniti djelotvornost tadalafila u usporedbi s placeboom s obzirom na poboljšanje 6MWD-a od početka ispitivanja do 24. tjedna, što se ocjenjivalo u bolesnika u dobi od ≥ 6 do < 18 godina koji su bili razvojno sposobni izvesti 6-minutni test hodanja. Kod primarne analize (model miješanih učinaka s ponovljenim mjerenjima [engl. *mixed model for repeated measures*, MMRM]), srednja vrijednost promjene 6MWD-a od početka ispitivanja do 24. tjedna izračunata metodom najmanjih kvadrata iznosila je 60 (standardna pogreška: 20,4) metara uz tadalafil odnosno 37 (standardna pogreška: 20,8) metara uz placebo.

Nadalje, u pedijatrijskih bolesnika s PAH-om u dobi od ≥ 2 do < 18 godina se za predviđanje 6MWD-a koristio model odgovora na izloženost utemeljen na izloženosti pedijatrijskih bolesnika nakon primjene doza od 20 ili 40 mg jedanput na dan procijenjenoj na temelju populacijskog farmakokinetičkog modela i modela odgovora na izloženost utvrđenog u odraslih osoba (H6D-MC-LVGY). Taj je model pokazao sličnost odgovora između 6MWD-a predviđenog modelom i onog koji je stvarno opažen u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do < 18 godina iz ispitivanja H6D-MC-LVHV.

Tijekom 1. razdoblja ni u jednoj liječenoj skupini nije bilo potvrđenih slučajeva kliničkog pogoršanja. Udio bolesnika s poboljšanjem funkcionalnog stupnja prema SZO-u od početka ispitivanja do 24. tjedna iznosio je 40% u skupini liječenoj tadalafilom u odnosu na 20% u skupini koja je primala placebo. Osim toga, opažen je i pozitivan trend potencijalne djelotvornosti tadalafila u odnosu na placebo za mjerila kao što su N-terminalni fragment prohormona moždanog natriuretskog peptida (engl. *N-terminal probrain natriuretic peptide*, NT-Pro-BNP) (razlika između liječenja: -127,4; 95% CI: -247,05 do -7,80), ehokardiografski parametri (amplituda sistoličke pokretljivosti

trikuspidnog prstena [engl. *tricuspid annular plane systolic excursion*, TAPSE]: razlika između liječenja: 0,43; 95% CI: 0,14 do 0,71; indeks ekscentričnosti lijeve klijetke u sistoli: razlika između liječenja: -0,40; 95% CI: -0,87 do 0,07; indeks ekscentričnosti lijeve klijetke u diastoli: razlika između liječenja: -0,17; 95% CI: -0,43 do 0,09; 2 bolesnika s prijavljenim perikardnim izljevom u skupini koja je primala placebo i nijedan prijavljen slučaj u skupini liječenoj tadalafilom) i rezultat za opće poboljšanje prema mišljenju kliničara (engl. *Clinician Global Impression - Improvement*, CGI-I) (poboljšanje za 64,3% uz tadalafil odnosno 46,7% uz placebo).

Podaci iz dugoročnog produžetka ispitivanja

Ukupno su 32 bolesnika iz placebo kontroliranog ispitivanja (H6D-MC-LVHV) bila uključena u otvoreno 2-godišnje razdoblje produžetka ispitivanja (2. razdoblje), u kojem su svi bolesnici primali tadalafil u odgovarajućoj dozi za pripadajuću kohortu prema tjelesnoj težini. Primarni je cilj 2. razdoblja bio ocijeniti dugoročnu sigurnost tadalafila.

Sveukupno je 26 bolesnika dovršilo praćenje, a u tom razdoblju nisu opaženi novi sigurnosni signali. Do kliničkog pogoršanja došlo je u 5 bolesnika; u 1 je bolesnika nastupila sinkopa, u 2 je bolesnika povećana doza antagonista endotelinskih receptora, u 1 je bolesnika uvedena nova istodobna terapija specifična za PAH, a 1 je bolesnik bio hospitaliziran zbog progresije PAH-a. Na kraju 2. razdoblja funkcionalni se stupanj prema SZO-u u većine bolesnika održao ili poboljšao.

Farmakodinamički učinci u djece u dobi od < 6 godina

Zbog ograničene dostupnosti farmakodinamičkih mjerila i nedostatka odgovarajućih i odobrenih kliničkih mjera ishoda u djece mlađe od 6 godina, djelotvornost u ovoj populaciji ekstrapolira se na temelju izloženosti koja odgovara onoj koja se postiže unutar raspona djelotvornih doza u odraslih bolesnika.

Doziranje i djelotvornost lijeka ADCIRCA nisu utvrđeni u djece mlađe od 2 godine.

Duchenneova mišićna distrofija

Provedeno je jedno ispitivanje u pedijatrijskih bolesnika s Duchenneovom mišićnom distrofijom (DMD) u kojem nisu primijećeni dokazi djelotvornosti. To randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje tadalafila s tri paralelne skupine provedeno je u 331 dječaka s DMD-om u dobi od 7 do 14 godina koji su istodobno primali terapiju kortikosteroidima. Ispitivanje je obuhvaćalo 48-tjedno razdoblje dvostruko slijepog liječenja u kojem su bolesnici randomizirani za svakodnevno primanje tadalafila u dozi od 0,3 mg/kg, tadalafila u dozi od 0,6 mg/kg ili placebo. Tadalafil nije pokazao djelotvornost u usporavanju opadanja pokretljivosti, što se mjerilo primarnom mjerom ishoda –udaljenošću prijeđenom za 6 minuta hodanja (6MWD): srednja promjena 6MWD rezultata u 48. tjednu izračunata metodom najmanjih kvadrata iznosila je -51,0 metar (m) u skupini koja je primala placebo, u usporedbi s -64,7 m u skupini liječenoj tadalafilom u dozi od 0,3 mg/kg ($p = 0,307$) odnosno -59,1 m u skupini liječenoj tadalafilom u dozi od 0,6 mg/kg ($p = 0,538$). Nadalje, nije bilo dokaza djelotvornosti ni u jednoj od sekundarnih analiza provedenih u ovom ispitivanju. Sveukupni rezultati za sigurnost iz ovog ispitivanja u načelu su bili u skladu s poznatim sigurnosnim profilom tadalafila, uz nuspojave očekivane u pedijatrijskoj populaciji s DMD-om koja prima kortikosteroide.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetička ispitivanja pokazala su da su ADCIRCA tablete i oralna suspenzija bioekvivalentne na temelju AUC(0-∞) u stanju natašte. T_{max} oralne suspenzije je otprilike 1 sat kasnije od t_{max} tableta, međutim razlika se nije smatrala klinički značajnom. Dok se tablete mogu uzimati sa ili bez hrane, oralnu suspenziju treba uzeti na prazan želudac najmanje 1 sat prije ili 2 sata nakon obroka.

Apsorpcija

Tadalafil se lako apsorbira nakon peroralne primjene, a prosječna maksimalna opažena koncentracija u plazmi (C_{max}) se postiže 4 sata (medijan) nakon doziranja. Farmakokinetička ispitivanja pokazala su

bioekvivalentnost tableta i oralne suspenzije lijeka ADCIRCA na temelju AUC-a (0-∞). Apsolutna bioraspoloživost tadalafila nakon peroralne primjene nije utvrđena.

Hrana ne utječe na brzinu i opseg apsorpcije tadalafil filmom obloženih tableta, tako da se ADCIRCA tablete mogu uzimati s hranom ili bez nje. Nije ispitivan učinak hrane na brzinu i opseg apsorpcije tadalafil oralne suspenzije; stoga se tadalafil oralna suspenzija treba uzimati na prazan želudac najmanje 1 sat prije ili 2 sata nakon obroka. Vrijeme doziranja (jedna doze od 10 mg ujutro ili navečer) nije imalo klinički značajnih učinaka na brzinu i opseg apsorpcije. Nije bilo sigurnosnih problema vezano uz pedijatrijsku primjenu tadalafila neovisno o hrani u kliničkim ispitivanjima i ispitivanjima nakon stavljanja lijeka u promet.

Distribucija

Prosječan volumen distribucije iznosi približno 77 l u stanju dinamičke ravnoteže, što pokazuje da se tadalafil raspodjeljuje u tkiva. Pri terapijskim koncentracijama se 94% tadalafila u plazmi vezuje za proteine. Oštećenje bubrežne funkcije ne utječe na vezivanje za proteine.

Manje od 0,0005% primijenjene doze ustanovljeno je u spermi zdravih ispitanika.

Biotransformacija

Tadalafil se pretežno metabolizira pomoću izoenzima (CYP) 3A4 citokroma P450. Glavni metabolit u cirkulaciji je metilkatehol-glukuronid. Taj metabolit ima najmanje 13 000 puta slabije djelovanje na PDE5 nego tadalafil. Stoga se ne očekuje se da će u opaženim koncentracijama biti klinički aktivan.

Eliminacija

Prosječan klirens tadalafila nakon peroralne primjene iznosi 3,4 l/h u stanju dinamičke ravnoteže, a prosječan terminalni poluvijek u zdravih je ispitanika 16 sati. Tadalafil se pretežno izlučuje u obliku neaktivnih metabolita, uglavnom fecesom (približno 61% doze) te u manjoj mjeri mokraćom (približno 36% doze).

Linearnost/nelinearnost

U rasponu doza od 2,5 do 20 mg izloženost tadalofilu (AUC) u zdravih ispitanika raste proporcionalno dozi. Između 20 mg do 40 mg opaža se povećanje izloženosti koje je manje od proporcionalnog. Kod primjene tadalafila u dozama od 20 mg i 40 mg jedanput na dan koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postižu se u roku od 5 dana, a izloženost je oko 1,5 puta veća nego nakon primjene jedne doze.

Populacijska farmakokinetika

U bolesnika s plućnom hipertenzijom koji istodobno nisu primali bosentan prosječna izloženost tadalofilu u stanju dinamičke ravnoteže nakon doze od 40 mg bila je 26% veća nego u zdravih dobrovoljaca. Nije bilo klinički značajnih razlika u C_{max} u odnosu na zdrave dobrovoljce. Rezultati ukazuju na to da bolesnici s plućnom hipertenzijom imaju slabiji klirens tadalafila u odnosu na zdrave dobrovoljce.

Posebne populacije

Starije osobe

Zdravi stariji ispitanici (65 godina i stariji) imali su manji klirens tadalafila nakon peroralne primjene doze od 10 mg, što je rezultiralo 25% većom izloženošću (AUC) u odnosu na zdrave ispitanike u dobi od 19 do 45 godina. Ovaj utjecaj dobi nije klinički značajan i ne zahtijeva prilagodbu doze.

Oštećenje bubrega

U kliničkim farmakološkim ispitivanjima s primjenom jedne doze tadalafila (5 do 20 mg), izloženost tadalafilu (AUC) se otprilike udvostručila u ispitanika s blagim (klirens kreatinina 51 do 80 ml/min) ili umjerenim (klirens kreatinina 31 do 50 ml/min) oštećenjem bubrega i u ispitanika u terminalnoj fazi bubrežne bolesti na dijalizi. U bolesnika na hemodijalizi je C_{max} bio 41% veći nego u zdravih ispitanika. Hemodijaliza zanemarivo malo pridonosi eliminaciji tadalafila.

Zbog povećane izloženosti tadalafilu (AUC), ograničenog kliničkog iskustva i nemogućnosti da se na klirens utječe dijalizom, ne preporučuje se primjena tadalafila u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega.

Oštećenje jetre

Nakon primjene doze od 10 mg, izloženost tadalafilu (AUC) u ispitanika s blagim i umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij A i B) usporediva je s izloženosti u zdravih ispitanika. Liječnik koji propisuje tadalafil mora pomno procijeniti koristi i rizike liječenja za svakog pojedinog bolesnika. Nema podataka o primjeni tadalafila u dozama većim od 10 mg u bolesnika s oštećenjem jetre.

Bolesnici s teškom cirozom jetre (Child-Pugh stadij C) nisu ispitivani te se stoga u tih bolesnika primjena tadalafila ne preporučuje.

Bolesnici sa šećernom bolešću

U bolesnika sa šećernom bolešću je izloženost tadalafilu (AUC) nakon doze od 10 mg bila oko 19% manja nego u zdravih ispitanika. Ova razlika u izloženosti ne zahtijeva prilagodbu doze.

Rasa

U farmakokinetička su ispitivanja uključeni ispitanici i bolesnici iz različitih etničkih skupina i nisu utvrđene razlike u uobičajenoj izloženosti tadalafilu. Nije potrebno prilagođavati dozu.

Spol

Nisu zabilježene klinički značajne razlike u izloženosti između zdravih ženskih i muških ispitanika nakon primjene jedne i višekratnih doza tadalafila. Nije potrebno prilagođavati dozu.

Pedijatrijska populacija

Na temelju podataka o 36 pedijatrijskih bolesnika s PAH-om u dobi od 2 do < 18 godina, tjelesna težina nije utjecala na klirens tadalafila; vrijednosti AUC-a u svim skupinama pedijatrijskih bolesnika prema tjelesnoj težini bile su slične onima opaženima u odraslih bolesnika kod primjene jednake doze. Pokazalo se da je tjelesna težina pretkazatelj vršne izloženosti u djece; zbog tog učinka tjelesne težine, doza u pedijatrijskih bolesnika u dobi od ≥ 2 godine i tjelesne težine < 40 kg iznosi 20 mg jedanput na dan, a predviđa se da će C_{max} biti sličan onome opaženome u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine ≥ 40 kg liječenih dozom od 40 mg jedanput na dan. Procijenjeni T_{max} nakon uzimanja tablete iznosio je približno 4 sata i nije ovisio o tjelesnoj težini. Procijenjeno je da su se vrijednosti poluvijeka tadalafila kretale u rasponu od 13,6 do 24,2 sata kod tjelesne težine od 10 do 80 kg, a nisu pokazale nikakve klinički značajne razlike.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti i reproduktivne toksičnosti.

Nije bilo znakova teratogenosti, embriotoksičnosti ni fetotoksičnosti u štakora i miševa koji su primili do 1000 mg/kg na dan tadalafila. U istraživanju prenatalnog i postnatalnog razvoja u štakora, doza pri kojoj nisu opaženi učinci bila je 30 mg/kg na dan. U skotnih je štakorica pri toj dozi AUC izračunate slobodne djelatne tvari bio približno 18 puta veći od AUC-a u ljudi pri dozi od 20 mg.

Plodnost u mužjaka i ženki štakora nije bila umanjena. U pasa koji su tijekom 6 do 12 mjeseci svakodnevno primali tadalafil u dozama od 25 mg/kg na dan (što je rezultiralo najmanje trostruko

većom izloženosti [raspon 3,7-18,6 puta] od one u ljudi kod primjene jedne doze od 20 mg) i većima, zabilježena je regresija epitela sjemenovodnih kanalića, što je u nekih pasa dovelo do smanjene spermatogeneze. Vidjeti i dio 5.1.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

ksantanska guma
celuloza, mikrokristalična
karmelozanatrij
citratna kiselina
natrijev citrat
natrijev benzoat (E211)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
sorbitol (E420), tekući, kristalizirajući
polisorbitat 80
sukraloza
simetikon emulzija, 30% (sadrži simetikon, metilcelulozu, sorbatnu kiselinu, pročišćenu vodu)
umjetna aroma trešnje (sadrži propilenglikol [E1520])
pročišćena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.
Nakon prvog otvaranja boce: 110 dana

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Bocu čuvati u uspravnom položaju. Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja. Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boca od polietilentereftalata (PET) s odvojivom zaštitnom folijom i polipropilenskim (PP) zatvaračem sigurnim za djecu koja sadrži 220 ml oralne suspenzije, u kutiji.

Jedno pakiranje sadrži jednu bocu i graduiranu štrcaljku volumena 10 ml od polietilena niske gustoće (LDPE) s oznakama volumena u koracima od 1 ml te utisni nastavak za bocu od LDPE-a.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Priprema: Utisni nastavak za bocu, koji je priložen u pakiranju lijeka, treba čvrsto umetnuti u grlo boce prije prve uporabe i ne vaditi ga sve dok je boca u uporabi. Bocu treba dobro protresti najmanje 10 sekundi prije svake uporabe. Ako boca stoji dulje od 15 minuta, treba je ponovno protresti. Štrcaljku za doziranje treba umetnuti u utisni nastavak za bocu te izvući dozu iz preokrenute boce tako da se graduacijska oznaka u mililitrima poravna s donjom stranom rubnika. Bocu nakon svake uporabe treba ponovno zatvoriti zatvaračem. Štrcaljku treba isprati tako da se napuni vodom iz čaše te da se voda istisne.

Doze tadalafila uspješno su primijenjene nazogastričnim sondama od silikona i poliuretana duljine 60 cm i veličine sonde 8 Fr. Da bi se osigurala primjena odgovarajuće doze, nakon primjene oralne

suspenzije nazogastrična sonda mora se najmanje jednom isprati s 3 ml vode ili obične fiziološke otopine (0,9% NaCl).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/476/007

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 1. listopada 2008.
Datum posljednje obnove odobrenja: 22. svibnja 2013.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2)

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU – FILMOM
OBLOŽENE TABLETE**

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

ADCIRCA 20 mg filmom obložene tablete
tadalafil

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 20 mg tadalafila

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

laktoza

Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

filmom obložena tableta

28 filmom obloženih tableta

56 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/476/005-006

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ADCIRCA 20 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

ADCIRCA 20 mg tablete
tadalafil

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Lilly

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Pon
Uto
Sri
Čet
Pet
Sub
Ned

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU – ORALNA SUSPENZIJA

VANJSKO PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

ADCIRCA 2 mg/ml oralna suspenzija
tadalafil

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml oralne suspenzije sadrži 2 mg tadalafila.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

natrijev benzoat (E211); sorbitol (E420), tekući, kristalizirajući; propilenglikol (E1520). Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

oralna suspenzija

220 ml

Jedno pakiranje sadrži 1 bocu, 1 štrcaljku i 1 utisni nastavak za bocu.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Dobro protresite bocu s lijekom najmanje 10 sekundi prije svake uporabe da biste u potpunosti promiješali suspenziju.

Ako boca stoji dulje od 15 minuta, protresite je ponovno.

Jedanput na dan.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

Nakon prvog otvaranja: upotrijebiti unutar 110 dana. Datum otvaranja: _____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bocu čuvati u uspravnom položaju.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/476/007

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ADCIRCA 2 mg/ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU – ORALNA SUSPENZIJA

NALJEPNICA BOCE

1. NAZIV LIJEKA

ADCIRCA 2 mg/ml oralna suspenzija
tadalafil

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml oralne suspenzije sadrži 2 mg tadalafila.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

natrijev benzoat (E211); sorbitol (E420), tekući, kristalizirajući; propilenglikol (E1520). Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Oralna suspenzija.
220 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Dobro protresite najmanje 10 sekundi prije uporabe.
Jedanput na dan.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Nakon prvog otvaranja: upotrijebiti unutar 110 dana.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bocu čuvati u uspravnom položaju.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/476/007

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

ADCIRCA 20 mg filmom obložene tablete tadalafil

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je ADCIRCA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek ADCIRCA
3. Kako uzimati lijek ADCIRCA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek ADCIRCA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je ADCIRCA i za što se koristi

ADCIRCA sadrži djelatnu tvar tadalafil.

ADCIRCA je lijek za liječenje plućne arterijske hipertenzije u odraslih i djece u dobi od 2 godine ili starije.

Pripada skupini lijekova koji se zovu inhibitori fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5), a djeluju tako što pomažu opustiti krvne žile u plućima te se time poboljšava dotok krvi u pluća. Rezultat toga je poboljšanje sposobnosti za obavljanje fizičke aktivnosti.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek ADCIRCA

Nemojte uzimati lijek ADCIRCA:

- ako ste alergični na tadalafil ili neki drugi sastojak (vidjeti dio 6.)
- ako uzimate bilo koji oblik nitrata, npr. amil nitrit, koji se koristi za ublažavanje boli u prsnom košu. Pokazalo se da ADCIRCA pojačava učinke tih lijekova. Ako uzimate bilo koji oblik nitrata, ili niste sigurni, obavijestite svog liječnika.
- ako ste ikada doživjeli gubitak vida - stanje koje se opisuje kao "očni udar" (nearterijska prednja ishemijska optička neuropatija (engl. *non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy*, NAION))
- ako ste u posljednja 3 mjeseca imali srčani udar
- ako imate nizak krvni tlak
- ako uzimate riocigvat. Taj se lijek koristi za liječenje plućne arterijske hipertenzije (tj. povišenog krvnog tlaka u plućima) i kronične tromboembolijske plućne hipertenzije (tj. povišenog krvnog tlaka u plućima koji je posljedica krvnih ugrušaka). Pokazalo se da inhibitori PDE5, kao što je ADCIRCA, pojačavaju učinak toga lijeka na sniženje krvnog tlaka. Ako uzimate riocigvat ili niste sigurni, obavijestite svog liječnika.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete lijek ADCIRCA.

Prije uzimanja tableta, obavijestite svog liječnika ako imate:

- bilo kakvih srčanih tegoba osim plućne hipertenzije

- tegoba s krvnim tlakom
- neku nasljednu bolest oka
- poremećaj crvenih krvnih stanica (anemiju srpastih stanica)
- rak koštane srži (multipli mijelom)
- rak krvnih stanica (leukemiju)
- neku deformaciju penisa ili neželjenu ili dugotrajnu erekciju koja ne prolazi dulje od 4 sata
- ozbiljne tegobe s jetrom
- ozbiljne tegobe s bubrezima.

Ako tijekom uzimanja lijeka ADCIRCA osjetite iznenadno smanjenje ili gubitak vida ili Vam vid postane iskrivljen ili zamagljen, prestanite uzimati lijek ADCIRCA i odmah se javite svom liječniku.

U nekih bolesnika koji su uzimali tadalafil primijećeno je slabljenje ili iznenadan gubitak sluha. Iako nije poznato je li taj događaj izravno povezan s tadalafilom, ako primijetite slabljenje ili iznenadan gubitak sluha, odmah se javite svom liječniku.

Djeca i adolescenti

ADCIRCA se ne preporučuje za liječenje plućne arterijske hipertenzije u djece mlađe od 2 godine jer se u toj dobnoj skupini nije ispitivala.

Drugi lijekovi i ADCIRCA

Obavijestite svog liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

NEMOJTE uzimati ove tablete ako već uzimate nitrate.

ADCIRCA može utjecati na neke lijekove ili oni mogu utjecati na djelovanje lijeka ADCIRCA.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako već uzimate:

- bosentan (drugi lijek za liječenje plućne arterijske hipertenzije)
- nitrate (za ublažavanje boli u prsnom košu)
- alfa-blokatore koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka ili tegoba s prostatom
- riocigvat
- rifampicin (za liječenje bakterijskih infekcija)
- tablete ketokonazola (za liječenje gljivičnih infekcija)
- ritonavir (za liječenje HIV infekcije)
- tablete za erekcijsku disfunkciju (inhibitore PDE5).

ADCIRCA s alkoholom

Konzumiranje alkohola može privremeno sniziti krvni tlak. Ako ste uzeli ili planirate uzeti lijek ADCIRCA, izbjegavajte prekomjernu konzumaciju alkohola (više od 5 jedinica alkohola), jer to može povećati rizik od omaglice pri ustajanju.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Nemojte uzimati lijek ADCIRCA u trudnoći, osim ako je to nužno potrebno i ako ste o tome razgovarali sa svojim liječnikom.

Nemojte dobiti dok uzimate ove tablete jer nije poznato izlučuje li se lijek u majčino mlijeko. Dok ste trudni ili dojite, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Kada je ovaj lijek davan psima, utvrđeno je smanjeno stvaranje sperme u testisima. Smanjenje količine sperme primijećeno je i u nekih muškaraca. Nije vjerojatno da bi ti učinci mogli dovesti do smanjene plodnosti.

Upravljanje vozilima i strojevima

Prijavljena je omaglica. Prije vožnje ili rukovanja bilo kakvim strojem dobro provjerite kako reagirate na ovaj lijek.

ADCIRCA sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

ADCIRCA sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati lijek ADCIRCA

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

ADCIRCA je dostupna u obliku tablete od 20 mg. Tabletu(e) progutajte cijelu(e) s vodom. Tabletu(e) možete uzimati s hranom ili bez nje.

Plućna arterijska hipertenzija u odraslih

Uobičajena doza je dvije tablete od 20 mg jedanput na dan. Obje tablete morate uzeti u isto vrijeme, jednu za drugom. Ako imate blage ili umjerene tegobe s jetrom ili bubrežima, liječnik će Vam možda savjetovati da uzmete samo jednu tabletu od 20 mg na dan.

Plućna arterijska hipertenzija u djece (u dobi od 2 ili više godina) tjelesne težine najmanje 40 kg

Preporučena doza je dvije tablete od 20 mg jedanput na dan. Obje tablete moraju se uzeti u isto vrijeme, jedna za drugom. Ako imate blage ili umjerene tegobe s jetrom ili bubrežima, liječnik će Vam možda savjetovati da uzmete samo jednu tabletu od 20 mg na dan.

Plućna arterijska hipertenzija u djece (u dobi od 2 ili više godina) tjelesne težine manje od 40 kg

Preporučena doza je jedna tableta od 20 mg jedanput na dan. Ako imate blage ili umjerene tegobe s jetrom ili bubrežima, liječnik će Vam možda savjetovati da uzmete 10 mg na dan.

Za djecu bi mogli biti prikladniji drugi oblici ovog lijeka; pitajte svog liječnika ili ljekarnika.

Ako uzmete više ADCIRCA tableta nego što ste trebali

Ako ste Vi ili netko drugi uzeli više tableta nego što ste trebali, odmah obavijestite svog liječnika ili se javite u bolnicu i sa sobom ponesite lijek ili pakiranje lijeka. Može se pojaviti bilo koja od nuspojava opisanih u dijelu 4.

Ako ste zaboravili uzeti lijek ADCIRCA

Uzmite dozu čim se sjetite, pod uvjetom da je to unutar 8 sati od kada ste trebali uzeti dozu. NEMOJTE uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati lijek ADCIRCA

Nemojte prestati uzimati tablete, osim ako Vam liječnik nije savjetovao drugačije.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Ovi učinci su obično blage do umjerene naravi.

Ako primijetite neku od sljedećih nuspojava, prestanite uzimati lijek i odmah zatražite liječničku pomoć:

- alergijske reakcije, uključujući kožne osipe (često)
- bol u prsnoj koži – nemojte uzimati nitrate nego odmah zatražite liječničku pomoć (često)

- prijavizam, dugotrajna te moguće i bolna erekcija nakon uzimanja lijeka ADCIRCA (manje često). Ako imate takvu erekciju koja traje neprekidno dulje od 4 sata, odmah se obratite liječniku.
- iznenadan gubitak vida (rijetko prijavljeno), iskrivljen, zamućen ili zamagljen središnji vid ili iznenadno smanjenje vida (nepoznata učestalost).

Sljedeće nuspojave prijavljene su vrlo često u bolesnika koji uzimaju lijek ADCIRCA (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba): glavobolja, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, kongestija sinusa i nosa (začepljenost nosa), mučnina, probavne smetnje (uključujući bolove ili nelagodu u trbuhu), bolovi u mišićima, bol u leđima i bol u udovima (uključujući i nelagodu u udovima).

Prijavljene su i druge nuspojave:

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- zamagljen vid, nizak krvni tlak, krvarenje iz nosa, povraćanje, pojačano ili neuobičajeno krvarenje iz maternice, oticanje lica, refluks kiseline, migrena, nepravilno kucanje srca i nesvjestica.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- napadaji, prolazan gubitak pamćenja, koprivnjača, prekomjerno znojenje, krvarenje iz penisa, prisutnost krvi u spermi i/ili mokraći, visok krvni tlak, brzo kucanje srca, iznenadna srčana smrt i zvonjava u ušima.

Inhibitori PDE5 se koriste i za liječenje erektilne disfunkcije u muškaraca. Neke su nuspojave prijavljene rijetko:

- djelomično, privremeno ili trajno smanjenje ili gubitak vida na jednom ili oba oka i ozbiljna alergijska reakcija koja uzrokuje oticanje lica ili grla. Prijavljeno je i iznenadno smanjenje ili gubitak sluha.

Neke su nuspojave prijavljene u muškaraca koji su uzimali tadalafil za liječenje erektilne disfunkcije. Ti događaji nisu zabilježeni u kliničkim ispitivanjima za plućnu arterijsku hipertenziju te im je stoga učestalost nepoznata:

- oticanje kapaka, bol u oku, crvene oči, srčani udar i moždani udar.

U muškaraca koji su uzimali tadalafil prijavljene su neke dodatne rijetke nuspojave koje nisu primijećene u kliničkim ispitivanjima. Među njih se ubrajaju:

- iskrivljen, zamućen ili zamagljen središnji vid ili iznenadno smanjenje vida (nepoznata učestalost).

Većina muškaraca, ali ne i svi oni u kojih su prijavljeni ubrzano kucanje srca, nepravilno kucanje srca, srčani udar, moždani udar i iznenadna srčana smrt imala je poznate srčane tegobe prije uzimanja tadalafila. Nije moguće utvrditi jesu li ti događaji bili izravno povezani s tadalafilom.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek ADCIRCA

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza „Rok valjanosti“ ili oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što ADCIRCA sadrži

Djelatna tvar je tadalafil. Jedna tableta sadrži 20 mg tadalafila.

Drugi sastojci su:

Jezgra tablete: laktoza hidrat, umrežena karmelozanatrij, hidroksipropilceluloza, mikrokristalična celuloza, natrijev laurilsulfat, magnezijev stearat, vidjeti dio 2 „ADCIRCA sadrži laktozu“ i „ADCIRCA sadrži natrij“.

Film ovojnica: laktoza hidrat, hipromeloza, triacetin, titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172), crveni željezov oksid (E172), talk.

Kako ADCIRCA izgleda i sadržaj pakiranja

ADCIRCA 20 mg su narančaste filmom obložene tablete (tablete). Bademastog su oblika i imaju oznaku "4467" na jednoj strani.

ADCIRCA 20 mg je dostupna u blister pakiranjima koja sadrže 28 ili 56 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nizozemska

Proizvođač: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Španjolska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Ελλάδα

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

España

Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 5000

France

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

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta odobrena u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

ADCIRCA 2 mg/ml oralna suspenzija tadalafil

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je ADCIRCA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek ADCIRCA
3. Kako uzimati lijek ADCIRCA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek ADCIRCA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je ADCIRCA i za što se koristi

ADCIRCA sadrži djelatnu tvar tadalafil.

ADCIRCA je lijek za liječenje plućne arterijske hipertenzije u odraslih i djece u dobi od 2 godine ili starije. Oralna suspenzija namijenjena je pedijatrijskim bolesnicima koji uzimaju dozu od 20 mg, a ne mogu progutati tablete.

Pripada skupini lijekova koji se zovu inhibitori fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5), a djeluju tako što pomažu opustiti krvne žile u plućima te se time poboljšava dotok krvi u pluća. Rezultat toga je poboljšanje sposobnosti za obavljanje fizičke aktivnosti.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek ADCIRCA

Nemojte uzimati lijek ADCIRCA:

- ako ste alergični na tadalafil ili neki drugi sastojak (vidjeti dio 6.)
- ako uzimate bilo koji oblik nitrata, npr. amil nitrit, koji se koristi za ublažavanje boli u prsnom košu. Pokazalo se da ADCIRCA pojačava učinke tih lijekova. Ako uzimate bilo koji oblik nitrata, ili niste sigurni, obavijestite svog liječnika.
- ako ste ikada doživjeli gubitak vida - stanje koje se opisuje kao "očni udar" (nearterijska prednja ishemijska optička neuropatija (engl. *non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy*, NAION))
- ako ste u posljednja 3 mjeseca imali srčani udar
- ako imate nizak krvni tlak
- ako uzimate riocigvat. Taj se lijek koristi za liječenje plućne arterijske hipertenzije (tj. povišenog krvnog tlaka u plućima) i kronične tromboembolijske plućne hipertenzije (tj. povišenog krvnog tlaka u plućima koji je posljedica krvnih ugrušaka). Pokazalo se da inhibitori PDE5, kao što je ADCIRCA, pojačavaju učinak toga lijeka na sniženje krvnog tlaka. Ako uzimate riocigvat ili niste sigurni, obavijestite svog liječnika.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete lijek ADCIRCA.

Prije uzimanja lijeka ADCIRCA, obavijestite svog liječnika ako imate:

- bilo kakvih srčanih tegoba osim plućne hipertenzije
- tegoba s krvnim tlakom
- neku nasljednu bolest oka
- poremećaj crvenih krvnih stanica (anemiju srpastih stanica)
- rak koštane srži (multipli mijelom)
- rak krvnih stanica (leukemiju)
- neku deformaciju penisa ili neželjenu ili dugotrajnu erekciju koja ne prolazi dulje od 4 sata
- ozbiljne tegobe s jetrom
- ozbiljne tegobe s bubrezima.

Ako tijekom uzimanja lijeka ADCIRCA osjetite iznenadno smanjenje ili gubitak vida ili Vam vid postane iskrivljen ili zamagljen, prestanite uzimati lijek ADCIRCA i odmah se javite svom liječniku.

U nekih bolesnika koji su uzimali tadalafil primijećeno je slabljenje ili iznenadan gubitak sluha. Iako nije poznato je li taj događaj izravno povezan s tadalafilom, ako primijetite slabljenje ili iznenadan gubitak sluha, odmah se javite svom liječniku.

Djeca i adolescenti

ADCIRCA se ne preporučuje za liječenje plućne arterijske hipertenzije u djece mlađe od 2 godine jer se u toj dobnoj skupini nije ispitala.

Drugi lijekovi i ADCIRCA

Obavijestite svog liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

NEMOJTE uzimati ovu oralnu suspenziju ako već uzimate nitrate.

ADCIRCA može utjecati na neke lijekove ili oni mogu utjecati na djelovanje lijeka ADCIRCA. Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako već uzimate:

- bosentan (drugi lijek za liječenje plućne arterijske hipertenzije)
- nitrate (za ublažavanje boli u prsnom košu)
- alfa-blokatore koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka ili tegoba s prostatom
- riocigvat
- rifampicin (za liječenje bakterijskih infekcija)
- tablete ketokonazola (za liječenje gljivičnih infekcija)
- ritonavir (za liječenje HIV infekcije)
- tablete za erekcijsku disfunkciju (inhibitore PDE5).

ADCIRCA s alkoholom

Konзумiranje alkohola može privremeno sniziti krvni tlak. Ako ste uzeli ili planirate uzeti lijek ADCIRCA, izbjegavajte prekomjernu konzumaciju alkohola (više od 5 jedinica alkohola), jer to može povećati rizik od omaglice pri ustajanju.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Nemojte uzimati lijek ADCIRCA u trudnoći, osim ako je to nužno potrebno i ako ste o tome razgovarali sa svojim liječnikom.

Nemojte dojiti dok uzimate ovaj lijek jer nije poznato izlučuje li se on u majčino mlijeko. Dok ste trudni ili dojite, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Kada je ovaj lijek davan psima, utvrđeno je smanjeno stvaranje sperme u testisima. Smanjenje količine sperme primijećeno je i u nekih muškaraca. Nije vjerojatno da bi ti učinci mogli dovesti do smanjene plodnosti.

Upravljanje vozilima i strojevima

Prijavljena je omaglica. Prije vožnje ili rukovanja bilo kakvim strojem dobro provjerite kako reagirate na ovaj lijek.

ADCIRCA sadrži natrijev benzoat (E211)

Ovaj lijek sadrži 2,1 mg natrijeva benzoata u jednom ml.

ADCIRCA sadrži sorbitol (E420)

Ovaj lijek sadrži 110,25 mg sorbitola u jednom ml. Sorbitol je izvor fruktoze. Ako Vam je liječnik rekao da Vi (ili Vaše dijete) ne podnosite neke šećere ili ako Vam je dijagnosticirano nasljedno nepodnošenje fruktoze, rijedak nasljedni poremećaj kod kojeg bolesnik ne može razgraditi fruktozu, obratite se liječniku prije nego što Vi (ili Vaše dijete) uzmete ili primite ovaj lijek.

ADCIRCA sadrži propilenglikol (E1520)

Ovaj lijek sadrži 3,1 mg propilenglikola u jednom ml.

ADCIRCA sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po 1 ml, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati lijek ADCIRCA

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

ADCIRCA oralna suspenzija dolazi u boci. Ona je dio pakiranja koje uključuje i pomagalo za doziranje, koje se sastoji od štrcaljke za usta volumena 10 ml s graduacijskim oznakama u koracima od 1 ml i utisnog nastavka za bocu. Za upute o uporabi utisnog nastavka i štrcaljke za doziranje pročitajte knjižicu s uputama za uporabu uključenu u pakiranje.

Preporučena doza je 10 ml oralne suspenzije jedanput dnevno za djecu u dobi od 2 ili više godina i tjelesne težine manje od 40 kg.

Ako imate blage ili umjerene tegobe s jetrom ili bubrezima, liječnik Vam može propisati manju dozu.

Oralna suspenzija treba se uzimati na prazan želudac, najmanje 1 sat prije ili 2 sata nakon obroka.

Ako uzmete više lijeka ADCIRCA nego što ste trebali

Ako ste Vi ili netko drugi uzeli više suspenzije nego što ste trebali, odmah obavijestite svog liječnika ili se javite u bolnicu i sa sobom ponesite bocu s lijekom. Može se pojaviti bilo koja od nuspojava opisanih u dijelu 4.

Ako ste zaboravili uzeti lijek ADCIRCA

Uzmite dozu čim se sjetite, pod uvjetom da je to unutar 8 sati od kada ste trebali uzeti dozu. NEMOJTE uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati lijek ADCIRCA

Nemojte prestati uzimati lijek, osim ako Vam liječnik nije savjetovao drugačije.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Ovi učinci su obično blage do umjerene naravi.

Ako primijetite neku od sljedećih nuspojava, prestanite uzimati lijek i odmah zatražite liječničku pomoć:

- alergijske reakcije, uključujući kožne osipe (često)
- bol u prsnoj koži – nemojte uzimati nitrate nego odmah zatražite liječničku pomoć (često)
- prijavizam, dugotrajna te moguće i bolna erekcija nakon uzimanja lijeka ADCIRCA (manje često). Ako imate takvu erekciju koja traje neprekidno dulje od 4 sata, odmah se obratite liječniku.
- iznenadan gubitak vida (rijetko prijavljeno), iskrivljen, zamućen ili zamagljen središnji vid ili iznenadno smanjenje vida (nepoznata učestalost).

Sljedeće nuspojave prijavljene su vrlo često u bolesnika koji uzimaju lijek ADCIRCA (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba): glavobolja, crvenilo praćeno osjećajem vrućine, kongestija sinusa i nosa (začepljenost nosa), mučnina, probavne smetnje (uključujući bolove ili nelagodu u trbuhu), bolovi u mišićima, bol u leđima i bol u udovima (uključujući i nelagodu u udovima).

Prijavljene su i druge nuspojave:

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- zamagljen vid, nizak krvni tlak, krvarenje iz nosa, povraćanje, pojačano ili neuobičajeno krvarenje iz maternice, oticanje lica, refluks kiseline, migrena, nepravilno kucanje srca i nesvjestica.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- napadaji, prolazan gubitak pamćenja, koprivnjača, prekomjerno znojenje, krvarenje iz penisa, prisutnost krvi u spermi i/ili mokraći, visok krvni tlak, brzo kucanje srca, iznenadna srčana smrt i zvonjava u ušima.

Inhibitori PDE5 se koriste i za liječenje erektilne disfunkcije u muškaraca. Neke su nuspojave prijavljene rijetko:

- djelomično, privremeno ili trajno smanjenje ili gubitak vida na jednom ili oba oka i ozbiljna alergijska reakcija koja uzrokuje oticanje lica ili grla. Prijavljeno je i iznenadno smanjenje ili gubitak sluha.

Neke su nuspojave prijavljene u muškaraca koji su uzimali tadalafil za liječenje erektilne disfunkcije. Ti događaji nisu zabilježeni u kliničkim ispitivanjima za plućnu arterijsku hipertenziju te im je stoga učestalost nepoznata:

- oticanje kapaka, bol u oku, crvene oči, srčani udar i moždani udar.

U muškaraca koji su uzimali tadalafil prijavljene su neke dodatne rijetke nuspojave koje nisu primijećene u kliničkim ispitivanjima. Među njih se ubrajaju:

- iskrivljen, zamućen ili zamagljen središnji vid ili iznenadno smanjenje vida (nepoznata učestalost).

Većina muškaraca, ali ne i svi oni u kojih su prijavljeni ubrzano kucanje srca, nepravilno kucanje srca, srčani udar, moždani udar i iznenadna srčana smrt imala je poznate srčane tegobe prije uzimanja tadalafila. Nije moguće utvrditi jesu li ti događaji bili izravno povezani s tadalafilom.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek ADCIRCA

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i boci iza „Rok valjanosti“ ili oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako je boca otvorena više od 110 dana. Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Čuvati u originalnom pakiranju. Bocu čuvati u uspravnom položaju.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što ADCIRCA sadrži

Djelatna tvar je tadalafil. Jedan ml sadrži 2 mg tadalafila.

Drugi sastojci su ksantanska guma, mikrokristalična celuloza, karmelozanatrij, citratna kiselina, natrijev citrat, natrijev benzoat (E211), silicijev dioksid (koloidni, bezvodni), sorbitol (E420) (tekući, kristalizirajući), polisorbit 80, sukraloza, simetikon emulzija (simetikon, metilceluloza, sorbatna kiselina, pročišćena voda), umjetna aroma trešnje (sadrži propilenglikol [E1520]) i voda. Pogledajte odlomak „ADCIRCA sadrži“ u dijelu 2. za više informacija o sorbitolu, natrijevom benzoatu, propilenglikolu i natriju.

Kako ADCIRCA izgleda i sadržaj pakiranja

ADCIRCA 2 mg/ml je bijela do gotovo bijela oralna suspenzija.

ADCIRCA dolazi u boci koja sadrži 220 ml oralne suspenzije s odvojjivom zaštitnom folijom i zatvaračem sigurnim za djecu, u kutiji. Jedno pakiranje sadrži jednu bocu, građiranu štrcaljku volumena 10 ml s oznakama volumena u koracima od 1 ml i utisni nastavak za bocu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nizozemska

Proizvođač: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Španjolska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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 5000

France

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

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta odobrena u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

**UPUTE ZA UPORABU
ADCIRCA 2 mg/ml oralna suspenzija
tadalafil**

Prije primjene ADCIRCA oralne suspenzije pročitajte sve upute korak po korak i pažljivo ih slijedite.

Ove Upute za uporabu sadrže informacije o tome kako primijeniti ADCIRCA oralnu suspenziju.



VAŽNE INFORMACIJE KOJE MORATE ZNATI PRIJE PRIMJENE ADCIRCA ORALNE SUSPENZIJE



Zbog svoje male veličine nastavak za bocu predstavlja OPASNOST OD GUŠENJA. Nemojte pričvrstiti štrcaljku za usta na nastavak za bocu sve dok on ne bude cijelom svojom duljinom umetnut u bocu. Za sigurnu uporabu, nastavak mora biti cijelom duljinom umetnut u bocu. Smije se koristiti samo uz nadzor odrasle osobe.

Nemojte dopustiti djetetu da uzme lijek bez Vaše pomoći.

Nemojte primijeniti lijek ako su boca, zaštitna folija, nastavak za bocu ili štrcaljka za usta oštećeni.

Nemojte primijeniti lijek ako je boca bila otvorena dulje od **110 dana**. Pogledajte dio o **zbrinjavanju** da biste doznali što učiniti s lijekom koji ne koristite.

Ovdje zabilježite datum prvog otvaranja boce: _____

Nemojte prati štrcaljku za usta sapunom ni deterdžentom. Za upute o čišćenju pogledajte korake 4b - 4c.

Nemojte prati štrcaljku za usta u perilici posuđa. Štrcaljka možda neće raditi onako kako bi trebala.

Nakon **30 dana** uzmite novu štrcaljku za usta.

Ne preporučuje se miješati lijek s hranom ili vodom jer bi to moglo utjecati na njegov okus ili onemogućiti primjenu cijele doze.

ADCIRCA oralna suspenzija smije se primijeniti samo štrcaljkom za usta koja dolazi s lijekom.

Lijek je bijele boje pa može biti teško primijetiti mjehuriće zraka u štrcaljki za usta pri pripremi doze, što može dovesti do primjene pogrešne doze.



U slučaju predoziranja odmah se obratite svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri. Važno je da i odrasli i djeca odmah dobiju medicinski savjet/pomoć, čak i ako nisu primjetni nikakvi znakovi ni simptomi.

Dijelovi sustava za isporuku ADCIRCA oralne suspenzije



1. KORAK: PRIPREMA BOCE

1a



Uzmite bocu lijeka i nastavak za bocu.
Operite ruke sapunom i vodom.

1b



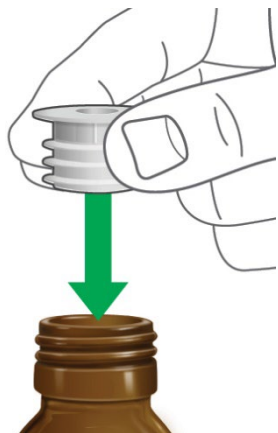
Skinite zatvarač s boce.
Čvrsto pritisnite zatvarač prema dolje i odvijte ga u smjeru suprotnom od kazaljke na satu.
Skinite zatvarač s boce.

1c



Samo prije prve uporabe: skinite odvojivu zaštitnu foliju.
Provjerite jeste li uklonili cijelu zaštitnu foliju.

1d



Samo prije prve uporabe: pritisnite nastavak za bocu punom duljinom u grlo boce.



Zbog svoje male veličine nastavak za bocu predstavlja OPASNOST OD GUŠENJA. Za sigurnu uporabu, nastavak mora biti cijelom duljinom umetnut u bocu.

Nemojte pričvrstiti štrcaljku za usta na nastavak za bocu sve dok on nije cijelom duljinom umetnut u bocu.
Nemojte okretati nastavak.

1e



Čvrsto navijte zatvarač ponovno na bocu.
Zatvarač će prekriti nastavak.

2. KORAK: PRIPREMA DOZE

2a



Uzmite bocu lijeka s umetnutim nastavkom i štrcaljku za usta.

Uvjerite se da je zatvarač dobro pričvršćen.

Operite ruke sapunom i vodom.

2b



Protresite bocu.

Dobro protresite bocu s lijekom najmanje 10 sekundi **prije svake uporabe** da biste u potpunosti promiješali suspenziju. Ako boca stoji dulje od 15 minuta, protresite je ponovno.

2c

Skinite zatvarač s boce.

2d



Čvrsto umetnite štrcaljku za usta u otvor nastavka za bocu.

Uvjerite se da je vrh štrcaljke u cijelosti umetnut u nastavak za bocu i da je klip potisnut sve do vrha štrcaljke.

2e

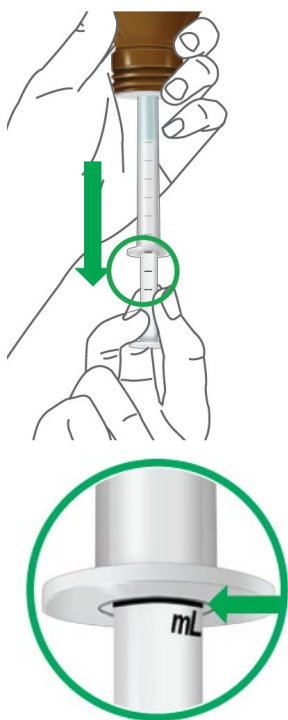


Preokrenite bocu i štrcaljku za usta pazeći da štrcaljka ostane na mjestu.

Boca mora biti preokrenuta.

Štrcaljka za usta i dalje mora biti umetnuta u nastavak za bocu.

2f



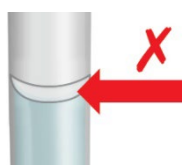
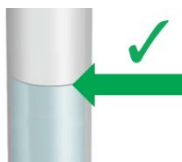
Izvucite dozu.

Polako izvlačite klip sve dok se ispod donje strane rubnika ne pojavi mililitarska oznaka doze koja je propisana Vašem djetetu.

Graduacijske oznake u mililitrima nalaze se na klipu štrcaljke za usta.

Pazite da gornji rub graduacijske oznake bude poravnat s donjom stranom rubnika.

2g



Preokrenite bocu natrag u uspravan položaj i pažljivo provjerite ima li mjehurića zraka u štrcaljki za usta.

⚠ Mjehurić zraka može dovesti do primjene pogrešne doze.

Lijek je bijele boje, baš kao i štrcaljka za usta. Možda ćete teško vidjeti mjehuriće zraka.

Ako primijetite mjehurić zraka, istisnite lijek u bocu i ponovite korake 2e - 2g.

2h



Izvadite štrcaljku za usta iz boce.

Nemojte dodirivati klip.

3. KORAK: PRIMJENA DOZE



Stavite štrcaljku za usta u kut djetetovih usta. Recite djetetu da ne grize štrcaljku.

Nemojte istisnuti lijek u stražnji dio grla.

Polako i nježno pritisnite klip do kraja štrcaljke kako biste sav lijek istisnuli u djetetova usta.

Pobrinite se da dijete proguta sav lijek.

4. KORAK: ČIŠĆENJE

4a



Vratite zatvarač na bocu i čvrsto ga navijte.
Nemojte vaditi nastavak za bocu. Zatvarač će ga prekriti.

4b



Napunite štrcaljku za usta čistom vodom.

⚠ Nemojte prati štrcaljku za usta sapunom ni deterdžentom.

⚠ Nemojte vaditi klip iz štrcaljke za usta.

Napunite čašu čistom vodom, uronite štrcaljku za usta i povucite klip kako biste **napunili štrcaljku vodom**.

4c



Pritisnite klip i istisnite vodu u čašu ili sudoper.

Obvezno istisnite vodu iz štrcaljke za usta.

Istresite preostalu vodu iz štrcaljke i obrišite štrcaljku papirnatim ručnikom.

Čuvajte štrcaljku za usta i bocu u originalnom pakiranju.

Operite ruke sapunom i vodom.

ZBRINJAVANJE LIJEKA

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

ZBRINJAVANJE ŠTRCALJKE

Pitajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru kako zbrinuti štrcaljku.

KAKO ČUVATI LIJEK

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Čuvajte bocu u uspravnom položaju.

Bocu i štrcaljku za usta čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

ČESTA PITANJA

P. Što trebam učiniti ako primijetim mjehuriće zraka u štrcaljki za usta?

O. Nemojte primijeniti lijek. Mjehurići zraka mogu dovesti do primjene pogrešne doze. Istisnite lijek u bocu i ponovite korake 2e - 2g.

P. Što ako uvučem previše lijeka u štrcaljku za usta?

- O.** Ostavite vrh štrcaljke u boci. Uspravite bocu. Pritišćite klip sve dok u štrcaljki za usta ne preostane odgovarajuća doza.

P. Što ako ne uvučem dovoljno lijeka u štrcaljku za usta?

- O.** Ostavite vrh štrcaljke u boci. Držite bocu preokrenutom. Vucite klip sve dok u štrcaljku za usta ne uvučete odgovarajuću dozu.

P. Što ako lijek dospije u moje ili djetetovo oko?

- O.** Odmah isperite oko vodom i nazovite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Operite ruke i površine koje su možda došle u doticaj s lijekom što je prije moguće.

P. Kako mogu putovati s ovim lijekom?

- O.** Pobrinite se da ponesete dovoljnu količinu lijeka za cijelo putovanje. Nosite štrcaljku za usta i lijek u originalnom pakiranju. Čuvajte lijek na sigurnom mjestu pazeći da je boca u uspravnom položaju.

P. Mogu li pomiješati ovaj lijek s hranom ili vodom prije nego što ga dam svom djetetu?

- O.** Ne preporučuje se miješati ovaj lijek s hranom ili vodom jer bi to moglo utjecati na njegov okus ili onemogućiti primjenu cijele doze. Možete dati djetetu čašu vode nakon što popije cijelu dozu lijeka.

P. Što ako moje dijete ispljune lijek?

- O.** **Nemojte** dati djetetu dodatnu količinu lijeka. Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

P. Što ako moje dijete ne proguta sav lijek?

- O.** Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

P. Što ako moje dijete proguta previše lijeka?

- O.** Odmah se obratite svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

ZA PITANJA ILI ZA VIŠE INFORMACIJA O ADCIRCA ORALNOJ SUSPENZIJI

Za pitanja ili više informacija o lijeku ADCIRCA

- nazovite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru
- nazovite **Lilly**

Za više informacija o ovom lijeku pročitajte cjelovitu uputu o lijeku ADCIRCA koja se nalazi u ovom pakiranju.

Za pitanja ili više informacija o ADCIRCA oralnoj suspenziji

Ako imate pitanja ili poteškoća sa štrcaljkom za primjenu oralne suspenzije, obratite se društvu **Lilly** ili svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za pomoć. Sve PRITUŽBE NA MEDICINSKI PROIZVOD ili NUSPOJAVE, uključujući SUMNJE NA OZBILJNE DOGAĐAJE, prijavite društvu **Lilly**.

PRILOG IV.

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za tadalafil, znanstveni zaključci CHMP-a su sljedeći:

S obzirom na dostupne podatke iz literature i spontanijh prijava o centralnoj seroznoj korioretinopatiji, uključujući u nekim slučajevima blisku vremensku povezanost, pozitivan *dechallenge* i/ili *rechallenge* te s obzirom na vjerojatan mehanizam djelovanja, PRAC smatra da je uzročna povezanost između tadalafila i centralne serozne korioretinopatije barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da je potrebno u skladu s time izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže tadalafil.

CHMP je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za tadalafil, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) tadalafil nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.