

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADCIRCA 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg tadalafilu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 233 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Pomarańczowe powlekane tabletki w kształcie migdała o wymiarach 12,09 mm x 7,37 mm, z oznaczeniem „4467” na jednej ze stron.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. pulmonary arterial hypertension, PAH) klasy II i III według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej (patrz punkt 5.1).

Wykazano skuteczność produktu w leczeniu idiopatycznego tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH) oraz tętniczego nadciśnienia płucnego związanego z kolagenowym schorzeniem naczyń.

Dzieci i młodzież

Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH) klasy II i III według klasyfikacji WHO, u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane tylko przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka wynosi 40 mg (dwie tabletki powlekane po 20 mg) przyjmowane raz na dobę.

Dzieci i młodzież (w wieku od 2 do 17 lat)

Zalecane dawki podawane raz na dobę, ustalone w zależności od wieku i masy ciała dzieci i młodzieży, przedstawiono poniżej.

Wiek i (lub) masa ciała u dzieci i młodzieży	Zalecana dawka dobowa i schemat dawkowania
Wiek ≥ 2 lata Masa ciała ≥ 40 kg Masa ciała < 40 kg	40 mg (dwie tabletki po 20 mg) raz na dobę 20 mg (jedna tabletka po 20 mg lub 10 ml zawiesiny doustnej, 2 mg/ml tadalafilu*) raz na dobę

*Dostępna jest zawiesina doustna do podawania u dzieci i młodzieży, którzy wymagają zastosowania dawki 20 mg i którzy nie są w stanie połknąć tabletek.

Nie są dostępne dane z badań klinicznych dotyczące farmakokinetyki i skuteczności u pacjentów w wieku < 2 lat. Nie określono najbardziej odpowiedniej dawki produktu leczniczego ADCIRCA dla dzieci w wieku od 6 miesięcy do < 2 lat. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu ADCIRCA w tej grupie wiekowej.

Przyjęcie dawki w późniejszym terminie, pominięcie dawki lub wymioty

W przypadku przyjęcia dawki produktu ADCIRCA z opóźnieniem, ale w tym samym dniu, nie należy zmieniać schematu podawania kolejnych dawek. Nie należy przyjmować dodatkowej dawki w przypadku pominięcia dawki.

Nie należy przyjmować dodatkowej dawki w przypadku wystąpienia wymiotów.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawkowania.

Zaburzenia czynności nerek

Dorośli, dzieci i młodzież (w wieku od 2 do 17 lat o masie ciała co najmniej 40 kg)

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek zaleca się stosowanie dawki początkowej 20 mg raz na dobę. W zależności od uzyskanej skuteczności i tolerancji produktu przez pacjenta, dawkę można zwiększyć do 40 mg raz na dobę. Nie zaleca się stosowania tadalafilu u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież (w wieku od 2 do 17 lat o masie ciała mniejszej niż 40 kg)

U pacjentów o masie ciała < 40 kg z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek zalecana jest dawka początkowa wynosząca 10 mg raz na dobę. Dawkę tę można zwiększyć do 20 mg raz na dobę, w zależności od skuteczności i tolerancji produktu u danego pacjenta. Nie zaleca się stosowania tadalafilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Dorośli, dzieci i młodzież (w wieku od 2 do 17 lat o masie ciała co najmniej 40 kg)

Ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania produktu u pacjentów z marskością wątroby o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (klasa A i B według klasyfikacji Child-Pugha), można rozważyć stosowanie dawki początkowej 20 mg raz na dobę.

Dzieci i młodzież (w wieku od 2 do 17 lat o masie ciała mniejszej niż 40 kg)

U pacjentów o masie ciała < 40 kg z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby można rozważyć podanie dawki początkowej wynoszącej 10 mg raz na dobę.

W przypadku rozpoczęcia leczenia tadalafillem u pacjentów w każdym wieku, lekarz przepisujący lek powinien dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka u danego pacjenta. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu u pacjentów z marskością wątroby o ciężkim nasileniu (klasa C według klasyfikacji Child-Pugha), dlatego nie zaleca się stosowania tadalafilu u tych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież (w wieku <2 lat)

Nie określono dawki ani skuteczności produktu leczniczego ADCIRCA u dzieci w wieku <2 lat. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8 i 5.1.

Sposób podawania

Produkt ADCIRCA jest przeznaczony do stosowania doustnego.

Tabletki powlekane należy połykać w całości, popijając wodą, podczas posiłku lub niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ostry zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 90 dni.

Ciężkie niedociśnienie tętnicze (<90/50 mm Hg).

W badaniach klinicznych wykazano, że tadalafil nasila hipotensyjne działanie azotanów. Uważa się, że jest to wynikiem skojarzonego działania azotanów i tadalafilu na szlak tlenek azotu/cGMP. Dlatego stosowanie tadalafilu jest przeciwwskazane u pacjentów stosujących organiczne azotany w jakiegokolwiek postaci (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (PDE5), w tym tadalafilu, i leków pobudzających cyklazę guanylową, takich jak riociguat, jest przeciwwskazane, ponieważ może prowadzić do objawowego niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.5).

Pacjenci, którzy utracili wzrok w jednym oku w wyniku nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (ang. non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION) niezależnie od tego, czy miało to związek, czy nie miało związku z wcześniejszą ekspozycją na inhibitor PDE5 (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Choroby układu krążenia

Następujące grupy pacjentów z chorobami układu krążenia nie brały udziału w badaniach klinicznych dotyczących leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego:

- pacjenci z klinicznie istotną wadą zastawki aorty i zastawki dwudzielnej;
- pacjenci z zaciskającym zapaleniem osierdzia;
- pacjenci z kardiomiopatią zastoinową lub restrykcyjną;
- pacjenci z istotnymi zaburzeniami czynności lewej komory serca;
- pacjenci z zagrażającymi życiu zaburzeniami rytmu serca;
- pacjenci z objawową chorobą wieńcową serca;
- pacjenci z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym.

Ze względu na brak danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa, nie zaleca się stosowania tadalafilu u tych pacjentów.

Leki rozszerzające naczynia płucne mogą spowodować istotne pogorszenie wydolności układu krążenia u pacjentów z zarostową chorobą żył płucnych (ang. pulmonary veno-occlusive disease, PVOD). Ze względu na brak danych klinicznych dotyczących stosowania tadalafilu u pacjentów z zarostową chorobą żył płucnych, nie zaleca się podawania tadalafilu tym pacjentom. W razie

pojawienia się objawów wskazujących na obrzęk płuc podczas stosowania tadalafilu, należy wziąć pod uwagę możliwość jednoczesnego występowania zarostowej choroby żył płucnych.

Tadalafil ma właściwość rozszerzania naczyń krwionośnych, co może spowodować przemijające obniżenie ciśnienia tętniczego. Lekarze powinni starannie rozważyć, czy u pacjentów z określonymi współistniejącymi schorzeniami, takimi jak ciężkie zwężenie drogi odpływu z lewej komory serca, nadmierną utratą płynów, niedociśnieniem spowodowanym zaburzeniami układu autonomicznego lub niedociśnieniem w spoczynku, mogą wystąpić niekorzystne skutki spowodowane rozszerzeniem naczyń.

U pacjentów przyjmujących leki blokujące receptory α_1 -adrenergiczne, jednoczesne podanie tadalafilu może u niektórych z nich doprowadzić do objawowego niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.5). Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania tadalafilu i doksazosyny.

Wzrok

W związku z przyjmowaniem tadalafilu i innych inhibitorów PDE5 zgłaszano zaburzenia widzenia, w tym centralną surowiczą chorioretinopatię (ang. central serous chorioretinopathy, CSCR) i przypadki nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (NAION). W większości przypadków CSCR ustąpiło samoistnie po odstawieniu tadalafilu. W odniesieniu do NAION, analizy danych z badań obserwacyjnych wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia ostrej nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego u mężczyzn z zaburzeniami erekcji po zastosowaniu tadalafilu lub innych inhibitorów PDE5. Ze względu, że może to być istotne dla wszystkich pacjentów przyjmujących tadalafil, pacjentowi należy zalecić, aby w przypadku wystąpienia nagłych zaburzeń widzenia, zaburzenia ostrości wzroku i (lub) zniekształcenia obrazu, przerwał przyjmowanie produktu ADCIRCA i niezwłocznie skonsultował się z lekarzem (patrz punkt 4.3). W badaniach klinicznych nie brali udziału pacjenci ze stwierdzonymi dziedzicznymi zmianami zwyrodnieniowymi siatkówki, w tym z barwnikowym zwyrodnieniem siatkówki, i dlatego nie zaleca się stosowania produktu u tych pacjentów.

Pogorszenie lub nagła utrata słuchu

Zgłaszano przypadki nagłej utraty słuchu po zastosowaniu tadalafilu. Chociaż w niektórych przypadkach występowały inne czynniki ryzyka (takie jak wiek, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze i utrata słuchu w przeszłości), pacjentów należy poinformować, aby natychmiast zasięgnęli porady lekarskiej w przypadku nagłego pogorszenia lub utraty słuchu.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Ze względu na większą ekspozycję (AUC) na tadalafil, ograniczone doświadczenie kliniczne oraz brak możliwości wpływu na stopień wydalania leku poprzez dializy, nie zaleca się stosowania tadalafilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu u pacjentów z ciężką marskością wątroby (klasa C według klasyfikacji Child-Pugha), dlatego nie zaleca podawania tadalafilu tym pacjentom.

Priapizm i anatomiczne zniekształcenia członka

U mężczyzn przyjmujących inhibitory PDE5 zgłaszano przypadki priapizmu. Należy poinformować pacjentów, że należy natychmiast zwrócić się po pomoc lekarską w przypadku, gdy erekcja utrzymuje się przez 4 godziny lub dłużej. W przypadku niepodjęcia natychmiastowego leczenia priapizmu, może dojść do uszkodzenia tkanek członka i trwałej utraty potencji.

Tadalafil należy stosować ostrożnie u pacjentów z anatomicznymi zniekształceniami członka (takimi jak wygięcie, zwłóknienie ciał jamistych lub choroba Peyroniego), lub u pacjentów ze schorzeniami

mogącymi predysponować do wystąpienia priapizmu (takimi jak niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, szpiczak mnogi, białaczka).

Stosowanie z induktorami lub inhibitorami CYP3A4

Nie zaleca się stosowania tadalafilu u pacjentów przyjmujących przewlekłe silne induktory CYP3A4, takie jak ryfampicyna (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się stosowania tadalafilu u pacjentów przyjmujących silne inhibitory CYP3A4, takie jak ketokonazol czy rytonawir (patrz punkt 4.5).

Leczenie zaburzeń erekcji

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności jednoczesnego stosowania tadalafilu z innymi inhibitorami PDE5 lub innymi metodami leczenia zaburzeń erekcji. Należy poinformować pacjentów, by nie stosowali produktu ADCIRCA jednocześnie z tymi produktami leczniczymi.

Prostacyklina i jej analogi

Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa jednoczesnego stosowania tadalafilu i prostacykliny lub jej analogów. Dlatego zaleca się ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania tych leków.

Bozentan

Nie wykazano jednoznacznie skuteczności tadalafilu u pacjentów przyjmujących bozentan (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Laktoza

ADCIRCA zawiera laktozę jednowodną. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na tadalafil

Inhibitory cytochromu P450

Azolowe leki przeciwwgrzybicze (np. ketokonazol)

Ketokonazol (w dawce 200 mg na dobę) zwiększał ekspozycję (AUC) na tadalafil (po podaniu pojedynczej dawki 10 mg) dwukrotnie, a stężenie maksymalne C_{max} tadalafilu o 15% w porównaniu z wartością AUC i C_{max} po podaniu samego tadalafilu. Ketokonazol (w dawce 400 mg na dobę) zwiększał ekspozycję (AUC) na tadalafil (po podaniu pojedynczej dawki 20 mg) czterokrotnie, a C_{max} o 22%.

Inhibitory proteazy (np. rytonawir)

Rytonawir (w dawce 200 mg dwa razy na dobę), który jest inhibitorem CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6, zwiększał dwukrotnie ekspozycję (AUC) na tadalafil (po podaniu pojedynczej dawki 20 mg) i nie powodował zmian C_{max} . Rytonawir (w dawce 500 mg lub 600 mg dwa razy na dobę)

zwiększał ekspozycję (AUC) na tadalafil (po podaniu pojedynczej dawki 20 mg) o 32% i zmniejszał C_{max} o 30%.

Induktory cytochromu P450

Antagoniści receptora endoteliny-1 (np. bozentan)

Bozentan (w dawce 125 mg dwa razy na dobę), substrat cytochromów CYP2C9 i CYP3A4, oraz umiarkowany induktor cytochromów CYP3A4, CYP2C9 i przypuszczalnie CYP2C19, zmniejszał ogólnoustrojową ekspozycję na tadalafil (w dawce 40 mg raz na dobę) o 42% i C_{max} o 27% w przypadku wielokrotnego skojarzonego podawania. Nie wykazano jednoznacznie skuteczności tadalafilu u pacjentów przyjmujących bozentan (patrz punkty 4.4 i 5.1). Tadalafil nie wpływa na ekspozycję (AUC i C_{max}) bozentanu i jego metabolitów.

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności jednoczesnego stosowania innych antagonistów receptora endoteliny-1 i tadalafilu.

Leki przeciwpłatkowe (np. ryfampicyna)

Induktor CYP3A4, ryfampicyna (w dawce 600 mg na dobę), zmniejsza AUC tadalafilu o 88% i C_{max} o 46%, w porównaniu z wartościami AUC i C_{max} tadalafilu podanego osobno w dawce 10 mg.

Wpływ tadalafilu na inne produkty lecznicze

Azotany

W badaniach klinicznych wykazano, że tadalafil (5 mg, 10 mg i 20 mg) nasila hipotensyjne działanie azotanów. Interakcja utrzymywała się przez ponad 24 godziny i nie była już wykrywalna po 48 godzinach od podania ostatniej dawki tadalafilu. Dlatego stosowanie tadalafilu jest przeciwwskazane u pacjentów przyjmujących organiczne azotany w jakiegokolwiek postaci (patrz punkt 4.3).

Leki przeciwnadciśnieniowe (w tym leki blokujące kanały wapniowe)

Jednoczesne stosowanie doksazosyny (w dawce 4 mg i 8 mg na dobę) i tadalafilu (w dawce 5 mg na dobę i w dawce 20 mg podanej jednorazowo) istotnie nasila działanie hipotensyjne leku blokującego receptory α -adrenergiczne. To działanie utrzymuje się co najmniej 12 godzin i mogą mu towarzyszyć objawy, w tym omdlenia. Z tego powodu nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych leków (patrz punkt 4.4).

W badaniach dotyczących interakcji, w których wzięła udział ograniczona liczba zdrowych ochotników, nie obserwowano takich działań po zastosowaniu alfuzosyny lub tamsulozyny.

W klinicznych badaniach farmakologicznych oceniano możliwość nasilania hipotensyjnego działania przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych przez tadalafil (10 mg i 20 mg). Badano główne grupy przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych, stosowanych w monoterapii i w terapii skojarzonej. U pacjentów przyjmujących kilka przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych, u których nadciśnienie nie było dobrze kontrolowane, zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi było większe niż u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze było dobrze kontrolowane, a obniżenie ciśnienia minimalne i podobne do obserwowanego u zdrowych osób. U pacjentów otrzymujących jednocześnie przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze, tadalafil w dawce 20 mg może spowodować obniżenie ciśnienia krwi, które zazwyczaj (z wyjątkiem doksazosyny – patrz powyżej) jest niewielkie i prawdopodobnie nie jest istotne klinicznie.

Riocyguat

Badania przedkliniczne wykazały nasilone działanie obniżające ciśnienie krwi w przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów PDE5 i riocyguatu. W badaniach klinicznych wykazano nasilanie działania hipotensyjnego inhibitorów PDE5 przez riocyguat. W badanej populacji nie wykazano korzystnego działania klinicznego takiego skojarzenia. Jednoczesne stosowanie riocyguatu i inhibitorów PDE5, w tym tadalafilu, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Substraty CYP1A2 (np. teofilina)

Jednoczesne stosowanie tadalafilu w dawce 10 mg i teofiliny (nieselektywnego inhibitora fosfodiesterazy), nie powodowało wystąpienia interakcji farmakokinetycznej. Jedynym efektem farmakodynamicznym było niewielkie (3,5 uderzeń/minutę) zwiększenie częstości akcji serca.

Substraty CYP2C9 (np. R-warfaryna)

Tadalafil (10 mg i 20 mg) nie wykazywał klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję (AUC) na S-warfarynę i R-warfarynę (substraty CYP2C9); tadalafil nie wpływa także na spowodowane przez warfarynę zmiany czasu protrombinowego.

Kwas acetylosalicylowy

Tadalafil (10 mg i 20 mg) nie zwiększa spowodowanego przez kwas acetylosalicylowy wydłużenia czasu krwawienia.

Substraty glikoproteiny P (np. digoksyna)

Tadalafil (40 mg raz na dobę) nie wykazywał klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę digoksyny.

Doustne leki antykoncepcyjne

W stanie stacjonarnym tadalafil (40 mg raz na dobę) powodował zwiększenie ekspozycji (AUC) na etynyloestradiol o 26% i C_{max} o 70%, w porównaniu z doustnym lekiem antykoncepcyjnym podawanym jednocześnie z placebo. Nie stwierdzono statystycznie istotnego wpływu tadalafilu na lewonorgestrel, co wskazuje na to, że wpływ na etynyloestradiol wynika z zahamowania przez tadalafil procesu siarczanowania w jelicie. Kliniczne znaczenie tych obserwacji nie jest do końca wyjaśnione.

Terbutalina

Podobnego zwiększenia ekspozycji (AUC) i C_{max} jak w przypadku etynyloestradiolu, można się spodziewać po doustnym podaniu terbutaliny. Wynika to prawdopodobnie z zahamowania przez tadalafil procesu siarczanowania w jelicie. Kliniczne znaczenie tych obserwacji nie jest do końca wyjaśnione.

Alkohol

Jednoczesne stosowanie tadalafilu (10 mg lub 20 mg) nie wpływało na stężenie alkoholu we krwi. Ponadto, nie obserwowano zmian stężenia tadalafilu po podaniu go jednocześnie z alkoholem. Tadalafil (20 mg) nie nasilał średniego zmniejszenia ciśnienia krwi spowodowanego podaniem alkoholu (0,7 g/kg lub około 180 ml 40% alkoholu [wódka] u mężczyzn o masie ciała 80 kg), ale u niektórych osób obserwowano zawroty głowy przy zmianie pozycji ciała i niedociśnienie ortostaticzne. Tadalafil (10 mg) nie nasilał wpływu alkoholu na funkcje poznawcze.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Na podstawie wyników populacyjnej analizy farmakokinetyki ustalono, że szacunkowe wartości pozornego klirensu (CL/F) oraz wpływ bozentanu na wartość CL/F u dzieci i młodzieży są zbliżone do obserwowanych u dorosłych pacjentów z PAH. Uważa się, że nie ma potrzeby dostosowania dawki tadalafilu w przypadku stosowania z bozentanem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania tadalafilu u kobiet ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka (płod), przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności należy unikać stosowania tadalafilu podczas ciąży.

Karmienie piersią

Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie tadalafilu do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla karmionego piersią dziecka. Produktu ADCIRCA nie należy stosować podczas karmienia piersią.

Płodność

Działania obserwowane u psów mogą wskazywać na zaburzenia płodności. Dwa późniejsze badania kliniczne wykazały, że takie działanie jest mało prawdopodobne u ludzi, ale obserwowano zmniejszenie stężenia plemników u niektórych mężczyzn (patrz punkty 5.1 i 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

ADCIRCA wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pomimo, że w badaniach klinicznych częstość zgłaszanych przypadków zawrotów głowy w grupie stosującej placebo i w grupie pacjentów otrzymujących tadalafil była podobna, pacjenci powinni poznać swoją reakcję na produkt ADCIRCA, zanim przystąpią do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, występującymi u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych tadalafilami w dawce 40 mg w ramieniu badania, były ból głowy, nudności, ból pleców, niestrawność, nagłe zaczerwienienie twarzy, ból mięśni, zapalenie jamy nosowo-gardłowej i ból kończyn. Zgłaszane działania niepożądane były przemijające i zwykle miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. Istnieją ograniczone dane dotyczące działań niepożądanych występujących u pacjentów w wieku powyżej 75 lat.

W głównym badaniu kontrolowanym placebo dotyczącym stosowania produktu ADCIRCA w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, 323 pacjentów było leczonych produktem ADCIRCA w dawkach od 2,5 mg do 40 mg raz na dobę i 82 pacjentów otrzymywało placebo. Czas leczenia wynosił 16 tygodni. Ogólnie częstość przerywania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych była mała (ADCIRCA 11%, placebo 16%). Trzystu pięćdziesięciu siedmiu (357) pacjentów, którzy ukończyli główne badanie, zostało włączonych do długoterminowej fazy przedłużonej tego badania. W badaniach stosowano dawki 20 mg i 40 mg raz na dobę.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej podano działania niepożądane zgłaszane w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo z udziałem pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym leczonych produktem ADCIRCA. W tabeli uwzględniono także niektóre działania niepożądane występujące u mężczyzn stosujących tadalafil w leczeniu zaburzeń erekcji, zgłaszane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstość tych działań została określona jako „nieznana”, ponieważ na podstawie dostępnych danych częstość ich występowania u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym nie może być oszacowana lub zakwalifikowana do danej częstości występowania na podstawie dostępnych danych z głównego badania klinicznego kontrolowanego placebo dotyczącego stosowania produktu ADCIRCA.

Oszacowanie częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana¹
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcje nadwrażliwości ⁵			Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy ⁶	Omdlenie, Migrena ⁵	Napady drgawek ⁵ Przemijająca amnezja ⁵		Udar ² (w tym incydenty krwotoczne)
Zaburzenia oka		Niewyraźne widzenie			Nietętnicza przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego (NAION), Okluzja naczyń siatkówki, Ubytki pola widzenia, Centralna surowicza chorioretinopatia
Zaburzenia ucha i błędnika			Szum w uszach		Nagła utrata słuchu
Zaburzenia serca		Kołatanie serca ^{2, 5}	Nagle zgony sercowe ^{2, 5} , Częstoskurcz ^{2, 5}		Niestabilna dławica piersiowa, Komorowe zaburzenia rytmu serca, Zawał mięśnia sercowego ²
Zaburzenia naczyniowe	Zaczerwienienie twarzy	Niedociśnienie tętnicze	Nadciśnienie tętnicze		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie jamy nosowo-gardłowej (w tym przekrwienie błony śluzowej nosa i zatok, oraz zapalenie błony śluzowej nosa)	Krwawienie z nosa			
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, Niestrawność (w tym ból brzucha lub dolegliwości brzuszne ³)	Wymioty Refluks żołądkowo-przelykowy			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka	Pokrzywka ⁵ , Nadmierna potliwość ⁵		Zespół Stevensa-Johnsona, Złuszczające zapalenie skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni, ból pleców, ból kończyn (w tym dolegliwości w obrębie kończyny)				
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Krwiomocz		

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Nasilone krwawienia z macicy ⁴	Priapizm ⁵ , Krwotok z prącia, Krew w nasieniu		Przedłużony czas trwania wzwodu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Obrzęk twarzy, Ból w klatce piersiowej ²			

- (1) Zdarzenia nie zgłaszane w czasie badań rejestracyjnych; częstość występowania nie może być określona na podstawie dostępnych danych. Działania niepożądane uwzględnione w tej tabeli zostały zgłoszone po dopuszczeniu do obrotu lub pochodzą z badania klinicznego, podczas którego stosowano tadalafil w leczeniu zaburzeń erekcji.
- (2) Większość pacjentów, u których wystąpiły te zdarzenia, była obciążona czynnikami ryzyka chorób układu krążenia.
- (3) Dokładne określenia według terminologii MedDRA to: dolegliwości brzuszne, bóle brzucha, bóle w podbrzuszu, bóle w nadbrzuszu oraz dolegliwości żołądkowe.
- (4) Zgłoszenia kliniczne zawierające terminologię inną niż MedDRA dotyczą przypadków nieprawidłowych lub nadmiernych krwawień miesięczkowych, takich jak krwotok miesięczkowy, krwotok maciczny, obfite nieregularne krwawienie miesięczkowe czy krwotok z pochwy.
- (5) Działania niepożądane zgłaszane po dopuszczeniu do obrotu lub pochodzące z badania klinicznego, podczas którego stosowano tadalafil w leczeniu zaburzeń erekcji. Dodatkowo uwzględniono częstość występowania działań niepożądanych występującą u tylko 1 lub 2 pacjentów w badaniu rejestracyjnym kontrolowanym placebo produktu ADCIRCA.
- (6) Najczęściej występującym działaniem niepożądanym był ból głowy. Ból głowy może pojawić się na początku terapii i zmniejsza się w trakcie jej kontynuacji.

Dzieci i młodzież

Ogółem 51 dzieci i młodzieży z PAH w wieku od 2,5 roku do 17 lat leczonych było tadalafil w ramach badań klinicznych (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG). Ogółem 391 dzieci i młodzieży z PAH, od noworodków do osób w wieku <18 lat, leczonych było tadalafil w badaniu obserwacyjnym prowadzonym po wprowadzeniu produktu do obrotu (H6D-JE-TD01). Po podaniu tadalafilu częstość występowania, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci i młodzieży były zbliżone do obserwowanych u dorosłych. Ze względu na różnice pod względem planu badania, liczebności próby, płci, wieku i zakresu dawek, wyniki tych badań dotyczące bezpieczeństwa wyszczególniono oddzielnie poniżej.

Badanie kliniczne z grupą kontrolną otrzymującą placebo prowadzone z udziałem dzieci i młodzieży (H6D-MC-LVHV)

W randomizowanym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo prowadzonym z udziałem 35 pacjentów z PAH w wieku od 6,2 do 17,9 lat (mediana wieku 14,2 lat), 17 pacjentów łącznie przez 24 tygodnie przyjmowało raz na dobę produkt ADCIRCA w dawce 20 mg (kohorta o średniej masie ciała od ≥ 25 kg do <40 kg) lub w dawce 40 mg (kohorta o dużej masie ciała ≥ 40 kg), a 18 pacjentów przyjmowało placebo. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, które wystąpiły u ≥ 2 pacjentów leczonych tadalafil, były bóle głowy (29,4%), zakażenie górnych dróg oddechowych i grypa (w każdym przypadku 17,6%) oraz ból stawów i krwawienia z nosa (w każdym przypadku 11,8%). Nie zgłoszono żadnych zgonów ani ciężkich działań niepożądanych. Spośród 35 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży leczonych w tym krótkoterminowym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo, 32 pacjentów włączono do trwającej 24 miesiące długoterminowej fazy kontynuacyjnej prowadzonej metodą otwartej próby, a 26 pacjentów ukończyło okres obserwacji kontrolnej. Nie odnotowano żadnych nowych sygnałów ostrzegawczych dotyczących bezpieczeństwa.

Badanie farmakokinetyki bez grupy kontrolnej prowadzone z udziałem dzieci i młodzieży (H6D-MC-LVIG)

W badaniu z zastosowaniem wielokrotnych dawek rosnących 19 pacjentów w wieku wynoszącym średnio 10,9 lat [zakres: 2,5 roku - 17 lat] otrzymywało raz na dobę produkt ADCIRCA przez 10 tygodni w okresie leczenia metodą otwartej próby (okres 1) i dodatkowo przez maksymalnie 24 miesiące w fazie przedłużonej (okres 2). Ciężkie działania niepożądane zgłoszono u 8 pacjentów

(42,1%). Były to: nadciśnienie płucne (21,0%), zakażenie wirusowe (10,5%) oraz niewydolność serca, zapalenie błony śluzowej żołądka, gorączka, cukrzyca typu I, drgawki gorączkowe, stan przedmldeniowy, napad padaczkowy i torbiel jajnika (w każdym przypadku 5,3%). U żadnego pacjenta nie przerwano leczenia z powodu działań niepożądanych. Działania niepożądane występujące w trakcie leczenia zgłoszono u 18 pacjentów (94,7%), a najczęstszymi z nich (które wystąpiły u ≥ 5 pacjentów) były bóle głowy, gorączka, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych i wymioty. Zgłoszono dwa przypadki zgonu.

Badanie prowadzone w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu z udziałem dzieci i młodzieży (H6D-JE-TD01)

Dane dotyczące bezpieczeństwa zebrano podczas obserwacyjnego badania prowadzonego w Japonii po wprowadzeniu produktu do obrotu, do którego włączono 391 dzieci i młodzieży z PAH (maksymalny okres obserwacji trwający 2 lata). Średni wiek pacjentów uczestniczących w badaniu wynosił $5,7 \pm 5,3$ roku, przy czym w tej grupie było 79 pacjentów w wieku < 1 roku, 41 w wieku od 1 roku do < 2 lat, 122 w wieku od 2 do 6 lat, 110 w wieku od 7 do 14 lat i 39 w wieku od 15 do 17 lat. Działania niepożądane zgłoszono u 123 pacjentów (31,5%). Częstość występowania działań niepożądanych (≥ 5 pacjentów) była następująca: nadciśnienie tętnicze (3,6%); ból głowy (2,8%); niewydolność serca i zmniejszenie liczby płytek krwi (w każdym przypadku 2,0%); krwawienie z nosa i zakażenie górnych dróg oddechowych (w każdym przypadku 1,8%); zapalenie oskrzeli, biegunka i nieprawidłowa czynność wątroby (w każdym przypadku 1,5%); oraz zapalenie żołądka i jelit, enteropatia wysiękowa z utratą białek oraz zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (w każdym przypadku 1,3%). Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych wynosiła 12,0% (≥ 3 pacjentów), w tym nadciśnienie płucne (3,6%), niewydolność serca (1,5%) i zapalenie płuc (0,8%). Zgłoszono szesnaście zgonów (4,1%); żaden nie był związany z tadalafilami.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Zdrowym ochotnikom podawano pojedyncze dawki do 500 mg, a pacjentom z zaburzeniami erekcji - wielokrotne dawki do 100 mg na dobę. Działania niepożądane były podobne do tych obserwowanych podczas stosowania mniejszych dawek.

W przypadku przedawkowania, w razie konieczności, należy zastosować standardowe postępowanie objawowe. Hemodializa w nieistotnym stopniu wpływa na eliminację tadalafilu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki urologiczne, leki stosowane w zaburzeniach erekcji, kod ATC: G04BE08.

Mechanizm działania

Tadalafil jest silnym, selektywnym inhibitorem PDE5, enzymu uczestniczącego w rozkładzie cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP). Tętnicze nadciśnienie płucne wiąże się z zaburzeniem uwalniania tlenu azotu ze śródbłonna naczyń krwionośnych i w konsekwencji zmniejszenie stężenia cGMP w mięśniach gładkich naczyń płucnych. PDE5 jest dominującym typem fosfodiesterazy obecnym w naczyniach krwionośnych płuc. Zahamowanie aktywności PDE5 przez tadalafil powoduje

zwiększenie stężenia cGMP, w wyniku czego mięśnie gładkie naczyń krwionośnych rozluźniają się i następuje rozszerzenie naczyń krwionośnych płuc.

Działanie farmakodynamiczne

Badania *in vitro* wykazały, że tadalafil jest selektywnym inhibitorem PDE5. PDE5 jest enzymem znajdującym się w mięśniach gładkich ciał jamistych, naczyń, trzewi, mięśniach szkieletowych, płytkach krwi, nerkach, płucach i mózgu. Działanie tadalafilu na PDE5 jest silniejsze niż na inne fosfodiesterazy. Tadalafil działa >10 000 razy silniej na PDE5 niż na PDE1, PDE2 i PDE4, enzymy występujące w sercu, mózgu, naczyniach krwionośnych, wątrobie i w innych organach. Tadalafil działa >10 000 razy silniej na PDE5 niż na PDE3, enzym występujący w sercu i naczyniach krwionośnych. Ta wybiórczość względem PDE5, a nie PDE3 jest bardzo istotna, ponieważ PDE3 jest enzymem wpływającym na kurczliwość serca. Ponadto, tadalafil około 700 razy silniej działa na PDE5 niż na PDE6, enzym znajdujący się w siatkówce i odpowiedzialny za odbieranie bodźców świetlnych. Tadalafil działa także >10 000 razy silniej na PDE5 niż na enzymy od PDE7 do PDE10.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Tętniczne nadciśnienie płucne u dorosłych

Przeprowadzono badanie kliniczne z randomizacją, podwójnie zaślepięone kontrolowane placebo, w którym wzięło udział 405 pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Dopuszczalne było przyjmowanie bozentanu (w stałej dawce podtrzymującej wynoszącej nie więcej niż 125 mg dwa razy na dobę) oraz długotrwałe stosowanie leków przeciwzakrzepowych, digoksyny, leków moczopędnych i podawanie tlenu. Więcej niż połowa (53,3%) pacjentów biorących udział w badaniu przyjmowała jednocześnie bozentan.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni do jednej z pięciu grup (tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg lub placebo). Pacjenci byli w wieku co najmniej 12 lat i mieli rozpoznane tętniczne nadciśnienie płucne (PAH) – idiopatyczne lub związane z: chorobami tkanki łącznej, przyjmowaniem leków hamujących łąkanie, zakażeniem ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV), ubytkiem przegrody międzyprzedsionkowej lub z przebytym zabiegiem naprawczym wrodzonej wady z przeciekiem lewo-prawym trwającej co najmniej 1 rok (na przykład ubytek przegrody międzykomorowej, przetrwały przewód tętniczy). Średni wiek pacjentów wynosił 54 lat (w zakresie od 14 do 90 lat). Większość pacjentów było rasy kaukaskiej (80,5%) i płci żeńskiej (78,3%). W etiologii tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH) przeważało idiopatyczne tętniczne nadciśnienie płucne (61,0%) oraz nadciśnienie płucne związane z kolagenowym schorzeniem naczyń (23,5%). Większość uczestników zaliczono do klasy III (65,2%) i II (32,1%) według klasyfikacji czynnościowej WHO. Średnia wyjściowa odległość przebyta podczas testu 6-minutowego marszu (ang. 6-minute-walk-distance, 6MWD) wynosiła 343,6 metra.

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności była zmiana wyniku uzyskanego w teście 6-minutowego marszu po 16 tygodniach w porównaniu z wynikiem wyjściowym. Jedynie w przypadku stosowania tadalafilu w dawce 40 mg, zwiększenie mediany dystansu w teście 6MWD po skorygowaniu względem placebo osiągnęło poziom istotności określony w protokole i wyniosło 26 metrów ($p=0,0004$; 95% CI: 9,5; 44,0; predefiniowana metoda Hodgesa-Lehmanna) (średnio 33 metry, 95% CI: 15,2; 50,3). Poprawa wyników w teście marszowym widoczna była od 8. tygodnia leczenia. Wykazano istotną poprawę ($p<0,01$) wyników testu 6MWD w 12. tygodniu, kiedy poproszono pacjentów o opóźnienie pory przyjęcia badanego produktu leczniczego, aby uzyskać minimalne stężenie substancji czynnej. Ogólnie uzyskane wyniki były zbieżne w podgrupach wyróżnionych pod względem wieku, płci, etiologii nadciśnienia płucnego, klasy wyjściowej według klasyfikacji czynnościowej WHO i wyniku uzyskanego w teście 6MWD. Zwiększenie mediany dystansu w teście 6MWD po skorygowaniu względem placebo wyniosło 17 metrów ($p=0,09$; 95% CI: -7,1; 43,0; predefiniowana metoda Hodgesa-Lehmanna) (średnio 23 metry, 95% CI: -2,4; 47,8) u pacjentów przyjmujących tadalafil w dawce 40 mg w uzupełnieniu do schematu leczenia bozentanem ($n=39$) i 39 metrów ($p<0,01$; 95% CI: 13,0; 66,0; predefiniowana metoda Hodgesa-Lehmanna) (średnio 44 metry, 95% CI: 19,7; 69,0) u pacjentów przyjmujących tylko tadalafil w dawce 40 mg ($n=37$).

Odsetek pacjentów, u których stwierdzono poprawę wyniku według klasyfikacji czynnościowej WHO w 16. tygodniu był podobny w grupie otrzymującej tadalafil w dawce 40 mg i w grupie placebo (23% w porównaniu z 21%). Odsetek pacjentów, u których stwierdzono pogorszenie stanu klinicznego w 16. tygodniu był mniejszy w grupie otrzymującej tadalafil 40 mg (5%; 4 z 79 pacjentów) niż w grupie placebo (16%; 13 z 82 pacjentów). Zmiana wyników oceny nasilenia duszności w skali Borga była mała i nieistotna statystycznie zarówno w przypadku stosowania tadalafilu w dawce 40 mg, jak i placebo.

Ponadto, w porównaniu z grupą placebo, u pacjentów leczonych tadalafillem 40 mg obserwowano poprawę dotyczącą aktywności fizycznej, ról społecznych zależnych od wydolności fizycznej, dolegliwości bólowych, ogólnego stanu zdrowia, witalności i funkcjonowania społecznego w skali SF-36. Nie obserwowano poprawy dotyczącej ról społecznych zależnych od kondycji emocjonalnej i stanu zdrowia psychicznego w skali SF-36. W porównaniu z grupą placebo u pacjentów leczonych tadalafillem 40 mg obserwowano poprawę wyników w skali EuroQol (EQ-5D) w wersji amerykańskiej (USA) i brytyjskiej (UK), obejmującej takie zagadnienia, jak: możliwość poruszania się, dbania o siebie, wykonywania zwykłych czynności, odczuwanie bólu/dolegliwości, nasilenia lęku/depresji, a także w wizualnej skali analogowej (ang. visual analogue scale, VAS).

U 93 pacjentów przeprowadzono ocenę parametrów hemodynamicznych układu sercowo-naczyniowego. Leczenie tadalafillem w dawce 40 mg powodowało zwiększenie pojemności minutowej serca (0,6 l/min), zmniejszenie ciśnienia w tętnicy płucnej (-4,3 mmHg) i oporu w naczyniach płucnych (-209 dyn.s/cm⁵) w porównaniu ze stanem wyjściowym (p<0,05). Jednak w analizie *post hoc* wykazano, że zmiany w stosunku do wartości wyjściowych parametrów hemodynamicznych układu sercowo-naczyniowego w grupie leczonej tadalafillem 40 mg nie różniły się istotnie od wyników uzyskanych w grupie placebo.

Długotrwałe leczenie

357 pacjentów, którzy brali udział w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo zostało włączonych do długoterminowej fazy przedłużonej tego badania. 311 z tych pacjentów otrzymywało tadalafil przez co najmniej 6 miesięcy, a 293 przez 1 rok (mediana ekspozycji 365 dni; w zakresie od 2 do 415 dni). U pacjentów, dla których dostępne są dane, wskaźnik przeżycia po 1 roku wynosi 96,4%. Ponadto, u pacjentów leczonych tadalafillem przez 1 rok, wynik uzyskiwany w teście 6-minutowego marszu i ocena w klasyfikacji czynnościowej WHO, wydaje się utrzymywać na stałym poziomie.

Tadalafil w dawce 20 mg podawany zdrowym ochotnikom nie wykazywał, w porównaniu z placebo, istotnej różnicy w działaniu na skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze w pozycji leżącej (średnie maksymalne zmniejszenie odpowiednio o 1,6/0,8 mm Hg) oraz w pozycji stojącej (średnie maksymalne zmniejszenie odpowiednio o 0,2/4,6 mm Hg), nie wpływał także w sposób istotny na częstość akcji serca.

W badaniach oceniających wpływ tadalafilu na wzrok, nie stwierdzono zaburzeń rozróżniania kolorów (niebieski i zielony) korzystając ze 100-kolorowego testu Farnswortha-Munsella. Wyniki te potwierdzają małe powinowactwo tadalafilu do PDE6 w porównaniu z PDE5. We wszystkich badaniach klinicznych doniesienia o zmianach widzenia barw były rzadkie (<0,1 %).

Przeprowadzono trzy badania u mężczyzn w celu oszacowania potencjalnego wpływu na spermatogenezę tadalafilu stosowanego codziennie w dawce 10 mg (jedno badanie trwające 6 miesięcy) oraz w dawce 20 mg (jedno badanie trwające 6 miesięcy i jedno badanie trwające 9 miesięcy). W dwóch z tych badań obserwowano zmniejszenie ilości i stężenia plemników spowodowane stosowaniem tadalafilu, jednak jest mało prawdopodobne, aby te zmiany miały znaczenie kliniczne. Poza tymi zmianami nie obserwowano wpływu na inne parametry, takie jak ruchliwość i morfologia plemników oraz stężenie hormonu folikulotropowego.

Dzieci i młodzież

Tętnicze nadciśnienie płucne u dzieci

Ogółem 35 dzieci i młodzieży z PAH w wieku od 6 do <18 lat leczonych było w 2-okresowym badaniu dotyczącym terapii uzupełniającej (stanowiącej dodatek do stosowanego aktualnie przez pacjenta antagonisty receptora endoteliny) (badanie H6D-MC-LVHV) oceniającym skuteczność, bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetykę tadalafilu. W trwającym 6 miesięcy podwójnie zaślepionym okresie (okres 1) 17 pacjentów otrzymywało tadalafil, a 18 pacjentów otrzymywało placebo.

Tadalafil podawano w dawce wyliczonej na podstawie masy ciała pacjenta określonej w czasie wizyty przesiewowej. Większość pacjentów (25 [71,4%]) ważyła ≥ 40 kg i otrzymywało dawkę 40 mg, a pozostali (10 [28,6%]) o masie ciała od ≥ 25 kg do <40 kg otrzymywali dawkę 20 mg. W badaniu wzięło udział 16 osób płci męskiej i 19 osób płci żeńskiej; mediana wieku w całej grupie pacjentów wynosiła 14,2 lat (zakres: od 6,2 do 17,9 lat). Do badania nie włączono żadnego pacjenta w wieku <6 lat. W etiologii tętniczego nadciśnienia płucnego przeważało idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne (IPAH; 74,3%) oraz tętnicze nadciśnienie płucne związane z przetrwałym lub nawrotowym nadciśnieniem płucnym po operacji naprawczej wrodzonego przecieku systemowo-płucnego (25,7%). Większość pacjentów zaliczono do klasy II według klasyfikacji czynnościowej WHO (80%).

W okresie 1 celem pierwszorzędowym była ocena skuteczności tadalafilu w porównaniu z placebo w odniesieniu do zwiększenia dystansu pokonanego w teście 6-minutowego marszu (ang. 6 minute walk distance, 6MWD) w okresie od punktu początkowego do 24. tygodnia u pacjentów w wieku od ≥ 6 do <18 lat zdolnych pod względem rozwojowym do przeprowadzenia testu 6MW. W analizie pierwszorzędowej (MMRM), wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów średnia (błąd standardowy: SE) zmiana wyniku testu 6MWD w okresie od punktu początkowego do 24. tygodnia wyniosła 60 (SE: 20,4) metrów w przypadku stosowania tadalafilu i 37 (SE: 20,8) metrów w przypadku placebo.

Ponadto u dzieci i młodzieży z PAH w wieku od ≥ 2 do <18 lat, zastosowano model „ekspozycja-odpowiedź” (ang. exposure-response, ER) do prognozowania dystansu pokonanego w ciągu 6 minut (6MWD) na podstawie ekspozycji u dzieci i młodzieży po podaniu dawek dobowych wynoszących 20 lub 40 mg określonej przy użyciu modelu farmakokinetyki populacyjnej oraz ustalonego modelu ER dla dorosłych (H6D-MC-LVGY). W modelu tym wykazano podobieństwo odpowiedzi między wynikiem testu 6MWD przewidzianym na podstawie modelu a rzeczywiście uzyskanym u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do <18 lat z badania H6D-MC-LVHV.

W okresie 1 nie odnotowano potwierdzonych przypadków pogorszenia stanu klinicznego w żadnej grupie terapeutycznej. Odsetek pacjentów, u których nastąpiła poprawa wyniku oceny wg klasyfikacji czynnościowej WHO w okresie od punktu początkowego do 24. tygodnia, wyniósł 40% w grupie leczonej tadalafillem w porównaniu z 20% w grupie otrzymującej placebo. Ponadto zaobserwowano także pozytywną tendencję dotyczącą potencjalnej skuteczności w grupie leczonej tadalafillem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w odniesieniu do takich mierników, jak NT-Pro-BNP (różnica między grupami wyniosła: -127,4; 95% CI: -247,05 do -7,80), parametry echokardiograficzne (TAPSE: różnica między grupami wyniosła 0,43; 95% CI: 0,14 do 0,71; indeks ekscentryczności lewej komory w fazie skurczowej: różnica między grupami wyniosła -0,40; 95% CI: -0,87 do 0,07; indeks ekscentryczności lewej komory w fazie rozkurczowej: różnica między grupami wyniosła -0,17; 95% CI: -0,43 do 0,09; 2 pacjentów, u których zgłoszono wysięk osierdziowy, z grupy otrzymującej placebo i żadnego z grupy leczonej tadalafillem) oraz CGI-I (poprawa w grupie leczonej tadalafillem 64,3%, w grupie placebo 46,7%).

Dane z długoterminowej fazy przedłużonej

Ogółem 32 pacjentów z badania z grupą kontrolną otrzymującą placebo (H6D-MC-LVHV) włączono do trwającej 2 lata długoterminowej fazy prowadzonej w warunkach otwartej próby (okres 2), w której wszyscy pacjenci otrzymywali tadalafil w dawce odpowiedniej dla ich grupy wagowej. W okresie 2 celem pierwszorzędowym była ocena długoterminowego bezpieczeństwa stosowania tadalafilu.

W sumie 26 pacjentów ukończyło okres obserwacji kontrolnej, w którym nie odnotowano żadnych nowych sygnałów ostrzegawczych dotyczących bezpieczeństwa. Stan kliniczny pogorszył się u 5 pacjentów; u 1 wystąpiło po raz pierwszy omdlenie, u 2 zwiększono dawkę antagonisty receptora endoteliny, u 1 dodano nowy towarzyszący lek właściwy dla PAH, a 1 hospitalizowano z powodu progresji PAH. Pod koniec okresu 2 u większości pacjentów wynik oceny wg klasyfikacji czynnościowej WHO nie zmienił się lub uległ poprawie.

Działania farmakodynamiczne u dzieci w wieku ≤ 6 lat

Ze względu na ograniczoną dostępność parametrów oceny farmakodynamiki oraz brak odpowiedniego i zatwierdzonego klinicznego punktu końcowego u dzieci w wieku poniżej 6 lat, w tej grupie pacjentów dokonano ekstrapolacji danych dotyczących skuteczności na podstawie dopasowania ekstrapolacji do zakresu dawek skutecznych u dorosłych.

Nie określono dawkowania ani skuteczności produktu ADCIRCA u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Dystrofia mięśniowa Duchenne'a

W pojedynczym badaniu przeprowadzonym z udziałem dzieci i młodzieży z dystrofią mięśniową Duchenne'a (ang. Duchenne Muscular Dystrophy, DMD) nie wykazano skuteczności leczenia. W badaniu z losowym przydziałem pacjentów, kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w 3 grupach równoległych z zastosowaniem tadalafilu, wzięło udział 331 chłopców w wieku od 7 do 14 lat z DMD otrzymujących jednocześnie kortykosteroidy. Badanie obejmowało 48-tygodniowy okres podwójnie ślepej próby, w którym pacjenci byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej codziennie tadalafil w dawce 0,3 mg/kg mc., do grupy otrzymującej tadalafil w dawce 0,6 mg/kg mc. lub do grupy otrzymującej placebo. Nie wykazano skuteczności tadalafilu w spowolnieniu utraty zdolności motorycznej mierzonej zmianą wyniku uzyskanego w teście 6-minutowego marszu (6MWD) jako pierwszorzędnego punktu końcowego: średnia zmiana 6MWD obliczona za pomocą metody najmniejszych kwadratów w 48 tygodniu wynosiła -51,0 metrów (m) w grupie pacjentów otrzymujących placebo, w porównaniu z -64,7 m w grupie pacjentów otrzymujących tadalafil w dawce 0,3 mg/kg mc. ($p = 0,307$) i -59,1 m w grupie pacjentów otrzymujących tadalafil w dawce 0,6 mg/kg mc. ($p = 0,538$). Ponadto, nie znaleziono żadnych dowodów na skuteczność w żadnej z analiz wtórnych przeprowadzonych w tym badaniu. Całościowe wyniki oceny bezpieczeństwa stosowania uzyskane w tym badaniu były zasadniczo zgodne z profilem bezpieczeństwa stosowania tadalafilu oraz działań niepożądanych przewidywanych u dzieci i młodzieży z DMD otrzymujących kortykosteroidy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniach farmakokinetyki wykazano na podstawie wartości $AUC(0-\infty)$ biorównoważność produktu ADCIRCA w tabletkach i w zawiesinie doustnej po podaniu na czczo. T_{max} po podaniu zawiesiny doustnej osiągany jest o około 1 godzinę później w stosunku do tabletek, jednak różnica ta nie została uznana za istotną klinicznie. Tabletki można przyjmować niezależnie od posiłków, natomiast zawiesinę doustną należy przyjmować na czczo co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku.

Wchłanianie

Tadalafil jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym, a średnie maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) jest osiągane średnio po 4 godzinach od podania leku. W badaniach farmakokinetyki wykazano na podstawie wartości $AUC(0-\infty)$ biorównoważność produktu ADCIRCA w tabletkach i w zawiesinie doustnej. Nie określono bezwzględnej dostępności biologicznej tadalafilu po podaniu doustnym.

Pokarm nie wpływa na szybkość i stopień wchłaniania tadalafilu w postaci tabletek powlekanych, dlatego produkt ADCIRCA w tabletkach można przyjmować niezależnie od posiłków. Nie badano wpływu pokarmu na szybkość i stopień wchłaniania zawiesiny doustnej tadalafilu; dlatego tadalafil w postaci zawiesiny należy przyjmować na czczo co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku. Pora przyjmowania leku (rano czy wieczorem po podaniu pojedynczej dawki 10 mg) nie ma klinicznie istotnego wpływu na szybkość i stopień jego wchłaniania. W badaniach klinicznych i

badaniach prowadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu tadalafil podawano u dzieci niezależnie od posiłku bez wpływu na bezpieczeństwo.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji wynosi około 77 l w stanie stacjonarnym, co oznacza, że tadalafil jest rozmieszczany w tkankach. W stężeniach terapeutycznych, 94% tadalafilu w osoczu jest związane z białkami. W przypadku zaburzeń czynności nerek wiązanie z białkami nie jest zmienione.

Mniej niż 0,0005% podanej dawki leku pojawia się w nasieniu u zdrowych osób.

Metabolizm

Tadalafil jest metabolizowany głównie przez izoenzym (CYP) 3A4 cytochromu P450. Głównym metabolitem w krwiobiegu jest glukuronian metylokatecholu. Metabolit ten działa co najmniej 13 000 razy słabiej na PDE5 niż tadalafil, dlatego przy obserwowanych stężeniach metabolitu, uznaje się, że nie jest on klinicznie aktywny.

Eliminacja

U zdrowych osób średni klirens tadalafilu po podaniu doustnym wynosi 3,4 l/godzinę w stanie stacjonarnym, a średni końcowy okres półtrwania wynosi 16 godzin. Tadalafil jest wydalany głównie w postaci nieaktywnych metabolitów, przede wszystkim z kałem (około 61% dawki), a w mniejszym stopniu z moczem (około 36% dawki).

Liniowość/nieliniowość

W zakresie dawek 2,5 do 20 mg, ekspozycja (AUC) na tadalafil u zdrowych osób zwiększa się proporcjonalnie do dawki. W zakresie dawek od 20 mg do 40 mg obserwowano mniej proporcjonalne zwiększenie ekspozycji. Podczas podawania tadalafilu w dawce 20 mg i 40 mg raz na dobę, w stanie stacjonarnym stężenie w osoczu jest uzyskiwane w ciągu 5 dni, a ekspozycja jest około 1,5 razy większa niż po podaniu pojedynczej dawki.

Farmakokinetyka populacyjna

U pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym nie przyjmujących jednocześnie bozentanu, średnia ekspozycja na tadalafil w stanie stacjonarnym po podaniu dawki 40 mg była o 26% większa w porównaniu do tej obserwowanej u zdrowych ochotników. Nie obserwowano klinicznie istotnych różnic w stężeniu maksymalnym C_{max} w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Wyniki wskazują na niższą wartość klirensu tadalafilu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym niż u zdrowych ochotników.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U zdrowych osób w podeszłym wieku (65 lat lub więcej) klirens tadalafilu po podaniu doustnym jest mniejszy, czego wynikiem jest zwiększenie ekspozycji (AUC) o 25 % w porównaniu ze zdrowymi osobami w wieku od 19 do 45 lat, którzy otrzymali dawkę 10 mg. Ten związany z wiekiem efekt nie jest znaczący klinicznie i nie ma konieczności zmiany dawkowania leku.

Zaburzenia czynności nerek

W farmakologicznych badaniach klinicznych po podaniu pojedynczej dawki tadalafilu (5 mg do 20 mg), ekspozycja (AUC) na tadalafil u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny od 51 do 80 ml/min) lub z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 31 do 50 ml/min) oraz u osób ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializie była dwukrotnie większa niż u zdrowych osób. U pacjentów poddawanych hemodializie,

stężenie maksymalne C_{max} było o 41% większe niż u zdrowych osób. Hemodializa w nieistotnym stopniu wpływa na eliminację tadalafilu.

Ze względu na zwiększoną ekspozycję (AUC) na tadalafil, ograniczone doświadczenie kliniczne i brak możliwości wpływu na klirens przez dializę, nie zaleca się stosowania tadalafilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Po podaniu dawki 10 mg ekspozycja na tadalafil (AUC) u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A i B w skali Child-Pugha) jest porównywalna z ekspozycją u zdrowych osób. W przypadku rozpoczęcia leczenia tadafilem, lekarz przepisujący lek powinien dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka. Nie ma danych dotyczących stosowania tadalafilu w dawkach większych niż 10 mg u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu u pacjentów z marskością wątroby o ciężkim nasileniu (klasa C według klasyfikacji Child-Pugha), dlatego nie zaleca stosowania tadalafilu u tych pacjentów.

Pacjenci chorzy na cukrzycę

Ekspozycja na tadalafil (AUC) u pacjentów chorych na cukrzycę była o około 19 % mniejsza niż u zdrowych osób po przyjęciu dawki 10 mg. Ta różnica w ekspozycji nie wymaga modyfikacji dawki.

Rasa

W badaniach farmakodynamicznych wzięli udział ochotnicy i pacjenci z różnych grup etnicznych. Nie obserwowano różnic w typowej ekspozycji na tadalafil. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania.

Płeć

U zdrowych kobiet i mężczyzn po jednorazowym i wielokrotnym podaniu tadalafilu, nie obserwowano klinicznie istotnych różnic w ekspozycji. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania.

Dzieci i młodzież

Na podstawie danych zebranych od 36 dzieci i młodzieży z PAH w wieku od 2 do <18 lat ustalono, że masa ciała nie wpływa na klirens tadalafilu; wartości AUC we wszystkich grupach wagowych dzieci i młodzieży były zbliżone do wartości obserwowanych u dorosłych pacjentów po podaniu tej samej dawki. Wykazano, że masa ciała stanowi prognostyk maksymalnej ekspozycji u dzieci; ze względu na ten efekt masy ciała dawka dla dzieci i młodzieży w wieku ≥ 2 lat i o masie ciała <40 kg wynosi 20 mg na dobę i przewiduje się, że wartość C_{max} będzie podobna do wartości obserwowanej u dzieci i młodzieży o masie ciała ≥ 40 kg przyjmujących dawkę 40 mg na dobę. Szacunkowa wartość T_{max} po podaniu tabletek wynosi około 4 godzin i jest niezależna od masy ciała. Szacunkowy okres półtrwania tadalafilu wynosi od 13,6 do 24,2 godziny w zakresie masy ciała od 10 do 80 kg i nie wykazuje żadnych różnic znaczących klinicznie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie wykazano działania teratogenicznego, embriotoksycznego ani fetotoksycznego u szczurów i myszy otrzymujących tadalafil w dawkach do 1000 mg/kg/dobę. W przed- i pourodzeniowych badaniach rozwoju u szczurów, 30 mg/kg/dobę było dawką, która nie powodowała zauważalnych efektów. U ciężarnych samic szczura, wartość AUC wyliczona dla niezwiązanej substancji czynnej była około 18 razy większa niż wartość AUC u ludzi po dawce 20 mg.

Nie stwierdzono zaburzeń płodności u samców i samic szczurów. U psów otrzymujących tadalafil codziennie przez 6 do 12 miesięcy w dawkach 25 mg/kg/dobę (co powoduje co najmniej trzykrotnie większą ekspozycję [w zakresie od 3,7 do 18,6] niż obserwowana u ludzi po przyjęciu jednorazowej dawki 20 mg) i po większych dawkach, występował zanik nabłonka kanalików nasiennych, co u niektórych psów spowodowało zmniejszenie spermatogenezy. Patrz również punkt 5.1.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Kroskarmeloza sodowa
Hydroksypropyloceluloza
Celuloza mikrokrystaliczna
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Laktoza jednowodna
Hypromeloza
Triacetyna
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/PCW/PE/PCTFE w pudełku zawierają po 28 lub 56 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/476/005-006

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1 października 2008
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 maja 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADCIRCA 2 mg/ml, zawiesina doustna

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiesiny doustnej zawiera 2 mg tadalafilu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każdy ml zawiesiny doustnej zawiera:

2,1 mg benzoesu sodu (E211)

110,25 mg sorbitolu (E420)

3,1 mg glikolu propylenowego (E1520)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina doustna

Zawiesina barwy białej do prawie białej

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. pulmonary arterial hypertension, PAH) klasy II i III według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej (patrz punkt 5.1).

Wykazano skuteczność produktu w leczeniu idiopatycznego tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH) oraz tętniczego nadciśnienia płucnego związanego z kolagenowym schorzeniem naczyń.

Dzieci i młodzież

Leczenie tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH) klasy II i III według klasyfikacji WHO, u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane tylko przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

Dawkowanie

Dorośli

Zalecana dawka wynosi 40 mg (dwie tabletki powlekane po 20 mg) przyjmowane raz na dobę.

Dzieci i młodzież (w wieku od 2 do 17 lat)

Zalecane dawki podawane raz na dobę, ustalone w zależności od wieku i masy ciała dzieci i młodzieży, przedstawiono poniżej.

Wiek i (lub) masa ciała u dzieci i młodzieży	Zalecana dawka dobową i schemat dawkowania
Wiek ≥ 2 lata Masa ciała ≥ 40 kg Masa ciała < 40 kg	40 mg (dwie tabletki po 20 mg*) raz na dobę 20 mg (jedna tabletka po 20 mg lub 10 ml zawiesiny doustnej, 2 mg/ml tadalafilu*) raz na dobę

*Tabletki dostępne są dla pacjentów, którzy są w stanie je połknąć i którzy przyjmują dawkę 20 lub 40 mg.

Nie są dostępne dane z badań klinicznych dotyczące farmakokinetyki (FK) i skuteczności u pacjentów w wieku < 2 lat. Nie określono najbardziej odpowiedniej dawki produktu leczniczego ADCIRCA dla dzieci w wieku od 6 miesięcy do < 2 lat. Dlatego nie zaleca się stosowania produktu ADCIRCA w tej grupie wiekowej.

Przyjęcie dawki w późniejszym terminie, pominięcie dawki lub wymioty

W przypadku przyjęcia dawki produktu ADCIRCA z opóźnieniem, ale w tym samym dniu, nie należy zmieniać schematu podawania kolejnych dawek. Nie należy przyjmować dodatkowej dawki w przypadku pominięcia dawki.

Nie należy przyjmować dodatkowej dawki w przypadku wystąpienia wymiotów.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawkowania.

Zaburzenia czynności nerek

Dorośli, dzieci i młodzież (w wieku od 2 do 17 lat o masie ciała co najmniej 40 kg)

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek zaleca się stosowanie dawki początkowej 20 mg raz na dobę. W zależności od uzyskanej skuteczności i tolerancji produktu przez pacjenta, dawkę można zwiększyć do 40 mg raz na dobę. Nie zaleca się stosowania tadalafilu u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież (w wieku od 2 do 17 lat o masie ciała mniejszej niż 40 kg)

U pacjentów o masie ciała < 40 kg z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek zalecana jest dawka początkowa wynosząca 10 mg raz na dobę. Dawkę tę można zwiększyć do 20 mg raz na dobę, w zależności od skuteczności i tolerancji produktu u danego pacjenta. Nie zaleca się stosowania tadalafilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Dorośli, dzieci i młodzież (w wieku od 2 do 17 lat o masie ciała co najmniej 40 kg)

Ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania produktu u pacjentów z marskością wątroby o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (klasa A i B według klasyfikacji Child-Pugha), można rozważyć stosowanie dawki początkowej 20 mg raz na dobę.

Dzieci i młodzież (w wieku od 2 do 17 lat o masie ciała mniejszej niż 40 kg)

U pacjentów o masie ciała < 40 kg z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby można rozważyć podanie dawki początkowej wynoszącej 10 mg raz na dobę.

W przypadku rozpoczęcia leczenia tadalafilu u pacjentów w każdym wieku, lekarz przepisujący lek powinien dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka u danego pacjenta. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu u pacjentów z marskością wątroby o ciężkim nasileniu (klasa C według klasyfikacji Child-Pugha), dlatego nie zaleca się stosowania tadalafilu u tych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież (w wieku <2 lat)

Nie określono dawek ani skuteczności produktu leczniczego ADCIRCA u dzieci w wieku <2 lat. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8 i 5.1.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Zawiesinę doustną należy przyjmować na czczo co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku.

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Przepisaną dawkę produktu ADCIRCA w postaci zawiesiny doustnej można podać przez zgłębnik nosowo-żołądkowy. W celu podania produktu leczniczego należy postępować według instrukcji producenta zgłębnika nosowo-żołądkowego. Aby mieć pewność, że podana została odpowiednia dawka, po podaniu zawiesiny doustnej należy przepłukać zgłębnik do żywienia dojelitowego co najmniej 3 ml wody lub roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ostry zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 90 dni.

Ciężkie niedociśnienie tętnicze (<90/50 mm Hg).

W badaniach klinicznych wykazano, że tadalafil nasila hipotensyjne działanie azotanów. Uważa się, że jest to wynikiem skojarzonego działania azotanów i tadalafilu na szlak tlenek azotu/cGMP. Dlatego stosowanie tadalafilu jest przeciwwskazane u pacjentów stosujących organiczne azotany w jakiegokolwiek postaci (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów fosfodiesterazy typu 5 (PDE5), w tym tadalafilu, i leków pobudzających cyklazę guanylową, takich jak riociguat, jest przeciwwskazane, ponieważ może prowadzić do objawowego niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.5).

Pacjenci, którzy utracili wzrok w jednym oku w wyniku nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (ang. non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION) niezależnie od tego, czy miało to związek, czy nie miało związku z wcześniejszą ekspozycją na inhibitor PDE5 (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Choroby układu krążenia

Następujące grupy pacjentów z chorobami układu krążenia nie brały udziału w badaniach klinicznych dotyczących leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego:

- pacjenci z klinicznie istotną wadą zastawki aorty i zastawki dwudzielnej;
- pacjenci z zaciskającym zapaleniem osierdzia;
- pacjenci z kardiomiopatią zastoinową lub restrykcyjną;
- pacjenci z istotnymi zaburzeniami czynności lewej komory serca;
- pacjenci z zagrażającymi życiu zaburzeniami rytmu serca;
- pacjenci z objawową chorobą wieńcową serca;
- pacjenci z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym.

Ze względu na brak danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa, nie zaleca się stosowania tadalafilu u tych pacjentów.

Leki rozszerzające naczynia płucne mogą spowodować istotne pogorszenie wydolności układu krążenia u pacjentów z zarostową chorobą żył płucnych (ang. pulmonary veno-occlusive disease, PVOD). Ze względu na brak danych klinicznych dotyczących stosowania tadalafilu u pacjentów z zarostową chorobą żył płucnych, nie zaleca się podawania tadalafilu tym pacjentom. W razie pojawienia się objawów wskazujących na obrzęk płuc podczas stosowania tadalafilu, należy wziąć pod uwagę możliwość jednoczesnego występowania zarostowej choroby żył płucnych.

Tadalafil ma właściwość rozszerzania naczyń krwionośnych, co może spowodować przemijające obniżenie ciśnienia tętniczego. Lekarze powinni starannie rozważyć, czy u pacjentów z określonymi współistniejącymi schorzeniami, takimi jak ciężkie zwężenie drogi odpływu z lewej komory serca, nadmierną utratą płynów, niedociśnieniem spowodowanym zaburzeniami układu autonomicznego lub niedociśnieniem w spoczynku, mogą wystąpić niekorzystne skutki spowodowane rozszerzeniem naczyń.

U pacjentów przyjmujących leki blokujące receptory α_1 -adrenergiczne, jednoczesne podanie tadalafilu może u niektórych z nich doprowadzić do objawowego niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.5). Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania tadalafilu i doksazosyny.

Wzrok

W związku z przyjmowaniem tadalafilu i innych inhibitorów PDE5 zgłaszano zaburzenia widzenia, w tym centralną surowiczą chorioretinopatię (ang. central serous chorioretinopathy, CSCR) i przypadki nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (NAION). W większości przypadków CSCR ustąpiło samoistnie po odstawieniu tadalafilu. W odniesieniu do NAION, analizy danych z badań obserwacyjnych wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia ostrej nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego u mężczyzn z zaburzeniami erekcji po zastosowaniu tadalafilu lub innych inhibitorów PDE5. Ze względu, że może to być istotne dla wszystkich pacjentów przyjmujących tadalafil, pacjentowi należy zalecić, aby w przypadku wystąpienia nagłych zaburzeń widzenia, zaburzenia ostrości wzroku i (lub) zniekształcenia obrazu, przerwał przyjmowanie produktu ADCIRCA i niezwłocznie skonsultował się z lekarzem (patrz punkt 4.3). W badaniach klinicznych nie brali udziału pacjenci ze stwierdzonymi dziedzicznymi zmianami zwyrodnieniowymi siatkówki, w tym z barwnikowym zwyrodnieniem siatkówki, i dlatego nie zaleca się stosowania produktu u tych pacjentów.

Pogorszenie lub nagła utrata słuchu

Zgłaszano przypadki nagłej utraty słuchu po zastosowaniu tadalafilu. Chociaż w niektórych przypadkach występowały inne czynniki ryzyka (takie jak wiek, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze i utrata słuchu w przeszłości), pacjentów należy poinformować, aby natychmiast zasięgnęli porady lekarskiej w przypadku nagłego pogorszenia lub utraty słuchu.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Ze względu na większą ekspozycję (AUC) na tadalafil, ograniczone doświadczenie kliniczne oraz brak możliwości wpływu na stopień wydalania leku poprzez dializy, nie zaleca się stosowania tadalafilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu u pacjentów z ciężką marskością wątroby (klasa C według klasyfikacji Child-Pugha), dlatego nie zaleca podawania tadalafilu tym pacjentom.

Priapizm i anatomiczne zniekształcenia członka

U mężczyzn przyjmujących inhibitory PDE5 zgłaszano przypadki priapizmu. Należy poinformować pacjentów, że należy natychmiast zwrócić się po pomoc lekarską w przypadku, gdy erekcja utrzymuje się przez 4 godziny lub dłużej. W przypadku niepodjęcia natychmiastowego leczenia priapizmu, może dojść do uszkodzenia tkanek członka i trwałej utraty potencji.

Tadalafil należy stosować ostrożnie u pacjentów z anatomicznymi zniekształceniami członka (takimi jak wygięcie, zwłóknienie ciał jamistych lub choroba Peyroniego), lub u pacjentów ze schorzeniami mogącymi predysponować do wystąpienia priapizmu (takimi jak niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, szpiczak mnogi, białaczka).

Stosowanie z induktorami lub inhibitorami CYP3A4

Nie zaleca się stosowania tadalafilu u pacjentów przyjmujących przewlekle silne induktory CYP3A4, takie jak ryfampicyna (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się stosowania tadalafilu u pacjentów przyjmujących silne inhibitory CYP3A4, takie jak ketokonazol czy rytonawir (patrz punkt 4.5).

Leczenie zaburzeń erekcji

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności jednoczesnego stosowania tadalafilu z innymi inhibitorami PDE5 lub innymi metodami leczenia zaburzeń erekcji. Należy poinformować pacjentów, by nie stosowali produktu ADCIRCA jednocześnie z tymi produktami leczniczymi.

Prostacyklina i jej analogi

Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa jednoczesnego stosowania tadalafilu i prostacykliny lub jej analogów. Dlatego zaleca się ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania tych leków.

Bozentan

Nie wykazano jednoznacznie skuteczności tadalafilu u pacjentów przyjmujących bozentan (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Substancje pomocnicze

Sodu benzoesan

Ten produkt leczniczy zawiera 2,1 mg sodu benzoesanu w każdym mililitrze zawiesiny doustnej.

Sorbitol

Ten produkt leczniczy zawiera 110,25 mg sorbitolu w każdym mililitrze. Sorbitol jest źródłem fruktozy. Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających sorbitol (lub fruktozę) oraz pokarmu zawierającego sorbitol (lub fruktozę). Pacjentom z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie wolno podawać tego produktu leczniczego, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Glikol propylenowy

Ten produkt leczniczy zawiera 3,1 mg glikolu propylenowego w każdym mililitrze.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w 1 mililitrze, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na tadalafil

Inhibitory cytochromu P450

Azolowe leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol)

Ketokonazol (w dawce 200 mg na dobę) zwiększał ekspozycję (AUC) na tadalafil (po podaniu pojedynczej dawki 10 mg) dwukrotnie, a stężenie maksymalne C_{max} tadalafilu o 15% w porównaniu z wartością AUC i C_{max} po podaniu samego tadalafilu. Ketokonazol (w dawce 400 mg na dobę) zwiększał ekspozycję (AUC) na tadalafil (po podaniu pojedynczej dawki 20 mg) czterokrotnie, a C_{max} o 22%.

Inhibitory proteazy (np. rytonawir)

Rytonawir (w dawce 200 mg dwa razy na dobę), który jest inhibitorem CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6, zwiększał dwukrotnie ekspozycję (AUC) na tadalafil (po podaniu pojedynczej dawki 20 mg) i nie powodował zmian C_{max} . Rytonawir (w dawce 500 mg lub 600 mg dwa razy na dobę) zwiększał ekspozycję (AUC) na tadalafil (po podaniu pojedynczej dawki 20 mg) o 32% i zmniejszał C_{max} o 30%.

Induktory cytochromu P450

Antagoniści receptora endoteliny-1 (np. bozentan)

Bozentan (w dawce 125 mg dwa razy na dobę), substrat cytochromów CYP2C9 i CYP3A4, oraz umiarkowany induktor cytochromów CYP3A4, CYP2C9 i przypuszczalnie CYP2C19, zmniejszała ogólnoustrojową ekspozycję na tadalafil (w dawce 40 mg raz na dobę) o 42% i C_{max} o 27% w przypadku wielokrotnego skojarzonego podawania. Nie wykazano jednoznacznie skuteczności tadalafilu u pacjentów przyjmujących bozentan (patrz punkty 4.4 i 5.1). Tadalafil nie wpływa na ekspozycję (AUC i C_{max}) bozentanu i jego metabolitów.

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności jednoczesnego stosowania innych antagonistów receptora endoteliny-1 i tadalafilu.

Leki przeciwpłatkowe (np. ryfampicyna)

Induktor CYP3A4, ryfampicyna (w dawce 600 mg na dobę), zmniejsza AUC tadalafilu o 88% i C_{max} o 46%, w porównaniu z wartościami AUC i C_{max} tadalafilu podanego osobno w dawce 10 mg.

Wpływ tadalafilu na inne produkty lecznicze

Azotany

W badaniach klinicznych wykazano, że tadalafil (5 mg, 10 mg i 20 mg) nasila hipotensyjne działanie azotanów. Interakcja utrzymywała się przez ponad 24 godziny i nie była już wykrywalna po 48 godzinach od podania ostatniej dawki tadalafilu. Dlatego stosowanie tadalafilu jest przeciwwskazane u pacjentów przyjmujących organiczne azotany w jakiegokolwiek postaci (patrz punkt 4.3).

Leki przeciwnadciśnieniowe (w tym leki blokujące kanały wapniowe)

Jednoczesne stosowanie doksazosyny (w dawce 4 mg i 8 mg na dobę) i tadalafilu (w dawce 5 mg na dobę i w dawce 20 mg podanej jednorazowo) istotnie nasila działanie hipotensyjne leku blokującego receptory α -adrenergiczne. To działanie utrzymuje się co najmniej 12 godzin i mogą mu towarzyszyć objawy, w tym omdlenia. Z tego powodu nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych leków (patrz punkt 4.4).

W badaniach dotyczących interakcji, w których wzięła udział ograniczona liczba zdrowych ochotników, nie obserwowano takich działań po zastosowaniu alfuzosyny lub tamsulozyny.

W klinicznych badaniach farmakologicznych oceniano możliwość nasilania hipotensyjnego działania przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych przez tadalafil (10 mg i 20 mg). Badano główne

grupy przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych, stosowanych w monoterapii i w terapii skojarzonej. U pacjentów przyjmujących kilka przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych, u których nadciśnienie nie było dobrze kontrolowane, zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi było większe niż u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze było dobrze kontrolowane, a obniżenie ciśnienia minimalne i podobne do obserwowanego u zdrowych osób. U pacjentów otrzymujących jednocześnie przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze, tadalafil w dawce 20 mg może spowodować obniżenie ciśnienia krwi, które zazwyczaj (z wyjątkiem doksazosyny – patrz powyżej) jest niewielkie i prawdopodobnie nie jest istotne klinicznie.

Riocyguat

Badania przedkliniczne wykazały nasilone działanie obniżające ciśnienie krwi w przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów PDE5 i riocyguatu. W badaniach klinicznych wykazano nasilanie działania hipotensyjnego inhibitorów PDE5 przez riocyguat. W badanej populacji nie wykazano korzystnego działania klinicznego takiego skojarzenia. Jednoczesne stosowanie riocyguatu i inhibitorów PDE5, w tym tadalafilu, jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Substraty CYP1A2 (np. teofilina)

Jednoczesne stosowanie tadalafilu w dawce 10 mg i teofiliny (nieselektywnego inhibitora fosfodiesterazy), nie powodowało wystąpienia interakcji farmakokinetycznej. Jedynym efektem farmakodynamicznym było niewielkie (3,5 uderzeń/minutę) zwiększenie częstości akcji serca.

Substraty CYP2C9 (np. R-warfaryna)

Tadalafil (10 mg i 20 mg) nie wykazywał klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję (AUC) na S-warfarynę i R-warfarynę (substraty CYP2C9); tadalafil nie wpływa także na spowodowane przez warfarynę zmiany czasu protrombinowego.

Kwas acetylosalicylowy

Tadalafil (10 mg i 20 mg) nie zwiększa spowodowanego przez kwas acetylosalicylowy wydłużenia czasu krwawienia.

Substraty glikoproteiny P (np. digoksyna)

Tadalafil (40 mg raz na dobę) nie wykazywał klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę digoksyny.

Doustne leki antykoncepcyjne

W stanie stacjonarnym tadalafil (40 mg raz na dobę) powodował zwiększenie ekspozycji (AUC) na etynyloestradiol o 26% i C_{max} o 70%, w porównaniu z doustnym lekiem antykoncepcyjnym podawanym jednocześnie z placebo. Nie stwierdzono statystycznie istotnego wpływu tadalafilu na lewonorgestrel, co wskazuje na to, że wpływ na etynyloestradiol wynika z zahamowania przez tadalafil procesu siarczanowania w jelicie. Kliniczne znaczenie tych obserwacji nie jest do końca wyjaśnione.

Terbutalina

Podobnego zwiększenia ekspozycji (AUC) i C_{max} jak w przypadku etynyloestradiolu, można się spodziewać po doustnym podaniu terbutaliny. Wynika to prawdopodobnie z zahamowania przez tadalafil procesu siarczanowania w jelicie. Kliniczne znaczenie tych obserwacji nie jest do końca wyjaśnione.

Alkohol

Jednoczesne stosowanie tadalafilu (10 mg lub 20 mg) nie wpływało na stężenie alkoholu we krwi. Ponadto, nie obserwowano zmian w stężeniu tadalafilu po podaniu go jednocześnie z alkoholem. Tadalafil (20 mg) nie nasilał średniego zmniejszenia ciśnienia krwi spowodowanego podaniem alkoholu (0,7 g/kg lub około 180 ml 40% alkoholu [wódka] u mężczyzn o masie ciała 80 kg), ale u niektórych osób obserwowano zawroty głowy przy zmianie pozycji ciała i niedociśnienie ortostatyczne. Tadalafil (10 mg) nie nasilał wpływu alkoholu na funkcje poznawcze.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Na podstawie wyników populacyjnej analizy farmakokinetyki ustalono, że szacunkowe wartości pozornego klirensu (CL/F) oraz wpływ bosentanu na wartość CL/F u dzieci i młodzieży są zbliżone do obserwowanych u dorosłych pacjentów z PAH. Uważa się, że nie ma potrzeby dostosowania dawki tadalafilu w przypadku stosowania z bozentanem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania tadalafilu u kobiet ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka (płodni), przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności należy unikać stosowania tadalafilu podczas ciąży.

Karmienie piersią

Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie tadalafilu do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla karmionego piersią dziecka. Produktu ADCIRCA nie należy stosować podczas karmienia piersią.

Płodność

Działania obserwowane u psów mogą wskazywać na zaburzenia płodności. Dwa późniejsze badania kliniczne wykazały, że takie działanie jest mało prawdopodobne u ludzi, ale obserwowano zmniejszenie stężenia plemników u niektórych mężczyzn (patrz punkty 5.1 i 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

ADCIRCA wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pomimo, że w badaniach klinicznych częstość zgłaszanych przypadków zawrotów głowy w grupie stosującej placebo i w grupie pacjentów otrzymujących tadalafil była podobna, pacjenci powinni poznać swoją reakcję na produkt ADCIRCA, zanim przystąpią do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, występującymi u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych tadalafillem w dawce 40 mg w ramieniu badania, były ból głowy, nudności, ból pleców, niestrawność, nagłe zaczerwienienie twarzy, ból mięśni, zapalenie jamy nosowo-gardłowej i ból kończyn. Zgłaszane działania niepożądane były przemijające i zwykle miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. Istnieją ograniczone dane dotyczące działań niepożądanych występujących u pacjentów w wieku powyżej 75 lat.

W głównym badaniu kontrolowanym placebo dotyczącym stosowania produktu ADCIRCA w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, 323 pacjentów było leczonych produktem ADCIRCA w dawkach od 2,5 mg do 40 mg raz na dobę i 82 pacjentów otrzymywało placebo. Czas leczenia wynosił 16 tygodni. Ogólnie częstość przerywania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych była mała (ADCIRCA 11%, placebo 16%). Trzystu pięćdziesięciu siedmiu (357) pacjentów, którzy ukończyli główne badanie, zostało włączonych do długoterminowej fazy przedłużonej tego badania. W badaniach stosowano dawki 20 mg i 40 mg raz na dobę.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej podano działania niepożądane zgłaszane w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo z udziałem pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym leczonych produktem ADCIRCA. W tabeli uwzględniono także niektóre działania niepożądane występujące u mężczyzn stosujących tadalafil w leczeniu zaburzeń erekcji, zgłaszane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstość tych działań została określona jako „nieznana”, ponieważ na podstawie dostępnych danych częstość ich występowania u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym nie może być oszacowana lub zakwalifikowana do danej częstości występowania na podstawie dostępnych danych z głównego badania klinicznego kontrolowanego placebo dotyczącego stosowania produktu ADCIRCA.

Oszacowanie częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana¹
Zaburzenia układu immunologicznego		Reakcje nadwrażliwości ⁵			Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy ⁶	Omdlenie, Migrena ⁵	Napady drgawek ⁵ Przemijająca amnezja ⁵		Udar ² (w tym incydenty krwotoczne)
Zaburzenia oka		Niewyraźne widzenie			Nietętnicza przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego (NAION), Okluzja naczyń siatkówki, Ubytki pola widzenia, Centralna surowicza chorioretinopatia
Zaburzenia ucha i błędnika			Szum w uszach		Nagła utrata słuchu
Zaburzenia serca		Kołatanie serca ^{2, 5}	Nagłe zgony sercowe ^{2, 5} , Częstoskurcz ^{2, 5}		Niestabilna dławica piersiowa, Komorowe zaburzenia rytmu serca, Zawał mięśnia sercowego ²
Zaburzenia naczyniowe	Zaczerwienienie twarzy	Niedociśnienie tętnicze	Nadciśnienie tętnicze		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie jamy nosowo-gardłowej (w tym przekrwienie błony śluzowej nosa i zatok, oraz zapalenie błony śluzowej nosa)	Krwawienie z nosa			

Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, Niestrawność (w tym ból brzucha lub dolegliwości brzuszne ³)	Wymioty Refluks żołądkowo-przłykowy			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka	Pokrzywka ⁵ , Nadmierna potliwość ⁵		Zespół Stevensa-Johnsona, Złuszczające zapalenie skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni, ból pleców, ból kończyn (w tym dolegliwości w obrębie kończyny)				
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Krwiomocz		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Nasilone krwawienia z macicy ⁴	Priapizm ⁵ , Krwotok z prącia, Krew w nasieniu		Przedłużony czas trwania wzwodu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Obrzęk twarzy, Ból w klatce piersiowej ²			

(2) Zdarzenia nie zgłaszane w czasie badań rejestracyjnych; częstość występowania nie może być określona na podstawie dostępnych danych. Działania niepożądane uwzględnione w tej tabeli zostały zgłoszone po dopuszczeniu do obrotu lub pochodzą z badania klinicznego, podczas którego stosowano tadalafil w leczeniu zaburzeń erekcji.

(2) Większość pacjentów, u których wystąpiły te zdarzenia, była obciążona czynnikami ryzyka chorób układu krążenia.

(3) Dokładne określenia według terminologii MedDRA to: dolegliwości brzuszne, bóle brzucha, bóle w podbrzuszu, bóle w nadbrzuszu oraz dolegliwości żołądkowe.

(4) Zgłoszenia kliniczne zawierające terminologię inną niż MedDRA dotyczą przypadków nieprawidłowych lub nadmiernych krwawień miesięczkowych, takich jak krwotok miesięczkowy, krwotok maciczny, obfite nieregularne krwawienie miesięczkowe czy krwotok z pochwy.

(5) Działania niepożądane zgłaszane po dopuszczeniu do obrotu lub pochodzące z badania klinicznego, podczas którego stosowano tadalafil w leczeniu zaburzeń erekcji. Dodatkowo uwzględniono częstość występowania działań niepożądanych występującą u tylko 1 lub 2 pacjentów w badaniu rejestracyjnym kontrolowanym placebo produktu ADCIRCA.

(6) Najczęściej występującym działaniem niepożądanym był ból głowy. Ból głowy może pojawić się na początku terapii i zmniejsza się w trakcie jej kontynuacji.

Dzieci i młodzież

Ogółem 51 dzieci i młodzieży z PAH w wieku od 2,5 roku do 17 lat leczonych było tadalafil w ramach badań klinicznych (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG). Ogółem 391 dzieci i młodzieży z PAH, od noworodków do osób w wieku <18 lat, leczonych było tadalafil w badaniu obserwacyjnym prowadzonym po wprowadzeniu produktu do obrotu (H6D-JE-TD01). Po podaniu tadalafilu częstość występowania, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci i młodzieży były zbliżone do obserwowanych u dorosłych. Ze względu na różnice pod względem planu badania, liczebności próby, płci, wieku i zakresu dawek, wyniki tych badań dotyczące bezpieczeństwa wyszczególniono oddzielnie poniżej.

Badanie kliniczne z grupą kontrolną otrzymującą placebo prowadzone z udziałem dzieci i młodzieży (H6D-MC-LVHV)

W randomizowanym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo prowadzonym z udziałem 35 pacjentów z PAH w wieku od 6,2 do 17,9 lat (mediana wieku 14,2 lat), 17 pacjentów łącznie przez 24 tygodnie przyjmowało raz na dobę produkt ADCIRCA w dawce 20 mg (kohorta o średniej masie ciała od ≥ 25 kg do < 40 kg) lub w dawce 40 mg (kohorta o dużej masie ciała ≥ 40 kg), a 18 pacjentów przyjmowało placebo. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, które wystąpiły u ≥ 2 pacjentów leczonych tadalafillem, były bóle głowy (29,4%), zakażenie górnych dróg oddechowych i grypa (w każdym przypadku 17,6%) oraz ból stawów i krwawienia z nosa (w każdym przypadku 11,8%). Nie zgłoszono żadnych zgonów ani ciężkich działań niepożądanych. Spośród 35 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży leczonych w tym krótkoterminowym badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo, 32 pacjentów włączono do trwającej 24 miesiące długoterminowej fazy kontynuacyjnej prowadzonej metodą otwartej próby, a 26 pacjentów ukończyło okres obserwacji kontrolnej. Nie odnotowano żadnych nowych sygnałów ostrzegawczych dotyczących bezpieczeństwa.

Badanie farmakokinetyki bez grupy kontrolnej prowadzone z udziałem dzieci i młodzieży (H6D-MC-LVIG)

W badaniu z zastosowaniem wielokrotnych dawek rosnących 19 pacjentów w wieku wynoszącym średnio 10,9 lat [zakres: 2,5 roku - 17 lat] otrzymywało raz na dobę produkt ADCIRCA przez 10 tygodni w okresie leczenia metodą otwartej próby (okres 1) i dodatkowo przez maksymalnie 24 miesiące w fazie przedłużonej (okres 2). Ciężkie działania niepożądane zgłoszono u 8 pacjentów (42,1%). Były to: nadciśnienie płucne (21,0%), zakażenie wirusowe (10,5%) oraz niewydolność serca, zapalenie błony śluzowej żołądka, gorączka, cukrzyca typu I, drgawki gorączkowe, stan przedomdleniowy, napad padaczkowy i torbiel jajnika (w każdym przypadku 5,3%). U żadnego pacjenta nie przerwano leczenia z powodu działań niepożądanych. Działania niepożądane występujące w trakcie leczenia zgłoszono u 18 pacjentów (94,7%), a najczęstszymi z nich (które wystąpiły u ≥ 5 pacjentów) były bóle głowy, gorączka, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych i wymioty. Zgłoszono dwa przypadki zgonu.

Badanie prowadzone w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu z udziałem dzieci i młodzieży (H6D-JE-TD01)

Dane dotyczące bezpieczeństwa zbierano podczas obserwacyjnego badania prowadzonego w Japonii po wprowadzeniu produktu do obrotu, do którego włączono 391 dzieci i młodzieży z PAH (maksymalny okres obserwacji trwający 2 lata). Średni wiek pacjentów uczestniczących w badaniu wynosił $5,7 \pm 5,3$ roku, przy czym w tej grupie było 79 pacjentów w wieku < 1 roku, 41 w wieku od 1 roku do < 2 lat, 122 w wieku od 2 do 6 lat, 110 w wieku od 7 do 14 lat i 39 w wieku od 15 do 17 lat. Działania niepożądane zgłoszono u 123 pacjentów (31,5%). Częstość występowania działań niepożądanych (≥ 5 pacjentów) była następująca: nadciśnienie tętnicze (3,6%); ból głowy (2,8%); niewydolność serca i zmniejszenie liczby płytek krwi (w każdym przypadku 2,0%); krwawienie z nosa i zakażenie górnych dróg oddechowych (w każdym przypadku 1,8%); zapalenie oskrzeli, biegunka i nieprawidłowa czynność wątroby (w każdym przypadku 1,5%); oraz zapalenie żołądka i jelit, enteropatia wysiękowa z utratą białek oraz zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej (w każdym przypadku 1,3%). Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych wynosiła 12,0% (≥ 3 pacjentów), w tym nadciśnienie płucne (3,6%), niewydolność serca (1,5%) i zapalenie płuc (0,8%). Zgłoszono szesnaście zgonów (4,1%); żaden nie był związany z tadalafillem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Zdrowym ochotnikom podawano pojedyncze dawki do 500 mg, a pacjentom z zaburzeniami erekcji - wielokrotne dawki do 100 mg na dobę. Działania niepożądane były podobne do tych obserwowanych podczas stosowania mniejszych dawek.

W przypadku przedawkowania, w razie konieczności, należy zastosować standardowe postępowanie objawowe. Hemodializa w nieistotnym stopniu wpływa na eliminację tadalafilu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki urologiczne, leki stosowane w zaburzeniach erekcji, kod ATC: G04BE08.

Mechanizm działania

Tadalafil jest silnym, selektywnym inhibitorem PDE5, enzymu uczestniczącego w rozkładzie cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP). Tętnicze nadciśnienie płucne wiąże się z zaburzeniem uwalniania tlenu azotu ze śródbłonna naczyń krwionośnych i w konsekwencji zmniejszenie stężenia cGMP w mięśniach gładkich naczyń płucnych. PDE5 jest dominującym typem fosfodiesterazy obecnym w naczyniach krwionośnych płuc. Zahamowanie aktywności PDE5 przez tadalafil powoduje zwiększenie stężenia cGMP, w wyniku czego mięśnie gładkie naczyń krwionośnych rozluźniają się i następuje rozszerzenie naczyń krwionośnych płuc.

Działanie farmakodynamiczne

Badania *in vitro* wykazały, że tadalafil jest selektywnym inhibitorem PDE5. PDE5 jest enzymem znajdującym się w mięśniach gładkich ciał jamistych, naczyń, trzewi, mięśniach szkieletowych, płytkach krwi, nerkach, płucach i mózgdzku. Działanie tadalafilu na PDE5 jest silniejsze niż na inne fosfodiesterazy. Tadalafil działa >10 000 razy silniej na PDE5 niż na PDE1, PDE2 i PDE4, enzymy występujące w sercu, mózgu, naczyniach krwionośnych, wątrobie i w innych organach. Tadalafil działa >10 000 razy silniej na PDE5 niż na PDE3, enzym występujący w sercu i naczyniach krwionośnych. Ta wybiórczość względem PDE5, a nie PDE3 jest bardzo istotna, ponieważ PDE3 jest enzymem wpływającym na kurczliwość serca. Ponadto, tadalafil około 700 razy silniej działa na PDE5 niż na PDE6, enzym znajdujący się w siatkówce i odpowiedzialny za odbieranie bodźców świetlnych. Tadalafil działa także >10 000 razy silniej na PDE5 niż na enzymy od PDE7 do PDE10.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Tętnicze nadciśnienie płucne u dorosłych

Przeprowadzono badanie kliniczne z randomizacją, podwójnie zaślepione kontrolowane placebo, w którym wzięło udział 405 pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym. Dopuszczalne było przyjmowanie bozentanu (w stałej dawce podtrzymującej wynoszącej nie więcej niż 125 mg dwa razy na dobę) oraz długotrwałe stosowanie leków przeciwzakrzepowych, digoksyny, leków moczopędnych i podawanie tlenu. Więcej niż połowa (53,3%) pacjentów biorących udział w badaniu przyjmowała jednocześnie bozentan.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni do jednej z pięciu grup (tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg lub placebo). Pacjenci byli w wieku co najmniej 12 lat i mieli rozpoznane tętnicze nadciśnienie płucne (PAH) – idiopatyczne lub związane z: chorobami tkanki łącznej, przyjmowaniem leków hamujących łąknienie, zakażeniem ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV), ubytkiem przegrody międzyprzedsionkowej lub z przebytym zabiegiem naprawczym wrodzonej wady z przeciekiem lewo-prawym trwającej co najmniej 1 rok (na przykład ubytek przegrody międzykomorowej, przetrwały przewód tętniczy). Średni wiek pacjentów wynosił 54 lat (w zakresie od 14 do 90 lat).

Większość pacjentów było rasy kaukaskiej (80,5%) i płci żeńskiej (78,3%). W etiologii tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH) przeważało idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne (61,0%) oraz nadciśnienie płucne związane z kolagenowym schorzeniem naczyń (23,5%). Większość uczestników zaliczono do klasy III (65,2%) i II (32,1%) według klasyfikacji czynnościowej WHO. Średnia wyjściowa odległość przebyta podczas testu 6-minutowego marszu (ang. 6-minute-walk-distance, 6MWD) wynosiła 343,6 metra.

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności była zmiana wyniku uzyskanego w teście 6-minutowego marszu po 16 tygodniach w porównaniu z wynikiem wyjściowym. Jedynie w przypadku stosowania tadalafilu w dawce 40 mg, zwiększenie mediany dystansu w teście 6MWD po skorygowaniu względem placebo osiągnęło poziom istotności określony w protokole i wyniosło 26 metrów ($p=0,0004$; 95% CI: 9,5; 44,0; predefiniowana metoda Hodgesa-Lehmanna) (średnio 33 metry, 95% CI: 15,2; 50,3). Poprawa wyników w teście marszowym widoczna była od 8. tygodnia leczenia. Wykazano istotną poprawę ($p<0,01$) wyników testu 6MWD w 12. tygodniu, kiedy poproszono pacjentów o opóźnienie pory przyjęcia badanego produktu leczniczego, aby uzyskać minimalne stężenie substancji czynnej. Ogólnie uzyskane wyniki były zbieżne w podgrupach wyróżnionych pod względem wieku, płci, etiologii nadciśnienia płucnego, klasy wyjściowej według klasyfikacji czynnościowej WHO i wyniku uzyskanego w teście 6MWD. Zwiększenie mediany dystansu w teście 6MWD po skorygowaniu względem placebo wyniosło 17 metrów ($p=0,09$; 95% CI: -7,1; 43,0; predefiniowana metoda Hodgesa-Lehmanna) (średnio 23 metry, 95% CI: -2,4; 47,8) u pacjentów przyjmujących tadalafil w dawce 40 mg w uzupełnieniu do schematu leczenia bozentanem ($n=39$) i 39 metrów ($p<0,01$; 95% CI: 13,0; 66,0; predefiniowana metoda Hodgesa-Lehmanna) (średnio 44 metry, 95% CI: 19,7; 69,0) u pacjentów przyjmujących tylko tadalafil w dawce 40 mg ($n=37$).

Odsetek pacjentów, u których stwierdzono poprawę wyniku według klasyfikacji czynnościowej WHO w 16. tygodniu był podobny w grupie otrzymującej tadalafil w dawce 40 mg i w grupie placebo (23% w porównaniu z 21%). Odsetek pacjentów, u których stwierdzono pogorszenie stanu klinicznego w 16. tygodniu był mniejszy w grupie otrzymującej tadalafil 40 mg (5%; 4 z 79 pacjentów) niż w grupie placebo (16%; 13 z 82 pacjentów). Zmiana wyników oceny nasilenia duszności w skali Borga była mała i nieistotna statystycznie zarówno w przypadku stosowania tadalafilu w dawce 40 mg, jak i placebo.

Ponadto, w porównaniu z grupą placebo, u pacjentów leczonych tadalafillem 40 mg obserwowano poprawę dotyczącą aktywności fizycznej, ról społecznych zależnych od wydolności fizycznej, dolegliwości bólowych, ogólnego stanu zdrowia, witalności i funkcjonowania społecznego w skali SF-36. Nie obserwowano poprawy dotyczącej ról społecznych zależnych od kondycji emocjonalnej i stanu zdrowia psychicznego w skali SF-36. W porównaniu z grupą placebo u pacjentów leczonych tadalafillem 40 mg obserwowano poprawę wyników w skali EuroQol (EQ-5D) w wersji amerykańskiej (USA) i brytyjskiej (UK), obejmującej takie zagadnienia, jak: możliwość poruszania się, dbania o siebie, wykonywania zwykłych czynności, odczuwanie bólu/dolegliwości, nasilenia lęku/depresji, a także w wizualnej skali analogowej (ang. visual analogue scale, VAS).

U 93 pacjentów przeprowadzono ocenę parametrów hemodynamicznych układu sercowo-naczyniowego. Leczenie tadalafillem w dawce 40 mg powodowało zwiększenie pojemności minutowej serca (0,6 l/min), zmniejszenie ciśnienia w tętnicy płucnej (-4,3 mmHg) i oporu w naczyniach płucnych (-209 dyn.s/cm⁵) w porównaniu ze stanem wyjściowym ($p<0,05$). Jednak w analizie *post hoc* wykazano, że zmiany w stosunku do wartości wyjściowych parametrów hemodynamicznych układu sercowo-naczyniowego w grupie leczonej tadalafillem 40 mg nie różniły się istotnie od wyników uzyskanych w grupie placebo.

Długotrwałe leczenie

357 pacjentów, którzy brali udział w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo zostało włączonych do długoterminowej fazy przedłużonej tego badania. 311 z tych pacjentów otrzymywało tadalafil przez co najmniej 6 miesięcy, a 293 przez 1 rok (mediana ekspozycji 365 dni; w zakresie od 2 do 415 dni). U pacjentów, dla których dostępne są dane, wskaźnik przeżycia po 1 roku wynosi 96,4%.

Ponadto, u pacjentów leczonych tadalafilami przez 1 rok, wynik uzyskiwany w teście 6-minutowego marszu i ocena w klasyfikacji czynnościowej WHO, wydaje się utrzymywać na stałym poziomie.

Tadalafil w dawce 20 mg podawany zdrowym ochotnikom nie wykazywał, w porównaniu z placebo, istotnej różnicy w działaniu na skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze w pozycji leżącej (średnie maksymalne zmniejszenie odpowiednio o 1,6/0,8 mm Hg) oraz w pozycji stojącej (średnie maksymalne zmniejszenie odpowiednio o 0,2/4,6 mm Hg), nie wpływał także w sposób istotny na częstość akcji serca.

W badaniach oceniających wpływ tadalafilu na wzrok, nie stwierdzono zaburzeń rozróżniania kolorów (niebieski i zielony) korzystając ze 100-kolorowego testu Farnswortha-Munsella. Wyniki te potwierdzają małe powinowactwo tadalafilu do PDE6 w porównaniu z PDE5. We wszystkich badaniach klinicznych doniesienia o zmianach widzenia barw były rzadkie (<0,1 %).

Przeprowadzono trzy badania u mężczyzn w celu oszacowania potencjalnego wpływu na spermatogenezę tadalafilu stosowanego codziennie w dawce 10 mg (jedno badanie trwające 6 miesięcy) oraz w dawce 20 mg (jedno badanie trwające 6 miesięcy i jedno badanie trwające 9 miesięcy). W dwóch z tych badań obserwowano zmniejszenie ilości i stężenia plemników spowodowane stosowaniem tadalafilu, jednak jest mało prawdopodobne, aby te zmiany miały znaczenie kliniczne. Poza tymi zmianami nie obserwowano wpływu na inne parametry, takie jak ruchliwość i morfologia plemników oraz stężenie hormonu folikulotropowego.

Dzieci i młodzież

Tętnicze nadciśnienie płucne u dzieci i młodzieży

Ogółem 35 dzieci i młodzieży z PAH w wieku od 6 do <18 lat leczonych było w 2-okresowym badaniu dotyczącym terapii uzupełniającej (stanowiącej dodatek do stosowanego aktualnie przez pacjenta antagonisty receptora endoteliny) (badanie H6D-MC-LVHV) oceniającym skuteczność, bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetykę tadalafilu. W trwającym 6 miesięcy podwójnie zaślepionym okresie (okres 1) 17 pacjentów otrzymywało tadalafil, a 18 pacjentów otrzymywało placebo.

Tadalafil podawano w dawce wyliczonej na podstawie masy ciała pacjenta określonej w czasie wizyty przesiewowej. Większość pacjentów (25 [71,4%]) ważyła ≥ 40 kg i otrzymywało dawkę 40 mg, a pozostali (10 [28,6%]) o masie ciała od ≥ 25 kg do <40 kg otrzymywali dawkę 20 mg. W badaniu wzięło udział 16 osób płci męskiej i 19 osób płci żeńskiej; mediana wieku w całej grupie pacjentów wynosiła 14,2 lat (zakres: od 6,2 do 17,9 lat). Do badania nie włączono żadnego pacjenta w wieku <6 lat. W etiologii tętniczego nadciśnienia płucnego przeważało idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne (IPAH; 74,3%) oraz tętnicze nadciśnienie płucne związane z przetrwałym lub nawrotowym nadciśnieniem płucnym po operacji naprawczej wrodzonego przecieku systemowo-płucnego (25,7%). Większość pacjentów zaliczono do klasy II według klasyfikacji czynnościowej WHO (80%).

W okresie 1 celem pierwszorzędowym była ocena skuteczności tadalafilu w porównaniu z placebo w odniesieniu do zwiększenia dystansu pokonanego w teście 6-minutowego marszu (ang. 6 minute walk distance, 6MWD) w okresie od punktu początkowego do 24. tygodnia u pacjentów w wieku od ≥ 6 do <18 lat zdolnych pod względem rozwojowym do przeprowadzenia testu 6MW. W analizie pierwszorzędowej (MMRM), wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów średnia (błąd standardowy, SE) zmiana wyniku testu 6MWD w okresie od punktu początkowego do 24. tygodnia wyniosła 60 (SE: 20,4) metrów w przypadku stosowania tadalafilu i 37 (SE: 20,8) metrów w przypadku placebo.

Ponadto u dzieci i młodzieży z PAH w wieku od ≥ 2 do <18 lat, wykorzystano model „ekspozycja-odpowiedź” (ang. exposure-response, ER) do prognozowania dystansu pokonanego w ciągu 6 minut (6MWD) na podstawie ekspozycji u dzieci i młodzieży po podaniu dawek dobowych wynoszących 20 lub 40 mg określonej przy użyciu modelu farmakokinetyki populacyjnej oraz ustalonego modelu ER dla dorosłych (H6D-MC-LVGY). W modelu tym wykazano podobieństwo odpowiedzi między

wynikiem testu 6MWD przewidzianym na podstawie modelu a rzeczywiście uzyskanym u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do <18 lat z badania H6D-MC-LVHV.

W okresie 1 nie odnotowano potwierdzonych przypadków pogorszenia stanu klinicznego w żadnej grupie terapeutycznej. Odsetek pacjentów, u których nastąpiła poprawa wyniku oceny wg klasyfikacji czynnościowej WHO w okresie od punktu początkowego do 24. tygodnia, wyniósł 40% w grupie leczonej tadalafilem w porównaniu z 20% w grupie otrzymującej placebo. Ponadto zaobserwowano także pozytywną tendencję dotyczącą potencjalnej skuteczności w grupie leczonej tadalafilem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w odniesieniu do takich mierników, jak NT-Pro-BNP (różnica między grupami wyniosła: -127,4; 95% CI; -247,05 do -7,80), parametry echokardiograficzne (TAPSE: różnica między grupami wyniosła 0,43; 95% CI; 0,14 do 0,71; indeks ekscentryczności lewej komory w fazie skurczowej: różnica między grupami wyniosła -0,40; 95% CI; -0,87 do 0,07; indeks ekscentryczności lewej komory w fazie rozkurczowej: różnica między grupami wyniosła -0,17; 95% CI; -0,43 do 0,09; 2 pacjentów, u których zgłoszono wysięk osierdziowy, z grupy otrzymującej placebo i żadnego z grupy leczonej tadalafilem) oraz CGI-I (poprawa w grupie leczonej tadalafilem 64,3%, w grupie placebo 46,7%).

Dane z długoterminowej fazy przedłużonej

Ogółem 32 pacjentów z badania z grupą kontrolną otrzymującą placebo (H6D-MC-LVHV) włączono do trwającej 2 lata długoterminowej fazy przedłużonej prowadzonej w warunkach otwartej próby (okres 2), w której wszyscy pacjenci otrzymywali tadalafil w dawce odpowiedniej dla ich grupy wagowej. W okresie 2 celem pierwszorzędowym była ocena długoterminowego bezpieczeństwa stosowania tadalafilu.

W sumie 26 pacjentów ukończyło okres obserwacji kontrolnej, w którym nie odnotowano żadnych nowych sygnałów ostrzegawczych dotyczących bezpieczeństwa. Stan kliniczny pogorszył się u 5 pacjentów; u 1 wystąpiło po raz pierwszy omdlenie, u 2 zwiększono dawkę antagonisty receptora endoteliny, u 1 dodano nowy towarzyszący lek właściwy dla PAH, a 1 hospitalizowano z powodu progresji PAH. Pod koniec okresu 2 u większości pacjentów wynik oceny wg klasyfikacji czynnościowej WHO nie zmienił się lub uległ poprawie.

Działania farmakodynamiczne u dzieci w wieku <6 lat

Ze względu na ograniczoną dostępność parametrów oceny farmakodynamiki oraz brak odpowiedniego i zatwierdzonego klinicznego punktu końcowego u dzieci w wieku poniżej 6 lat, w tej grupie pacjentów dokonano ekstrapolacji danych dotyczących skuteczności na podstawie dopasowania ekspozycji do zakresu dawek skutecznych u dorosłych.

Nie określono dawkowania ani skuteczności produktu ADCIRCA u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Dystrofia mięśniowa Duchenne'a

W pojedynczym badaniu przeprowadzonym z udziałem dzieci i młodzieży z dystrofią mięśniową Duchenne'a (ang. Duchenne Muscular Dystrophy, DMD) nie wykazano skuteczności leczenia. W badaniu z losowym przydziałem pacjentów, kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w 3 grupach równoległych z zastosowaniem tadalafilu, wzięło udział 331 chłopców w wieku od 7 do 14 lat z DMD otrzymujących jednocześnie kortykosteroidy. Badanie obejmowało 48-tygodniowy okres podwójnie ślepej próby, w którym pacjenci byli losowo przydzielani do grupy otrzymującej codziennie tadalafil w dawce 0,3 mg/kg mc., do grupy otrzymującej tadalafil w dawce 0,6 mg/kg mc. lub do grupy otrzymującej placebo. Nie wykazano skuteczności tadalafilu w spowolnieniu utraty zdolności motorycznej mierzonej zmianą wyniku uzyskanego w teście 6-minutowego marszu (6MWD) jako pierwszorzędowego punktu końcowego: średnia zmiana 6MWD obliczona za pomocą metody najmniejszych kwadratów w 48 tygodniu wynosiła -51,0 metrów (m) w grupie pacjentów otrzymujących placebo, w porównaniu z -64,7 m w grupie pacjentów otrzymujących tadalafil w dawce 0,3 mg/kg mc. ($p = 0,307$) i -59,1 m w grupie pacjentów otrzymujących tadalafil w dawce 0,6 mg/kg mc. ($p = 0,538$). Ponadto, nie znaleziono żadnych dowodów na skuteczność w żadnej z analiz wtórnych przeprowadzonych w tym badaniu. Całościowe wyniki oceny bezpieczeństwa stosowania uzyskane w tym badaniu były zasadniczo

zgodne z profilem bezpieczeństwa stosowania tadalafilu oraz działań niepożądanych przewidywanych u dzieci i młodzieży z DMD otrzymujących kortykosteroidy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniach farmakokinetyki wykazano na podstawie wartości $AUC(0-\infty)$ biorównoważność produktu ADCIRCA w tabletkach i w zawieszynie doustnej po podaniu na czczo. T_{max} po podaniu zawiesiny doustnej osiągany jest o około 1 godzinę później w stosunku do tabletek, jednak różnica ta nie została uznana za istotną klinicznie. Tabletki można przyjmować niezależnie od posiłków, natomiast zawieszinę doustną należy przyjmować na czczo co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku.

Wchłanianie

Tadalafil jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym, a średnie maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) jest osiągane średnio po 4 godzinach od podania leku. W badaniach farmakokinetyki wykazano na podstawie wartości $AUC(0-\infty)$ biorównoważność produktu ADCIRCA w tabletkach i w zawieszynie doustnej. Nie określono bezwzględnej dostępności biologicznej tadalafilu po podaniu doustnym.

Pokarm nie wpływa na szybkość i stopień wchłaniania tadalafilu w postaci tabletek powlekanych, dlatego produkt ADCIRCA w tabletkach można przyjmować niezależnie od posiłków. Nie badano wpływu pokarmu na szybkość i stopień wchłaniania zawiesiny doustnej tadalafilu; dlatego tadalafil w postaci zawiesiny należy przyjmować na czczo co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku. Pora przyjmowania leku (rano czy wieczorem po podaniu pojedynczej dawki 10 mg) nie ma klinicznie istotnego wpływu na szybkość i stopień jego wchłaniania. W badaniach klinicznych i badaniach prowadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu tadalafil podawano u dzieci niezależnie od posiłku bez wpływu na bezpieczeństwo.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji wynosi około 77 l w stanie stacjonarnym, co oznacza, że tadalafil jest rozmieszczany w tkankach. W stężeniach terapeutycznych, 94% tadalafilu w osoczu jest związane z białkami. W przypadku zaburzeń czynności nerek wiązanie z białkami nie jest zmienione.

Mniej niż 0,0005% podanej dawki leku pojawia się w nasieniu u zdrowych osób.

Metabolizm

Tadalafil jest metabolizowany głównie przez izoenzym (CYP) 3A4 cytochromu P450. Głównym metabolitem w krwioobiegu jest glukuronian metylokatecholu. Metabolit ten działa co najmniej 13 000 razy słabiej na PDE5 niż tadalafil, dlatego przy obserwowanych stężeniach metabolitu, uznaje się, że nie jest on klinicznie aktywny.

Eliminacja

U zdrowych osób średni klirens tadalafilu po podaniu doustnym wynosi 3,4 l/godzinę w stanie stacjonarnym, a średni końcowy okres półtrwania wynosi 16 godzin. Tadalafil jest wydalany głównie w postaci nieaktywnych metabolitów, przede wszystkim z kałem (około 61% dawki), a w mniejszym stopniu z moczem (około 36% dawki).

Liniowość/nieliniowość

W zakresie dawek 2,5 do 20 mg, ekspozycja (AUC) na tadalafil u zdrowych osób zwiększa się proporcjonalnie do dawki. W zakresie dawek od 20 mg do 40 mg obserwowano mniej proporcjonalne zwiększenie ekspozycji. Podczas podawania tadalafilu w dawce 20 mg i 40 mg raz na dobę, w stanie stacjonarnym stężenie w osoczu jest uzyskiwane w ciągu 5 dni, a ekspozycja jest około 1,5 razy większa niż po podaniu pojedynczej dawki.

Farmakokinetyka populacyjna

U pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym nie przyjmujących jednocześnie bozentanu, średnia ekspozycja na tadalafil w stanie stacjonarnym po podaniu dawki 40 mg była o 26% większa w porównaniu do tej obserwowanej u zdrowych ochotników. Nie obserwowano klinicznie istotnych różnic w stężeniu maksymalnym C_{max} w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Wyniki wskazują na niższą wartość klirensu tadalafilu u pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym niż u zdrowych ochotników.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U zdrowych osób w podeszłym wieku (65 lat lub więcej) klirens tadalafilu po podaniu doustnym jest mniejszy, czego wynikiem jest zwiększenie ekspozycji (AUC) o 25 % w porównaniu ze zdrowymi osobami w wieku od 19 do 45 lat, którzy otrzymali dawkę 10 mg. Ten związany z wiekiem efekt nie jest znaczący klinicznie i nie ma konieczności zmiany dawkowania leku.

Zaburzenia czynności nerek

W farmakologicznych badaniach klinicznych po podaniu pojedynczej dawki tadalafilu (5 mg do 20 mg), ekspozycja (AUC) na tadalafil u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny od 51 do 80 ml/min) lub z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 31 do 50 ml/min) oraz u osób ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializie była dwukrotnie większa niż u zdrowych osób. U pacjentów poddawanych hemodializie, stężenie maksymalne C_{max} było o 41% większe niż u zdrowych osób. Hemodializa w nieistotnym stopniu wpływa na eliminację tadalafilu.

Ze względu na zwiększoną ekspozycję (AUC) na tadalafil, ograniczone doświadczenie kliniczne i brak możliwości wpływu na klirens przez dializę, nie zaleca się stosowania tadalafilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Po podaniu dawki 10 mg ekspozycja na tadalafil (AUC) u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A i B w skali Child-Pugha) jest porównywalna z ekspozycją u zdrowych osób. W przypadku rozpoczęcia leczenia tadalafil, lekarz przepisujący lek powinien dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka. Nie ma danych dotyczących stosowania tadalafilu w dawkach większych niż 10 mg u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu u pacjentów z marskością wątroby o ciężkim nasileniu (klasa C według klasyfikacji Child-Pugha), dlatego nie zaleca stosowania tadalafilu u tych pacjentów.

Pacjenci chorzy na cukrzycę

Ekspozycja na tadalafil (AUC) u pacjentów chorych na cukrzycę była o około 19 % mniejsza niż u zdrowych osób po przyjęciu dawki 10 mg. Ta różnica w ekspozycji nie wymaga modyfikacji dawki.

Rasa

W badaniach farmakodynamicznych wzięli udział ochotnicy i pacjenci z różnych grup etnicznych. Nie obserwowano różnic w typowej ekspozycji na tadalafil. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania.

Płeć

U zdrowych kobiet i mężczyzn po jednorazowym i wielokrotnym podaniu tadalafilu, nie obserwowano klinicznie istotnych różnic w ekspozycji. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania.

Dzieci i młodzież

Na podstawie danych zebranych od 36 dzieci i młodzieży z PAH w wieku od 2 do <18 lat ustalono, że masa ciała nie wpływa na klirens tadalafilu; wartości AUC we wszystkich grupach wagowych dzieci i młodzieży były zbliżone do wartości obserwowanych u dorosłych pacjentów po podaniu tej samej dawki. Wykazano, że masa ciała stanowi prognostyk maksymalnej ekspozycji u dzieci; ze względu na ten efekt masy ciała dawka dla dzieci i młodzieży w wieku ≥ 2 lat i o masie ciała <40 kg wynosi 20 mg na dobę i przewiduje się, że wartość C_{max} będzie podobna do wartości obserwowanej u dzieci i młodzieży o masie ciała ≥ 40 kg przyjmujących dawkę 40 mg na dobę. Szacunkowa wartość T_{max} po podaniu tabletek wynosi około 4 godzin i jest niezależna od masy ciała. Szacunkowy okres półtrwania tadalafilu wynosi od 13,6 do 24,2 godziny w zakresie masy ciała od 10 do 80 kg i nie wykazuje żadnych różnic znaczących klinicznie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie wykazano działania teratogennego, embriotoksycznego ani fetotoksycznego u szczurów i myszy otrzymujących tadalafil w dawkach do 1000 mg/kg/dobę. W przed- i pourodzeniowych badaniach rozwoju u szczurów, 30 mg/kg/dobę było dawką, która nie powodowała zauważalnych efektów. U ciężarnych samic szczura, wartość AUC wyliczona dla niezwiązanej substancji czynnej była około 18 razy większa niż wartość AUC u ludzi po dawce 20 mg.

Nie stwierdzono zaburzeń płodności u samców i samic szczurów. U psów otrzymujących tadalafil codziennie przez 6 do 12 miesięcy w dawkach 25 mg/kg/dobę (co powoduje co najmniej trzykrotnie większą ekspozycję [w zakresie od 3,7 do 18,6] niż obserwowana u ludzi po przyjęciu jednorazowej dawki 20 mg) i po większych dawkach, występował zanik nabłonka kanalików nasiennych, co u niektórych psów spowodowało zmniejszenie spermatogenezy. Patrz również punkt 5.1.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Guma ksantan
Celuloza mikrokrystaliczna
Karmeloza sodowa
Kwas cytrynowy
Sodu cytrynian
Sodu benzoian (E211)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Sorbitol (E420), ciekły (krystalizujący)
Polisorbat 80
Sukraloza
Symetykon emulsja 30% (zawiera symetykon, metylocelulozę, kwas sorbowy, wodę oczyszczoną)
Sztuczny aromat wiśniowy (zawiera glikol propylenowy (E1520))
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po pierwszym otwarciu butelki: 110 dni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Butelkę przechowywać w pozycji pionowej. Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego. Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z politetraftalanu etylenu (PET) ze zrywaną uszczelką i zamknięciem z polipropylenu (PP) zabezpieczającym przed otwarciem przez dziecko, zawierająca 220 ml zawiesiny doustnej, umieszczona w tekturowym pudełku.

Każde pudełko zawiera jedną butelkę oraz strzykawkę z polietylenu o niskiej gęstości (LDPE) o pojemności 10 ml z podziałką co 1 ml i wciskany do szyjki butelki adapterem z LDPE.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie: Adapter do butelki dołączony do opakowania produktu należy mocno wcisnąć do szyjki butelki przed pierwszym użyciem i pozostawić w miejscu przez cały czas używania butelki. Przed każdym użyciem należy energicznie wstrząsać butelką przez co najmniej 10 sekund. Jeśli butelka nie jest ruszana przez czas dłuższy niż 15 minut, należy nią ponownie wstrząsnąć. Należy umieścić strzykawkę dozującą w adapterze do butelki i pobrać dawkę z odwróconej butelki tak, by znacznik podziałki mililitrowej zrównał się z dolną częścią kołnierza strzykawki. Po każdym użyciu należy ponownie zamknąć butelkę zakrętką. Nalać wody do kubeczka i wypłukać strzykawkę, napełniając ją wodą z kubeczka i wypychając wodę na zewnątrz.

Odzysk dawki tadalafilu uzyskano w przypadku zgłębników nosowo-żołądkowych wykonanych z silikonu i poliuretanu o długości 60 cm i kalibru 8Fr. Aby mieć pewność, że podana została odpowiednia dawka, po podaniu zawiesiny doustnej należy przepłukać zgłębnik nosowo-żołądkowy co najmniej raz 3 ml wody lub roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/476/007

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1 października 2008

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 maja 2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Lilly S.A.,
Avda. de la Industria 30,
28108 Alcobendas (Madryt)
Hiszpania

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH – TABLETKI POWLEKANE

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADCIRCA 20 mg, tabletki powlekane
tadalafil

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg tadalafilu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

laktoza

Szczegółowe informacje, patrz załączona ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

tabletki powlekane

28 tabletek powlekanych

56 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/476/005-006

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

ADCIRCA 20 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADCIRCA 20 mg tabletki
tadalafil

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Lilly

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pn.
wt.
śr.
czw.
pt.
sob.
ndz.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH –
ZAWIESINA DOUSTNA**

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADCIRCA 2 mg/ml, zawiesina doustna
tadalafil

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml zawiesiny doustnej zawiera 2 mg tadalafilu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

sodu benzoesan (E211); sorbitol (E420), ciekły (krystalizujący); glikol propylenowy (E1520).
Szczegółowe informacje, patrz załączona ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina doustna
220 ml

Każde pudełko zawiera 1 butelkę, 1 strzykawkę i 1 wciskany do szyjki butelki adapter.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Przed każdym użyciem należy energicznie wstrząsać butelką przez co najmniej 10 sekund, aby całkowicie wymieszać zawiesinę.

Jeśli butelka nie jest ruszana przez czas dłuższy niż 15 minut, należy nią ponownie wstrząsnąć.

Raz na dobę.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Po pierwszym otwarciu butelki: należy zużyć w ciągu 110 dni. Data otwarcia:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Butelkę przechowywać w pozycji pionowej.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/476/007

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

ADCIRCA 2 mg/ml

19. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

20. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH –
ZAWIESINA DOUSTNA**

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADCIRCA 2 mg/ml zawiesina doustna
tadalafil

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml zawiesiny doustnej zawiera 2 mg tadalafilu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

sodu benzoesan (E211); sorbitol (E420), ciekły (krystalizujący); glikol propylenowy (E1520).
Szczegółowe informacje, patrz załączona ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Zawiesina doustna.
220 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Przed każdym użyciem należy energicznie wstrząsać butelką przez co najmniej 10 sekund.
Raz na dobę.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP
Po pierwszym otwarciu butelki: należy zużyć w ciągu 110 dni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Butelkę przechowywać w pozycji pionowej.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/476/007

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

ADCIRCA 20 mg tabletki powlekane tadalafil

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek ADCIRCA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ADCIRCA
3. Jak stosować lek ADCIRCA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ADCIRCA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek ADCIRCA i w jakim celu się go stosuje

Lek ADCIRCA zawiera substancję czynną tadalafil.

Lek ADCIRCA jest stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u dorosłych i u dzieci w wieku od 2 lat.

Należy on do grupy leków nazywanych inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 (PDE5), które powodują rozszerzenie naczyń krwionośnych płuc i poprawiają przepływ krwi w płucach. Skutkiem tego jest poprawa wydolności fizycznej organizmu.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ADCIRCA

Kiedy nie stosować leku ADCIRCA:

- jeśli pacjent ma uczulenie na tadalafil lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjent przyjmuje azotany w jakiegokolwiek postaci, takie jak azotyn amylu stosowany w leczeniu bólu w klatce piersiowej. Wykazano, że lek ADCIRCA nasila działanie tych leków. Jeżeli pacjent zażywa azotany w jakiegokolwiek postaci lub nie jest tego pewien, powinien poinformować o tym lekarza.
- jeśli u pacjenta wystąpiła kiedykolwiek utrata wzroku, określana czasami jako „porażenie oka” (nietętnicza przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego - NAION),
- jeśli pacjent przeżył zawał serca w ciągu ostatnich 3 miesięcy,
- jeśli u pacjenta występuje niskie ciśnienie krwi.
- jeśli pacjent przyjmuje riocyguat. Jest to lek stosowany w leczeniu nadciśnienia płucnego (tj. wysokiego ciśnienia krwi w płucach) i przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (tj. wysokiego ciśnienia w płucach spowodowanego przez zakrzepy krwi). Wykazano, że inhibitory PDE5, takie jak ADCIRCA, nasilają działanie obniżające ciśnienie krwi przez ten lek. Jeśli pacjent przyjmuje riocyguat lub nie jest pewien, należy poinformować o tym lekarza.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku ADCIRCA należy zwrócić się do lekarza.

Przed przyjęciem leku pacjent powinien poinformować lekarza, jeżeli występuje którykolwiek z poniższych przypadków:

- choroby serca inne niż nadciśnienie płucne,
- nieprawidłowe ciśnienie krwi,
- jakiegokolwiek dziedziczne choroby oczu,
- nieprawidłowy kształt czerwonych krwinek (niedokrwistość sierpowatokrwinkowa),
- nowotwór szpiku kostnego (szpiczak mnogi),
- nowotwór komórek krwi (białaczka),
- jakiegokolwiek zniekształcenie członka lub niepożądane lub utrzymujące się erekcje trwające dłużej niż 4 godziny,
- ciężkie choroby wątroby,
- ciężkie choroby nerek.

Jeśli w trakcie stosowania leku ADCIRCA wystąpi nagle pogorszenie widzenia lub utrata wzroku, lub obraz jest zniekształcony, przyćmiony, należy przerwać stosowanie leku ADCIRCA i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

U niektórych pacjentów przyjmujących tadalafil obserwowano pogorszenie lub nagłą utratę słuchu. Chociaż nie wiadomo, czy zdarzenie to ma bezpośredni związek ze stosowaniem tadalafilu, jeśli wystąpi pogorszenie lub nagła utrata słuchu, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Dzieci i młodzież

Lek ADCIRCA nie jest zalecany do stosowania w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u dzieci w wieku poniżej 2 lat, ponieważ nie badano go w tej grupie wiekowej.

Lek ADCIRCA a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych aktualnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

NIE należy przyjmować tych tabletek w przypadku stosowania azotanów.

ADCIRCA może zmieniać działanie niektórych leków, a niektóre leki mogą wpływać na działanie leku ADCIRCA. Należy poinformować lekarza lub farmaceutę w przypadku przyjmowania:

- bozentanu (innego leku stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego)
- azotanów (przyjmowanych w przypadku bólu w klatce piersiowej)
- leków blokujących receptory alfa-adrenergiczne stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi i chorób gruczołu krokowego
- riocyguatu
- ryfampicyny (stosowanej w leczeniu zakażeń bakteryjnych)
- ketokonazolu w tabletkach (stosowanego w leczeniu zakażeń grzybiczych)
- rytonawiru (stosowanego w leczeniu zakażeń wirusem HIV)
- tabletek stosowanych w leczeniu zaburzeń erekcji (inhibitory PDE5).

Stosowanie leku ADCIRCA z alkoholem

Picie alkoholu może spowodować przemijające obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Jeżeli pacjent przyjął lek ADCIRCA lub planuje jego przyjęcie, nie powinien spożywać dużych ilości alkoholu (więcej niż 5 jednostek alkoholu), ponieważ może to zwiększyć ryzyko wystąpienia zawrotów głowy przy wstawaniu.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Nie należy przyjmować leku ADCIRCA w czasie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne i zostało uzgodnione z lekarzem prowadzącym.

Nie należy karmić dziecka piersią w czasie stosowania tabletek, ponieważ nie wiadomo, czy ten lek przenika do mleka matki. Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku w czasie ciąży lub karmienia piersią należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Kiedy podawano lek psom, nastąpiło u nich zmniejszenie wytwarzania plemników w jądrach. Zmniejszenie stężenia plemników obserwowano u niektórych mężczyzn. Jest mało prawdopodobne, by prowadziło to do bezpłodności.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zgłaszano występowanie zawrotów głowy. Należy poznać swoją reakcję na ten lek, przed podjęciem decyzji o prowadzeniu pojazdu lub obsłudze maszyn.

ADCIRCA zawiera laktozę

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

ADCIRCA zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek ADCIRCA

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lek ADCIRCA dostępny jest w tabletkach 20 mg. Tabletkę/tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Tabletkę/tabletki można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłków.

Tętnicze nadciśnienie płucne u dorosłych

Zazwyczaj stosowana dawka to dwie tabletki 20 mg przyjmowane raz na dobę. Należy przyjmować obie tabletki w tym samym czasie, jedna po drugiej. W przypadku łagodnych lub umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby lub nerek, lekarz może zalecić przyjmowanie tylko jednej tabletki 20 mg raz na dobę.

Tętnicze nadciśnienie płucne u dzieci (w wieku 2 lat i starszych) o masie ciała co najmniej 40 kg

Zalecana dawka to dwie tabletki po 20 mg przyjmowane raz na dobę. Obydwie tabletki należy przyjąć w tym samym czasie, jedną po drugiej. U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek lekarz może zalecić przyjmowanie tylko jednej tabletki 20 mg na dobę.

Tętnicze nadciśnienie płucne u dzieci (w wieku 2 lat i starszych) o masie ciała mniejszej niż 40 kg

Zalecana dawka to jedna tabletkę 20 mg przyjmowana raz na dobę. U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek lekarz może zalecić przyjmowanie dawki 10 mg raz na dobę.

Dla dzieci odpowiednie mogą być inne postaci leku; należy zapytać o to lekarza lub farmaceutę.

Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Tabletki można przyjmować niezależnie od posiłków.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku ADCIRCA

W przypadku przyjęcia przez pacjenta lub inną osobę większej ilości tabletek niż zalecana, należy natychmiast poinformować lekarza lub udać się do szpitala, zabierając ze sobą lek lub opakowanie. Mogą wystąpić działania niepożądane opisane w punkcie 4.

Pominięcie zastosowania leku ADCIRCA

Pacjent powinien przyjąć dawkę tak szybko, jak sobie o tym przypomni, o ile nie minęło 8 godzin od pory, kiedy dawka powinna być przyjęta. NIE należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku ADCIRCA

Nie należy przerywać stosowania leku ADCIRCA bez konsultacji z lekarzem prowadzącym.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Działania te są zazwyczaj łagodne lub umiarkowane.

Jeśli wystąpi jakiegokolwiek działanie niepożądane podane poniżej, należy przerwać stosowanie leku i natychmiast zwrócić się do lekarza:

- reakcje alergiczne, w tym wysypki (często).
- ból w klatce piersiowej – nie wolno stosować azotanów, ale natychmiast zwrócić się po pomoc lekarską (często).
- priapizm, przedłużona i być może bolesna erekcja po przyjęciu leku ADCIRCA (niezbyt często). Jeśli wystąpiła taka erekcja i trwa nieprzerwanie dłużej niż 4 godziny, to należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- nagła utrata widzenia (rzadko), zniekształcone, przyćmione, niewyraźne widzenie centralne lub nagłe pogorszenie widzenia (częstość nieznana).

Poniżej podano działania niepożądane, które były bardzo często zgłaszane u pacjentów przyjmujących lek ADCIRCA (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów): ból głowy, zaczerwienienie twarzy, przekrwienie błony śluzowej nosa i zatok (zatkany nos), nudności, niestrawność (w tym ból brzucha lub dolegliwości brzuszne), ból mięśni, ból pleców i ból kończyn (w tym dolegliwości w obrębie kończyn).

Zgłaszano inne działania niepożądane:

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów)

- niewyraźne widzenie, niskie ciśnienie krwi, krwawienia z nosa, wymioty, nasilone lub nieprawidłowe krwawienie z macicy, obrzęk twarzy, zarzucanie treści żołądkowej do przełyku, migrenowy ból głowy, nieregularne bicie serca i omdlenie.

Niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów)

- drgawki, przemijająca utrata pamięci, pokrzywka, zwiększona potliwość, krwawienie z prącia, obecność krwi w nasieniu i (lub) w moczu, wysokie ciśnienie krwi, szybkie bicie serca, nagły zgon sercowy i dzwonienie w uszach.

Inhibitory PDE5 są również stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji u mężczyzn. Rzadko zgłaszano niektóre działania niepożądane:

- częściowe, przemijające lub trwałe osłabienie widzenia lub utrata widzenia w jednym lub obydwu oczach i ciężkie reakcje alergiczne, które powodują obrzęk twarzy lub gardła. Zgłaszano także nagłe pogorszenie lub utratę słuchu.

Niektóre działania niepożądane zgłaszano u mężczyzn przyjmujących tadalafil w leczeniu zaburzeń erekcji. Tych działań nie obserwowano w czasie badań klinicznych dotyczących leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego i dlatego częstość ich występowania nie jest znana.

- obrzęk powiek, ból oczu, zaczerwienienie oczu, zawał serca i udar mózgu.

U mężczyzn przyjmujących tadalafil rzadko zgłaszano dodatkowe działania niepożądane, których nie obserwowano podczas badań klinicznych. Należą do ich:

- zniekształcone, przyćmione, niewyraźne widzenie centralne lub nagłe pogorszenie widzenia (częstość nieznana).

U większości mężczyzn, u których zgłaszano objawy: szybkie bicie serca, nieregularne bicie serca, zawał serca, udar mózgu i nagły zgon sercowy, występowały zaburzenia serca przed rozpoczęciem stosowania tadalafilu. Nie można jednoznacznie stwierdzić, czy przypadki te były bezpośrednio związane ze stosowaniem tadalafilu.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek ADCIRCA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek ADCIRCA

Substancją czynną leku jest tadalafil. Każda tabletką zawiera 20 mg tadalafilu.

Pozostałe składniki to:

Rdzeń tabletki: laktoza jednowodna, kroskarmeloza sodowa, hydroksypropyloceluloza, celuloza mikrokrystaliczna, laurylosiarczan sodu, magnezu stearynian, patrz punkt 2 „ADCIRCA zawiera laktozę” i „ADCIRCA zawiera sól”.

Otoczka: laktoza jednowodna, hypromeloza, triacetyna, tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek żółty (E 172), żelaza tlenek czerwony (E 172), talk.

Jak wygląda lek ADCIRCA i co zawiera opakowanie

ADCIRCA 20 mg to pomarańczowe, powlekane tabletki (tabletki). Mają one kształt migdała, a na jednej ze stron oznaczenie „4467”.

Tabletki ADCIRCA 20 mg dostępne są w blisterach zawierających po 28 lub 56 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandia

Wytwórca: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madryt, Hiszpania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +3726441100

Ελλάδα

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

España

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

France

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

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

ADCIRCA 2 mg/ml zawiesina doustna tadalafil

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek ADCIRCA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ADCIRCA
3. Jak stosować lek ADCIRCA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ADCIRCA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek ADCIRCA i w jakim celu się go stosuje

Lek ADCIRCA zawiera substancję czynną tadalafil.

Lek ADCIRCA jest stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u dorosłych i u dzieci w wieku od 2 lat. Zawiesina doustna przeznaczona jest dla pacjentów z grupy dzieci i młodzieży, którzy nie są w stanie połknąć tabletek i którzy wymagają dawki 20 mg.

Należy on do grupy leków nazywanych inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 (PDE5), które powodują rozszerzenie naczyń krwionośnych płuc i poprawiają przepływ krwi w płucach. Skutkiem tego jest poprawa wydolności fizycznej organizmu.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ADCIRCA

Kiedy nie stosować leku ADCIRCA:

- jeśli pacjent ma uczulenie na tadalafil lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjent przyjmuje azotany w jakiegokolwiek postaci, takie jak azotyn amylu stosowany w leczeniu bólu w klatce piersiowej. Wykazano, że lek ADCIRCA nasila działanie tych leków. Jeżeli pacjent zażywa azotany w jakiegokolwiek postaci lub nie jest tego pewien, powinien poinformować o tym lekarza.
- jeśli u pacjenta wystąpiła kiedykolwiek utrata wzroku, określana czasami jako „porażenie oka” (nietętnicza przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego - NAION),
- jeśli pacjent przeżył zawał serca w ciągu ostatnich 3 miesięcy,
- jeśli u pacjenta występuje niskie ciśnienie krwi.
- jeśli pacjent przyjmuje riociguat. Jest to lek stosowany w leczeniu nadciśnienia płucnego (tj. wysokiego ciśnienia krwi w płucach) i przewlekłego zakrzepowo-zatorowego nadciśnienia płucnego (tj. wysokiego ciśnienia w płucach spowodowanego przez zakrzepy krwi). Wykazano, że inhibitory PDE5, takie jak ADCIRCA, nasilają działanie obniżające ciśnienie krwi przez ten lek. Jeśli pacjent przyjmuje riociguat lub nie jest pewien, należy poinformować o tym lekarza.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku ADCIRCA należy zwrócić się do lekarza.

Przed przyjęciem leku pacjent powinien poinformować lekarza, jeżeli występuje którykolwiek z poniższych przypadków:

- choroby serca inne niż nadciśnienie płucne,
- nieprawidłowe ciśnienie krwi,
- jakiegokolwiek dziedziczne choroby oczu,
- nieprawidłowy kształt czerwonych krwinek (niedokrwistość sierpowatokrwinkowa),
- nowotwór szpiku kostnego (szpiczak mnogi),
- nowotwór komórek krwi (białaczka),
- jakiegokolwiek zniekształcenie członka lub niepożądane lub utrzymujące się erekcje trwające dłużej niż 4 godziny,
- ciężkie choroby wątroby,
- ciężkie choroby nerek.

Jeśli w trakcie stosowania leku ADCIRCA wystąpi nagle pogorszenie widzenia lub utrata wzroku, lub obraz jest zniekształcony, przyćmiony, należy przerwać stosowanie leku ADCIRCA i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

U niektórych pacjentów przyjmujących tadalafil obserwowano pogorszenie lub nagłą utratę słuchu. Chociaż nie wiadomo, czy zdarzenie to ma bezpośredni związek ze stosowaniem tadalafilu, jeśli wystąpi pogorszenie lub nagła utrata słuchu, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Dzieci i młodzież

Lek ADCIRCA nie jest zalecany do stosowania w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u dzieci w wieku poniżej 2 lat, ponieważ nie badano go w tej grupie wiekowej.

Lek ADCIRCA a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych aktualnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

NIE należy przyjmować tej zawiesiny doustnej w przypadku stosowania azotanów.

ADCIRCA może zmieniać działanie niektórych leków, a niektóre leki mogą wpływać na działanie leku ADCIRCA. Należy poinformować lekarza lub farmaceutę w przypadku przyjmowania:

- bozentanu (innego leku stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego)
- azotanów (przyjmowanych w przypadku bólu w klatce piersiowej)
- leków blokujących receptory alfa-adrenergiczne stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi i chorób gruczołu krokowego
- riocyguatu
- ryfampicyny (stosowanej w leczeniu zakażeń bakteryjnych)
- ketokonazolu w tabletkach (stosowanego w leczeniu zakażeń grzybiczych)
- rytonawiru (stosowanego w leczeniu zakażeń wirusem HIV)
- tabletek stosowanych w leczeniu zaburzeń erekcji (inhibitory PDE5).

Stosowanie leku ADCIRCA z alkoholem

Picie alkoholu może spowodować przemijające obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Jeżeli pacjent przyjął lek ADCIRCA lub planuje jego przyjęcie, nie powinien spożywać dużych ilości alkoholu (więcej niż 5 jednostek alkoholu), ponieważ może to zwiększyć ryzyko wystąpienia zawrotów głowy przy wstawaniu.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Nie należy przyjmować leku

ADCIRCA w czasie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne i zostało uzgodnione z lekarzem prowadzącym.

Nie należy karmić dziecka piersią w czasie stosowania zawiesiny doustnej, ponieważ nie wiadomo, czy ten lek przenika do mleka matki. Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku w czasie ciąży lub karmienia piersią należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Kiedy podawano lek psom, nastąpiło u nich zmniejszenie wytwarzania plemników w jądrach. Zmniejszenie stężenia plemników obserwowano u niektórych mężczyzn. Jest mało prawdopodobne, by prowadziło to do bezpłodności.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zgłaszano występowanie zawrotów głowy. Należy poznać swoją reakcję na ten lek, przed podjęciem decyzji o prowadzeniu pojazdu lub obsługiwaniu maszyn.

ADCIRCA zawiera sodu benzoesan (E211)

Ten lek zawiera 2,1 mg sodu benzoesanu w każdym mililitrze.

ADCIRCA zawiera sorbitol (E420)

Ten lek zawiera 110,25 mg sorbitolu w każdym mililitrze. Sorbitol jest źródłem fruktozy. Jeśli stwierdzono wcześniej u pacjenta (lub jego dziecka) nietolerancję niektórych cukrów lub stwierdzono wcześniej u pacjenta dziedziczną nietolerancję fruktozy, rzadką chorobę genetyczną, w której organizm pacjenta nie rozkłada fruktozy, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku lub podaniem go dziecku.

ADCIRCA zawiera glikol propylenowy (E1520)

Ten lek zawiera 3,1 mg glikolu propylenowego w każdym mililitrze.

ADCIRCA zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w 1 ml, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek ADCIRCA

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lek ADCIRCA w postaci zawiesiny doustnej jest dostarczany w butelce. Butelka znajduje się w opakowaniu, które zawiera również dozownik złożony ze strzykawki doustnej o pojemności 10 ml z podziałką co 1 ml i adaptera wciskanego do szyjki butelki. Należy przeczytać broszurę z instrukcją użycia zawierającą instrukcje dotyczące sposobu użycia adaptera i strzykawki, znajdującą się w tekturowym pudełku.

Zalecana dawka to 10 ml zawiesiny doustnej raz na dobę dla dzieci w wieku od 2 lat i o masie ciała mniejszej niż 40 kg.

Pacjentom z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby lub nerek lekarz może przepisać mniejszą dawkę.

Zawiesinę doustną należy przyjmować na czczo co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku ADCIRCA

W przypadku przyjęcia przez pacjenta lub inną osobę większej ilości zawiesiny niż zalecana, należy natychmiast poinformować lekarza lub udać się do szpitala, zabierając ze sobą butelkę z lekiem. Mogą wystąpić działania niepożądane opisane w punkcie 4.

Pominięcie zastosowania leku ADCIRCA

Pacjent powinien przyjąć dawkę tak szybko, jak sobie o tym przypomni, o ile nie minęło 8 godzin od pory, kiedy dawka powinna być przyjęta. NIE należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku ADCIRCA

Nie należy przerywać stosowania leku ADCIRCA bez konsultacji z lekarzem prowadzącym.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Działania te są zazwyczaj łagodne lub umiarkowane.

Jeśli wystąpi jakiegokolwiek działanie niepożądane podane poniżej, należy przerwać stosowanie leku i natychmiast zwrócić się do lekarza:

- reakcje alergiczne, w tym wysypki (często).
- ból w klatce piersiowej – nie wolno stosować azotanów, ale natychmiast zwrócić się po pomoc lekarską (często).
- priapizm, przedłużona i być może bolesna erekcja po przyjęciu leku ADCIRCA (niezbyt często). Jeśli wystąpiła taka erekcja i trwa nieprzerwanie dłużej niż 4 godziny, to należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- nagła utrata widzenia (rzadko), zniekształcone, przyćmione, niewyraźne widzenie centralne lub nagłe pogorszenie widzenia (częstość nieznana).

Poniżej podano działania niepożądane, które były bardzo często zgłaszane u pacjentów przyjmujących lek ADCIRCA (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów): ból głowy, zaczerwienienie twarzy, przekrwienie błony śluzowej nosa i zatok (zatkany nos), nudności, niestrawność (w tym ból brzucha lub dolegliwości brzuszne), ból mięśni, ból pleców i ból kończyn (w tym dolegliwości w obrębie kończyn).

Zgłaszano inne działania niepożądane:

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów)

- niewyraźne widzenie, niskie ciśnienie krwi, krwawienia z nosa, wymioty, nasilone lub nieprawidłowe krwawienie z macicy, obrzęk twarzy, zarzucanie treści żołądkowej do przełyku, migrenowy ból głowy, nieregularne bicie serca i omdlenie.

Niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów)

- drgawki, przemijająca utrata pamięci, pokrzywka, zwiększona potliwość, krwawienie z prącia, obecność krwi w nasieniu i (lub) w moczu, wysokie ciśnienie krwi, szybkie bicie serca, nagły zgon sercowy i dzwonięcie w uszach.

Inhibitory PDE5 są również stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji u mężczyzn. Rzadko zgłaszano niektóre działania niepożądane:

- częściowe, przemijające lub trwałe osłabienie widzenia lub utrata widzenia w jednym lub obydwu oczach i ciężkie reakcje alergiczne, które powodują obrzęk twarzy lub gardła. Zgłaszano także nagłe pogorszenie lub utratę słuchu.

Niektóre działania niepożądane zgłaszano u mężczyzn przyjmujących tadalafil w leczeniu zaburzeń erekcji. Tych działań nie obserwowano w czasie badań klinicznych dotyczących leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego i dlatego częstość ich występowania nie jest znana.

- obrzęk powiek, ból oczu, zaczerwienienie oczu, zawał serca i udar mózgu.

U mężczyzn przyjmujących tadalafil rzadko zgłaszano dodatkowe działania niepożądane, których nie obserwowano podczas badań klinicznych. Należą do nich:

- zniekształcone, przyćmione, niewyraźne widzenie centralne lub nagłe pogorszenie widzenia (częstość nieznana).

U większości mężczyzn, u których zgłaszano objawy: szybkie bicie serca, nieregularne bicie serca, zawał serca, udar mózgu i nagły zgon sercowy, występowały zaburzenia serca przed rozpoczęciem stosowania tadalafilu. Nie można jednoznacznie stwierdzić, czy przypadki te były bezpośrednio związane ze stosowaniem tadalafilu.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek ADCIRCA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i butelce po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie wolno stosować leku, jeśli butelka była otwarta dłużej niż przez 110 dni. Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Butelkę przechowywać w pozycji pionowej.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek ADCIRCA

Substancją czynną leku jest tadalafil. Każdy mililitr zawiera 2 mg tadalafilu.

Pozostałe składniki to: guma ksantan, celuloza mikrokrystaliczna, karmeloza sodowa, kwas cytrynowy, sodu cytrynian, sodu benzoatan (E211), krzemionka (koloidalna bezwodna), sorbitol (E420) (ciekły, krystalizujący), polisorbát 80, sukraloza, symetykon emulsja (zawiera symetykon, metylocelulozę, kwas sorbowy, wodę oczyszczoną), sztuczny aromat wiśniowy (zawiera glikol propylenowy (E1520)) i woda. Patrz punkt 2 „ADCIRCA zawiera”, aby uzyskać więcej informacji na temat sorbitolu, sodu benzoatanu, glikolu propylenowego i sodu.

Jak wygląda lek ADCIRCA i co zawiera opakowanie

Lek ADCIRCA 2 mg/ml jest to zawiesina doustna barwy białej do prawie białej.

Lek ADCIRCA znajduje się w butelce ze zrywaną uszczelką i zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem przez dziecko, zawierającej 220 ml zawiesiny doustnej, zapakowanej w tekturowe pudełko. Każde pudełko zawiera jedną butelkę, strzykawkę o pojemności 10 ml z podziałką co 1 ml i adapter wciskany do szyjki butelki.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandia

Wytwórca: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madryt, Hiszpania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +3726441100

Ελλάδα

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

España

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

France

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

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

INSTRUKCJA UŻYCIA
ADCIRCA 2 mg/ml, zawiesina doustna
tadalafil

Przed zastosowaniem leku ADCIRCA w postaci zawiesiny doustnej należy uważnie przeczytać wszystkie punkty instrukcji i postępować według zawartych w nich zaleceń.

Ta „Instrukcja użycia” zawiera informacje dotyczące stosowania leku ADCIRCA w postaci zawiesiny doustnej.



WAŻNE INFORMACJE, Z KTÓRYMI NALEŻY SIĘ ZAPOZNAĆ PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU ADCIRCA W POSTACI ZAWIESINY DOUSTNEJ



Adapter jest drobnym elementem, który STWARZA RYZYKO ZADŁAWIENIA SIĘ. Nie należy mocować strzykawki do podawania doustnego w adapterze, dopóki adapter nie zostanie całkowicie umieszczony w szyjce butelki. Umieszczenie adaptera w całości w szyjce butelki umożliwi jego bezpieczne użycie. Produkt może być używany wyłącznie pod nadzorem osoby dorosłej.

Nie wolno dziecku przyjmować leku bez pomocy opiekuna.

Nie wolno stosować leku, jeśli butelka, uszczelka, adapter lub strzykawka do podawania doustnego są uszkodzone.

Nie wolno stosować leku, jeśli butelka była otwarta dłużej niż przez **110 dni**. Należy zapoznać się z punktem **Usuwanie**, aby dowiedzieć się, co należy zrobić z lekiem, którego się już nie używa.

Tu należy wpisać datę pierwszego otwarcia butelki: _____

Nie wolno myć strzykawki do podawania doustnego mydłem ani detergentem. Instrukcje dotyczące czyszczenia podano w krokach 4b-4c.

Nie wolno myć strzykawki do podawania doustnego w zmywarce do naczyń. Strzykawka może nie działać tak, jak powinna.

Należy użyć nowej strzykawki do podawania doustnego po upływie **30 dni**.

Nie zaleca się mieszania leku z pokarmem ani z wodą. Może to wpłynąć na jego smak lub uniemożliwić podanie pełnej dawki.

Lek **ADCIRCA** w postaci zawiesiny doustnej należy podawać wyłącznie przy użyciu strzykawki do podawania doustnego dołączonej do opakowania leku.

Lek ma barwę białą. Szczeliny powietrza mogą być trudne do zauważenia w strzykawce do podawania doustnego w czasie przygotowywania leku, a ich obecność może spowodować podanie niewłaściwej dawki.



W przypadku przedawkowania należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. Ważne jest szybkie zapewnienie pomocy medycznej dorosłym i dzieciom, nawet jeśli nie występują zauważalne objawy przedmiotowe ani podmiotowe.

Elementy systemu podawania leku ADCIRCA w postaci zawiesiny doustnej



KROK 1: PRZYGOTOWANIE BUTELKI

1a



Należy zebrać w jednym miejscu butelkę z lekiem i adapter.
Umyć ręce wodą z mydłem.

1b



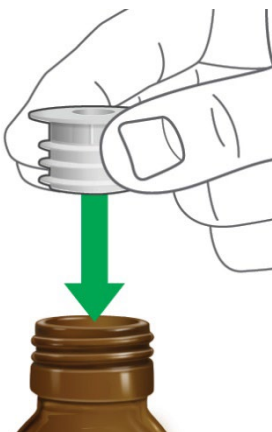
Odkręcić zakrętkę butelki.
Mocno docisnąć zakrętkę i jednocześnie obracać ją w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara.
Odkręcić zakrętkę butelki.

1c



Usunąć zrywaną uszczelkę tylko przed pierwszym użyciem.
Upewnić się, że uszczelka została usunięta w całości.

1d



Tylko przed pierwszym użyciem wcisnąć adapter do końca w szyjkę butelki.



Adapter jest drobnym elementem, który STWARZA RYZYKO ZADŁAWIENIA SIĘ. Umieszczenie adaptera w całości w szyjce butelki umożliwia jego bezpieczne użycie.

Nie należy mocować strzykawki do podawania doustnego w adapterze, dopóki adapter nie zostanie całkowicie umieszczony w szyjce butelki.

Nie należy obracać adaptera.

1e



Z powrotem mocno zakręcić butelkę zakrętką.
Adapter zmieści się w zakrętce.

KROK 2: PRZYGOTOWANIE DAWKI

2a



Wziąć butelkę z lekiem i umieszczonym w niej adapterem oraz strzykawkę do podawania doustnego.
Upewnić się, że zakrętka jest mocno zakręcona.
Umyć ręce wodą z mydłem.

2b

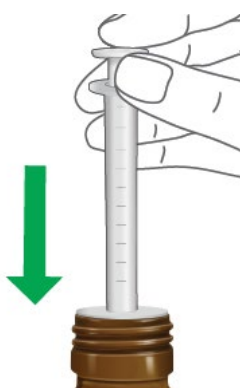


Wstrząsnąć butelką.
Przed każdym użyciem energicznie wstrząsać butelką z lekiem przez co najmniej 10 sekund, aby dokładnie wymieszać zawiesinę.
Jeśli butelka nie jest ruszana przez czas dłuższy niż 15 minut, należy ją ponownie wstrząsnąć.

2c

Odkręcić zakrętkę butelki.

2d



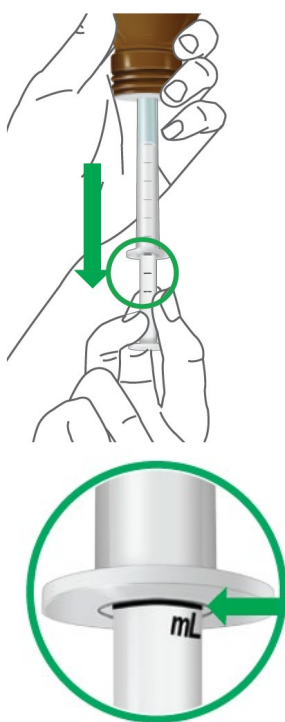
Mocno wcisnąć strzykawkę do podawania doustnego w otwór adaptera.
Upewnić się, że cała końcówka strzykawki znajduje się wewnątrz adaptera, a tłok jest wsunięty do oporu do końcówki strzykawki.

2e



Odwrócić butelkę ze strzykawką do góry dnem, przytrzymując strzykawkę w miejscu.
Upewnić się, że butelka jest odwrócona do góry dnem.
Upewnić się, że strzykawką wciąż jest całkowicie umieszczona w adapterze.

2f



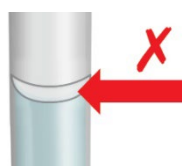
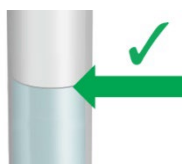
Pobrać dawkę.

Powoli odciągać tłok w dół do chwili, gdy znacznik podziałki mililitrowej wskazujący dawkę przepisaną dziecku stanie się widoczny poniżej dolnej części kołnierza.

Znacznik podziałki znajduje się na tłoku strzykawki do podawania doustnego.

Upewnić się, że górna krawędź znacznika podziałki zrównała się z dolną częścią kołnierza.

2g



Odwrócić butelkę z powrotem dnem do dołu i dokładnie sprawdzić, czy w strzykawce nie ma szczelin powietrza.

⚠ Obecność szczeliny powietrza może spowodować podanie niewłaściwej dawki.

Lek ma barwę białą, tak samo jak strzykawka do podawania doustnego. Szczeliny powietrza mogą być trudne do zauważenia.

Jeśli obecna jest szczelina powietrza, wylać lek z powrotem do butelki i powtórzyć kroki od 2e do 2g.

2h



Wyjąć strzykawkę z butelki.

Nie dotykać tłoka.

KROK 3: PODANIE DAWKI



Umieścić strzykawkę do podawania doustnego w kąciku ust dziecka. Powiedzieć dziecku, aby nie gryzło strzykawki.

Nie wstrzykiwać leku po tylnej ścianie gardła.

Powoli i delikatnie wcisnąć tłok do końca strzykawki tak, by cała dawka leku znalazła się w buzi dziecka.

Upewnić się, że dziecko połknęło całą dawkę leku.

KROK 4: CZYSZCZENIE

4a



Z powrotem mocno zakręcić butelkę zakrętką.
Nie wyjmować adaptera. Adapter zmieści się w zakrętce.

4b



Napełnić strzykawkę do podawania doustnego czystą wodą.

⚠ Nie wolno myć strzykawki do podawania doustnego mydłem ani detergentem.

⚠ Nie wyjmować tłoka ze strzykawki do podawania doustnego. Napełnić kubek czystą wodą, włożyć do niego strzykawkę i pociągnąć tłok, aby **napełnić strzykawkę wodą.**

4c



Nacisnąć tłok i wstrzyknąć wodę do kubka lub do zlewu.

Należy upewnić się, że usunięto wodę ze strzykawki.

Wytrząsnąć nadmiar wody ze strzykawki i osuszyć ją papierowym ręcznikiem.

Przechowywać strzykawkę do podawania doustnego i butelkę w oryginalnym pudełku tekturowym.

Umyć ręce wodą z mydłem.

USUWANIE LEKU

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani wylewać do zlewu. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

USUWANIE STRZYKAWKI

Należy zapytać lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę jak usunąć strzykawkę.

PRZECHOWYWANIE LEKU

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Butelkę przechowywać w pozycji pionowej.

Butelkę i strzykawkę do podawania doustnego przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

CZĘSTO ZADAWANE PYTANIA

Pytanie: Co zrobić w przypadku zauważenia szczelin powietrza w strzykawce do podawania doustnego?

Odpowiedź: Nie podawać leku. Obecność szczelin powietrza może spowodować podanie niewłaściwej dawki. Wylać lek z powrotem do butelki i powtórzyć kroki od 2e do 2g.

Pytanie: Co zrobić, gdy w strzykawce do podawania doustnego znajduje się za dużo leku?

Odpowiedź: Zatrzymać końcówkę strzykawki w butelce. Przytrzymać butelkę pionowo. Wcisnąć tłok do momentu, gdy w strzykawce do podawania doustnego pozostanie właściwa dawka.

Pytanie: Co zrobić, gdy w strzykawce do podawania doustnego znajduje się za mało leku?

Odpowiedź: Zatrzymać końcówkę strzykawki w butelce. Odwrócić butelkę do góry dnem. Odciągnąć tłok do momentu, gdy w strzykawce do podawania doustnego znajdzie się właściwa dawka.

Pytanie: Co zrobić, gdy lek dostanie się do oka opiekuna lub do oka dziecka?

Odpowiedź: Natychmiast przepłukać oko wodą i skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką. Jak najszybciej umyć ręce i wytrzeć powierzchnie, które mogły mieć kontakt z lekiem.

Pytanie: Jak podróżować z lekiem?

Odpowiedź: Należy upewnić się, że zabrany zapas leku wystarczy na całą podróż. Lek i strzykawkę do podawania doustnego należy zabrać w oryginalnym opakowaniu. Lek należy przechowywać w pozycji pionowej w bezpiecznym miejscu.

Pytanie: Czy można wymieszać lek z pokarmem lub wodą przed podaniem go dziecku?

Odpowiedź: Nie zaleca się mieszania tego leku z pokarmem ani z wodą. Może to wpłynąć na smak leku lub uniemożliwić podanie pełnej dawki. Można podać dziecku szklankę wody do popicia po przyjęciu całej dawki leku.

Pytanie: Co zrobić, gdy dziecko wypluje lek?

Odpowiedź: Nie podawać dziecku dodatkowej dawki leku. Skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Pytanie: Co zrobić, gdy dziecko nie połknie całej dawki leku?

Odpowiedź: Skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Pytanie: Co zrobić, gdy dziecko połknie za dużą ilość leku?

Odpowiedź: Niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

GDZIE ZWRÓCIĆ SIĘ Z PYTANIAMI LUB UZYSKAĆ WIĘCEJ INFORMACJI O LEKU ADCIRCA ZAWIESINA DOUSTNA

Pytania lub prośby o dodatkowe informacje dotyczące leku ADCIRCA należy kierować do:

- Lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki
- Firmy **Lilly**

Należy zapoznać się z pełną treścią ulotki informacyjnej dla pacjenta dołączonej do opakowania leku ADCIRCA, która zawiera dodatkowe informacje o tym leku.

Gdzie zwrócić się z pytaniami lub uzyskać więcej informacji o leku ADCIRCA zawiesina doustna

W razie jakichkolwiek pytań lub problemów ze strzykawką do podawania zawiesiny doustnej należy skontaktować się z firmą **Lilly** albo poprosić o pomoc lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę. Wszelkie REKLAMACJE WYROBU MEDYCZNEGO lub DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE, w tym PODEJRZEWANE POWAŻNE INCYDENTY, należy zgłaszać do firmy **Lilly**.

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących substancji tadalafil, wnioski naukowe przyjęte przez komitet CHMP są następujące:

W świetle dostępnych danych dotyczących centralnej surowiczej chorioretinopatii pochodzących z literatury i ze zgłoszeń spontanicznych, w tym w niektórych przypadkach bliskiego związku czasowego, ustąpienia objawów po odstawieniu produktu i (lub) nawrotu objawów po jego ponownym zastosowaniu, oraz w świetle prawdopodobnego mechanizmu działania, komitet PRAC uznał, że związek przyczynowy między stosowaniem tadalafilu a centralną surowiczą chorioretinopatią jest co najmniej uzasadnioną możliwością. Komitet PRAC doszedł do wniosku, że druki informacyjne produktów zawierających tadalafil należy odpowiednio zaktualizować.

Komitet CHMP zgadza się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących substancji tadalafil komitet CHMP uznał, że bilans korzyści i ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) substancję czynną tadalafil pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.