

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ADCIRCA 20 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg tadalafilu.

Pomocná látka so známym účinkom

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Oranžové filmom obalené tablety, mandľového tvaru s rozmermi 12,09 mm x 7,37 mm, na jednej strane označené „4467“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dospelí

Liečba pľúcnej arteriálnej hypertenzie (PAH) klasifikovanej ako funkčná trieda II a III podľa WHO na zlepšenie záťažovej kapacity (pozri časť 5.1).

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

Pediatrická populácia

Liečba pediatrických pacientov vo veku 2 roky a starších s pľúcnou arteriálnou hypertenziou (PAH) klasifikovanou ako funkčná trieda II a III podľa WHO.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dávkovanie

Dospelí

Odporúčaná dávka je 40 mg (dve 20 mg filmom obalené tablety) užívaná raz denne.

Pediatrická populácia (vek 2 roky až 17 rokov)

Odporúčané dávky raz denne podľa vekových a hmotnostných kategórií pediatrických pacientov sú uvedené nižšie.

Vek a/alebo hmotnosť pediatrického pacienta	Odporúčaná denná dávka a dávkovací režim
vek \geq 2 roky telesná hmotnosť \geq 40 kg telesná hmotnosť $<$ 40 kg	40 mg (dve 20 mg tablety) 20 mg (jedna 20 mg tableta alebo 10 ml orálnej suspenzie (PS), 2 mg/ml tadalafilu*) raz denne

* Orálna suspenzia je dostupná na podanie pediatrickým pacientom, ktorí potrebujú 20 mg alebo menej a nedokážu prehĺtať tablety.

O pacientoch $<$ 2 roky nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické údaje ani informácie o účinnosti z klinických skúšaní. Nebola stanovená najvhodnejšia dávka ADCIRCY u detí vo veku od 6 mesiacov do $<$ 2 rokov. ADCIRCA sa preto neodporúča pre túto vekovú skupinu.

Oneskorená dávka, vynechaná dávka alebo vracanie

Ak dôjde k oneskoreniu v podaní ADCIRCY, no ešte v ten istý deň, dávka sa má užiť bezo zmien v nasledujúcom dávkovacom režime. Pacienti nemajú užiť dodatočnú dávku, aby nahradili vynechanú dávku.

Ak sa u pacientov vyskytne vracanie, nemajú užívať ďalšiu dávku.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebné upravovať dávku.

Porucha funkcie obličiek

Dospelí a pediatrická populácia (2 až 17 rokov, vážiach aspoň 40 kg)

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

Pediatrická populácia (2 až 17 rokov, vážiach menej ako 40 kg)

U pacientov s telesnou hmotnosťou $<$ 40 kg a s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa odporúča úvodná dávka 10 mg raz denne. Na základe individuálnej účinnosti a znášanlivosti sa dávka môže zvýšiť na 20 mg raz denne. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa užívanie tadalafilu neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Dospelí a pediatrická populácia (2 až 17 rokov, vážiach aspoň 40 kg)

Vzhľadom na obmedzené klinické skúsenosti u pacientov s miernou až stredne závažnou cirhózou pečene (trieda A a B Childovej-Pughovej klasifikácie) sa má zväziť úvodná dávka 20 mg raz denne.

Pediatrická populácia (2 až 17 rokov, vážiach menej ako 40 kg)

U pacientov s telesnou hmotnosťou $<$ 40 kg a s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa môže zväziť úvodná dávka 10 mg raz denne.

Pre všetky vekové kategórie, v prípade predpisania tadalafilu má predpisujúci lekár dôsledne zväziť individuálny pomer prínosu a rizika. Pacienti so závažnou cirhózou pečene (trieda C Childovej-

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

Pediatrická populácia (vek < 2 roky)

Dávkovanie a účinnosť ADCIRCY neboli doteraz stanovené u detí vo veku < 2 roky. V súčasnosti dostupné údaje sú k dispozícii v častiach 4.8 a 5.1.

Spôsob podávania

ADCIRCA je na perorálne použitie.

Filmom obalené tablety sa majú prehĺtať vcelku, zapíť vodou, s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

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

Akútny infarkt myokardu v priebehu posledných 90 dní.

Závažná hypotenzia (< 90/50 mm Hg).

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

Súbežné podanie inhibítorov fosfodiesterázy typu 5 (PDE5), vrátane tadalafilu, so stimulátormi guanylátcyklázy, akým je napr. riociguát, je kontraindikované, pretože môže viesť k symptomatickej hypotenzii (pozri časť 4.5).

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Kardiovaskulárne ochorenia

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

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

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

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

Tadalafil systémové vazodilatačné vlastnosti, ktoré môžu viesť k prechodnému zníženiu tlaku krvi. Lekári majú starostlivo zvážiť, či ich pacienti s niektorými prebiehajúcimi ochoreniami, ako je závažná obštrukcia výtokovej časti ľavej komory, deplécia tekutín, vegetatívna hypotenzia alebo pacienti s pokojovou hypotenziou, by mohli byť negatívne ovplyvnení týmito vazodilatačnými účinkami.

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

Zrak

V súvislosti s užívaním tadalafilu a iných inhibítorov PDE5 boli hlásené poruchy zraku, vrátane centrálnej seróznej chorioretinopatie (Central Serous Chorioretinopathy, CSCR) a prípady NAION. Väčšina prípadov CSCR ustúpila spontánne po vysadení tadalafilu. Pokiaľ ide o NAION, analýzy sledovaných údajov naznačujú zvýšené riziko akútneho NAION u mužov s erektilnou dysfunkciou v dôsledku vystavenia sa tadalafilu alebo iným PDE5 inhibítorom. Keďže sa to môže týkať všetkých pacientov vystavených tadalafilu, pacient má byť poučený, aby v prípade náhlej poruchy videnia, zhoršenia zrakovej ostrosti a/alebo skresleného videnia, prestal užívať ADCIRCU a okamžite sa poradil s lekárom (pozri časť 4.3). Pacienti so známymi dedičnými degeneratívnymi poruchami sietnice, vrátane pigmentovej retinitídy, neboli zaradení do klinických skúšaní a používanie u týchto pacientov sa neodporúča.

Zhoršenie alebo náhla strata sluchu

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

Poškodenie obličiek a pečene

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

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

Priapizmus a anatomická deformácia penisu

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

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

Použitie s CYP3A4 induktormi alebo inhibítormi

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

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

Liečba erektilnej dysfunkcie

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

Prostacyklín a jeho analógy

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

Bosentan

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

Laktóza

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

Sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Vplyv iných liekov na tadalafil

Inhibítory cytochrómu P450

Azolové antimykotiká (napr. ketokonazol)

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

Inhibítory proteázy (napr. ritonavir)

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

Induktory cytochrómu P450

Antagonisti receptora pre endotelín-1 (napr. bosentan)

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

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

Antimykobakteriálne lieky (napr. rifampicín)

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

Vplyv tadalafilu na iné lieky

Nitráty

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

Antihypertenzíva (vrátane blokátorov vápnikových kanálov)

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

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

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

Riociguát

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

Substráty CYP1A2 (napr. teofylín)

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

Substráty CYP2C9 (napr. R-warfarín)

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

Kyselina acetylsalicylová

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

Substráty P-glykoproteínu (napr. digoxín)

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

Perorálne kontraceptíva

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

Terbutalín

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

Alkohol

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

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili iba u dospelých.

Na základe populačnej farmakokinetickej (PK) analýzy sú odhady zdanlivého klirensu (CL/F) a účinok bosentanu na CL/F u pediatrických pacientov podobné ako u dospelých pacientov s PAH. Pri užívaní tadalafilu s bosentanom sa úprava dávky nepovažuje za potrebnú.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

Laktácia

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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

V kľúčovej placebom kontrolovanej štúdií s ADCIRCOU na liečbu PAH bolo celkovo 323 pacientov liečených ADCIRCOU v dávkach, ktoré sa pohybovali v rozmedzí od 2,5 mg do 40 mg raz denne a 82 pacientov bolo liečených placebom. Liečba trvala 16 týždňov. Celková frekvencia ukončenia liečby z dôvodu nežiaducich udalostí bola nízka (ADCIRCA 11 %, placebo 16 %). Tristopäťdesiatšedem (357) osôb, ktoré dokončili kľúčovú štúdiu, bolo zaradených do dlhodobej pokračovacej štúdie. Skúmané dávky boli 20 mg a 40 mg raz denne.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

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

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

Triedy orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme¹
Poruchy imunitného systému		hypersenzitívne reakcie ⁵			Angioedém
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy ⁶	synkopa, migréna ⁵	epileptické záchvaty ⁵ , prechodná amnézia ⁵		mozgová príhoda ² (vrátane krvácaných príhod),
Poruchy oka		rozmazané videnie			neartritická predná ischemická neuropatia zrkového nervu (NAION), sietnicová cievna oklúzia, defekt zorného poľa. centrálne serózne chorioretinopatia
Poruchy ucha a labiryntu			tinitus		náhla strata sluchu

Triedy orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme¹
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		palpitácie ^{2,5}	náhla srdcová smrť ^{2,5} , tachykardia ^{2,5}		nestabilná angína pectoris, ventrikulárna arytmia, infarkt myokardu ² ,
Poruchy ciev	návaly tepla	hypotenzia	hypertenzia		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	nazofaryngitída (vrátane nazálnej kongescie, sínusovej kongescie a rinitídy)	epistaxa			
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea, dyspepsia (vrátane bolesti brucha/tráviacich ťažkostí ³)	vracanie, gastroezofageálny reflux			
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka	žihľavka ⁵ , hyperhydróza (potenie) ⁵		Stevensov-Johnsonov syndróm, exfoliatívna dermatitída,
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	myalgia, bolesť chrbta, bolesť končatín (vrátane ťažkostí s končatinami)				
Poruchy obličiek a močových ciest			Hematúria		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		zvýšené krvácanie z maternice ⁴	priapizmus ⁵ , krvácanie z penisu, hematospermia		predĺžené erekcie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		opuch tváre , bolesť v hrudi ²			

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

(2) U väčšiny pacientov, u ktorých boli hlásené tieto nežiaduce udalosti, sa už predtým vyskytla prítomnosť kardiovaskulárnych rizikových faktorov.

(3) Aktuálne zahrnuté termíny MedDRA sú tráviace ťažkosti, bolesť brucha, bolesť v podbrušku, bolesť v nadbrušku a žalúdočné ťažkosti.

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

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

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

Pediatrická populácia

V klinických skúšaníach (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG) bolo tadalafilom liečených celkom 51 pediatrických pacientov s PAH vo veku 2,5 až 17 rokov. V observačnej postmarketingovej štúdií (H6D-JE-TD01) bolo tadalafilom liečených celkom 391 pediatrických pacientov s PAH, od novorodencov po pacientov vo veku < 18 rokov. Po podávaní tadalafilu boli frekvencia, typ aj závažnosť nežiaducich reakcií u detí a dospievajúcich podobné ako u dospelých. Kvôli rozdielom v dizajne štúdií, veľkosti vzorky, pohlaví, vekovom rozpätí a dávkach sú výsledky týchto štúdií týkajúce sa bezpečnosti podrobne uvedené nižšie.

Placebom kontrolovaná klinické skúšanie s pediatrickými pacientmi (H6D-MC-LVHV)

V randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdií s 35 pacientmi vo veku 6,2 až 17,9 rokov (stredná hodnota veku 14,2 rokov) s PAH bolo celkom 17 pacientov liečených 24 týždňov ADCIRCOU 20 mg raz denne (skupina so strednou hmotnosťou, ≥ 25 kg až < 40 kg) alebo 40 mg raz denne (skupina s vysokou hmotnosťou, ≥ 40 kg) a 18 pacientov bolo liečených placebom. Najčastejšími nežiaducimi účinkami (NÚ), ktoré sa vyskytli u ≥ 2 pacientov liečených tadalafilom, boli bolesť hlavy (29,4 %), infekcia horných dýchacích ciest a chrípka (17,6 % každá) a artralgia a epistaxa (11,8 % každá). Neboli hlásené žiadne úmrtia ani závažné nežiaduce účinky (Serious Adverse Effects = SAE). Z 35 pediatrických pacientov liečených v krátkodobej placebom kontrolovanej štúdií vstúpilo do 24-mesačnej dlhodobej otvorenej pokračovacej štúdie 32 pacientov a 26 pacientov ďalšie sledovanie dokončilo. Neboli pozorované žiadne nové bezpečnostné signály.

Nekontrolovaná farmakokinetická štúdia s pediatrickými pacientmi (H6D-MC-LVIG)

V pediatrickej štúdií s viacerými zvyšujúcimi sa dávkami dostávalo 19 pacientov v strednom veku 10,9 rokov [rozpätie 2,5 -17 rokov] raz denne ADCIRCOU ako otvorenú liečbu trvajúcu 10 týždňov (1. obdobie) a v priebehu ďalších až 24 mesiacov v pokračovacom skúšaní (2. obdobie). SAE boli hlásené u 8 pacientov (42,1 %). Boli to pľúcna hypertenzia (21,0 %), vírusová infekcia (10,5 %) a tiež srdcové zlyhanie, gastritída, pyrexia, diabetes mellitus 1. typu, febrilné kŕče, presynkopa, záchvat a cysta na vaječníku (5,3 % každé). Liečba žiadneho pacienta nebola prerušená kvôli NÚ. Nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli počas liečby (Treatment-Emergent Adverse Effects = TEAE) boli hlásené u 18 pacientov (94,7 %) a najčastejšími TEAE (vyskytujúce sa u ≥ 5 pacientov) boli bolesť hlavy, pyrexia, vírusová infekcia horných dýchacích ciest a vracanie. Hlásené boli dve úmrtia.

Postmarketingová štúdia s pediatrickými pacientmi (H6D-JE-TD01)

V priebehu observačnej postmarketingovej štúdie s 391 pediatrickými PAH pacientmi v Japonsku boli zhromaždené údaje o bezpečnosti (maximálna doba pozorovania 2 roky). Priemerný vek pacientov v tejto štúdií bol $5,7 \pm 5,3$ rokov, vrátane 79 pacientov vo veku < 1 rok, 41 vo veku 1 až < 2 roky, 122 vo veku 2 až 6 rokov, 110 vo veku 7 až 14 rokov a 39 vo veku 15 až 17 rokov. NU boli hlásené u 123 pacientov (31,5 %). Vyskytovali sa tieto NÚ (u ≥ 5 pacientov): pľúcna hypertenzia (3,6 %); bolesť hlavy (2,8 %); srdcové zlyhanie a znížený počet krvných doštičiek (2,0 % každé); epistaxa a infekcia horných dýchacích ciest (1,8 % každé); bronchitída, hnačka a neobvyklá funkcia pečene (1,5 % každá); gastroenteritída, gastroenteropatia so stratou bielkovín a zvýšená aspartátaminotransferáza (1,3 % každé). Výskyt SAE bol 12,0 % (u ≥ 3 pacientov), vrátane pľúcnej hypertenzie (3,6 %), srdcového zlyhanie (1,5 %) a zápalu pľúc (0,8 %). Hlásených bolo šesť úmrtí (4,1 %); žiadne nesúviselo s tadalafilom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Zdravým osobám boli podané jednorazové dávky do 500 mg a pacientom s erektilnou dysfunkciou sa podali opakované denné dávky do 100 mg. Nežiaduce účinky boli podobné ako pri nižších dávkach.

V prípade predávkovania je potrebné začať štandardnú podpornú liečbu. Hemodialýza prispieva k eliminácii tadalafilu iba nepatrne.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

Farmakodynamické účinky

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Pľúcna arteriálna hypertenzia (PAH) u dospelých

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

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

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bola zmena vzdialenosti prejdené chôdzou za 6 minút (6MWD) v 16. týždni z východiskovej hodnoty. Iba tadalafil 40 mg dosiahol protokolom definovanú úroveň významnosti čo sa týka mediánu zvýšenia 6MWD 26 metrov upraveného vzhľadom na

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

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

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

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

Dlhodobá liečba

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

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

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

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

Pediatrická populácia

Plúcna arteriálna hypertenzia u detí

Na vyhodnotenie účinnosti, bezpečnosti a PK tadalafilu bolo v štúdiu (H6D-MC-LVHV) s dvoma obdobiami a s prídavnou liečbou (k súčasne užívanému antagonistovi endotelínového receptora) liečených 35 pediatrických pacientov s PAH vo veku 6 až <18 rokov. V 6-mesačnom dvojito zaslepenom období (1. obdobie) bol 17 pacientom podávaný tadalafil a 18 pacientom placebo.

Dávka tadalafilu bola podávaná na základe pacientovej hmotnosti na skriningovej návšteve. Väčšina pacientov (25 [71,4 %]) mala ≥ 40 kg a užívala 40 mg, pričom zvyšok (10 [28,6 %]) s hmotnosťou ≥ 25 kg až < 40 kg užívalo 20 mg. V tejto štúdiu bolo 16 pacientov mužského a 19 pacientov ženského pohlavia; stredný vek celej populácie bol 14,2 rokov (v rozpätí od 6,2 do 17,9 roka). Do štúdie nebol zaradený žiadny pacient vo veku < 6 rokov. Etiológia plúcnej arteriálnej hypertenzie bola väčšinou IPAHA (74,3 %) a PAH súvisiaca s pretrvávajúcou alebo opakujúcou sa plúcnou hypertenziou po oprave vrodeného systémovo-pulmonálneho skratu (25,7 %). Väčšina pacientov bola vo funkčnej triede II podľa WHO (80 %).

Primárnym cieľom 1. obdobia bolo vyhodnotiť účinnosť tadalafilu oproti s placebo pri zlepšení 6MWD od začiatku liečby do 24. týždňa, hodnotené u pacientov vo veku ≥ 6 až < 18 rokov, ktorí boli vývinovo schopní vykonať test 6MW. V primárnej analýze (MMRM) bola priemerná zmena vypočítaná metódou najmenších štvorcov (štandardná chyba: Standard Error = SE) od začiatku liečby do 24. týždňa v 6MWD 60 (SE: 20,4) metrov pre tadalafil a 37 (SE: 20,8) metrov pre placebo.

Okrem toho u pediatrických pacientov s PAH vo veku ≥ 2 až < 18 rokov sa na predpovedanie hodnoty 6MWD použil model expozícia-odpoveď (Exposure-Response = ER) založený na pediatrickej expozícii nasledujúcej po 20 alebo 40 mg denných dávkach predpovedaných pomocou populačného PK modelu a zavedeného ER modelu dospelých (H6D-MC-LVGY). Model preukázal podobnosť odpovede modelom predpovedaného a skutočne pozorovaného 6MWD u pediatrických pacientov vo veku 6 až < 18 rokov zo štúdie H6D-MC-LVHV.

Počas 1. obdobia neboli v žiadnej skupine liečby potvrdené prípady klinického zhoršenia. Percento pacientov so zlepšením vo funkčnej triede podľa WHO od začiatku liečby do 24. týždňa bolo 40 % v skupine s tadalafilom oproti 20 % v skupine s placebom. Okrem toho bol pozitívny trend potenciálnej účinnosti v skupine s tadalafilom oproti skupine s placebom pozorovaný aj pri takých meraniach ako NT-Pro-BNP (rozdiel v liečbe: -127,4; 95 % CI; -247,05 až -7,80), echokardiografické parametre (TAPSE: rozdiel v liečbe 0,43; 95 % CI; 0,14 až 0,71; EI-systolické parametre ľavej komory: rozdiel v liečbe -0,40; 95 % CI; -0,87 až 0,07; EI-diaolické parametre ľavej komory: rozdiel v liečbe -0,17; 95 % CI; -0,43 až 0,09; 2 pacienti s hlásenou perikardiálnou efúziou zo skupiny s placebom a žiadni zo skupiny s tadalafilom) a CGI-I (zlepšenie v skupine s tadalafilom 64,3 %, v skupine s placebom 46,7 %).

Údaje z dlhodobej pokračovacej štúdie

Celkom 32 pacientov z placebo kontrolovanej štúdie (H6D-MC-LVHV) bolo zaradených do otvorenej 2-ročnej pokračujúcej štúdie (2. obdobie), počas ktorej bol všetkým pacientom podávaný tadalafil v dávke zodpovedajúcej hmotnostnej skupine. Primárnym cieľom 2. obdobia bolo vyhodnotiť dlhodobú bezpečnosť tadalafilu.

Obdobie pokračovacieho sledovania absolvovalo celkom 26 pacientov a počas tohto obdobia neboli pozorované žiadne nové bezpečnostné signály. Klinické zhoršenie sa vyskytlo u 5 pacientov; u 1 sa vyskytla novo vzniknutá synkopa, u 2 došlo ku zvýšeniu dávky antagonistu endotelínového receptora, 1 dostal ďalšiu novú súbežnú liečbu špecifickú pre PAHA a 1 bol hospitalizovaný na progresiu PAHA. Funkčná trieda podľa WHO bola na konci 2. obdobia u väčšiny pacientov zachovaná alebo zlepšená.

Farmakodynamické účinky u detí vo veku < 6 rokov

V dôsledku obmedzenej dostupnosti farmakodynamických meradiel a nedostatku vhodného a schváleného klinického koncového ukazovateľa u detí mladších ako 6 rokov sa účinnosť v tejto

populácii približne odhaduje na základe expozície zodpovedajúcej účinnému rozpätiu dávok pre dospelých.

Dávkovanie a účinnosť ADCIRCY u detí mladších ako 6 mesiacov neboli stanovené.

Duchennova svalová dystrofia

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické štúdie preukázali, že ADCIRCA tablety aj orálna suspenzia sú bioekvivalentné na základe AUC (0- ∞) v stave nalačno. T_{max} orálnej suspenzie je približne o 1 hodinu neskorší ako t_{max} tablet, avšak rozdiel sa nepovažoval za klinicky významný. Zatiaľ čo tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla, orálna suspenzia sa má užívať nalačno najmenej 1 hodinu pred alebo 2 hodiny po jedle.

Absorpcia

Tadalafil sa rýchlo vstrebáva po perorálnom podaní, pričom priemerná maximálna plazmatická koncentrácia liečiva (C_{max}) sa dosahuje 4 hodiny po jeho užití. Farmakokinetické štúdie preukázali, že ADCIRCA tablety aj orálna suspenzia sú bioekvivalentné na základe AUC (0- ∞). Absolútna biologická dostupnosť tadalafilu po perorálnom podaní nebola stanovená.

Príjem potravy neovplyvňuje rýchlosť a stupeň absorpcie filmom obalených tablet tadalafilu, a preto sa tablety ADCIRCY môžu užívať s jedlom alebo bez jedla. Vplyv jedla na rýchlosť a rozsah absorpcie pri orálnej suspenzii tadalafilu sa neskúmal; preto sa má suspenzia tadalafilu užívať nalačno aspoň 1 hodinu pred alebo 2 hodiny po jedle. Čas podania (ráno alebo večer po jednorazovom podaní 10 mg) nemá žiadny klinicky významný vplyv na rýchlosť a stupeň absorpcie tadalafilu. Deťom sa tadalafil podával v klinických skúšaniach a skúšaniach po uvedení lieku na trh bez ohľadu na jedlo bez obáv o bezpečnosť.

Distribúcia

Priemerná hodnota distribučného objemu je približne 77 l v rovnovážnom stave, čo odráža prienik tadalafilu do tkanív. Pri terapeutických koncentráciách sa 94 % tadalafilu v plazme viaže na bielkoviny. Väzba na bielkoviny nie je ovplyvnená poruchou funkcie obličiek.

V sperme zdravých osôb bolo prítomné menej ako 0,0005 % podanej dávky.

Biotransformácia

Tadalafil sa metabolizuje najmä prostredníctvom izoformy 3A4 cytochrómu P450 (CYP). Hlavným metabolitom cirkulujúcim v krvi je metylkatechol glukuronid. Tento metabolit má najmenej

13 000-krát nižší účinok na PDE5 ako tadalafil. Z toho dôvodu sa pri pozorovaných koncentráciách metabolitu nepredpokladá jeho klinicky významný účinok.

Eliminácia

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

Linearita/nelinearita

V dávkovom rozmedzí 2,5 - 20 mg stúpa expozícia (AUC) tadalafilu u zdravých jedincov priamo úmerne s veľkosťou dávky. Medzi 20 mg a 40 mg sa pozorovalo menšie ako proporcionálne zvýšenie expozície. Počas podávania 20 mg a 40 mg tadalafilu raz denne sa dosiahli plazmatické koncentrácie v rovnovážnom stave v priebehu 5 dní a expozícia je približne 1,5 násobná ako expozícia po jednorazovej dávke.

Farmakokinetika populácie

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

Špeciálne skupiny pacientov

Starší

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

Porucha funkcie obličiek

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

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

Porucha funkcie pečene

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

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

Diabetici

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

Rasa

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

Pohlavie

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

Pediatrická populácia

Na základe údajov 36 pediatrických pacientov s PAH vo veku 2 až < 18 rokov nemala telesná hmotnosť vplyv na klírens tadalafilu; hodnoty AUC vo všetkých pediatrických hmotnostných skupinách sú podobné ako u dospelých pacientov s rovnakou dávkou. Ukázalo sa, že telesná hmotnosť je u detí prediktorom maximálnej expozície; v dôsledku tohto hmotnostného účinku sa očakáva, že dávka 20 mg denne pre pediatrických pacientov vo veku ≥ 2 roky s hmotnosťou < 40 kg a C_{max} bude podobná ako u pediatrických pacientov s hmotnosťou ≥ 40 kg užívajúcich 40 mg denne. T_{max} tabletovej formy bol odhadnutý na približne 4 hodiny a nezávisel od telesnej hmotnosti. Hodnoty polčasu tadalafilu sa odhadovali v rozpätí 13,6 až 24,2 hodín pre rozpätie telesnej hmotnosti 10 až 80 kg a nepreukázali žiadne klinicky významné rozdiely.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

monohydrát laktózy
sodná soľ kroskarmelózy
hyprolóza
mikrokryštalická celulóza
natriumlaurylsulfát
stearát horečnatý

Obal tablety

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

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/08/476/005-006

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 1. október 2008
Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. máj 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

1. NÁZOV LIEKU

ADCIRCA 2 mg/ml orálna suspenzia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml orálnej suspenzie obsahuje 2 mg tadalafilu.

Pomocná látka so známym účinkom

Jeden ml orálnej suspenzie obsahuje:

2,1 mg benzoanu sodného (E211)

110,25 mg sorbitolu (E420)

3,1 mg propylénglykolu (E1520)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

orálna suspenzia

Biela až takmer biela suspenzia.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dospelí

Liečba pľúcnej arteriálnej hypertenzie (PAH) klasifikovanej ako funkčná trieda II a III podľa WHO na zlepšenie záťažovej kapacity (pozri časť 5.1).

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

Pediatrická populácia

Liečba pediatrických pacientov vo veku 2 roky a starších s pľúcnou arteriálnou hypertenziou (PAH) klasifikovanou ako funkčná trieda II a III podľa WHO.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dávkovanie

Dospelí

Odporúčaná dávka je 40 mg (dve 20 mg filmom obalené tablety) užívaná raz denne.

Pediatrická populácia (vek 2 roky až 17 rokov)

Odporúčané dávky raz denne podľa vekových a hmotnostných kategórií pediatrických pacientov sú uvedené nižšie.

Vek a/alebo hmotnosť pediatrického pacienta	Odporúčaná denná dávka a dávkovací režim
vek \geq 2 roky telesná hmotnosť \geq 40 kg telesná hmotnosť $<$ 40 kg	40 mg (dve 20 mg tablety*) 20 mg (jedna 20 mg tableta alebo 10 ml orálnej suspenzie (PS), 2 mg/ml tadalafilu*)

* Tablety sú dostupné pre pacientov, ktorí ich dokážu prehltnúť a užívajú dávku 20 alebo 40 mg.

O pacientoch $<$ 2 roky nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické údaje ani informácie o účinnosti z klinických skúšaní. Nebola stanovená najvhodnejšia dávka ADCIRCY u detí vo veku od 6 mesiacov do $<$ 2 rokov. ADCIRCA sa preto neodporúča pre túto vekovú skupinu.

Oneskorená dávka, vynechaná dávka alebo vracanie

Ak dôjde k oneskoreniu v podaní ADCIRCY, no ešte v ten istý deň, dávka sa má užiť bezo zmien v nasledujúcom dávkovacom režime. Pacienti nemajú užiť dodatočnú dávku, aby nahradili vynechanú dávku.

Ak sa u pacientov vyskytne vracanie, nemajú užívať ďalšiu dávku.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek

Dospelí a pediatrická populácia (2 ž 17 rokov, vážiach najmenej 40 kg)

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

Pediatrická populácia (2 až 17 rokov, vážiach menej ako 40 kg)

U pacientov s hmotnosťou $<$ 40 kg a s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa odporúča úvodná dávka 10 mg raz denne. Dávka sa môže zvýšiť na 20 mg raz denne na základe individuálnej účinnosti a znášanlivosti. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa používanie tadalafilu neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Dospelí a pediatrická populácia (2 až 17 rokov, vážiach najmenej 40 kg)

Vzhľadom na obmedzené klinické skúsenosti u pacientov s miernou až stredne závažnou cirhózou pečene (trieda A a B Childovej-Pughovej klasifikácie) sa môže zvýšiť úvodná dávka 20 mg raz denne.

Pediatrická populácia (2 až 17 rokov, vážiach menej ako 40 kg)

U pacientov s telesnou hmotnosťou $<$ 40 kg a až stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa môže zvýšiť úvodná dávka 10 mg raz denne.

Pre všetky vekové kategórie, v prípade predpisania tadalafilu má predpisujúci lekár dôsledne zvážiť individuálny pomer prínosu a rizika. Pacienti so závažnou cirhózou pečene (trieda C Childovej-Pughovej klasifikácie) sa neskúmali a preto sa im podávanie tadalafilu neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia (vek $<$ 2 roky)

Dávkovanie a účinnosť ADCIRCY neboli doteraz stanovené u detí vo veku $<$ 2 roky. V súčasnosti dostupné údaje sú k dispozícii v častiach 4.8 a 5.1.

Spôsob podávania

perorálne použitie

Orálna suspenzia sa môže užívať nalačno minimálne 1 hodinu pred alebo 2 hodiny po jedle.

Pokyny na prípravu lieku pred podaním pozri v časti 6.6.

Predpísaná dávka orálnej suspenzie ADCIRCA sa môže podávať cez nazogastrickú (NG) sondu. Pri podávaní lieku dodržiavajte pokyny výrobcu NG sondy. Aby sa zabezpečilo primerané dávkovanie, po podaní orálnej suspenzie sa musí enterálna sonda prepláchnuť najmenej 3 ml vody alebo fyziologického roztoku s obsahom 9 mg/ml chloridu sodného (0,9 % NaCl).

4.3 Kontraindikácie

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

Akútny infarkt myokardu v priebehu posledných 90 dní.

Závažná hypotenzia (< 90/50 mm Hg).

V klinických skúšaní sa zistilo, že tadalafil zosilňuje hypotenzívne účinky nitrátov. Pravdepodobne to vyplýva z kombinovaných účinkov nitrátov a tadalafilu na metabolickú dráhu oxidu dusnatého/cGMP. Z toho dôvodu je kontraindikované podávanie tadalafilu pacientom užívajúcim organické nitráty v akejkoľvek forme (pozri časť 4.5).

Súbežné podanie inhibítorov fosfodiesterázy typu 5 (PDE5) vrátane tadalafilu so stimulátormi guanylátcyklázy, akým je napr. riociguát, je kontraindikované, pretože môže viesť k symptomatickej hypotenzii (pozri časť 4.5).

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Kardiovaskulárne ochorenia

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

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

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

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

Tadalafil má systémové vazodilatačné vlastnosti, ktoré môžu viesť k prechodnému zníženiu tlaku krvi. Lekári majú starostlivo zvážiť, či by ich pacienti s niektorými prebiehajúcimi ochoreniami, ako je závažná obštrukcia výtokovej časti ľavej komory, deplécia tekutín, vegetatívna hypotenzia alebo aj pacienti s pokojovou hypotenziou, mohli byť negatívne ovplyvnení týmito vazodilatačnými účinkami.

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

Zrak

V súvislosti s užívaním tadalafilu a iných inhibítorov PDE5 boli hlásené poruchy zraku, vrátane centrálnej seróznej chorioretinopatie (Central Serous Chorioretinopathy, CSCR) a prípady NAION. Väčšina prípadov CSCR ustúpila spontánne po vysadení tadalafilu. Pokiaľ ide o NAION, analýzy sledovaných údajov naznačujú zvýšené riziko akútneho NAION u mužov s erektilnou dysfunkciou v dôsledku expozície tadalafilu alebo iným PDE5 inhibítorom. Keďže sa to môže týkať všetkých pacientov vystavených tadalafilu, pacient má byť poučený, aby v prípade náhlej poruchy videnia, zhoršenia zrakovej ostrosti a/alebo skresleného videnia, prestal užívať ADCIRCU a okamžite sa poradil s lekárom (pozri časť 4.3). Pacienti so známymi dedičnými degeneratívnymi poruchami sietnice vrátane pigmentovej retinitídy neboli zaradení do klinických skúšaní a používanie tohto lieku sa u týchto pacientov neodporúča.

Zhoršenie alebo náhla strata sluchu

Po užití tadalafilu boli hlásené prípady náhlej straty sluchu. Hoci v niektorých prípadoch boli prítomné aj iné rizikové faktory (akými sú vek, diabetes, hypertenzia, anamnéza straty sluchu a pridruženého ochorenia spojivového tkaniva), v prípade náhleho zhoršenia alebo straty sluchu majú byť pacienti poučení, aby vyhľadali okamžitú lekársku pomoc.

Porucha funkcie obličiek a pečene

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

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

Priapizmus a anatomická deformácia penisu

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

U pacientov s anatomickými deformáciami penisu (angulácia, fibróza kavernózných telies alebo Peyronieho choroba) sa má tadalafil užívať s opatnosťou, ako aj u pacientov trpiacich ochoreniami, ktoré sú predispozíciou ku vzniku priapizmu (ako je kosáčikovitá anémia, mnohopočetný myelóm alebo leukémia).

Užívanie s induktormi alebo inhibítormi CYP3A4

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

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

Liečba erektilnej dysfunkcie

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

Prostacyklín a jeho analógy

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

Bosentan

Účinnosť tadalafilu u pacientov, ktorí už sú liečení bosentanom, nebola dostatočne preukázaná (pozri časti 4.5 a 5.1).

Pomocné látky

Benzoan sodný

Tento liek obsahuje v jednom ml orálnej suspenzie 2,1 mg benzoanu sodného.

Sorbitol

Tento liek obsahuje v jednom ml 110,25 mg sorbitolu. Sorbitol je zdroj fruktózy. Je potrebné vziať do úvahy aditívny účinok súbežne podávaných produktov obsahujúcich sorbitol (alebo fruktózu) a príjem sorbitolu (alebo fruktózy) v strave. Pacientom s dedičnou intoleranciou fruktózy (HFI) sa tento liek nesmie podávať, pokiaľ to nie je nevyhnutne potrebné.

Propylénglykol

Tento liek obsahuje v jednom ml 3,1 mg propylénglykolu.

Sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Vplyv iných liekov na tadalafil

Inhibitory cytochrómu P450

Azolové antimykotiká (napr. ketokonazol)

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

Inhibitory proteázy (napr. ritonavir)

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

Induktory cytochrómu P450

Antagonisti receptora pre endotelín-1 (napr. bosentan)

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

Bezpečnosť a účinnosť kombinácií tadalafilu a iných antagonistov receptora pre endotelín-1 neboli skúmané.

Antimykobakteriálne lieky (napr. rifampicín)

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

Vplyv tadalafilu na iné lieky

Nitráty

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

Antihypertenzíva (vrátane blokátorov vápnikových kanálov)

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

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

V klinických farmakologických skúšaní sa skúmala schopnosť tadalafilu (10 a 20 mg) zosilňovať hypotenzívne účinky antihypertenzív. Skúmali sa hlavné skupiny antihypertenzív podávané v monoterapii alebo ako časť kombinovanej liečby. U pacientov užívajúcich viac antihypertenzív, u ktorých hypertenzia nebola dostatočne kontrolovaná, sa pozoroval väčší pokles krvného tlaku v porovnaní s pacientmi, ktorých krvných tlak bol dobre kontrolovaný a kde pokles bol minimálny a rovnaký ako u zdravých jedincov. U pacientov užívajúcich súbežnú liečbu antihypertenzívami môže tadalafil 20 mg vyvolať pokles krvného tlaku, ktorý (s výnimkou doxazosínu – pozri vyššie) je zvyčajne mierny a pravdepodobne nebude klinicky významný.

Riociguát

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

Substráty CYP1A2 (napr. teofylín)

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

Substráty CYP2C9 (napr. R-warfarín)

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

Kyselina acetylsalicylová

Tadalafil (10 mg and 20 mg) nestupňoval predĺženie času krvácania spôsobeného kyselinou acetylsalicylovou.

Substráty P-glykoproteínu (napr. digoxín)

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

Perorálne kontraceptíva

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

Terbutalín

Podobné zvýšenie AUC a C_{max} , aké bolo pozorované pri etinylestradiole, môžeme očakávať pri perorálnom podaní terbutalínu, pravdepodobne v dôsledku inhibície črevnej sulfatácie tadalafilom. Klinický význam tohto zistenia je nejasný.

Alkohol

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

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Na základe populačnej farmakokinetickej (PK) analýzy sú odhady zdanlivého klírensu (CL/F) a účinku bosentanu na CL/F u pediatrických pacientov podobné ako u dospelých pacientov s PAH. Pri užívaní tadalafilu s bosentanom sa nepovažuje za potrebné upravovať dávku.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

Laktácia

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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

V pivotnej placebom kontrolovanej štúdií s ADCIRCOCU na liečbu PAH bolo celkom 323 pacientov liečených ADCIRCOCU v dávkach, ktoré sa pohybovali v rozpätí od 2,5 mg do 40 mg raz denne a 82 pacientov bolo liečených placebom. Liečba trvala 16 týždňov. Celková frekvencia prerušenia liečby kvôli nežiaducim účinkom bola nízka (ADCIRCA 11 %, placebo 16 %). Tristopäťdesiatšesť (357) pacientov, ktorí dokončili pivotnú štúdiu, bolo zaradených do dlhodobej pokračovacej štúdie. Skúmané dávky boli 20 mg a 40 mg raz denne.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

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

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

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme ¹
Poruchy imunitného systému		hypersenzitívne reakcie ⁵			angioedém
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy ⁶	synkopa, migréna ⁵	epileptické záchvaty ⁵ , prechodná amnézia ⁵		mozgová príhoda ² (vrátane krvácavých príhod)
Poruchy oka		rozmazané videnie			neartériová predná ischemická neuropatia zrkového nervu (NAION), sietnicová cievna oklúzia, defekt zorného poľa, centrálna serózna chorioretinopatia
Poruchy ucha a labyrintu			tinitus		náhla strata sluchu

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme ¹
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		palpitácie ^{2, 5}	náhla srdcová smrť ^{2, 5} , tachykardia ^{2, 5}		nestabilná angina pectoris, ventrikulárna arytmia, infarkt myokardu ²
Poruchy ciev	návaly tepla	hypotenzia	hypertenzia		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	nazofaryngitída (vrátane nazálnej kongescie, sínusovej kongescie a rinitídy)	epistaxa			
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea, dyspepsia (vrátane bolesti brucha/tráviacich ťažkostí ³)	vracanie, gastroezofageálny reflux			
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka	žihľavka ⁵ , hyperhydróza (potenie) ⁵		Stevensov-Johnsonov syndróm, exfoliatívna dermatitída
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	myalgia, bolesť chrbta, bolesť končatín (vrátane ťažkostí s končatinami)				
Poruchy obličiek a močových ciest			hematúria		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		zvýšené krvácanie z maternice ⁴	priapizmus ⁵ , krvácanie z penisu, hematospermia		dlhotrvajúce erekcie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		opuch tváre, bolesť na hrudi ²			

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

(2) U väčšiny pacientov, u ktorých boli hlásené tieto nežiaduce udalosti, sa už predtým vyskytla prítomnosť kardiovaskulárnych rizikových faktorov.

(3) Aktuálne zahrnuté termíny MedDRA sú tráviace ťažkosti, bolesť brucha, bolesť v podbrušku, bolesť v nadbrušku a žalúdočné ťažkosti.

(4) Klinický termín (nie MedDRA) má zahŕňať hlásenia o neobvyklom/nadmernom menštruačnom krvácaní, ako je napr. menorágia, metrorágia, menometrorágia či vaginálne krvácanie.

(5) Nežiaduce účinky boli do tabuľky zahrnuté na základe údajov z postmarketingového sledovania alebo klinického skúšania s použitím tadalafilu pri liečbe erektilnej dysfunkcie; a okrem toho sú to odhady frekvencie výskytu založené iba na 1 alebo 2 pacientoch s nežiaducimi účinkami v pivotnej placebom kontrolovanej štúdii s ADCIRCOU.

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

Pediatrická populácia

V klinických skúšaníach (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG) bolo tadalafilom liečených celkom 51 pediatrických pacientov s PAH vo veku 2,5 až 17 rokov. V observačnej postmarketingovej štúdií (H6D-JE-TD01) bolo tadalafilom liečených celkom 391 pediatrických pacientov s PAH, od novorodencov po pacientov vo veku < 18 rokov. Po podávaní tadalafilu boli frekvencia, typ aj závažnosť nežiaducich reakcií u detí a dospievajúcich podobné ako u dospelých. Kvôli rozdielom v dizajne štúdií, veľkosti vzorky, pohlaví, vekovom rozpätí a dávkach sú výsledky týchto štúdií týkajúce sa bezpečnosti podrobne uvedené nižšie.

Placebom kontrolovaná klinické skúšanie s pediatrickými pacientmi (H6D-MC-LVHV)

V randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdií s 35 pacientmi vo veku 6,2 až 17,9 rokov (stredná hodnota veku 14,2 rokov) s PAH bolo celkom 17 pacientov liečených 24 týždňov ADCIRCOU 20 mg raz denne (skupina so strednou hmotnosťou, ≥ 25 kg až < 40 kg) alebo 40 mg raz denne (skupina s vysokou hmotnosťou, ≥ 40 kg) a 18 pacientov bolo liečených placebom. Najčastejšími nežiaducimi účinkami (NÚ), ktoré sa vyskytli u ≥ 2 pacientov liečených tadalafilom, boli bolesť hlavy (29,4 %), infekcia horných dýchacích ciest a chrípka (17,6 % každá) a artralgia a epistaxa (11,8 % každá). Neboli hlásené žiadne úmrtia ani závažné nežiaduce účinky (Serious Adverse Effects = SAE). Z 35 pediatrických pacientov liečených v krátkodobej placebom kontrolovanej štúdií vstúpilo do 24-mesačnej dlhodobej otvorenej pokračovacej štúdií 32 pacientov a 26 pacientov ďalšie sledovanie dokončilo. Neboli pozorované žiadne nové bezpečnostné signály.

Nekontrolovaná farmakokinetická štúdiá s pediatrickými pacientmi (H6D-MC-LVIG)

V pediatrickej štúdií s viacerými zvyšujúcimi sa dávkami dostávalo 19 pacientov v strednom veku 10,9 rokov [rozpätie 2,5 -17 rokov] raz denne ADCIRCU ako otvorenú liečbu trvajúcu 10 týždňov (1. obdobie) a v priebehu ďalších až 24 mesiacov v pokračovacom skúšaní (2. obdobie). SAE boli hlásené u 8 pacientov (42,1 %). Boli to pľúcna hypertenzia (21,0 %), vírusová infekcia (10,5 %) a tiež srdcové zlyhanie, gastritída, pyrexia, diabetes mellitus 1. typu, febrilné kŕče, presynkopa, záchvat a cysta na vaječníku (5,3 % každé). Liečba žiadneho pacienta nebola prerušená kvôli NÚ. Nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytli počas liečby (Treatment-Emergent Adverse Effects = TEAE) boli hlásené u 18 pacientov (94,7 %) a najčastejšími TEAE (vyskytujúce sa u ≥ 5 pacientov) boli bolesť hlavy, pyrexia, vírusová infekcia horných dýchacích ciest a vracanie. Hlásené boli dve úmrtia.

Postmarketingová štúdiá s pediatrickými pacientmi (H6D-JE-TD01)

V priebehu observačnej postmarketingovej štúdií s 391 pediatrickými PAH pacientmi v Japonsku boli zhromaždené údaje o bezpečnosti (maximálna doba pozorovania 2 roky). Priemerný vek pacientov v tejto štúdií bol $5,7 \pm 5,3$ rokov, vrátane 79 pacientov vo veku < 1 rok, 41 vo veku 1 až < 2 roky, 122 vo veku 2 až 6 rokov, 110 vo veku 7 až 14 rokov a 39 vo veku 15 až 17 rokov. NU boli hlásené u 123 pacientov (31,5 %). Vyskytovali sa tieto NÚ (u ≥ 5 pacientov): pľúcna hypertenzia (3,6 %); bolesť hlavy (2,8 %); srdcové zlyhanie a znížený počet krvných doštičiek (2,0 % každé); epistaxa a infekcia horných dýchacích ciest (1,8 % každé); bronchitída, hnačka a neobvyklá funkcia pečene (1,5 % každá); gastroenteritída, gastroenteropatia so stratou bielkovín a zvýšená aspartátaminotransferáza (1,3 % každé). Výskyt SAE bol 12,0 % (u ≥ 3 pacientov), vrátane pľúcnej hypertenzie (3,6 %), srdcového zlyhanie (1,5 %) a zápalu pľúc (0,8 %). Hlásených bolo šesť úmrtí (4,1 %); žiadne nesúviselo s tadalafilom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Zdravým osobám boli podané jednorazové dávky do 500 mg a pacientom s erektilnou dysfunkciou sa podávali opakované denné dávky do 100 mg. Nežiaduce účinky boli podobné ako pri nižších dávkach.

V prípade predávkovania je potrebné prijať štandardné podporné opatrenia. Hemodialýza prispieva k eliminácii tadalafilu iba zanedbateľným spôsobom.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

Farmakodynamické účinky

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Pľúcna arteriálna hypertenzia u dospelých

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

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

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bola zmena vzdialenosti prejdenej chôdzou za 6 minút (6MWD) 16 týždňov od východiskovej hodnoty. Iba tadalafil 40 mg dosiahol protokolom definovanú úroveň významnosti týkajúcej sa mediánu zvýšenia 6MWD 26 metrov upraveného vzhľadom na placebo ($p = 0,0004$; 95 % CI: 9,5, 44,0; vopred špecifikovaná Hodgesova-Lehmanova metóda)

(priemer 33 metrov, 95 % CI: 15,2, 50,3). Zlepšenie vzdialenosti prejdenej chôdzou bolo zjavné od 8. týždňa liečby. Významné zlepšenie ($p < 0,01$) v 6MWD sa preukázalo v 12. týždni, kedy pacientov požiadali, aby počkali s užívaním skúšaného lieku, aby sa zistila minimálna koncentrácia liečiva. Výsledky v podskupinách sa celkovo zhodovali vzhľadom na vek, pohlavie, etiológiu PAH a východiskovú funkčnú skupinu WHO a 6MWD. Placebom prispôsobené stredné zvýšenie 6MWD bolo 17 metrov ($p = 0,09$; 95 % CI: -7,1, 43,0; Medián zvýšenia 6MWD upraveného vzhľadom na placebo bol 17 metrov ($p = 0,09$; 95 % CI: -7,1, 43,0; vopred špecifikovaná Hodgesova-Lehmanova metóda) (priemer 23 metrov, 95 % CI: -2,4, 47,8) u tých pacientov, ktorým sa tadalafil 40 mg podával navyše k ich súbežnej liečbe bosentanom ($n = 39$) a 39 metrov ($p < 0,01$, 95 % CI: 13,0, 66,0; vopred špecifikovaná Hodgesova-Lehmanova metóda) (priemer 44 metrov, 95 % CI: 19,7, 69,0) u tých pacientov, ktorí dostávali samotný tadalafil 40 mg ($n = 37$).

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

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

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

Dlhodobá liečba

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

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

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

Uskutočnili sa tri skúšania u mužov zamerané na zhodnotenie potenciálneho účinku tadalafilu 10 mg (jedna 6-mesačná štúdia) a 20 mg (jedna 6-mesačná a jedna 9-mesačná štúdia) podávaného denne na spermatogézu. Vo dvoch z týchto skúšaní bol v súvislosti s liečbou tadalafilom pozorovaný pokles v počte a koncentrácii spermíí pravdepodobne bez klinickej významnosti. Tieto účinky neboli spojené so zmenami v ďalších parametroch ako je motilita, morfológia a FSH.

Pediatrická populácia

Plúcna arteriálna hypertenzia u detí

Na vyhodnotenie účinnosti, bezpečnosti a PK tadalafilu bolo v štúdiu (H6D-MC-LVHV) s dvoma obdobiami a s prídavnou liečbou (k súčasne užívanému antagonistovi endotelínového receptora) liečených 35 pediatrických pacientov s PAH vo veku 6 až <18 rokov. V 6-mesačnom dvojito zaslepenom období (1. obdobie) bol 17 pacientom podávaný tadalafil a 18 pacientom placebo.

Dávka tadalafilu bola podávaná na základe pacientovej hmotnosti na skriningovej návšteve. Väčšina pacientov (25 [71,4 %]) mala ≥ 40 kg a užívala 40 mg, pričom zvyšok (10 [28,6 %]) s hmotnosťou ≥ 25 kg až < 40 kg užívalo 20 mg. V tejto štúdiu bolo 16 pacientov mužského a 19 pacientov ženského pohlavia; stredný vek celej populácie bol 14,2 rokov (v rozpätí od 6,2 do 17,9 roka). Do štúdie nebol zaradený žiadny pacient vo veku < 6 rokov. Etiológia plúcnej arteriálnej hypertenzie bola väčšinou IPAHA (74,3 %) a PAH súvisiaca s pretrvávajúcou alebo opakujúcou sa plúcnou hypertenziou po oprave vrodeného systémovo-pulmonálneho skratu (25,7 %). Väčšina pacientov bola vo funkčnej triede II podľa WHO (80 %).

Primárnym cieľom 1. obdobia bolo vyhodnotiť účinnosť tadalafilu oproti s placebo pri zlepšení 6MWD od začiatku liečby do 24. týždňa, hodnotené u pacientov vo veku ≥ 6 až < 18 rokov, ktorí boli vývinovo schopní vykonať test 6MW. V primárnej analýze (MMRM) bola priemerná zmena vypočítaná metódou najmenších štvorcov (štandardná chyba: Standard Error = SE) od začiatku liečby do 24. týždňa v 6MWD 60 (SE: 20,4) metrov pre tadalafil a 37 (SE: 20,8) metrov pre placebo.

Okrem toho u pediatrických pacientov s PAH vo veku ≥ 2 až < 18 rokov sa na predpovedanie hodnoty 6MWD použil model expozícia-odpoveď (Exposure-Response = ER) založený na pediatrickej expozícii nasledujúcej po 20 alebo 40 mg denných dávkach predpovedaných pomocou populačného PK modelu a zavedeného ER modelu dospelých (H6D-MC-LVGY). Model preukázal podobnosť odpovede modelom predpovedaného a skutočne pozorovaného 6MWD u pediatrických pacientov vo veku 6 až < 18 rokov zo štúdie H6D-MC-LVHV.

Počas 1. obdobia neboli v žiadnej skupine liečby potvrdené prípady klinického zhoršenia. Percento pacientov so zlepšením vo funkčnej triede podľa WHO od začiatku liečby do 24. týždňa bolo 40 % v skupine s tadalafilom oproti 20 % v skupine s placebo. Okrem toho bol pozitívny trend potenciálnej účinnosti v skupine s tadalafilom oproti skupine s placebo pozorovaný aj pri takých meraniach ako NT-Pro-BNP (rozdiel v liečbe: -127,4; 95 % CI; -247,05 až -7,80), echokardiografické parametre (TAPSE: rozdiel v liečbe 0,43; 95 % CI; 0,14 až 0,71; EI-systolické parametre ľavej komory: rozdiel v liečbe -0,40; 95 % CI; -0,87 až 0,07; EI-diaolické parametre ľavej komory: rozdiel v liečbe -0,17; 95 % CI; -0,43 až 0,09; 2 pacienti s hlásenou perikardiálnou efúziou zo skupiny s placebo a žiadni zo skupiny s tadalafilom) a CGI-I (zlepšenie v skupine s tadalafilom 64,3 %, v skupine s placebo 46,7 %).

Údaje z dlhodobej pokračovacej štúdie

Celkom 32 pacientov z placebo kontrolovanej štúdie (H6D-MC-LVHV) bolo zaradených do otvorenej 2-ročnej pokračujúcej štúdie (2. obdobie), počas ktorej bol všetkým pacientom podávaný tadalafil v dávke zodpovedajúcej hmotnostnej skupine. Primárnym cieľom 2. obdobia bolo vyhodnotiť dlhodobú bezpečnosť tadalafilu.

Obdobie pokračovacieho sledovania absolvovalo celkom 26 pacientov a počas tohto obdobia neboli pozorované žiadne nové bezpečnostné signály. Klinické zhoršenie sa vyskytlo u 5 pacientov; u 1 sa vyskytla novo vzniknutá synkopa, u 2 došlo ku zvýšeniu dávky antagonistu endotelínového receptora, 1 dostal ďalšiu novú súbežnú liečbu špecifickú pre PAH a 1 bol hospitalizovaný na progresiu PAH. Funkčná trieda podľa WHO bola na konci 2. obdobia u väčšiny pacientov zachovaná alebo zlepšená.

Farmakodynamické účinky u detí vo veku < 6 rokov

V dôsledku obmedzenej dostupnosti farmakodynamických meradiel a nedostatku vhodného a schváleného klinického koncového ukazovateľa u detí mladších ako 6 rokov sa účinnosť v tejto

populácii približne odhaduje na základe expozície zodpovedajúcej účinnému rozpätiu dávok pre dospelých.

Dávkovanie a účinnosť ADCIRCY u detí mladších ako 6 mesiacov neboli stanovené.

Duchennova svalová dystrofia

U pediatrických pacientov s Duchennovou svalovou dystrofiou (Duchenne Muscular Dystrophy, DMD) sa vykonala jediná štúdia, v ktorej neboli pozorované žiadne dôkazy o účinnosti. Uskutočnila sa randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná, paralelná štúdia s tadalafilom s 3 ramenami liečby s 331 chlapcami vo veku 7-14 rokov s DMD, ktorí dostávali súbežnú liečbu kortikosteroidmi. Štúdia zahŕňala 48-týždňové dvojito zaslepené obdobie, keď boli pacienti randomizovaní na liečbu tadalafilom 0,3 mg/kg, tadalafilom 0,6 mg/kg alebo placebo denne. Tadalafil nepreukázal účinnosť pri spomalení poklesu rýchlosti chôdze meraným primárnym koncovým ukazovateľom 6-minútovej prechádzkovej vzdialenosti (6MWD): priemerná zmena najmenších štvorcov (LS) v 6MWD v 48. týždni bola -51,0 metrov (m) v skupine s placebo, oproti -64,7 m v skupine s tadalafilom 0,3 mg/kg ($p = 0,307$) a -59,1 m v skupine s tadalafilom 0,6 mg/kg ($p = 0,538$). Okrem toho v žiadnej zo sekundárnych analýz vykonaných v tejto štúdii sa neobjavil dôkaz o účinnosti. Celkové výsledky z tejto štúdie týkajúce sa bezpečnosti boli vo všeobecnosti v súlade so známym bezpečnostným profilom tadalafilu a s nežiaducimi účinkami (AE) očakávanými u pediatrickej DMD populácie užívajúcej kortikosteroidy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické štúdie preukázali, že ADCIRCA tablety aj orálna suspenzia sú bioekvivalentné na základe AUC (0- ∞) v stave nalačno. T_{max} orálnej suspenzie je približne o 1 hodinu neskorší ako t_{max} tablet, avšak rozdiel sa nepovažoval za klinicky významný. Zatiaľ čo tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla, orálna suspenzia sa má užívať nalačno najmenej 1 hodinu pred alebo 2 hodiny po jedle.

Absorpcia

Tadalafil sa po perorálnom podaní rýchlo vstrebáva, pričom priemerná maximálna plazmatická koncentrácia liečiva (C_{max}) sa dosahuje v priemernom čase 4 hodiny po jeho užití. Farmakokinetické štúdie ukázali, že ADCIRCA tablety aj orálna suspenzia sú bioekvivalentné na základe AUC (0- ∞). Absolútna biologická dostupnosť tadalafilu po perorálnom podaní ešte nebola stanovená.

Príjem potravy neovplyvňuje rýchlosť a stupeň absorpcie filmom obalených tablet tadalafilu, a preto sa tablety ADCIRCY môžu užívať s jedlom alebo bez jedla. Účinok jedla na rýchlosť a rozsah absorpcie pri orálnej suspenzii tadalafilu sa neskúmal; preto sa má suspenzia tadalafilu užívať nalačno aspoň 1 hodinu pred alebo 2 hodiny po jedle. Čas podania (ráno alebo večer po jednorazovom podaní 10 mg) nemá žiadny klinicky významný vplyv na rýchlosť a stupeň absorpcie tadalafilu. Deťom sa tadalafil podával v klinických skúšaníach a štúdiách po uvedení lieku na trh bez ohľadu na jedlo bez obáv o bezpečnosť.

Distribúcia

Priemerná hodnota distribučného objemu je približne 77 l v rovnovážnom stave, čo odráža distribúciu tadalafilu do tkanív. Pri terapeutických koncentráciách sa 94 % tadalafilu v plazme viaže na bielkoviny. Väzba na bielkoviny nie je ovplyvnená poruchou funkcie obličiek.

V sperme zdravých osôb sa objavilo menej ako 0,0005 % podanej dávky.

Biotransformácia

Tadalafil sa metabolizuje najmä prostredníctvom izofomy 3A4 cytochrómu P450 (CYP). Hlavným metabolitom cirkulujúcim v krvi je metylkatechol glukuronid. Tento metabolit má najmenej

13 000-krát nižší účinok na PDE5 ako tadalafil. Preto sa pri pozorovaných koncentráciách metabolitu nepredpokladá jeho klinicky významný účinok.

Eliminácia

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

Linearita/nelinearita

V dávkovacom rozpätí 2,5 - 20 mg stúpa expozícia (AUC) tadalafilu u zdravých osôb priamo úmerne s veľkosťou dávky. Medzi 20 mg a 40 mg sa pozorovalo menšie ako proporcionálne zvýšenie expozície. Počas podávania 20 mg a 40 mg tadalafilu raz denne sa dosiahli plazmatické koncentrácie v rovnovážnom stave v priebehu 5 dní a expozícia je približne 1,5-násobne vyššia ako expozícia po jednorazovej dávke.

Farmakokinetika populácie

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

Špeciálne skupiny pacientov

Starší

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

Porucha funkcie obličiek

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

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

Porucha funkcie pečene

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

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

Diabetici

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

Rasa

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

Pohlavie

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

Pediatriká populácia

Na základe údajov 36 pediatrických pacientov s PAH vo veku 2 až < 18 rokov nemala telesná hmotnosť vplyv na klírens tadalafilu; hodnoty AUC vo všetkých pediatrických hmotnostných skupinách sú podobné ako u dospelých pacientov s rovnakou dávkou. Ukázalo sa, že telesná hmotnosť je u detí prediktorom maximálnej expozície; v dôsledku tohto hmotnostného účinku sa očakáva, že dávka 20 mg denne pre pediatrických pacientov vo veku ≥ 2 roky s hmotnosťou < 40 kg a C_{max} bude podobná ako u pediatrických pacientov s hmotnosťou ≥ 40 kg užívajúcich 40 mg denne. T_{max} tabletovej formy bol odhadnutý na približne 4 hodiny a nezávisel od telesnej hmotnosti. Hodnoty polčasu tadalafilu sa odhadovali v rozpätí 13,6 až 24,2 hodín pre rozpätie telesnej hmotnosti 10 až 80 kg a nepreukázali žiadne klinicky významné rozdiely.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

xantánová guma
mikrokryštalická celulóza
sodná soľ karmelózy
kyselina citrónová
citrát sodný
benzoan sodný (E211)
koloidný bezvodý oxid kremičitý
tekutý (kryštalizujúci) sorbitol (E420)
polysorbát 80
sukralóza
30% emulzia simetikónu (obsahuje simetikón, metylcelulózu, kyselinu sorbovú, čistenú vodu)

umelá čerešňová príchuť (obsahuje propylénglykol (E1520)
čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

Po prvom otvorení fľaše: 110 dní.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne osobitné opatrenia na chovávanie. Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z polyetyléntereftalátu (PET) s odlepovacím viečkom a s detskou polypropylénovou (PP) poistkou, obsahujúca 220 ml orálnej suspenzie, v škatuli.

Každá škatuľa obsahuje jednu fľašu a dve 10 ml ciachované ústne striekačky z polyetylénu s nízkou hustotou (LDPE) odstupňované po 1 ml, a zasúvacím LDPE adaptérom.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Príprava: Zatláčací adaptér fľaše, ktorý sa dodáva v škatuli s liekom, sa má pred prvým použitím pevne zatlačiť do hrdla fľaše a počas používania fľaše má zostať na mieste. Pred každým použitím fľašu najmenej 10 sekúnd riadne pretrepávajte. Ak sa fľaša nepoužíva dlhšie ako 15 minút, opakovane ju pretrepte. Ústnu striekačku je potrebné zasunúť do adaptéra a dávku natiahnuť z fľaše obrátenej hore dnom tak, aby bola značka „ml“ stupnice zarovno s prírubou. Po každom použití znovu nasadíte uzáver. Prepláchnite striekačku tak, že ju naplníte vodou a potom vodu vytlačíte von.

Podanie dávky tadalafilu sa dosiahlo pomocou nazogastrických (NG) hadičiek vyrobených zo silikónu a polyuretánu v dĺžke 60 cm s hrúbkou 8 Fr. Aby sa zaistilo primerané dávkovanie, musí sa NG sonda po podaní orálnej suspenzie prepláchnuť aspoň 3 ml vody alebo fyziologického roztoku 9 mg/ml NaCl (0,9 %).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/08/476/007

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 1. október 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. máj 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

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

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Filmom obalené tablety a orálna suspenzia

Lilly S.A.

Avda. de la Industria 30

28108 Alcobendas (Madrid)

Španielsko

Orálna suspenzia

Delpharm Huningue SAS

26 rue de la Chapelle

Huningue, 68330

Francúzsko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

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

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

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

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

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

Plán riadenia rizík (RMP)

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

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

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

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE – FILMOM OBALENÉ TABLETY

VONKAJŠÍ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

ADCIRCA 20 mg filmom obalené tablety
tadalafil

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg tadalafilu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

laktóza

Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

filmom obalené tablety

28 filmom obalených tabliet

56 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/08/476/005-006

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

ADCIRCA 20 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

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

1. NÁZOV LIEKU

ADCIRCA 20 mg tablety
tadalafil

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Lilly

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Po
Ut
St
Št
Pi
So
Ne

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE – ORÁLNA SUSPENZIA

VONKAJŠÍ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

ADCIRCA 2 mg/ml orálna suspenzia
tadalafil

2. LIEČIVO

Jeden ml orálnej suspenzie obsahuje 2 mg tadalafilu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

benzoan sodný (E211), tekutý (kryštalizujúci) sorbitol (E420), propylénglykol (E1520). **Ďalšie** informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

orálna suspenzia

220 ml

Každá krabička obsahuje 1 fľašu, 2 striekačky a zatláčací adaptér.

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Fľašu s liekom dôkladne pretrepávajte aspoň 10 sekúnd pred každým použitím, aby sa suspenzia úplne premiešala. Znova pretrepte, ak bola fľaša v pokoji dlhšie ako 15 minút.

Raz denne.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Po prvom otvorení: používajte max 110 dní. Dátum otvorenia: _____

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Fľašu uchovávajte vo zvislej polohe.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/08/476/007

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

ADCIRCA 2 mg/ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE –
ORÁLNA SUSPENZIA**

ŠTÍTOK NA FĽAŠI

1. NÁZOV LIEKU

ADCIRCA 2 mg/ml orálna suspenzia
tadalafil

2. LIEČIVO

Jeden ml orálnej suspenzie obsahuje 2 mg tadalafilu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

benzoan sodný (E211), tekutý (kryštalizujúci) sorbitol (E420), propylénglykol (E1520). Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

orálna suspenzia
220 ml

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Fľašu pred použitím pretrepávajte 10 sekúnd.
Raz denne.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Po prvom otvorení: používajte max 110 dní.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Fľašu uchovávajte vo zvislej polohe.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/08/476/007

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

ADCIRCA 20 mg filmom obalené tablety tadalafil

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

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

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

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

1. Čo je ADCIRCA a na čo sa používa

ADCIRCA obsahuje liečivo tadalafil.

ADCIRCA je určená na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie (vysokého krvného tlaku v pľúcnych cievach) u dospelých a u detí vo veku od 2 rokov a starších.

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

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užíjete ADCIRCU

Neužívajte ADCIRCU:

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

Upozornenia a opatrenia

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

Pred užitím tabliet oznámte svojmu lekárovi, ak máte:

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

Ak sa u Vás objaví náhle zhoršenie alebo strata zraku, alebo máte počas užívania ADCIRCY skreslené, tlmené videnie, prestaňte užívať ADCIRCU a ihneď kontaktujte svojho lekára.

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

Deti a dospievajúci

ADCIRCA sa neodporúča na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie u detí mladších ako 2 roky, pretože sa v tejto vekovej skupine neskúmala.

Iné lieky a ADCIRCA

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

NEUŽÍVAJTE tieto tablety, ak už užívate nitráty.

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

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

ADCIRCA a alkohol

Požívanie alkoholu môže dočasne znížiť váš krvný tlak. Ak ste užili alebo plánujete užiť ADCIRCU, vyhnite sa nadmernému požívaniu alkoholu (viac ako 5 kalíškov alkoholu), pretože to môže zvýšiť riziko závratov pri vstávaní.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

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

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

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

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Boli hlásené závraty. Pozorne skúmajte vašu reakciu na tento liek pred vedením motorových vozidiel alebo obsluhovaním strojov.

ADCIRCA obsahuje laktózu

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

ADCIRCA obsahuje sodík

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

3. Ako užívať ADCIRCU

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

ADCIRCA je dodávaná vo forme 20 mg tablety. Prehltnite tablety vcelku a zapite vodou. Tablety sa môžu užívať s jedlom alebo aj bez jedla.

Prúca arteriálna hypertenzia u dospelých

Zvyčajná dávka sú dve 20 mg tablety raz denne. Obe tablety máte užívať v rovnakom čase, jednu po druhej. Ak máte mierne alebo stredne závažné problémy s pečeňou alebo obličkami, Váš lekár Vám môže odporučiť užívanie len jednej 20 mg tablety denne.

Prúca arteriálna hypertenzia u detí (vo veku 2 roky a starších) s hmotnosťou aspoň 40 kg

Odporúčanou dávkou sú dve 20 mg tablety užívané raz denne. Obe tablety sa majú užiť súčasne, jedna po druhej. Ak máte miernu alebo stredne závažnú poruchu funkcie pečene alebo obličiek, lekár vám môže odporučiť, aby ste užívali iba jednu 20 mg tabletu denne.

Prúca arteriálna hypertenzia u detí (vo veku 2 roky a starších) s hmotnosťou menej ako 40 kg

Odporúčanou dávkou je jedna 20 mg tableta užívaná raz denne. Ak máte miernu alebo stredne závažnú poruchu funkcie pečene alebo obličiek, lekár vám môže odporučiť, aby ste užívali 10 mg raz denne.

Pre deti môže byť vhodnejšia iná forma (formy) tohto lieku; opýtajte sa na to svojho lekára alebo lekárnika.

Ak užijete viac tabliet ADCIRCY ako máte

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

Ak zabudnete užiť ADCIRCU

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

Ak prestanete užívať ADCIRCU

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

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

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

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

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

Boli hlásené ďalšie vedľajšie účinky:

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 ľudí)

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

Menej časté (môžu postihovať až 1 zo 100 ľudí)

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

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

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

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

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

Niektoré ďalšie zriedkavé vedľajšie účinky boli hlásené u mužov užívajúcich tadalafil, ktoré neboli pozorované v klinických štúdiách. Tie obsahujú:

- skreslené, tlmené, rozmazané centrálné videnie alebo náhle zhoršenie zraku (frekvencia neznáma).

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

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia**

uvedeného v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať ADCIRCU

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

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

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

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo ADCIRCA obsahuje

Liečivo je tadalafil. Každá tableta obsahuje 20 mg tadalafilu.

Ďalšie zložky sú:

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

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

Ako vyzerá ADCIRCA a obsah balenia

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

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

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

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

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

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy aktualizovaná v:

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

Písomná informácia pre používateľa

ADCIRCA 2 mg/ml orálna suspenzia tadalafil

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

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

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

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

1. Čo je ADCIRCA a na čo sa používa

ADCIRCA obsahuje liečivo tadalafil.

ADCIRCA je určená na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie (vysokého krvného tlaku v pľúcnych cievach) u dospelých a u detí vo veku od 2 rokov a starších. Orálna suspenzia je určená pre pediatrických pacientov, ktorí nedokážu prehĺtať tablety a ktorých dávka je 20 mg alebo menej.

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

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete ADCIRCU

Neužívajte ADCIRCU

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

Upozornenia a opatrenia

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

Pred užitím tabliet oznámte svojmu lekárovi ak máte:

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

Ak sa u vás objaví náhle zhoršenie alebo strata zraku, alebo máte počas užívania ADCIRCY skreslené, tlmené videnie, prestaňte užívať ADCIRCU a ihneď kontaktujte svojho lekára.

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

Deti a dospievajúci

ADCIRCA sa neodporúča na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie u detí mladších ako 2 roky, pretože v tejto vekovej skupine sa ešte neskúmala.

Iné lieky a ADCIRCA

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

NEUŽÍVAJTE túto orálnu suspenziu, ak už užívate nitráty.

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

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

ADCIRCA a alkohol

Požívanie alkoholu môže dočasne znížiť váš krvný tlak. Ak užívate alebo plánujete užívať ADCIRCU, vyhnite sa nadmernému požívaniu alkoholu (viac ako 5 kalíškov alkoholu), pretože to môže zvýšiť riziko závratov pri vstávaní.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

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

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

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

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Boli hlásené závraty. Pred vedením motorového vozidla alebo obsluhovaním akéhokoľvek stroja dôsledne preskúmajte svoju reakciu na tento liek.

ADCIRCA obsahuje benzoan sodný (E211)

Jeden ml tohto lieku obsahuje 2,1 mg benzoanu sodného.

ADCIRCA obsahuje sorbitol (E420)

Jeden ml tohto lieku obsahuje 110,25 mg sorbitolu. Sorbitol je zdrojom fruktózy. Ak Vám lekár povedal, že sa u vás (alebo u vášho dieťaťa) vyskytla neznášanlivosť niektorých cukrov alebo ak vám bola diagnostikovaná dedičná neznášanlivosť fruktózy (hereditary fructose intolerance, HFI), zriedkavé genetické ochorenie, pri ktorom človek nedokáže odbúravať fruktózu, porozprávajte sa s lekárom predtým, ako vy (alebo vaše dieťa) dostanete alebo začnete užívať tento liek.

ADCIRCA obsahuje propylénglykol (E1520)

Jeden ml tohto lieku obsahuje 3,1 mg propylénglykolu.

ADCIRCA obsahuje sodík

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

3. Ako užívať ADCIRCU

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Orálna suspenzia ADCIRCY je dodávaná vo fľaške. Je súčasťou balenia, ktoré obsahuje aj dávkovač s dvomi 10 ml ústnymi striekačkami, so stupnicou ciachovanou po 1 ml dielikoch a adaptér, ktorý sa zasunie do fľašky. Prečítajte si návod na použitie, ktorý je súčasťou balenia, kde nájdete pokyny na použitie adaptéra a striekačky na podanie lieku.

Odporúčaná dávka je 10 ml orálnej suspenzie raz denne pre deti vo veku od 2 rokov, vážiach menej ako 40 kg.

Ak sa u vás vyskytol mierny alebo stredne závažný problém s pečeňou alebo obličkami, lekár vám môže predpísať nižšiu dávku.

Orálna suspenzia sa má užívať nalačno, aspoň 1 hodinu pred jedlom, alebo 2 hodiny po jedle.

Ak užijete viac ADCIRCY, ako máte

Ak užijete alebo niekto iný užije viac suspenzie, ako má, okamžite to oznámte svojmu lekárovi alebo choďte do nemocnice a vezmite si so sebou fľašu s liekom. Môže sa u vás objaviť ktorýkoľvek z nežiaducich účinkov opísaných v časti 4.

Ak zabudnete užiť ADCIRCU

Užite svoju dávku hneď ako si spomeniete, ak je to do 8 hodín od času, keď ste mali užiť svoju dávku. NEUŽÍVAJTE dvojité dávky ako náhradu za dávku, na ktorú ste zabudli.

Ak prestanete užívať ADCIRCU

Neprestávajúce užívať svoj liek, kým vám to neodporučí váš lekár.

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

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého. Tieto účinky sú za normálnych okolností mierneho alebo stredne závažného charakteru.

Ak sa u Vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov, prestaňte tento liek užívať a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc:

- alergické reakcie vrátane kožnej vyrážky (vyskytujú sa často).
- bolesť v hrudi - neužívajte nitráty, ale ihneď vyhľadajte lekársku pomoc (vyskytuje sa často).
- priapizmus - dlhotrvajúca, prípadne bolestivá erekcia po užití ADCIRCY (vyskytuje sa menej často). Ak máte takúto erekciu, ktorá trvá nepretržite dlhšie ako 4 hodiny, mali by ste ihneď kontaktovať lekára.
- náhla strata zraku (vyskytuje sa zriedkavo), skreslené, tlmené, rozmazané centrálné videnie alebo náhle zhoršenie zraku (frekvencia neznáma).

U pacientov užívajúcich ADCIRCU boli hlásené nasledujúce veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 z 10 osôb): bolesť hlavy, návaly tepla, kongescia nosa a dutín (upchatý nos), nevoľnosť, porucha trávenia (vrátane bolesti brucha alebo tráviacich ťažkostí), bolesť svalov, bolesť chrbta bolesť končatín (vrátane nepokojných nôh).

Boli hlásené ďalšie nežiaduce účinky:

Časté (môžu postihovať až u 1 z 10 osôb)

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

Menej časté (môžu postihovať až u 1 z 100 osôb)

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

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

- čiastočné, dočasné alebo trvalé zhoršenie alebo strata zraku jedného alebo oboch očí a silná alergická reakcia, ktorá spôsobuje opuch tváre alebo hrdla. Hlásené bolo aj náhle zhoršenie alebo strata sluchu.

Niektoré nežiaduce účinky boli hlásené u mužov, ktorí užívali tadalafil na liečbu erektilnej dysfunkcie. V klinických skúšaníach s plücnou arteriálnou hypertenziou neboli tieto prípady pozorované, a preto je frekvencia ich výskytu neznáma. Sú to:

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

Niektoré ďalšie zriedkavé vedľajšie účinky boli hlásené u mužov užívajúcich tadalafil, ktoré neboli pozorované v klinických štúdiách. Tie obsahujú:

- skreslené, tlmené, rozmazané centrálné videnie alebo náhle zhoršenie zraku (frekvencia neznáma).

Väčšina, ale nie všetci muži, u ktorých bol hlásený zrýchlený srdcový pulz, nepravidelná činnosť srdca, srdcový záchvat a náhla srdcovú smrť, mali už pred užívaním tadalafilu problémy so srdcom. Nie je možné určiť, či tieto udalosti priamo súviseli s tadalafilom.

Hlásenie vedľajších účinkov

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

5. Ako uchovávať ADCIRCU

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Neužívajte tento liek, ak je fľaša otvorená dlhšie ako 110 dní. Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Uchovávajte liek v pôvodnom obale. Fľašu skladujte vo zvislej polohe.

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

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo ADCIRCA obsahuje

Liečivo je tadalafíl. Jeden ml obsahuje 2 mg tadalafílu.

Ďalšie zložky sú xantánová guma, mikrokryštalická celulóza, sodná soľ karmelózy, kyselina citrónová, citrát sodný, benzoan sodný (E211), oxid kremičitý (koloidný bezvodý), sorbitol (E420) (tekutý kryštalizujúci), polysorbát 80, sukralóza, emulzia simetikónu (obsahuje simetikón, metylcelulózu, kyselinu sorbovú, čistenú vodu), umelá čerešňová príchuť (obsahuje propylénglykol (E1520) a voda. Ďalšie informácie o sorbitole, benzoane sodnom, propylénglykole a sodíku nájdete v časti 2 „ADCIRCA obsahuje“.

Ako vyzerá ADCIRCA a obsah balenia

ADCIRCA 2 mg/ml je biela až takmer biela orálna suspenzia.

ADCIRCA je balená v škatuli, vo fľaši obsahujúcej 220 ml orálnej suspenzie s odlepovacím viečkom a uzáverom s detskou poistkou. Každá škatuľa obsahuje jednu fľašu, dve 10 ml ústne striekačky so stupnicou ciachovanou po 1 ml a zatlačací adaptér do fľaše.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Výrobca:

- Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Španielsko
- Delpharm Huningue SAS, 26 rue de la Chapelle, Huningue, 68330, Francúzsko

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

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

lly Benelux S.A./N.V.
tel: + 32-(0)2 548 84 84

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

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

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

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

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

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

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

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

Magyarország
Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta
Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy aktualizovaná v:

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

NÁVOD NA POUŽITIE
ADCIRCA 2mg/ml orálna suspenzia
tadalafil

Predtým, ako užíjete orálnu suspenziu ADCIRCA, prečítajte si a dôsledne sa riad'te všetkými pokynmi.

Tento „Návod na použitie“ obsahuje informácie o tom, ako užívať orálnu suspenziu ADCIRCA.



DÔLEŽITÉ INFORMÁCIE, KTORÉ POTREBUJETE VEDIEŤ PREDTÝM, AKO ZAČNETE UŽÍVAŤ ORÁLNU SUSPENZIU ADCIRCA



Adaptér predstavuje RIZIKO UDUSENIA - je to malá súčiastka. Nepripájajte orálnu striekačku k adaptéru dovtedy, kým nebude adaptér úplne zastrčený do fľaše. Pre bezpečné používanie musí byť úplne vnorený do fľaše. Používajte iba pod dohľadom dospelej osoby.

Nedovoľte vášmu dieťaťu užívať liek bez vašej pomoci.

Nepoužívajte liek, ak je fľaša, uzáver, adaptér alebo ústna striekačka poškodená.

Neužívajte tento liek, ak je fľaša otvorená dlhšie ako **110 dní**. Pozrite si časť **Likvidácia**, aby ste zistili, čo máte urobiť s liekom, ktorý nepoužívate.

Dátum prvého otvorenia fľaše si zapíšte tu: _____

Neoplachujte ústnu striekačku mydlom ani iným čistiacim prostriedkom. Pokyny na čistenie nájdete v krokoch 4b - 4c.

Nedávajte ústnu striekačku do umývačky riadu. Striekačka potom nemusí fungovať tak, ako by mala.

Po 30 dňoch použite novú ústnu striekačku.

Neodporúča sa to miešať liek s jedlom alebo vodou. Môže to ovplyvniť chuť jedla alebo zabrániť podaniu celej dávky.

Podávajte orálnu suspenziu **ADCIRCA** iba pomocou ústnej striekačky, ktorá sa dodáva spolu s liekom.

Tento liek je biely. Pri príprave dávky môže byť ťažké všimnúť si vzduchové bubliny v ústnej striekačke, čo môže mať za následok podanie nesprávnej dávky.



V prípade predávkovania ihneď kontaktujte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. Rýchla lekárska pomoc je dôležitá u dospelých a u detí aj vtedy, ak si nevšimnete žiadne prejavy alebo príznaky.

Časti súpravy na podanie orálnej suspenzie ADCIRCA



KROK 1: PRIPRAVTE SI FĽAŠU

1a



Prichystajte si fľašu s liekom a adaptér.
Ruky si umyte mydlom a vodou.

1b



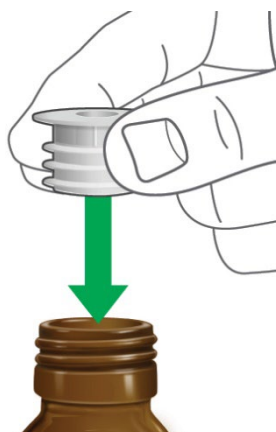
Odstráňte z fľaše uzáver.
Uzáver pevne zatlačte nadol a súčasne ho otáčajte proti smeru hodinových ručičiek.
Odstráňte uzáver z fľaše.

1c



Iba pred prvým použitím - odstráňte odleповacie viečko.
Uistite sa, že ste viečko úplne odstránili.

1d



Iba pred prvým použitím - zasunúť adaptér úplne nadol do hrdla fľaše.



Adaptér predstavuje RIZIKO UDUSENIA – je to malá súčiastka. Pre bezpečné používanie musí byť úplne zasunutý do fľaše.

Nepripájajte ústnu striekačku k adaptéru dovedy, kým adaptér nie je úplne zasunutý do fľaše.
Adaptérom **neotáčajte**.

1e



Pevne naskrutkujte uzáver späť na fľašu.
Uzáver je uspostavený tak, aby sedel aj na adaptér.

KROK 2: PRIPRAVTE SI DÁVKU

2a



Prichystajte si fľašku so zasunutým adaptérom a striekačku na ústne podávanie.

Uistite sa, že uzáver je pevne nasadený.

Umyte si ruky mydlom a vodou.

2b



Potrase fľašou.

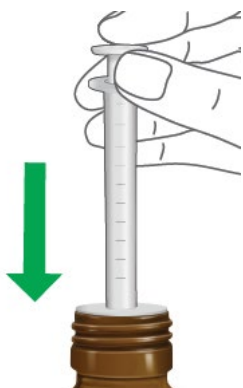
Pred každým použitím fľašu aspoň 10 sekúnd riadne pretrepávajte, aby sa suspenzia úplne premiešala.

Ak sa fľaša nepoužívala dlhšie ako 15 minút, znova pretrepte.

2c

Odstráňte uzáver z fľaše.

2d



Ústnu striekačku pevne zasuňte do otvoru v adaptéri.

Uistite sa, že hrot striekačky je úplne zasunutý do adaptéra a piest je zatlačený až do hrotu striekačky.

2e

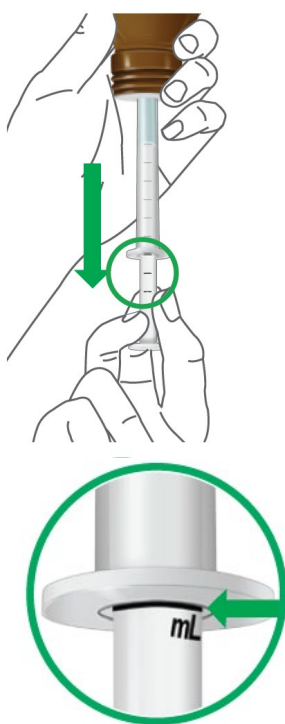


Obráťte fľašu s ústnou striekačkou hore dnom a striekačku pritom držte na mieste.

Uistite sa, že fľaša je hore dnom.

Uistite sa, že ústna striekačka je stále úplne zasunutá do adaptéra.

2f



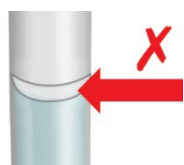
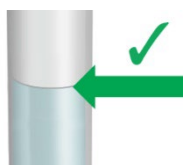
Natiahnite si dávku.

Pomaly ťahajte piest smerom nadol dovtedy, kým nebudete značku „mL“ označujúcu dávku pre vaše dieťa, vidieť pod prírubou striekačky.

Značka stupnice je umiestnená na pieste ústnej striekačky.

Uistite sa, že horný okraj značky stupnice je zarovno so spodnou časťou príruby.

2g



Obráťte fľašu do zvislej polohy a dôkladne skontrolujte, či v ústnej striekačke nie sú vzduchové bubliny.

⚠ Vzduchová bublina môže spôsobiť podanie nesprávnej dávky.

Liek je biely, má rovnakú farbu ako ústna striekačka. Vzduchové bubliny môžu byť ťažko viditeľné.

Ak sa objaví vzduchová bublina, vytlačte liek späť do fľaše a zopakujte kroky 2e až 2g.

2h



Vytiahnite ústnu striekačku z fľaše.

Nedotýkajte sa piestu.

KROK 3: PODOJTE DÁVKU



Vložte ústnu striekačku do kútika úst Vášho dieťaťa.

Povedzte dieťaťu, aby striekačku nehrýzlo.

Nestriekajte liek do zadnej časti hrdla.

Pomaly a jemne zatlačte piest až na doraz, aby sa všetok liek dostal do úst vášho dieťaťa.

Uistite sa, že dieťa prehltnulo všetok liek.

KROK 4: ČISTENIE

4a



Pevne naskrutkujte uzáver späť na fľašu.

Neodstraňujte adaptér. Uzáver je usposobený tak, že sedí aj na adaptér.

4b



Naplňte ústnu striekačku čistou vodou.

! **Nevyplachujte** ústnu striekačku mydlom ani iným čistiacim prostriedkom.

! **Neodstraňujte** piest z ústnej striekačky.

Naplňte pohár čistou vodou, vložte doňho ústnu striekačku a vytiahnite piest nahor, až kým sa **striekačka nenaplní vodou**.

4c



Zatlačte piest nadol a vyprázdňte vodu do pohára alebo do umývadla.

Uistite sa, že ste vyprázdнили vodu z ústnej striekačky.

Vytraste prebytočnú vodu zo striekačky a osušte ju papierovým obrúskom.

Ústnu striekačku a fľašu uchovávajte v pôvodnom obale.

Umyte si ruky mydlom a vodou.

LIKVIDÁCIA LIEKU

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou ani domovým odpadom. Opýtajte sa lekárnik, ako sa likvidujú lieky, ktoré už nebudete používať. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

LIKVIDÁCIA STRIEKAČKY

Opýtajte sa svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnej sestry, ako sa má zlikvidovať striekačka.

AKO SA LIEK UCHOVÁVA

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Uchovávajte fľašu vo zvislej polohe.

Uchovávajte fľašu a ústnu striekačku mimo dohľadu a dosahu detí.

ČASTÉ OTÁZKY

Q. Čo ak v mojej ústnej striekačke uvidím vzduchové bubliny?

A. Nepodávajú liek. Vzduchové bubliny môžu viesť k podaniu nesprávnej dávky. Vyprázdnite liek späť do fľaše a zopakujte kroky 2e až 2g.

Q. Čo ak je v ústnej striekačke príliš veľa lieku?

A. Podržte hrot striekačky vo fľaši. Fľašu držte vo zvislej polohe. Tlačte piest nadol dovtedy, kým v ústnej striekačke neostane správna dávka.

Q. Čo ak v ústnej striekačke nie je dost' lieku?

A. Podržte hrot striekačky vo fľaši. Fľašu držte hore dnom. Tlačte piest nadol dovtedy, kým v ústnej striekačke nebude správna dávka.

Q. Čo ak sa mi dostane liek do oka alebo do oka môjho dieťaťa?

A. Oko ihneď vypláchnite vodou a zavolajte lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Čo najskôr si umyte ruky a omyte aj povrchy, ktoré mohli prísť do kontaktu s liekom.

Q. Ako mám zaobchádzať s liekom pri cestovaní?

A. Uistite sa, že máte dostatok lieku na celú cestu. Ústnu striekačku a liek prenášajte v pôvodnom obale. Uložte liek na bezpečnom mieste vo zvislej polohe.

Q. Môžem tento liek zmiešať s jedlom alebo vodou predtým, ako ho podám svojmu dieťaťu?

A. Neodporúča sa tento liek miešať s jedlom ani s vodou. Môže to ovplyvniť chuť lieku alebo zabrániť podaniu celej dávky. Po užití celej dávky lieku môžete dieťaťu dať vypiť pohár vody.

Q. Čo ak moje dieťa liek vypl'uje?

A. **Nedávajte** dieťaťu viac lieku. Obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Q. Čo ak moje dieťa neprehtne všetok liek?

A. Obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Q. Čo ak dieťa prehtne príliš veľa lieku?

A. Ihneď kontaktujte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

OTÁZKY ALEBO VIAC INFORMÁCIÍ O ORÁLNEJ SUSPENZII ADCIRCA

V prípade otázok alebo ďalších informácií o ADCIRCE

- obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru
- volajte spoločnosť **Lilly**

Prečítajte si celú informáciu o predpísanom lieku a príbalový leták lieku ADCIRCA v tejto škatuli, kde sa dozviete o svojom lieku viac.

Otázky alebo viac informácií o orálnej suspenzii ADCIRCA

Ak máte akékoľvek otázky alebo problémy s ústnou striekačkou, obráťte sa so žiadosťou o pomoc na spoločnosť **Lilly**, svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. Hláste všetky **ŠŤAŽNOSTI NA ZDRAVOTNÉ POMOCKY** alebo **NEŽIADUCE VEDĽAJŠIE ÚČINKY**, vrátane **PODOZRENIA NA ZÁVAŽNÉ UDALOSTI** spoločnosti **Lilly**.