

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ADCIRCA 20 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg tadalafilu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 233 mg laktózy (jako monohydrát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Oranžové potahované tablety mandlového tvaru o velikosti 12,09 mm × 7,37 mm, označené „4467” na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

Léčba plicní arteriální hypertenze (PAH) třídy II a III dle funkční klasifikace WHO, pro zlepšení zátěžové kapacity (viz bod 5.1).

Účinnost byla prokázána u idiopatické PAH (IPAH) i PAH spojené se systémovou vaskulární kolagenózou.

Pediatrická populace

Léčba pediatrických pacientů ve věku 2 roky a více s plicní arteriální hypertenzí (PAH) třídy II a III dle funkční klasifikace WHO.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být zahájena a monitorována odborníkem se zkušenostmi s léčbou PAH.

Dávkování

Dospělí

Doporučená dávka je 40 mg (dvě potahované tablety o síle 20 mg) podávaná jednou denně.

Pediatrická populace (věk 2 roky až 17 let)

Doporučené denní dávky založené na kategoriích věku a tělesné hmotnosti u pediatrických pacientů jsou uvedeny níže.

Věk a/nebo hmotnost pediatrického pacienta	Doporučená denní dávka a režim dávkování
Věk ≥2 roky Tělesná hmotnost ≥40 kg Tělesná hmotnost <40 kg	40 mg (dvě 20mg tablety) jednou denně 20 mg (jedna 20mg tableta nebo 10 ml perorální suspenze, tadalafil o koncentraci 2 mg/ml*) jednou denně

*Perorální suspenze je dostupná k podání pediatrickým pacientům, kteří potřebují dávku 20 mg a nejsou schopni polykat tablety.

U pacientů ve věku <2 roky nejsou z klinických hodnocení dostupné žádné PK údaje nebo údaje o účinnosti. Nejvhodnější dávka přípravku ADCIRCA u dětí ve věku 6 měsíců až <2 roky nebyla stanovena. Z tohoto důvodu není přípravek ADCIRCA pro tuto věkovou podskupinu doporučen.

Opožděné podání dávky, vynechaná dávka nebo zvracení

Pokud dojde k opoždění podání dávky přípravku ADCIRCA, ale dávka je podána ve stejný den, dávku je třeba užít beze změn režimu podávání následných dávek. Pokud dojde k vynechání dávky, pacienti nemají užívat dávku navíc.

Pacienti nemají užívat dávku navíc, pokud dojde ke zvracení.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů není vyžadována úprava dávkování.

Porucha funkce ledvin

Dospělí a pediatrická populace (věk 2 až 17 let, s tělesnou hmotností alespoň 40 kg)

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin je doporučena zahajovací dávka 20 mg jednou denně. V závislosti na individuální účinnosti a snášenlivosti může být dávka zvýšena na 40 mg jednou denně. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se použití tadalafilu nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace (věk 2 až 17 let, s tělesnou hmotností nižší než 40 kg)

U pacientů s tělesnou hmotností <40 kg a s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin je doporučena zahajovací dávka 10 mg jednou denně. V závislosti na individuální účinnosti a snášenlivosti může být dávka zvýšena na 20 mg jednou denně. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se použití tadalafilu nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Dospělí a pediatrická populace (věk 2 až 17 let, s tělesnou hmotností alespoň 40 kg)

Z důvodu omezené klinické zkušenosti u pacientů s lehkou až středně těžkou jaterní cirhózou (Child-Pugh třída A a B) může být zvážena zahajovací dávka 20 mg jednou denně.

Pediatrická populace (věk 2 až 17 let, s tělesnou hmotností nižší než 40 kg)

U pacientů s tělesnou hmotností <40 kg a s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin lze zvážit zahajovací dávku 10 mg jednou denně.

U pacientů všech věkových skupin má při předepsání tadalafilu předepisující lékař provést pečlivé posouzení individuálního poměru prospěchu a rizik. Pacienti s těžkou jaterní cirhózou (Child-Pugh třída C) nebyli v klinickém hodnocení, a proto se u nich použití tadalafilu nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace (věk <2 roky)

Dávkování a účinnost přípravku ADCIRCA u dětí ve věku <2 roky nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje, jsou uvedeny v bodech 4.8 a 5.1.

Způsob podání

Přípravek ADCIRCA je určen k perorálnímu podání.

Potahované tablety se mají polknout celé, zapít vodou, s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na tadalafil nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 tohoto přípravku.

Akutní infarkt myokardu v uplynulých 90 dnech.

Závažná hypotenze (<90/50 mmHg).

- Tadalafil vykázal v klinických hodnoceních schopnost zesílit hypotenzivní účinek nitrátů, pravděpodobně kombinovaným působením nitrátů a tadalafilu na metabolické dráze NO/cGMP. Použití tadalafilu u pacientů užívajících organické nitráty v jakékoli formě je proto kontraindikováno (viz bod 4.5).

Současné podávání inhibitorů fosfodiesterázy typu 5 (PDE5), včetně tadalafilu, se stimulatory guanylátcyklázy, jako je riociguát, je kontraindikováno, protože může potencionálně vést k symptomatické hypotenzi (viz bod 4.5).

U pacientů, u kterých došlo ke ztrátě zraku na jednom oku z důvodu neareritické přední ischemické neuropatie optiku (NAION), bez ohledu na to, zda ke ztrátě došlo v souvislosti s předchozím podáváním inhibitorů PDE5 (viz část 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Kardiovaskulární onemocnění

Do klinických hodnocení PAH nebyli zařazeni pacienti s níže uvedenými kardiovaskulárními chorobami:

- pacienti s klinicky významným onemocněním aortální a mitrální chlopně
- pacienti s perikardiální konstrikcí
- pacienti s restriktivní nebo kongestivní kardiomyopatií
- pacienti s významnou poruchou funkce levé komory
- pacienti s život ohrožujícími arytmiemi
- pacienti se symptomatickým onemocněním koronárních tepen
- pacienti s hypertenzí neupravenou léčbou

Vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti tadalafilu u těchto pacientů se podávání tadalafilu nedoporučuje.

Plicní vazodilatancia mohou významně zhoršit kardiovaskulární stav pacientů s plicním venookluzním onemocněním (PVOD). Vzhledem k nedostatku klinických údajů, týkajících se podání tadalafilu pacientům s venookluzním onemocněním, se podání tadalafilu těmto pacientům nedoporučuje. Pokud se po podání tadalafilu objeví známky plicního edému, měla by být zvážena možnost přidruženého PVOD.

Tadalafil má systémové vazodilatační vlastnosti, které mohou mít za následek přechodné snížení krevního tlaku. Lékaři by měli pečlivě zvážit, zda jejich pacienti s určitými stavy, jako je závažná obstrukce výtokového traktu levé komory, ztráta tekutin, vegetativní hypotenze nebo pacienti s klidovou hypotenzí, nemohou být nepříznivě ovlivněni těmito vazodilatačními účinky.

U pacientů užívajících alfa₁ blokátory může současné podání tadalafilu vést v některých případech k symptomatické hypotenzi. (viz bod 4.5). Kombinace tadalafilu s doxazosinem se proto nedoporučuje.

Zrak

V souvislosti s podáváním tadalafilu a dalších inhibitorů PDE5 byly hlášeny poruchy zraku včetně centrální serózní chorioretinopatie (CSCR - Central Serous Chorioretinopathy) a případy NAION. Většina případů CSCR vymizela spontánně po vysazení tadalafilu. Analýzy observačních dat, týkající se případů NAION, naznačují zvýšené riziko akutní NAION u mužů s erektilní dysfunkcí po epizodní expozici tadalafilu nebo jiným inhibitorům PDE5. Protože to může být relevantní pro všechny pacienty, kteří jsou vystaveni tadalafilu, pacient má být poučen, aby v případě náhle vzniklé poruchy zraku, zhoršení zrakové ostrosti a/nebo zrakového zkreslení, přestal přípravek Adcirca užívat a ihned vyhledal svého lékaře (viz bod 4.3). Pacienti se známými dědičnými degenerativními poruchami sítnice, včetně retinitis pigmentosa, nebyli subjekty klinických hodnocení, a proto se použití u těchto pacientů nedoporučuje.

Zhoršení sluchu nebo náhlá ztráta sluchu

Po použití tadalafilu byly hlášeny případy náhlé ztráty sluchu. Přesto, že v některých případech byly přítomny další rizikové faktory (jako věk, diabetes, hypertenze a předchozí historie ztráty sluchu), mají být pacienti poučeni, aby v případě náhlého zhoršení nebo ztráty sluchu, přestali tadalafil užívat a vyhledali okamžitou lékařskou pomoc.

Poškození ledvin a jater

Z důvodu zvýšené expozice tadalafilu (AUC), omezeným klinickým zkušenostem a nemožností ovlivnit clearance dialýzou není podání tadalafilu doporučeno u pacientů s těžkým poškozením ledvin.

Pacienti s těžkou jaterní cirhózou (Child-Pugh třída C) nebyli zkoumáni, a proto se podávání tadalafilu nedoporučuje.

Priapismus a anatomické deformity penisu

U mužů léčených inhibitory PDE5 byl hlášen priapismus. Pacienti s erekcí přetrvávající déle než 4 hodiny by měli neodkladně vyhledat lékařskou pomoc. Není-li léčba priapismu zahájena včas, může nastat poškození tkáně penisu a trvalá ztráta potence.

Tadalafil je třeba užívat s opatrností u pacientů s anatomickými deformacemi penisu (jako je angulace, kavernózní fibróza nebo Peyronieova choroba) nebo u pacientů trpících onemocněními, která mohou predisponovat ke vzniku priapismu (jako je srpková anemie, mnohočetný myelom nebo leukémie).

Užívání s induktory nebo inhibitory CYP3A4

Užití tadalafilu se nedoporučuje u pacientů užívajících chronicky silné induktory CYP3A4, jako je rifampicin (viz bod 4.5).

Užití tadalafilu se nedoporučuje u pacientů užívajících současně silné inhibitory CYP3A4, jako je ketokonazol nebo ritonavir (viz bod 4.5).

Léčba erektilní dysfunkce

Bezpečnost a účinnost kombinace tadalafilu s dalšími inhibitory PDE5 nebo jinou léčbou erektilní dysfunkce nebyla studována. Pacienti by měli být informováni, aby přípravek ADCIRCA s těmito léčivými přípravky neužívali.

Prostacyclin a jeho analoga

Bezpečnost a účinnost tadalafilu podávaného společně s prostacyclinem a jeho analogy nebyla studována v kontrolovaných klinických hodnoceních. V případě společného podávání je proto nutná zvýšená opatrnost.

Bosentan

Účinnost tadalafilu nebyla přesvědčivě prokázána u pacientů již užívajících bosentan (viz body 4.5 a 5.1).

Laktóza

Přípravek ADCIRCA obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky jiných léčivých přípravků na tadalafil

Inhibitory cytochromu P450

Imidazolová a triazolová antimykotika (např. ketokonazol)

Ketokonazol (200 mg denně) zvýšil expozici (AUC) tadalafilu po jednorázovém podání (10 mg) dvojnásobně a C_{max} o 15 %, ve srovnání s hodnotami AUC a C_{max} pro tadalafil samotný. Ketokonazol (400 mg denně) zvýšil po jednorázovém podání tadalafilu (20 mg) jeho expozici (AUC) čtyřnásobně a C_{max} o 22 %.

Inhibitory proteázy (např. ritonavir)

Ritonavir (200 mg dvakrát denně), který je inhibítoem CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6, zvýšil po jednorázovém podání tadalafilu (20 mg) jeho expozici (AUC) dvojnásobně bez změny C_{max} . Ritonavir (500 mg nebo 600 mg dvakrát denně), zvýšil po jednorázovém podání tadalafilu (20 mg) jeho expozici (AUC) o 32 % a snížil C_{max} o 30 %.

Induktory cytochromu P450

Antagonisté receptoru pro endotelin-1 (např. bosentan)

Bosentan (125 mg dvakrát denně), substrát CYP2C9 a CYP3A4 a mírný induktor CYP3A4, CYP2C9 a pravděpodobně CYP2C19, snížil při vícenásobném společném podávání systémovou expozici tadalafilu (40 mg jednou denně) o 42 % a C_{max} o 27 %. Účinnost tadalafilu nebyla u pacientů užívajících bosentan přesvědčivě prokázána (viz body 4.4 a 5.1). Tadalafil neovlivnil expozici (AUC a C_{max}) bosentanu a jeho metabolitů. Bezpečnost a účinnost kombinace tadalafilu a jiných antagonistů receptoru pro endotelin-1 nebyla studována.

Antimykobakteriální látky (např. rifampicin)

Induktor CYP3A4 rifampicin (600 mg denně) snížil AUC tadalafilu o 88 % a C_{max} o 46 %, oproti hodnotám AUC a C_{max} pro tadalafil samotný (10 mg).

Účinky tadalafilu na jiné léčivé přípravky

Nitráty

Tadalafil (5, 10 a 20 mg) vykázal v klinických hodnoceních schopnost zesilovat hypotenzivní účinek nitrátů. Interakce přetrvávala po dobu delší než 24 hodin, ale nebyla již zaznamenána po uplynutí 48 hodin od poslední dávky tadalafilu. Použití tadalafilu u pacientů užívajících organické nitráty v jakékoli formě je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).

Antihypertenziva (včetně blokátorů kalciového kanálu)

Současné podání doxazosinu (4 a 8 mg denně) a tadalafilu (5 mg denně a 20 mg podaných jednorázově) zvyšuje významným způsobem účinek tohoto alfablokátoru na snížení krevního tlaku. Tento efekt přetrvává nejméně dvanáct hodin a může být symptomatický, včetně synkopy. Z tohoto důvodu se tato kombinace nedoporučuje (viz bod 4.4).

Ve studiích interakcí provedených na omezeném počtu zdravých dobrovolníků nebyly tyto účinky hlášeny u alfuzosinu nebo tamsulosinu.

V průběhu klinických farmakologických studií byla zkoumána schopnost tadalafilu zesilovat hypotenzivní účinek antihypertenziv. Byly zkoumány hlavní skupiny antihypertenziv podávané samostatně nebo jako součást kombinované léčby. U pacientů užívajících vícečetná antihypertenziva, jejichž hypertenze nebyla dostatečně upravena, bylo pozorováno větší snížení krevního tlaku ve srovnání s pacienty, jejichž hypertenze byla dobře upravena terapií a kteří vykazovali pouze minimální pokles krevního tlaku, podobný snížení pozorovanému u zdravých osob. U pacientů, kteří zároveň užívají antihypertenziva, může tadalafil v dávce 20 mg způsobit snížení krevního tlaku, které (s výjimkou doxazosinu - viz výše) je všeobecně mírné a je nepravděpodobné, že bude klinicky významné.

Riocigvát

Preklinické studie ukázaly aditivní účinek kombinace inhibitorů PDE5 s riocigvátém na snížení systémového krevního tlaku. V klinických hodnoceních bylo prokázáno, že riocigvát zvyšuje hypotenzivní účinek inhibitorů PDE5. Ve studované populaci nebyly pozorovány žádné známky příznivého klinického účinku této kombinace. Současné užívání riocigvátu s inhibitory PDE5, včetně tadalafilu, je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Substráty CYP1A2 (např. theofylin)

Při podání tadalafilu 10 mg s theofylinem (neselektivní inhibitor fosfodiesterázy) nebyla zjištěna žádná farmakokinetická interakce. Jediným farmakodynamickým účinkem bylo malé (3,5 úderu za minutu) zvýšení tepové frekvence.

Substráty CYP2C9 (např. R-warfarin)

Tadalafil (10 mg a 20 mg) neměl žádný klinicky významný účinek na expozici (AUC) S-warfarinu nebo R-warfarinu (substrát CYP2C9), ani neovlivnil změny protrombinového času vyvolané warfarinem.

Kyselina acetylsalicylová

Tadalafil (10 mg a 20 mg) nepotencoval prodloužení času krvácivosti způsobené kyselinou acetylsalicylovou.

Substráty P-glykoprotein (např. digoxin)

Tadalafil (40 mg jednou denně) neměl klinicky významný vliv na farmakokinetiku digoxinu.

Perorální kontraceptiva

V ustáleném stavu zvyšoval tadalafil (40 mg jednou denně) expozici ethinylestradiolu (AUC) o 26 % a C_{max} o 70 % oproti perorálnímu kontraceptivu podanému s placebem. Nedošlo ke statisticky významnému účinku na levonorgestrel, což naznačuje, že účinek na ethinylestradiol je způsoben tadalafillem zprostředkovanou inhibicí intestinální sulfatace. Klinický význam těchto nálezů je nejasný.

Terbutalin

Podobné zvýšení AUC a C_{max} pozorované u ethinylestradiolu se může očekávat při perorálním podání terbutalinu, pravděpodobně kvůli tadalafillem zprostředkované inhibici intestinální sulfatace. Klinický význam těchto nálezů je nejistý.

Alkohol

Hladiny alkoholu v krvi nebyly ovlivněny současným podáním tadalafilu (10 nebo 20 mg). Kromě toho nebyly pozorovány žádné změny v koncentraci tadalafilu při současném užití s alkoholem. Tadalafil (20 mg) nezesiloval průměrné snížení krevního tlaku způsobené alkoholem (0,7 g/kg, tj. přibližně 180 ml 40% alkoholu [vodky] pro 80kg muže), u některých subjektů však byly pozorovány posturální závratě a ortostatická hypotenze. Tadalafil (10 mg) nezesiloval vliv alkoholu na kognitivní funkce.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Na základě populační PK analýzy jsou odhady zdánlivé clearance (CL/F) a účinky bosentanu na CL/F u pediatrických pacientů podobné těm pozorovaným u dospělých pacientů s PAH. Při používání tadalafilu s bosentanem se úprava dávky nepovažuje za nutnou.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O podávání tadalafilu těhotným ženám jsou k dispozici pouze omezené údaje. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Jako preventivní opatření se upřednostňuje vyvarovat se v průběhu těhotenství použití tadalafilu.

Kojení

Dostupná farmakodynamická/toxikologická data prokázala u zvířat exkreci tadalafilu do mléka. Riziko pro kojené dítě nemůže být vyloučeno. Přípravek ADCIRCA by neměl být v průběhu kojení používán.

Fertilita

U psů byly pozorovány účinky, které mohou indikovat zhoršení fertility. Dvě následná klinická hodnocení naznačují, že u lidí je tento účinek nepravděpodobný, ačkoli bylo u některých mužů pozorováno snížení koncentrace spermií (viz bod 5.1 a 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek ADCIRCA má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Přestože údaje o četnosti výskytu závratí jsou v klinických hodnoceních podobné pro placebo i tadalafil, pacienti by měli znát svoji reakci na přípravek ADCIRCA dříve, než budou řídit motorové vozidlo nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky, ke kterým došlo u $\geq 10\%$ pacientů ve skupině užívající 40 mg tadalafilu, byly bolest hlavy, nauzea, bolest zad, dyspepsie, návaly, myalgie, nasofaryngitida a bolest končetin. Hlášené nežádoucí účinky byly přechodné a obecně mírně až středně závažné. U pacientů nad 75 let jsou údaje týkající se nežádoucích účinků omezené.

V pivotalní placebem kontrolované studii použití přípravku ADCIRCA k léčbě PAH bylo přípravkem ADCIRCA v dávkách od 2,5 mg do 40 mg jednou denně léčeno celkem 323 pacientů a 82 pacientů bylo léčeno placebem. Délka léčby byla 16 týdnů. Celková frekvence přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků byla nízká (ADCIRCA 11 %, placebo 16 %). Tři sta padesát sedm (357) subjektů, kteří dokončili pivotalní studii se poté účastnili dlouhodobé následné studie. Testované dávky byly 20 mg a 40 mg jednou denně.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V níže uvedené tabulce jsou vyjmenovány nežádoucí účinky hlášené u pacientů s PAH užívajících přípravek ADCIRCA v průběhu placebem kontrolovaného klinického hodnocení. V tabulce jsou zahrnuty také některé nežádoucí účinky, které byly hlášeny v klinických hodnoceních a/nebo ze sledování tadalafilu užívaného při léčbě mužské erektilní dysfunkce po uvedení na trh. Frekvence výskytu těchto příhod je označena buď jako „Není známo“ vzhledem k nemožnosti odhadnout z dostupných dat frekvenci u pacientů s PAH, nebo je přiřazena frekvence na základě údajů z klinického hodnocení z pivotalní placebem kontrolované studie použití přípravku ADCIRCA.

Odhad frekvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10,000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánového systému	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo ¹
Poruchy imunitního systému		hypersenzitivní reakce ⁵			angioedém
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy ⁶	synkopa, migréna ⁵	epileptické záchvaty ⁵ , přechodná amnézie ⁵		cévní mozková příhoda ² (včetně krvácivých příhod)
Poruchy oka		Rozmazané vidění			neareritická přední ischemická neuropatie optiku (NAION), retinální vaskulární okluze, poruchy zorného pole, centrální serózní chorioretinopatie
Poruchy ucha a labyrintu			tinnitus		náhlá ztráta sluchu
Srdeční poruchy		palpitace ^{2,5}	náhlé úmrtí z kardiálních příčin ^{2,5} tachykardie ^{2,5}		nestabilní angina pectoris, komorová arytmie, infarkt myokardu ²
Cévní poruchy	návaly	hypotenze	hypertenze		

Třída orgánového systému	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo¹
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	nasopharyngitida (včetně zduření nosní sliznice, zduření sliznice dutin a rinitidy)	epistaxe			
Gastrointestinální poruchy	nauzea, dyspepsie (včetně bolesti břicha/diskomfortu ³)	zvracení, gastroezofageální reflux			
Poruchy kůže a podkožní tkáně		vyrážka	kopřivka, hyperhidróza (pocení)		Stevens-Johnsonův syndrom, exfoliativní dermatitida
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	bolest svalů, bolest zad, bolest končetin (včetně diskomfortu)				
Poruchy ledvin a močových cest			Hematurie		
Poruchy reprodukčního systému a prsu		zvýšené děložní krvácení ⁴	priapismus ⁵ , krvácení z penisu, hematospermie		prodloužená erekce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		faciální edém, bolest na hrudi ²			

(1) Příhody nebyly hlášeny v registračních hodnoceních a jejich frekvenci nelze z dostupných údajů určit. Nežádoucí účinky byly do tabulky zahrnuty na základě údajů ze sledování po uvedení na trh nebo klinických hodnocení použití tadalafilu v léčbě erektilní dysfunkce.

(2) Většina pacientů, u kterých byly tyto příhody hlášeny, měla preexistující kardiovaskulární rizikové faktory.

(3) Aktuální zahrnuté termíny dle MedDRA jsou břišní diskomfort, bolest břicha, bolest v podbříšku, bolest v nadbříšku a žaludeční diskomfort.

(4) Klinické non-MedDRA termíny zahrnují hlášení abnormálních/nadměrných menstruačních krvácivých stavů jako jsou menoragie, metroragie, menometroragie nebo vaginální hemoragie.

(5) Nežádoucí účinky byly do tabulky zahrnuty na základě údajů ze sledování po uvedení na trh nebo klinických hodnocení použití tadalafilu v léčbě erektilní dysfunkce, mimo to jsou odhady frekvence výskytu založeny pouze na 1 nebo 2 pacientech s nežádoucím účinkem v pivotní placebem kontrolované studii přípravku ADCIRCA.

(6) Nejčastěji popisovaným nežádoucím účinkem byla bolest hlavy. Může k ní dojít na začátku léčby a časem se v průběhu léčby snižuje.

Pediatrická populace

Celkem bylo tadalafilem v klinických hodnoceních (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG) léčeno 51 pediatrických pacientů s PAH ve věku od 2,5 do 17 let. V neintervenci peregistrační studii (H6D-JE-TD01) bylo tadalafilem léčeno celkem 391 pediatrických pacientů s PAH ve věku od novorozence do <18 let. Po podání tadalafilu byly frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí a dospívajících podobné těm pozorovaným u dospělých. Vzhledem k rozdílům v designu studií, velikosti vzorku, pohlaví, rozpětí věku a dávkách jsou poznatky týkající se bezpečnosti z těchto hodnocení uvedeny samostatně níže.

Placebem kontrolované klinické hodnocení u pediatrických pacientů (H6D-MC-LVHV)

V randomizované, placebem kontrolované studii u 35 pacientů s PAH ve věku od 6,2 do 17,9 let (medián věku 14,2 let) bylo po dobu 24 týdnů léčeno celkem 17 pacientů jednou denně přípravkem ADCIRCA 20 mg (kohorta se střední tělesnou hmotností, ≥ 25 kg až < 40 kg) nebo 40 mg (kohorta s vysokou tělesnou hmotností, ≥ 40 kg) a 18 pacientů bylo léčeno placebem. Nejčastějšími nežádoucími příhodami, které se vyskytly u ≥ 2 pacientů léčených tadalafil, byla bolest hlavy (29,4 %), infekce horních cest dýchacích a chřipka (každá 17,6 %) a artralgie a epistaxe (každá 11,8 %). Nebyla hlášena žádná úmrtí ani žádné závažné nežádoucí příhody. Z 35 pediatrických pacientů léčených v krátkodobé placebem kontrolované studii vstoupilo 32 pacientů do 24měsíční dlouhodobé nezaslepené extenze a 26 pacientů následně sledování dokončilo. Nebyly pozorovány žádné nové bezpečnostní signály.

Nekontrolovaná studie farmakokinetiky u pediatrických pacientů (H6D-MC-LVIG)

Ve studii s vícenásobným zvýšením dávky u pediatrických pacientů obdrželo 19 pacientů s mediánem věku 10,9 let [rozpětí 2,5–17 let] jednou denně přípravek ADCIRCA v rámci nezaslepeného léčebného období v délce trvání 10 týdnů (1. období) a v rámci dalších až 24 měsíců extenze (2. období). U 8 pacientů (42,1 %) byly hlášeny závažné nežádoucí příhody. Jednalo se o plicní hypertenzi (21,0 %), virovou infekci (10,5 %), a srdeční selhání, gastritidu, pyrexii, diabetes mellitus 1. typu, febrilní křeče, presynkopu, epileptické záchvaty a ovariální cystu (každá 5,3 %). Žádný pacient léčbu v důsledku nežádoucích příhod neukončil. Nežádoucí příhody vznikající při léčbě (TEAE) byly hlášeny u 18 pacientů (94,7 %) a nejčastějšími nežádoucími příhodami vznikajícími při léčbě (vyskytujícími se u ≥ 5 pacientů) byla bolest hlavy, pyrexie, virová infekce horních cest dýchacích a zvracení. Byla hlášena dvě úmrtí.

Poregistrační studie u pediatrických pacientů (H6D-JE-TD01)

V průběhu neintervenci poregistrační studie v Japonsku, která zahrnuje 391 pediatrických pacientů s PAH (maximální období sledování 2 roky), byly získány bezpečnostní údaje. Průměrný věk pacientů ve studii byl $5,7 \pm 5,3$ let, včetně 79 pacientů ve věku < 1 rok, 41 pacientů ve věku 1 až < 2 roky, 122 pacientů ve věku 2 až 6 let, 110 pacientů ve věku 7 až 14 let a 39 pacientů ve věku 15 až 17 let. U 123 pacientů (31,5 %) byly hlášeny nežádoucí příhody. Incidence nežádoucích příhod (u ≥ 5 pacientů) byly plicní hypertenze (3,6 %); bolest hlavy (2,8 %); srdeční selhání a snížený počet krevních destiček (každá 2,0 %); epistaxe a infekce horních cest dýchacích (každá 1,8 %); bronchitida, průjem a abnormální jaterní funkce (každá 1,5 %); gastroenteritida, gastroenteropatie se ztrátou bílkovin a zvýšení aspartátaminotransferázy (každá 1,3 %). Incidence závažných nežádoucích příhod byla 12,0 % (u ≥ 3 pacientů), včetně plicní hypertenze (3,6 %), srdečního selhání (1,5 %) a pneumonie (0,8 %). Bylo hlášeno 16 úmrtí (4,1 %); žádné nemělo souvislost s tadalafil.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Ve studiích s jednorázovými dávkami až 500 mg podávanými zdravým dobrovolníkům a s opakovanými denními dávkami do 100 mg u pacientů s erektilní dysfunkcí byly nežádoucí účinky podobné nežádoucím účinkům pozorovaným při nižších dávkách.

V případě předávkování jsou nutná podle potřeby standardní podpůrná opatření. Hemodialýza zanedbatelně ovlivňuje eliminaci tadalafilu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Urologika, léky používané při poruchách erekce, ATC kód G04BE08.

Mechanismus účinku

Tadalafil je potentní a selektivní inhibitor PDE5, enzymu odpovědného za degradaci cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP) Plicní arteriální hypertenze je spojena s porušeným uvolňováním oxidu dusnatého cévním endotelem a s následným snížením koncentrace cGMP v hladké svalovině plicních cév. PDE5 je převládající fosfodiesteráza v plicním cévním řečišti. Inhibice PDE5 tadalafillem zvyšuje koncentraci cGMP, což má za následek uvolnění buněk hladké svaloviny plicních cév a vazodilataci v plicním cévním řečišti.

Farmakodynamické účinky

Studie *in vitro* prokázaly, že tadalafil je selektivní inhibitor PDE5. PDE5 je enzym, který se nalézá v hladkém svalstvu corpus cavernosum, viscerální hladké svalovině, hladkém svalstvu cév, kosterních svalech, krevních destičkách, ledvinách, plicích a mozečku. Působení tadalafilu na PDE5 je mnohem výraznější než jeho působení na ostatní fosfodiesterázy. Tadalafil má více než 10 000krát větší účinnost na PDE5 než na PDE1, PDE2 a PDE4 enzymům, které se nacházejí v srdci, mozku, cévách, játrech a jiných orgánech. Tadalafil má více než 10 000krát větší účinnost na PDE5 než na PDE3, enzymu nacházejícímu se v srdci a cévách. Tato selektivita k PDE5 oproti PDE3 je důležitá, neboť enzym PDE3 se podílí na srdeční kontraktilitě. Tadalafil má navíc asi 700krát vyšší účinnost na PDE5 než na PDE6, který se nachází v sítnici a je odpovědný za převod světla v sítnici. Tadalafil má rovněž více než 10 000násobnou účinnost na PDE5 než na PDE7 až PDE10.

Klinická účinnost a bezpečnost

Plicní arteriální hypertenze u dospělých

Randomizované, dvojitě zaslepené placebo kontrolované klinické hodnocení bylo provedeno u 405 pacientů s plicní arteriální hypertenzí. Povolená základní terapie zahrnovala bosentan (stabilní udržovací dávky až do 125 mg dvakrát denně), dlouhodobou antikoagulační léčbu, digoxin, diuretika a kyslík. Doprovodnou léčbu bosentanem dostávala více než polovina (53,3 %) pacientů ve studii.

Pacienti byli randomizováni do jedné z pěti léčebných skupin (tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg nebo placebo). Věk pacientů byl nejméně 12 let a měli diagnózu PAH, která byla idiopatická, nebo související se systémovou kolagenózou, s užíváním anorexigenu, s infekcí virem způsobujícím u člověka selhání imunity (HIV), s defektem síňového septa nebo s chirurgickou korekcí nejméně 1 rok trvajícího vrozeného zkratu mezi systémovým a plicním řečištěm (např. defekt komorového septa nebo přetrvávající ductus arteriosus). Průměrný věk všech pacientů byl 54 let (v rozmezí od 14 do 90 let), většina byli běloši (80,5 %) a ženy (78,3 %). Plicní arteriální hypertenze (PAH) byla dle etiologie převážně idiopatická (61,0 %) a PAH spojená se systémovou kolagenózou (23,5 %). Dle klasifikace WHO měla většina pacientů funkční třídu III (65,2 %) nebo II (32,1 %). Průměrná hodnota testu vzdálenosti 6minutové chůze (6MWD) byla 343,6 metrů.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla změna vzdálenosti v testu 6minutové chůze (6MWD) v 16. týdnu oproti počátečním hodnotám. Protokolem definovaná hladina významnosti s dle placebo adjustovaným středním zvýšením 6MWD o 26 metrů ($p=0,0004$; 95 % CI: 9,5, 44,0; metoda dle Hodges-Lehmana) (průměr 33 metrů, 95 % CI: 15,2, 50,3) byla dosažena pouze u tadalafilu 40 mg. Zlepšení ve vzdálenosti při chůzi bylo zjevné od 8. týdne léčby. Významné zlepšení 6MWD ($p < 0,01$) bylo prokázáno ve 12. týdnu, kdy byli pacienti požádáni o zpoždění užívání studijního léčivého přípravku tak, aby bylo možné zohlednit nižší koncentrace léčivé látky. Obecně byly výsledky konzistentní ve všech podskupinách podle věku, pohlaví, etiologie PAH, základní funkční třídy dle WHO a výsledků testů 6MWD. U pacientů užívajících tadalafil společně s bosentanem ($n=39$) byla střední hodnota zvýšení 6MWD korigovaná dle placebo 17 metrů ($p=0,09$; 95% CI: -7,1, 43,0; metoda

dle Hodges-Lehmana) (průměr 23 metrů, 95 % CI: -2,4, 47,8) a u pacientů užívajících samotný tadalafil 40 mg (n=37) to bylo 39 metrů (p <0,01; 95 % CI: 13,0, 66,0; metoda dle Hodges-Lehmana) (průměr 44 metrů, 95 % CI: 19m7, 69,0).

Podíly pacientů se zlepšením funkční třídy dle WHO v 16. týdnu byly podobné pro tadalafil 40 mg i pro skupinu placebo (23 % vs. 21 %). Výskyt klinického zhoršení stavu v 16. týdnu byl nižší u pacientů s tadafilem 40 mg (5 %, 4 ze 79 pacientů) oproti skupině placebo (16 %, 13 z 82 pacientů). Změny ve skóre dušnosti dle Borga byly v obou skupinách placebo i tadalafilu 40 mg malé a nevýznamné.

Ve srovnání s placebem bylo dále pozorováno ve skupině tadalafilu 40 mg zlepšení v doménách dotazníku SF-36 tělesné fungování, tělesné omezení, tělesná bolest, všeobecné zdraví, vitalita a sociální fungování. Nebylo pozorováno žádné zlepšení v doménách dotazníku SF-36 emoční problémy a duševní zdraví. Zlepšení ve srovnání s placebem bylo u tadalafilu 40mg pozorováno v US a UK indexech skóre dotazníku EuroQol (EQ-5D) zahrnujících mobilitu, sebeobsluhu, denní aktivity, bolest/diskomfort, úzkost/deprese, a na vizuální analogové škále (VAS).

Měření kardiopulmonální hemodynamiky bylo provedeno u 93 pacientů. Tadalafil 40mg zvýšil srdeční výdej (0,6 l/min) a snížil tlaky v plicnici (-4,3mmHg) a plicní vaskulární rezistenci (-209dyn.s/cm⁵) ve srovnání s počátečními hodnotami (p <0,05). Následné analýzy však prokázaly, že ve srovnání s placebem se změny oproti počátečním hodnotám kardiopulmonálních hemodynamických parametrů u tadalafilu 40 mg významně nelišily.

Dlouhodobá léčba

357 pacientů ze studie kontrolované placebem se účastnilo pokračovací dlouhodobé studie. 311 z těchto pacientů bylo léčeno tadafilem nejméně po dobu 6 měsíců a 293 po dobu 1 roku (medián expozice 365 dnů; rozsah od 2 do 415 dnů). U pacientů, u kterých byla dostupná data, bylo roční přežití 96,4 %. Test vzdálenosti 6minutové chůze a hodnocení funkční třídy dle WHO klasifikace bylo navíc u pacientů užívajících tadalafil po dobu 1 roku stabilní.

Tadalafil 20 mg nevyvolal u zdravých osob ve srovnání s placebem žádné významné změny hodnot systolického a diastolického tlaku vleže (průměrný maximální pokles o 1,6/resp. 0,8 mmHg), systolického a diastolického tlaku ve stoje (průměrný maximální pokles o 0,2/resp. 4,6 mmHg) ani významné změny tepové frekvence.

Studie zkoumající vliv tadalafilu na zrak neprokázala ve Farnsworthově-Munsellově testu se 100 odstíny žádnou poruchu barvocitu (modrá/zelená). Tento nálezn je ve shodě s nízkou afinitou tadalafilu k PDE6 oproti PDE5. Během všech klinických hodnocení byly změny barevného vidění pozorovány velmi vzácně (<0,1 %).

U mužů byla provedena tři hodnocení tadalafilu v dávkách 10 mg (jedna 6měsíční) a 20 mg (jedna 6měsíční a jedna 9měsíční) denně zaměřené na zhodnocení možného účinku na spermatogenezi. Ve dvou z těchto hodnocení bylo v souvislosti s podáváním tadalafilu pozorováno snížení počtu a koncentrace spermií bez pravděpodobného klinického významu. Tyto účinky nebyly spojeny se změnami dalších parametrů jako je motilita, morfologie a hladina folikulostimulačního hormonu.

Pediatrická populace

Plicní arteriální hypertenze u pediatrických pacientů

Celkem bylo ve studii (H6D-MC-LVHV) se dvěma obdobími a s přídatnou léčbou (k současně užívanému inhibitoru endotelinových receptorů) léčeno 35 pediatrických pacientů s PAH ve věku 6 až <18 let. Byla hodnocena účinnost, bezpečnost a PK tadalafilu. V 6měsíčním dvojitě zaslepeném období (1. období) obdrželo 17 pacientů tadalafil a 18 pacientů placebo.

Dávka tadalafilu byla podána v závislosti na tělesné hmotnosti pacienta při screeningové návštěvě. Většina pacientů (25 [71,4 %]) měla tělesnou hmotnost ≥ 40 kg a obdržela dávku 40 mg, zbývající pacienti (10 [28,6 %]) měli tělesnou hmotnost ≥ 25 kg až <40 kg a obdrželi dávku 20 mg. Ve studii

bylo 16 chlapců a 19 dívek; medián věku celkové populace byl 14,2 let (rozpětí od 6,2 do 17,9 let). Do studie nebyl zařazen žádný pacient ve věku <6 let. Etiologie plicní arteriální hypertenze byla především IPAH (74,3 %) a PAH související s přetrvávající nebo rekurentní plicní hypertenzí po korekci vrozeného zkratu mezi systémovým a plicním řečištěm (25,7 %). Většina pacientů (80 %) měla funkční třídu II podle klasifikace WHO.

Primárním cílem 1. období bylo vyhodnotit účinnost tadalafilu v porovnání s placebem ve zlepšení hodnoty 6MWD od počátku studie do 24. týdne dle hodnocení u pacientů ve věku ≥ 6 až <18 let, jejichž vývoj dovolil test 6MW provést. V primární analýze (MMRM) byla změna střední hodnoty vypočítaná metodou nejmenších čtverců (směrodatná chyba: SE) od počátku studie do 24. týdne v 6MWD 60 (SE: 20,4) metrů pro tadalafil a 37 (SE: 20,8) metrů pro placebo.

Dále byl u pediatrických pacientů s PAH ve věku ≥ 2 až <18 let použit model expozice-odpověď (ER) pro předpověď hodnoty v testu 6MWD na základě expozice pediatrických pacientů po podání denních 20- nebo 40mg dávek odhadnutých pomocí populačního PK modelu a zavedeného modelu ER pro dospělé (H6D-MC-LVGY). Model prokázal podobnost odpovědi mezi výsledky 6MWD předpovězenými modelem a reálně pozorovanými u pediatrických pacientů ve věku 6 až <18 let ve studii H6D-MC-LVHV.

V průběhu 1. období nebyly v žádné z léčebných skupin potvrzeny případy klinického zhoršení. Podíl pacientů se zlepšením ve funkční třídě dle klasifikace WHO od počátku studie do 24. týdne byl 40 % ve skupině s tadalafilem v porovnání s 20 % ve skupině s placebem. Dále byl pozorován pozitivní trend možné účinnosti tadalafilu v porovnání s placebem také v měřeních, jako je NT-proBNP (léčebný rozdíl: -127,4; 95% CI: -247,05 až -7,80), echokardiografické parametry (TAPSE: léčebný rozdíl 0,43; 95% CI: 0,14 až 0,71; systolický EI levé komory: léčebný rozdíl -0,40; 95% CI: -0,87 až 0,07; diastolický EI levé komory: léčebný rozdíl -0,17; 95% CI: -0,43 až 0,09; 2 pacienti s hlášeným perikardiálním výpotkem ve skupině s placebem a žádný ve skupině s tadalafilem) a CGI-I (zlepšení u tadalafilu 64,3 %, u placeba 46,7 %).

Údaje z dlouhodobé extenze

Celkem 32 pacientů z placebem kontrolované studie (H6D-MC-LVHV) vstoupilo do období nezaslepené 2leté extenze (2. období), v němž všichni pacienti užívali tadalafil v dávce odpovídající jejich hmotnostní kohortě. Primárním cílem 2. období bylo vyhodnotit dlouhodobou bezpečnost tadalafilu.

Celkem 26 pacientů dokončilo následné sledování, v němž nebyly pozorovány žádné nové bezpečnostní signály. U 5 pacientů došlo ke klinickému zhoršení: 1 pacient měl nově vzniklou synkopu, u 2 pacientů byla zvýšena dávka antagonisty endotelinového receptoru, u 1 pacienta byla přidána nová souběžná specifická léčba PAH a 1 pacient byl hospitalizován pro progresi PAH. Funkční třída dle klasifikace WHO byla na konci 2. období u většiny pacientů udržena či zlepšena.

Farmakodynamické účinky u dětí ve věku <6 let

Vzhledem k omezené dostupnosti farmakodynamických měření a nedostatku vhodných a schválených klinických cílových parametrů u dětí mladších 6 let byla účinnost pro tuto populaci extrapolována na základě přiřazení expozice k rozmezí účinné dávky u dospělých.

Dávkování a účinnost přípravku ADCIRCA nebyly u dětí mladších než 2 roky stanoveny.

Duchennova muskulární dystrofie

Byla provedena jedna studie u pediatrických pacientů s Duchennovou muskulární dystrofií (DMD), ve které nebyla prokázána žádná účinnost. Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie s tadalafilem se třemi paralelními rameny byla provedena u 331 chlapců ve věku 7-14 let s DMD, kteří dostávali souběžnou léčbu kortikosteroidy. Do studie bylo zahrnuto 48týdenní dvojitě zaslepené období, během kterého byli pacienti denně randomizováni na tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg nebo placebo. Tadalafil neprokázal účinnost na zpomalení poklesu chůze, měřeného pomocí primárního cíle vzdálenosti 6minutové chůze (6MWD): průměrná změna stanovená metodou nejmenších čtverců (LS) ve 48 týdnech byla -51,0 metrů (m) ve skupině s placebem v porovnání s -

64,7 m ve skupině s tadalafilem 0,3 mg/kg ($p = 0,307$) a -59,1 m ve skupině s tadalafilem 0,6 mg/kg ($p = 0,538$). Navíc nebyla prokázána účinnost ze sekundárních analýz, provedených v této studii. Celkově byly výsledky bezpečnosti obecně shodné se známým bezpečnostním profilem tadalafilu a s nežádoucími příhodami (AE) očekávanými u pediatrické populace s DMD, která dostává kortikosteroidy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické studie ukázaly, že tablety a perorální suspenze přípravku ADCIRCA jsou bioekvivalentní na základě AUC(0- ∞) ve stavu nalačno. Hodnota t_{max} perorální suspenze je přibližně o 1 hodinu opožděna oproti tabletám, rozdíl však nebyl považován za klinicky významný. Zatímco tablety lze užívat s jídlem nebo bez jídla, perorální suspenze se má užívat nalačno alespoň 1 hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle.

Absorpce

Tadalafil se po perorálním podání rychle vstřebává a průměrné maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) je dosaženo průměrně za 4 hodiny po podání. Studie farmakokinetiky prokázaly, že tablety a perorální suspenze přípravku ADCIRCA jsou po dosažení AUC (0- ∞) bioekvivalentní. Hodnoty absolutní biologické dostupnosti po perorálním podání nebyly stanoveny.

Rychlost a rozsah absorpce potahovaných tablet tadalafilu nezávisí na příjmu potravy, je tedy možné užívat přípravek ADCIRCA tablety s jídlem i nalačno. Vliv potravy na rychlost a rozsah absorpce perorální suspenze tadalafilu nebyl zkoumán; proto se má suspenze tadalafilu užívat nalačno alespoň 1 hodinu před nebo 2 hodiny po jídle. Doba podání přípravku (ráno nebo večer po jednorázovém podání 10 mg) neměla významný účinek na rychlost a rozsah absorpce. Dětem byly dávky tadalafilu v klinických hodnoceních a peregistračních studiích podávány nezávisle na jídle, bez obav týkajících se bezpečnosti.

Distribuce

Průměrný distribuční objem je v ustáleném stavu přibližně 77 l, což naznačuje distribuci tadalafilu do tkání. 94 % tadalafilu je při terapeutických koncentracích vázáno na plazmatické proteiny. Vazba na proteiny není ovlivněna poruchami funkce ledvin.

V ejakulátu zdravých jedinců bylo přítomno méně než 0,0005% podané dávky.

Biotransformace

Tadalafil je metabolizován převážně isoformou 3A4cytochromu P450 (CYP). Hlavním cirkulujícím metabolitem je metylkatecholglukuronid. Tento metabolit vykazuje nejméně 13 000krát nižší účinnost na PDE5 než tadalafil. V pozorovaných koncentracích není proto klinický účinek metabolitu předpokládán.

Vylučování

Průměrná clearance tadalafilu po perorálním podání u zdravých jedinců je 3,4 l/h v ustáleném stavu a průměrný terminální eliminační poločas je 16 hodin.

Tadalafil je vylučován především ve formě neaktivních metabolitů, převážně stolicí (přibližně 61% podané dávky) a v menší míře močí (přibližně 36% podané dávky).

Linearita/nelinearita

V dávkovém rozmezí od 2,5 do 20 mg stoupají u zdravých subjektů hodnoty expozice (AUC) tadalafilu proporcionálně s dávkou. V rozmezí dávek 20 mg až 40 mg je pozorováno menší než proporcionální zvýšení expozice. V průběhu podávání tadalafilu v dávkách 20 a 40 mg jednou denně

je dosaženo ustáleného stavu plazmatické koncentrace v průběhu 5 dnů a expozice je v porovnání s jednorázovou dávkou přibližně 1,5násobná.

Farmakokinetika u rozdílných populací

Ve srovnání se zdravými dobrovolníky je u pacientů s plicní hypertenzí, kteří zároveň neužívají bosentan, průměrná expozice při podávání dávky 40 mg tadalafilu v ustáleného stavu vyšší o 26 %. Ve srovnání se zdravými dobrovolníky nejsou klinicky významné rozdíly v C_{max} . Výsledky naznačují nižší clearance tadalafilu u pacientů s plicní hypertenzí ve srovnání se zdravými dobrovolníky.

Speciální skupiny pacientů

Starší jedinci

Zdraví starší jedinci (65 let a více) vykazovali nižší hodnoty orální clearance tadalafilu, výsledkem byla o 25% vyšší expozice tadalafilu (AUC) oproti zdravým jedincům ve věku od 19 do 45 let po dávce 10 mg. Hledisko věku zde není klinicky signifikantní a nevyžaduje úpravu dávky.

Porucha funkce ledvin

V klinickofarmakologických studiích s jednotlivými dávkami tadalafilu (5 mg -20 mg) byla systémová expozice tadalafil (AUC) přibližně dvojnásobná u osob s lehkou (clearance kreatininu 51 až 80 ml/min) nebo středně těžkou (clearance kreatininu 31 až 50 ml/min) renální insuficiencí a také u dialyzovaných osob v konečném stádiu selhání ledvin. U hemodialyzovaných pacientů byla C_{max} o 41% vyšší ve srovnání se zdravými subjekty. Hemodialýza zanedbatelně ovlivňuje eliminaci tadalafilu.

Vzhledem ke zvýšené expozici tadalafilu (AUC), omezeným klinickým zkušenostem a nedostatečným možnostem ovlivnit clearance dialýzou, se nedoporučuje podání tadalafilu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.

Porucha funkce jater

Hodnota expozice tadalafilu (AUC) při podání dávky 10 mg u pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou jaterních funkcí (Child-Pughova klasifikace-třída A a B) je srovnatelná s hodnotami u zdravých jedinců. V případě předepsání tadalafilu musí lékař důsledně zvážit individuální poměr prospěchu a rizika. Údaje o podání tadalafilu pacientům s poruchou funkce jater v dávce vyšší než 10 mg nejsou dostupné.

Použití u pacientů s těžkou jaterní cirhózou (třída C klasifikace Child-Pugh) nebylo zkoumáno, a proto se podání tadalafilu u těchto pacientů nedoporučuje.

Pacienti s diabetem

Hodnota expozice tadalafilu (AUC) u diabetiků byla přibližně o 19% nižší než AUC u zdravých jedinců po dávce 10 mg. Tento rozdíl expozice nevyžaduje úpravu dávky.

Rasa

Farmakokinetické studie zahrnovaly subjekty z rozdílných etnických skupin a nebyly identifikovány žádné rozdíly v typické expozici tadalafilu. Není vyžadována úprava dávky.

Pohlaví

U zdravých dobrovolníků ženského a mužského pohlaví nebyly po podání jednorázové nebo opakovaných dávek tadalafilu pozorovány klinicky významné rozdíly v expozici. Není vyžadována úprava dávky.

Pediatriká populace

Na základě údajů od 36 pediatrických pacientů s PAH ve věku 2 až <18 let neměla tělesná hmotnost vliv na clearance tadalafilu. Hodnoty AUC ve všech hmotnostních skupinách pediatrických pacientů jsou podobné těm pozorovaným při stejné dávce u dospělých. Ukázalo se, že tělesná hmotnost je prediktorem vrcholové expozice u dětí. Vzhledem k tomuto účinku tělesné hmotnosti je dávka

u pediatrických pacientů ve věku ≥ 2 roky s hmotností < 40 kg 20 mg denně a očekává se, že C_{\max} bude podobná té pozorované u pediatrických pacientů s hmotností ≥ 40 kg, kteří užívají 40 mg denně. T_{\max} pro tabletovou formu byla odhadnuta jako přibližně 4 hodiny a byla nezávislá na tělesné hmotnosti. Hodnoty poločasů tadalafilu byly odhadnuty v rozmezí 13,6 až 24,2 hodin pro rozmezí tělesné hmotnosti 10 až 80 kg a nevykazovaly žádné klinicky významné rozdíly.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinická data neprokázala na základě konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity, kancerogenity a reprodukční toxicity žádná zvláštní rizika pro člověka.

U potkanů a myši, kterým byla podávána dávka tadalafilu až 1 000 mg/kg/den, nebyly zjištěny známky teratogenity, embryotoxicity ani fetotoxicity přípravku. V prenatálních a postnatálních vývojových studiích u potkanů nevyvolávala dávka 30 mg/kg/den žádný významný účinek. U březích samic potkana byla AUC pro vypočtenou volnou léčivou látku přibližně 18násobná ve srovnání s AUC u člověka po dávce 20 mg.

Nebyla zjištěna porucha fertility u samic potkana. U psů, kterým byl tadalafil podáván denně po dobu 6 až 12 měsíců v dávkách 25 mg/kg/den, (tj. nejméně trojnásobně vyšší expozice [rozmezí 3,7-18,6] než u lidí při jednorázové dávce 20 mg) a větších, byla zjištěna regrese epitelu semenných kanálků, která u některých psů vedla ke snížení spermatogeneze (viz bod 5.1).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tablety

monohydrát laktosy
sodná sůl kroskarmelosy
hyprolosa
mikrokrytalická celulosa
natrium-lauryl-sulfát
magnesium-stearát

Potah tablety

monohydrát laktosy
hypromelosa
triacetin
oxid titaničitý (E171)
žlutý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)
mastek

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Aluminium/PVC/PE/ PCTFE blistr v papírové skládačce obsahující 28 a 56 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/08/476/005-006

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. října 2008
Datum posledního prodloužení registrace: 22. května 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ADCIRCA 2 mg/ml perorální suspenze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml perorální suspenze obsahuje 2 mg tadalafilu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jeden ml perorální suspenze obsahuje:

2,1 mg natrium-benzoátu (E211)

110,25 mg sorbitolu (E420)

3,1 mg propylenglykolu (E1520)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální suspenze

Bílá až téměř bílá suspenze

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Dospělí

Léčba plicní arteriální hypertenze (PAH) třídy II a III dle funkční klasifikace WHO, pro zlepšení zátěžové kapacity (viz bod 5.1).

Účinnost byla prokázána u idiopatické PAH (IPAH) i PAH spojené se systémovou vaskulární kolagenózou.

Pediatrická populace

Léčba pediatrických pacientů ve věku 2 roky a více s plicní arteriální hypertenzí (PAH) třídy II a III dle funkční klasifikace WHO.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být zahájena a monitorována odborníkem se zkušenostmi s léčbou PAH.

Dávkování

Dospělí

Doporučená dávka je 40 mg (dvě potahované tablety o síle 20 mg) podávaná jednou denně.

Pediatrická populace (věk 2 roky až 17 let)

Doporučené denní dávky založené na kategoriích věku a tělesné hmotnosti u pediatrických pacientů jsou uvedeny níže.

Věk a/nebo tělesná hmotnost pediatrického pacienta	Doporučená denní dávka a režim dávkování
Věk ≥2 roky Tělesná hmotnost ≥40 kg Tělesná hmotnost <40 kg	40 mg (dvě 20mg tablety*) jednou denně 20 mg (jedna 20mg tableta nebo 10 ml perorální suspenze (OS), tadalafil o koncentraci 2 mg/ml*) jednou denně

*Tablety jsou dostupné k podání pacientům, kteří jsou schopni polykat tablety a potřebují dávku 20 nebo 40 mg.

U pacientů ve věku <2 roky nejsou z klinických hodnocení dostupné žádné PK údaje nebo údaje o účinnosti. Nejvhodnější dávka přípravku ADCIRCA u dětí ve věku 6 měsíců až <2 roky nebyla stanovena. Z tohoto důvodu není přípravek ADCIRCA pro tuto věkovou podskupinu doporučen.

Opožděné podání dávky, vynechaná dávka nebo zvracení

Pokud dojde k opoždění podání dávky přípravku ADCIRCA, ale dávka je podána ve stejný den, dávku je třeba užít beze změn režimu podávání následných dávek. Pokud dojde k vynechání dávky, pacienti nemají užívat dávku navíc.

Pacienti nemají užívat dávku navíc, pokud dojde ke zvracení.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů není vyžadována úprava dávkování.

Porucha funkce ledvin

Dospělí a pediatrická populace (věk 2 až 17 let, s hmotností alespoň 40 kg)

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin je doporučena zahajovací dávka 20 mg jednou denně. V závislosti na individuální účinnosti a snášenlivosti může být dávka zvýšena na 40 mg jednou denně. U pacientů se těžkou poruchou funkce ledvin se použití tadalafilu nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace (věk 2 až 17 let, s hmotností nižší než 40 kg)

U pacientů s hmotností <40 kg a s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin je doporučena zahajovací dávka 10 mg jednou denně. V závislosti na individuální účinnosti a snášenlivosti může být dávka zvýšena na 20 mg jednou denně. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se použití tadalafilu nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Dospělí a pediatrická populace (věk 2 až 17 let, s hmotností alespoň 40 kg)

Z důvodu omezené klinické zkušenosti u pacientů s lehkou až středně těžkou jaterní cirhózou (Child-Pugh třída A a B) může být zvážena zahajovací dávka 20 mg jednou denně.

Pediatrická populace (věk 2 až 17 let, s hmotností nižší než 40 kg)

U pacientů s hmotností <40 kg a lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin lze zvážit zahajovací dávku 10 mg jednou denně.

U pacientů všech věkových skupin má při předepsání tadalafilu předepisující lékař provést pečlivé posouzení individuálního poměru prospěchu a rizik. Pacienti s těžkou jaterní cirhózou (Child-Pugh třída C) nebyli v klinickém hodnocení, a proto se u nich použití tadalafilu nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace (věk <2 roky)

Dávkování a účinnost přípravku ADCIRCA u dětí ve věku <2 roky nebyla stanovena. V současnosti dostupné údaje, jsou uvedeny v bodech 4.8 a 5.1.

Způsob podání

Perorální podání.

Perorální suspenze se má užívat nalačno alespoň 1 hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle.

Pokyny k přípravě léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

Předepsaná dávka perorální suspenze ADCIRCA může být podávána nazogastrickou (NG) sondou. Při podávání léčivého přípravku postupujte podle pokynů výrobce NG sondy. Pro zajištění adekvátního dávkování musí být po podání perorální suspenze sonda pro enterální výživu propláchnuta alespoň 3 ml vody nebo roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) pro infuzi.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na tadalafil nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 tohoto přípravku.

Akutní infarkt myokardu v uplynulých 90 dnech.

Závažná hypotenze (<90/50 mmHg).

Tadalafil vykázal v klinických hodnoceních schopnost zesílit hypotenzivní účinek nitrátů, pravděpodobně kombinovaným působením nitrátů a tadalafilu na metabolické dráze NO/cGMP. Použití tadalafilu u pacientů užívajících organické nitráty v jakékoli formě je proto kontraindikováno (viz bod 4.5).

Současné podávání inhibitorů fosfodiesterázy typu 5 (PDE5), včetně tadalafilu, se stimulatory guanylátcyklázy, jako je riocigvát, je kontraindikováno, protože může potencionálně vést k symptomatické hypotenzi (viz bod 4.5).

U pacientů, u kterých došlo ke ztrátě zraku na jednom oku z důvodu nearterické přední ischemické neuropatie optiku (NAION), bez ohledu na to, zda ke ztrátě došlo v souvislosti s předchozím podáváním inhibitorů PDE5 (viz část 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Kardiovaskulární onemocnění

Do klinických hodnocení PAH nebyli zařazeni pacienti s níže uvedenými kardiovaskulárními chorobami:

- pacienti s klinicky významným onemocněním aortální a mitrální chlopně
- pacienti s perikardiální konstrikcí
- pacienti s restriktivní nebo kongestivní kardiomyopatií
- pacienti s významnou poruchou funkce levé komory
- pacienti s život ohrožujícími arytmiemi
- pacienti se symptomatickým onemocněním koronárních tepen
- pacienti s hypertenzí neupravenou léčbou

Vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti tadalafilu u těchto pacientů se podávání tadalafilu nedoporučuje.

Plicní vazodilatancia mohou významně zhoršit kardiovaskulární stav pacientů s plicním venookluzním onemocněním (PVOD). Vzhledem k nedostatku klinických údajů, týkajících se podání tadalafilu

pacientům s venookluzním onemocněním, se podání tadalafilu těmto pacientům nedoporučuje. Pokud se po podání tadalafilu objeví známky plicního edému, měla by být zvážena možnost přidruženého PVOD.

Tadalafil má systémové vazodilatační vlastnosti, které mohou mít za následek přechodné snížení krevního tlaku. Lékaři by měli pečlivě zvážit, zda jejich pacienti s určitými stavy, jako je závažná obstrukce výtokového traktu levé komory, ztráta tekutin, vegetativní hypotenze nebo pacienti s klidovou hypotenzí, nemohou být nepříznivě ovlivněny těmito vazodilatačními účinky.

U pacientů užívajících alfa-blokátory může současné podání tadalafilu vést v některých případech k symptomatické hypotenzi. (viz bod 4.5). Kombinace tadalafilu s doxazosinem se proto nedoporučuje.

Zrak

V souvislosti s podáváním tadalafilu a dalších inhibitorů PDE5 byly hlášeny poruchy zraku, včetně centrální serózní chorioretinopatie (CSCR - Central Serous Chorioretinopathy) a případy NAION. Většina případů CSCR vymizela spontánně po vysazení tadalafilu. Analýzy observačních dat, týkající se případů NAION, naznačují zvýšené riziko akutní NAION u mužů s erektilní dysfunkcí po epizodní expozici tadalafilu nebo jiným inhibitorům PDE5. Protože to může být relevantní pro všechny pacienti, kteří jsou vystaveni tadalafilu, pacient má být poučen, aby v případě náhle vzniklé poruchy zraku, zhoršení zrakové ostrosti a/nebo zrakového zkreslení, přestal přípravek Adcirca užívat a ihned vyhledal svého lékaře (viz bod 4.3). Pacienti se známými dědičnými degenerativními poruchami sítnice, včetně retinitis pigmentosa, nebyli subjekty klinických hodnocení, a proto se použití u těchto pacientů nedoporučuje.

Zhoršení sluchu nebo náhlá ztráta sluchu

Po použití tadalafilu byly hlášeny případy náhlé ztráty sluchu. Přesto, že v některých případech byly přítomny další rizikové faktory (jako věk, diabetes, hypertenze a předchozí historie ztráty sluchu), mají být pacienti poučeni, aby v případě náhlého zhoršení nebo ztráty sluchu, přestali tadalafil užívat a vyhledali okamžitou lékařskou pomoc.

Poškození ledvin a jater

Z důvodu zvýšené expozice tadalafilu (AUC), omezeným klinickým zkušenostem a nemožností ovlivnit clearance dialýzou není podání tadalafilu doporučeno u pacientů s těžkým poškozením ledvin.

Pacienti s těžkou jaterní cirhózou (Child-Pugh třída C) nebyli zkoumáni, a proto se podávání tadalafilu nedoporučuje.

Priapismus a anatomické deformity penisu

U mužů léčených inhibitory PDE5 byl hlášen priapismus. Pacienti s erekcí přetrvávající déle než 4 hodiny by měli neodkladně vyhledat lékařskou pomoc. Není-li léčba priapismu zahájena včas, může nastat poškození tkáně penisu a trvalá ztráta potence.

Tadalafil je třeba užívat s opatrností u pacientů s anatomickými deformacemi penisu (jako je angulace, kavernózní fibróza nebo Peyronieova choroba) nebo u pacientů trpících onemocněními, která mohou predisponovat ke vzniku priapismu (jako je srpková anemie, mnohočetný myelom nebo leukémie).

Užívání s induktory nebo inhibitory CYP3A4

Užití tadalafilu se nedoporučuje u pacientů užívajících chronicky silné induktory CYP3A4, jako je rifampicin (viz bod 4.5).

Užití tadalafilu se nedoporučuje u pacientů užívajících současně silné inhibitory CYP3A4, jako je ketokonazol nebo ritonavir (viz bod 4.5).

Léčba erektilní dysfunkce

Bezpečnost a účinnost kombinace tadalafilu s dalšími inhibitory PDE5 nebo jinou léčbou erektilní dysfunkce nebyla studována. Pacienti by měli být informováni, aby přípravek ADCIRCA s těmito léčivými přípravky neužívali.

Prostacyclin a jeho analoga

Bezpečnost a účinnost tadalafilu podávaného společně s prostacyclinem a jeho analogy nebyla studována v kontrolovaných klinických hodnoceních. V případě společného podávání je proto nutná zvýšená opatrnost.

Bosentan

Účinnost tadalafilu nebyla přesvědčivě prokázána u pacientů již užívajících bosentan (viz body 4.5 a 5.1).

Pomocné látky

Natrium-benzoát

Tento léčivý přípravek obsahuje 2,1 mg natrium-benzoátu v jednom ml perorální suspenze.

Sorbitol

Tento léčivý přípravek obsahuje 110,25 mg sorbitolu v jednom ml. Sorbitol je zdrojem fruktózy. Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou. Pacientům s hereditární intolerancí fruktózy nesmí být tento přípravek podán, pokud to není nezbytně nutné.

Propylenglykol

Tento léčivý přípravek obsahuje 3,1 mg propylenglykolu v jednom ml.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky jiných léčivých přípravků na tadalafil

Inhibitory cytochromu P450

Imidazolová a triazolová antimykotika (např. ketokonazol)

Ketokonazol (200 mg denně) zvýšil expozici (AUC) tadalafilu po jednorázovém podání (10 mg) dvojnásobně a C_{max} o 15 %, ve srovnání s hodnotami AUC a C_{max} pro tadalafil samotný. Ketokonazol (400 mg denně) zvýšil po jednorázovém podání tadalafilu (20 mg) jeho expozici (AUC) čtyřnásobně a C_{max} o 22 %.

Inhibitory proteázy (např. ritonavir)

Ritonavir (200 mg dvakrát denně), který je inhibitorem CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6, zvýšil po jednorázovém podání tadalafilu (20 mg) jeho expozici (AUC) dvojnásobně bez změny C_{max} . Ritonavir (500 mg nebo 600 mg dvakrát denně), zvýšil po jednorázovém podání tadalafilu (20 mg) jeho expozici (AUC) o 32 % a snížil C_{max} o 30 %.

Induktory cytochromu P450

Antagonisté receptoru pro endotelin-1 (např. bosentan)

Bosentan (125 mg dvakrát denně), substrát CYP2C9 a CYP3A4 a mírný induktor CYP3A4, CYP2C9 a pravděpodobně CYP2C19, snížil při vícenásobném společném podávání systémovou expozici tadalafilu (40 mg jednou denně) o 42 % a C_{\max} o 27 %. Účinnost tadalafilu nebyla u pacientů užívajících bosentan přesvědčivě prokázána (viz body 4.4 a 5.1). Tadalafil neovlivnil expozici (AUC a C_{\max}) bosentan a jeho metabolitů. Bezpečnost a účinnost kombinace tadalafilu a jiných antagonistů receptoru pro endotelin-1 nebyla studována.

Antimykobakteriální látky (např. rifampicin)

Induktor CYP3A4 rifampicin (600 mg denně) snížil AUC tadalafilu o 88 % a C_{\max} o 46 %, oproti hodnotám AUC a C_{\max} pro tadalafil samotný (10 mg).

Účinky tadalafilu na jiné léčivé přípravky

Nitráty

Tadalafil (5, 10 a 20 mg) vykázal v klinických hodnoceních schopnost zesilovat hypotenzivní účinek nitrátů. Interakce přetrvávala po dobu delší než 24 hodin, ale nebyla již zaznamenána po uplynutí 48 hodin od poslední dávky tadalafilu. Použití tadalafilu u pacientů užívajících organické nitráty v jakékoli formě je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).

Antihypertenziva (včetně blokátorů kalciového kanálu)

Současné podání doxazosinu (4 a 8 mg denně) a tadalafilu (5 mg denně a 20 mg podaných jednorázově) zvyšuje významným způsobem účinek tohoto alfablokátoru na snížení krevního tlaku. Tento efekt přetrvává nejméně dvanáct hodin a může být symptomatický, včetně synkopy. Z tohoto důvodu se tato kombinace nedoporučuje (viz bod 4.4).

Ve studiích interakcí provedených na omezeném počtu zdravých dobrovolníků nebyly tyto účinky hlášeny u alfuzosinu nebo tamsulosinu.

V průběhu klinických farmakologických hodnocení byla zkoumána schopnost tadalafilu zesilovat hypotenzivní účinek antihypertenziv. Byly zkoumány hlavní skupiny antihypertenziv podávané samostatně nebo jako součást kombinované léčby. U pacientů užívajících vícečetná antihypertenziva, jejichž hypertenze nebyla dostatečně upravena, bylo pozorováno větší snížení krevního tlaku ve srovnání s pacienty, jejichž hypertenze byla dobře upravena terapií a kteří vykazovali pouze minimální pokles krevního tlaku, podobný snížení pozorovanému u zdravých osob. U pacientů, kteří zároveň užívají antihypertenziva, může tadalafil v dávce 20 mg způsobit snížení krevního tlaku, které (s výjimkou doxazosinu - viz výše) je všeobecně mírné a je nepravděpodobné, že bude klinicky významné.

Riocigvát

Preklinická hodnocení ukázala aditivní účinek kombinace inhibitorů PDE5 s riocigvátém na snížení systémového krevního tlaku. V klinických hodnoceních bylo prokázáno, že riocigvát zvyšuje hypotenzivní účinek inhibitorů PDE5. Ve studované populaci nebyly pozorovány žádné známky příznivého klinického účinku této kombinace. Současné užívání riocigvátu s inhibitory PDE5, včetně tadalafilu, je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Substráty CYP1A2 (např. theofylin)

Při podání tadalafilu 10 mg s theofylinem (neselektivní inhibitor fosfodiesterázy) nebyla zjištěna žádná farmakokinetická interakce. Jediným farmakodynamickým účinkem bylo malé (3,5 úderu za minutu) zvýšení tepové frekvence.

Substráty CYP2C9 (např. R-warfarin)

Tadalafil (10 mg a 20 mg) neměl žádný klinicky významný účinek na expozici (AUC) S-warfarinu nebo R-warfarinu (substrát CYP2C9), ani neovlivnil změny protrombinového času vyvolané warfarinem.

Kyselina acetylsalicylová

Tadalafil (10 mg a 20 mg) nepotencoval prodloužení času krvácivosti způsobené kyselinou acetylsalicylovou.

Substráty P-glykoprotein (např. digoxin)

Tadalafil (40 mg jednou denně) neměl klinicky významný vliv na farmakokinetiku díoxinu.

Perorální kontraceptiva

V ustáleném stavu zvyšoval tadalafil (40 mg jednou denně) expozici ethinylestradiolu (AUC) o 26 % a C_{max} o 70 % oproti perorálnímu kontraceptivu podanému s placebem. Nedošlo ke statisticky významnému účinku na levonorgestrel, což naznačuje, že účinek na ethinylestradiol je způsoben tadalafillem zprostředkovanou inhibicí intestinální sulfatace. Klinický význam těchto nálezů je nejasný.

Terbutalin

Podobné zvýšení AUC a C_{max} pozorované u ethinylestradiolu se může očekávat při perorálním podání terbutalinu, pravděpodobně kvůli tadalafillem zprostředkované inhibici intestinální sulfatace. Klinický význam těchto nálezů je nejistý.

Alkohol

Hladiny alkoholu v krvi nebyly ovlivněny současným podáním tadalafilu (10 nebo 20 mg). Kromě toho nebyly pozorovány žádné změny v koncentraci tadalafilu při současném užití s alkoholem. Tadalafil (20 mg) nezesiloval průměrné snížení krevního tlaku způsobené alkoholem (0,7 g/kg, tj. přibližně 180 ml 40% alkoholu [vodky] pro 80kg muže) u některých subjektů však byly pozorovány posturální závratě a ortostatická hypotenze. Tadalafil (10 mg) nezesiloval vliv alkoholu na kognitivní funkce.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Na základě populační PK analýzy jsou odhady zdánlivé clearance (CL/F) a účinky bosentanu na CL/F u pediatrických pacientů podobné těm pozorovaným u dospělých pacientů s PAH. Při používání tadalafilu s bosentanem se úprava dávky nepovažuje za nutnou.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O podávání tadalafilu těhotným ženám jsou k dispozici pouze omezené údaje. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Jako preventivní opatření se upřednostňuje vyvarovat se v průběhu těhotenství použití tadalafilu.

Kojení

Dostupná farmakodynamická/toxikologická data prokázala u zvířat exkreci tadalafilu do mléka. Riziko pro kojené dítě nemůže být vyloučeno. Přípravek ADCIRCA by neměl být v průběhu kojení používán.

Fertilita

U psů byly pozorovány účinky, které mohou indikovat zhoršení fertility. Dvě následná klinická hodnocení naznačují, že u lidí je tento účinek nepravděpodobný, ačkoli bylo u některých mužů pozorováno snížení koncentrace spermií (viz bod 5.1 a 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek ADCIRCA má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Přestože údaje o četnosti výskytu závratí jsou v klinických hodnoceních podobné pro placebo i tadalafil, pacienti by měli znát svoji reakci na přípravek ADCIRCA dříve, než budou řídit motorové vozidlo nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky, ke kterým došlo u $\geq 10\%$ pacientů ve skupině užívající 40 mg tadalafilu, byly bolest hlavy, nauzea, bolest zad, dyspepsie, návaly, myalgie, nasofaryngitida a bolest končetin. Hlášené nežádoucí účinky byly přechodné a obecně mírně až středně závažné. U pacientů nad 75 let jsou údaje týkající se nežádoucích účinků omezené.

V pivotalní placebem kontrolované studii použití přípravku ADCIRCA k léčbě PAH bylo přípravkem ADCIRCA v dávkách od 2,5 mg do 40 mg jednou denně léčeno celkem 323 pacientů a 82 pacientů bylo léčeno placebem. Délka léčby byla 16 týdnů. Celková frekvence přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků byla nízká (ADCIRCA 11 %, placebo 16 %). Tři sta padesát sedm (357) subjektů, kteří dokončili pivotalní studii se poté účastnilo dlouhodobé následné studie. Testované dávky byly 20 mg a 40 mg jednou denně.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V níže uvedené tabulce jsou vyjmenovány nežádoucí účinky hlášené u pacientů s PAH užívajících přípravek ADCIRCA v průběhu placebem kontrolovaného klinického hodnocení. V tabulce jsou zahrnuty také některé nežádoucí účinky, které byly hlášeny v klinických hodnoceních a/nebo ze sledování tadalafilu užívaného při léčbě mužské erektilní dysfunkce po uvedení na trh. Frekvence výskytu těchto příhod je označena buď jako „Není známo“ vzhledem k nemožnosti odhadnout z dostupných dat frekvenci u pacientů s PAH, nebo je přiřazena frekvence na základě údajů z klinického hodnocení z pivotalní placebem kontrolované studie použití přípravku ADCIRCA.

Odhad frekvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10,000$ až $< 1/1,000$), velmi vzácné ($< 1/10,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánového systému	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo¹
Poruchy imunitního systému		hypersenzitivní reakce ⁵			angioedém
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy ⁶	synkopa, migréna ⁵	epileptické záchvaty ⁵ , přechodná amnézie ⁵		cévní mozková příhoda ² (včetně krvácivých příhod)

Třída orgánového systému	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo ¹
Poruchy oka		Rozmazané vidění			neareritická přední ischemická neuropatie optiku (NAION), retinální vaskulární okluze, poruchy zorného pole, centrální serózní chorioretinopatie
Poruchy ucha a labyrintu			tinitus		náhlá ztráta sluchu
Srdeční poruchy		palpitace ^{2, 5}	náhlé úmrtí z kardiálních příčin ^{2, 5} tachykardie ^{2, 5}		nestabilní angina pectoris, komorová arytmie, infarkt myokardu ²
Cévní poruchy	návaly	hypotenze	hypertenze		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	nasopharyngitida (včetně zduření nosní sliznice, zduření sliznice dutin a rinitidy)	epistaxe			
Gastrointestinální poruchy	nauzea, dyspepsie (včetně bolesti břicha/diskomfortu ³)	zvracení, gastroezofageální reflux			
Poruchy kůže a podkožní tkáně		vyrážka	kopřivka, hyperhidróza (pocení)		Stevens-Johnsonův syndrom, exfoliativní dermatitida
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	bolest svalů, bolest zad, bolest končetin (včetně diskomfortu)				
Poruchy ledvin a močových cest			Hematurie		
Poruchy reprodukčního systému a prsu		zvýšené děložní krvácení ⁴	priapismus ⁵ , krvácení z penisu, hematospermie		prodloužená erekce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		faciální edém, bolest na hrudi ²			

(1) Příhody nebyly hlášeny v registračních hodnoceních a jejich frekvenci nelze z dostupných údajů určit. Nežádoucí účinky byly do tabulky zahrnuty na základě údajů ze sledování po uvedení na trh nebo klinických hodnocení použití tadalafilu v léčbě erektilní dysfunkce.

(2) Většina pacientů, u kterých byly tyto příhody hlášeny, měla preexistující kardiovaskulární rizikové faktory.

(3) Aktuální zahrnuté termíny dle MedDRA jsou břišní diskomfort, bolest břicha, bolest v podbříšku, bolest v nadbříšku a žaludeční diskomfort.

(4) Klinické non-MedDRA termíny zahrnují hlášení abnormálních/nadměrných menstruačních krvácivých stavů jako jsou menoragie, metroragie, menometroragie nebo vaginální hemoragie.

(5) Nežádoucí účinky byly do tabulky zahrnuty na základě údajů ze sledování po uvedení na trh nebo klinických hodnocení použití tadalafilu v léčbě erektilní dysfunkce, mimo to jsou odhady frekvence výskytu založeny pouze na 1 nebo 2 pacientech s nežádoucím účinkem v pilotní placebem kontrolované studii přípravku ADCIRCA.

(6) Nejčastěji popisovaným nežádoucím účinkem byla bolest hlavy. Může k ní dojít na začátku léčby a časem se v průběhu léčby snižuje.

Pediatrická populace

Celkem bylo tadalafilem v klinických hodnoceních (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG) léčeno 51 pediatrických pacientů s PAH ve věku od 2,5 do 17 let. V neintervenční peregistrační studii (H6D-JE-TD01) bylo tadalafilem léčeno celkem 391 pediatrických pacientů s PAH ve věku od novorozence do <18 let. Po podání tadalafilu byly frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí a dospívajících podobné těm pozorovaným u dospělých. Vzhledem k rozdílům v designu studií, velikosti vzorku, pohlaví, rozpětí věku a dávkách jsou poznatky týkající se bezpečnosti z těchto hodnocení uvedeny samostatně níže.

Placebem kontrolované klinické hodnocení u pediatrických pacientů (H6D-MC-LVHV)

V randomizované, placebem kontrolované studii u 35 pacientů s PAH ve věku od 6,2 do 17,9 let (medián věku 14,2 let) bylo po dobu 24 týdnů léčeno celkem 17 pacientů jednou denně přípravkem ADCIRCA 20 mg (kohorta se střední tělesnou hmotností, ≥ 25 kg až <40 kg) nebo 40 mg (kohorta s vysokou tělesnou hmotností, ≥ 40 kg) a 18 pacientů bylo léčeno placebem. Nejčastějšími nežádoucími příhodami, které se vyskytly u ≥ 2 pacientů léčených tadalafilem, byla bolest hlavy (29,4 %), infekce horních cest dýchacích a chřipka (každá 17,6 %) a artralgie a epistaxe (každá 11,8 %). Nebyla hlášena žádná úmrtí ani žádné závažné nežádoucí příhody. Z 35 pediatrických pacientů léčených v krátkodobé, placebem kontrolované studii vstoupilo 32 pacientů do 24měsíční dlouhodobé, nezaslepené extenze a 26 pacientů následné sledování dokončilo. Nebyly pozorovány žádné nové bezpečnostní signály.

Nekontrolovaná studie farmakokinetiky u pediatrických pacientů (H6D-MC-LVIG)

Ve studii s vícenásobným zvýšením dávky u pediatrických pacientů obdrželo 19 pacientů s mediánem věku 10,9 let [rozpětí 2,5–17 let] jednou denně přípravek ADCIRCA v rámci nezaslepeného léčebného období v délce trvání 10 týdnů (1. období) a v rámci až dalších 24 měsíců extenze (2. období). U 8 pacientů (42,1 %) byly hlášeny závažné nežádoucí příhody. Jednalo se o plicní hypertenzi (21,0 %), virovou infekci (10,5 %), a srdeční selhání, gastritidu, pyrexii, diabetes mellitus 1. typu, febrilní křeče, presynkopu, epileptické záchvaty a ovariální cystu (každá 5,3 %). Žádný pacient léčbu v důsledku nežádoucích příhod neukončil. Nežádoucí příhody vznikající při léčbě byly hlášeny u 18 pacientů (94,7 %) a nejčastějšími nežádoucími příhodami vznikajícími při léčbě (vyskytujícími se u ≥ 5 pacientů) byla bolest hlavy, pyrexie, virová infekce horních cest dýchacích a zvracení. Byla hlášena dvě úmrtí.

Peregistrační studie u pediatrických pacientů (H6D-JE-TD01)

V průběhu neintervenční peregistrační studie v Japonsku, která zahrnuje 391 pediatrických pacientů s PAH (maximální období sledování 2 roky), byly získány bezpečnostní údaje. Průměrný věk pacientů ve studii byl $5,7 \pm 5,3$ let, včetně 79 pacientů ve věku <1 rok, 41 pacientů ve věku 1 až <2 roky, 122 pacientů ve věku 2 až 6 let, 110 pacientů ve věku 7 až 14 let a 39 pacientů ve věku 15 až 17 let. U 123 pacientů (31,5 %) byly hlášeny nežádoucí příhody. Incidence nežádoucích příhod (u ≥ 5 pacientů) byly plicní hypertenze (3,6 %); bolest hlavy (2,8 %); srdeční selhání a snížený počet krevních destiček (každá 2,0 %); epistaxe a infekce horních cest dýchacích (každá 1,8 %); bronchitida, průjem a abnormální jaterní funkce (každá 1,5 %); gastroenteritida, gastroenteropatie se ztrátou bílkovin a zvýšení aspartátaminotransferázy (každá 1,3 %). Incidence závažných nežádoucích příhod byla 12,0 % (u ≥ 3 pacientů) včetně plicní hypertenze (3,6 %), srdečního selhání (1,5 %) a pneumonie (0,8 %). Bylo hlášeno 16 úmrtí (4,1 %); žádné nemělo souvislost s tadalafilem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Ve studiích s jednorázovými dávkami až 500 mg podávanými zdravým dobrovolníkům a s opakovanými denními dávkami do 100 mg u pacientů s erektilní dysfunkcí byly nežádoucí účinky podobné nežádoucím účinkům pozorovaným při nižších dávkách.

V případě předávkování jsou nutná podle potřeby standardní podpůrná opatření. Hemodialýza zanedbatelně ovlivňuje eliminaci tadalafilu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Urologika, léky používané při poruchách erekce, ATC kód G04BE08.

Mechanismus účinku

Tadalafil je potentní a selektivní inhibitor PDE5, enzymu odpovědného za degradaci cyklického guanosinmonofosfátu (cGMP) Plicní arteriální hypertenze je spojená s porušeným uvolňováním oxidu dusnatého cévním endotelem a s následným snížením koncentrace cGMP v hladké svalovině plicních cév. PDE5 je převládající fosfodiesteráza v plicním cévním řečišti. Inhibice PDE5 tadalafillem zvyšuje koncentraci cGMP, což má za následek uvolnění buněk hladké svaloviny plicních cév a vazodilataci v plicním cévním řečišti.

Farmakodynamické účinky

Studie *in vitro* prokázaly, že tadalafil je selektivní inhibitor PDE5. PDE5 je enzym, který se nalézá v hladkém svalstvu corpus cavernosum, viscerální hladké svalovině, hladkém svalstvu cév, kosterních svalech, krevních destičkách, ledvinách, plicích a mozečku. Působení tadalafilu na PDE5 je mnohem výraznější než jeho působení na ostatní fosfodiesterázy. Tadalafil má více než 10 000krát větší účinnost na PDE5 než na PDE1, PDE2 a PDE4 enzymům, které se nacházejí v srdci, mozku, cévách, játrech a jiných orgánech. Tadalafil má více než 10 000krát větší účinnost na PDE5 než na PDE3, enzymu nacházejícímu se v srdci a cévách. Tato selektivita k PDE5 oproti PDE3 je důležitá, neboť enzym PDE3 se podílí na srdeční kontraktilitě. Tadalafil má navíc asi 700krát vyšší účinnost na PDE5 než na PDE6, který se nachází v sítnici a je odpovědný za převod světla v sítnici. Tadalafil má rovněž více než 10 000násobnou účinnost na PDE5 než na PDE7 až PDE10.

Klinická účinnost a bezpečnost

Plicní arteriální hypertenze u dospělých

Randomizované, dvojité zaslepené placebo kontrolované klinické hodnocení bylo provedeno u 405 pacientů s plicní arteriální hypertenzí. Povolená základní terapie zahrnovala bosentan (stabilní udržovací dávky až do 125 mg dvakrát denně), dlouhodobou antikoagulační léčbu, digoxin, diuretika a kyslík. Doprovodnou léčbu bosentanem dostávala více než polovina (53,3 %) pacientů ve studii.

Pacienti byli randomizováni do jedné z pěti léčebných skupin (tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg nebo placebo). Věk pacientů byl nejméně 12 let a měli diagnózu PAH, která byla idiopatická, nebo související se systémovou kolagenózou, s užíváním anorexigenu, s infekcí virem způsobujícím u člověka selhání imunity (HIV), s defektem síňového septa nebo s chirurgickou korekcí nejméně 1 rok

trvajícího vrozeného zkratu mezi systémovým a plicním řečištěm (např. defekt komorového septa nebo přetrvávající ductus arteriosus). Průměrný věk všech pacientů byl 54 let (v rozmezí od 14 do 90 let), většina byli běloši (80,5 %) a ženy (78,3 %). Plicní arteriální hypertenze (PAH) byla dle etiologie převážně idiopatická (61,0 %) a PAH spojená se systémovou kolagenózou (23,5 %). Dle klasifikace WHO měla většina pacientů funkční třídu III (65,2 %) nebo II (32,1 %). Průměrná hodnota testu vzdálenosti 6minutové chůze (6MWD) byla 343,6 metrů.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla změna vzdálenosti v testu 6minutové chůze (6MWD) v 16. týdnu oproti počátečním hodnotám. Protokolem definovaná hladina významnosti s dle placeba adjustovaným středním zvýšením 6MWD o 26 metrů ($p=0,0004$; 95% CI: 9,5, 44,0; metoda dle Hodges-Lehmana) (průměr 33 metrů, 95% CI: 15,2, 50,3) byla dosažena pouze u tadalafilu 40 mg. Zlepšení ve vzdálenosti při chůzi bylo zjevné od 8. týdne léčby. Významné zlepšení 6MWD ($p < 0,01$) bylo prokázáno ve 12. týdnu, kdy byli pacienti požádáni o zpoždění užívání studijního léčivého přípravku tak, aby bylo možné zohlednit nižší koncentrace léčivé látky. Obecně byly výsledky konzistentní ve všech podskupinách podle věku, pohlaví, etiologie PAH, základní funkční třídy dle WHO a výsledků testů 6MWD. U pacientů užívajících tadalafil společně s bosentanem ($n=39$) byla střední hodnota zvýšení 6MWD korigovaná dle placeba 17 metrů ($p=0,09$; 95% CI: -7,1, 43,0; metoda dle Hodges-Lehmana) (průměr 23 metrů, 95% CI: -2,4, 47,8) a u pacientů užívajících samotný tadalafil 40 mg ($n=37$) to bylo 39 metrů ($p < 0,01$; 95% CI: 13,0, 66,0; metoda dle Hodges-Lehmana) (průměr 44 metrů, 95% CI: 19m7, 69,0).

Podíly pacientů se zlepšením funkční třídy dle WHO v 16. týdnu byly podobné pro tadalafil 40 mg i pro skupinu placeba (23 % vs. 21 %). Výskyt klinického zhoršení stavu v 16. týdnu byl nižší u pacientů s tadalofilem 40 mg (5 %, 4 ze 79 pacientů) oproti skupině placeba (16 %, 13 z 82 pacientů). Změny ve skóre dušnosti dle Borga byly v obou skupinách placeba i tadalafilu 40 mg malé a nevýznamné.

Ve srovnání s placebem bylo dále pozorováno ve skupině tadalafilu 40 mg zlepšení v doménách dotazníku SF-36 tělesné fungování, tělesné omezení, tělesná bolest, všeobecné zdraví, vitalita a sociální fungování. Nebylo pozorováno žádné zlepšení v doménách dotazníku SF-36 emoční problémy a duševní zdraví. Zlepšení ve srovnání s placebem bylo u tadalafilu 40mg pozorováno v US a UK indexech skóre dotazníku EuroQol (EQ-5D) zahrnujících mobilitu, sebeobsahu, denní aktivity, bolest/diskomfort, úzkost/deprese, a na vizuální analogové škále (VAS).

Měření kardiopulmonální hemodynamiky bylo provedeno u 93 pacientů. Tadalafil 40mg zvýšil srdeční výdej (0,6 l/min) a snížil tlaky v plicnici (-4,3mmHg) a plicní vaskulární rezistenci (-209dyn.s/cm⁵) ve srovnání s počátečními hodnotami ($p < 0,05$). Následné analýzy však prokázaly, že ve srovnání s placebem se změny oproti počátečním hodnotám kardiopulmonálních hemodynamických parametrů u tadalafilu 40 mg významně nelišily.

Dlouhodobá léčba

357 pacientů ze studie kontrolované placebem se účastnilo pokračovací dlouhodobé studie. 311 z těchto pacientů bylo léčeno tadalofilem nejméně po dobu 6 měsíců a 293 po dobu 1 roku (medián expozice 365 dnů; rozsah od 2 do 415 dnů). U pacientů, u kterých byla dostupná data, bylo roční přežití 96,4 %. Test vzdálenosti 6minutové chůze a hodnocení funkční třídy dle WHO klasifikace bylo navíc u pacientů užívajících tadalafil po dobu 1 roku stabilní.

Tadalafil 20 mg nevyvolal u zdravých osob ve srovnání s placebem žádné významné změny hodnot systolického a diastolického tlaku vleže (průměrný maximální pokles o 1,6/resp. 0,8 mmHg), systolického a diastolického tlaku ve stoje (průměrný maximální pokles o 0,2/resp. 4,6 mmHg) ani významné změny tepové frekvence.

Studie zkoumající vliv tadalafilu na zrak neprokázala ve Farnsworthově-Munsellově testu se 100 odstíny žádnou poruchu barvocitu (modrá/zelená). Tento nálezn je ve shodě s nízkou afinitou tadalafilu k PDE6 oproti PDE5. Během všech klinických hodnocení byly změny barevného vidění pozorovány velmi vzácně ($< 0,1$ %).

U mužů byla provedena tři hodnocení tadalafilu v dávkách 10 mg (jedna 6měsíční) a 20 mg (jedna 6měsíční a jedna 9měsíční) denně zaměřené na zhodnocení možného účinku na spermatogenezi. Ve dvou z těchto hodnocení bylo v souvislosti s podáváním tadalafilu pozorováno snížení počtu a koncentrace spermií bez pravděpodobného klinického významu. Tyto účinky nebyly spojeny se změnami dalších parametrů jako je motilita, morfologie a hladina folikulostimulačního hormonu.

Pediatrická populace

Plicní arteriální hypertenze u pediatrických pacientů

Celkem bylo ve studii (H6D-MC-LVHV) se dvěma obdobími s přídatnou léčbou (k současně užívanému inhibitoru endotelinových receptorů) léčeno 35 pediatrických pacientů s PAH ve věku 6 až <18 let. Byla hodnocena účinnost, bezpečnost a PK tadalafilu. V 6měsíčním dvojitě zaslepeném období (1. období) obdrželo 17 pacientů tadalafil a 18 pacientů placebo.

Dávka tadalafilu byla podána v závislosti na tělesné hmotnosti pacienta při screeningové návštěvě. Většina pacientů (25 [71,4 %]) měla tělesná hmotnost ≥ 40 kg a obdržela dávku 40 mg, zbývající pacienti (10 [28,6 %]) měli tělesnou hmotnost ≥ 25 kg až <40 kg a obdrželi dávku 20 mg. Ve studii bylo 16 chlapců a 19 dívek; medián věku celkové populace byl 14,2 let (rozpětí od 6,2 do 17,9 let). Do studie nebyl zařazen žádný pacient ve věku <6 let. Etiologie plicní arteriální hypertenze byla především IPAHA (74,3 %) a PAH související s přetrvávající nebo rekurentní plicní hypertenzí po korekci vrozeného zkratu mezi systémovým a plicním řečištěm (25,7 %). Většina pacientů (80 %) měla funkční třídu II podle klasifikace WHO.

Primárním cílem 1. období bylo vyhodnotit účinnost tadalafilu v porovnání s placebem ve zlepšení hodnoty 6MWD od počátku studie do 24. týdne dle hodnocení u pacientů ve věku ≥ 6 až <18 let, jejichž vývoj dovolil test 6MW provést. V primární analýze (MMRM) byla změna střední hodnoty vypočítaná metodou nejmenších čtverců (směrodatná chyba: SE) od počátku studie do 24. týdne v 6MWD 60 (SE: 20,4) metrů pro tadalafil a 37 (SE: 20,8) metrů pro placebo.

Dále byl u pediatrických pacientů s PAH ve věku ≥ 2 až <18 let použit model expozice-odpověď (ER) pro předpověď hodnoty v testu 6MWD na základě expozice pediatrických pacientů po podání denních 20- nebo 40mg dávek odhadnutých pomocí populačního PK modelu a zavedeného modelu ER pro dospělá (H6D-MC-LVGY). Model prokázal podobnost odpovědi mezi výsledky 6MWD předpovězenými modelem a reálně pozorovanými u pediatrických pacientů ve věku 6 až <18 let ve studii H6D-MC-LVHV.

V průběhu 1. období nebyly v žádné z léčebných skupin potvrzeny případy klinického zhoršení. Podíl pacientů se zlepšením ve funkční třídě dle klasifikace WHO od počátku studie do 24. týdne byl 40 % ve skupině s tadafilem v porovnání s 20 % ve skupině s placebem. Dále byl pozorován pozitivní trend možné účinnosti tadalafilu v porovnání s placebem také v měřeních, jako je NT-proBNP (léčebný rozdíl: -127,4; 95% CI: -247,05 až -7,80), echokardiografické parametry (TAPSE: léčebný rozdíl 0,43; 95% CI: 0,14 až 0,71; systolický EI levé komory: léčebný rozdíl -0,40; 95% CI: -0,87 až 0,07; diastolický EI levé komory: léčebný rozdíl -0,17; 95% CI: -0,43 až 0,09; 2 pacienti s hlášeným perikardiálním výpotkem ve skupině s placebem a žádný ve skupině s tadafilem) a CGI-I (zlepšení u tadalafilu 64,3 %, u placeba 46,7 %).

Údaje z dlouhodobé extenze

Celkem 32 pacientů z placebem kontrované studie (H6D-MC-LVHV) vstoupilo do období nezaslepené 2leté extenze (2. období), v němž všichni pacienti užívali tadalafil v dávce odpovídající jejich hmotnostní kohortě. Primárním cílem 2. období bylo vyhodnotit dlouhodobou bezpečnost tadalafilu.

Celkem 26 pacientů dokončilo následné sledování, v němž nebyly pozorovány žádné nové bezpečnostní signály. U 5 pacientů došlo ke klinickému zhoršení: 1 pacient měl nově vzniklou synkopu, u 2 pacientů byla zvýšena dávka antagonisty endotelinového receptoru, u 1 pacienta byla přidána nová souběžná specifická léčba PAH a 1 pacient byl hospitalizován pro progresi PAH. Funkční třída dle klasifikace WHO byla na konci 2. období u většiny pacientů udržena či zlepšena.

Farmakodynamické účinky u dětí ve věku <6 let

Vzhledem k omezené dostupnosti farmakodynamických měření a nedostatku vhodných a schválených klinických cílových parametrů u dětí mladších 6 let byla účinnost pro tuto populaci extrapolována na základě přiřazení expozice k rozmezí účinné dávky u dospělých.

Dávkování a účinnost přípravku ADCIRCA nebyly u dětí mladších 2 let stanoveny.

Duchennova muskulární dystrofie

Byla provedena jedna studie u pediatrických pacientů s Duchennovou muskulární dystrofií (DMD), ve které nebyla prokázána žádná účinnost. Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie s tadalafillem se třemi paralelními rameny byla provedena u 331 chlapců ve věku 7-14 let s DMD, kteří dostávali souběžnou léčbu kortikosteroidy. Do studie bylo zahrnuto 48týdenní dvojitě zaslepené období, během kterého byli pacienti denně randomizováni na tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg nebo placebo. Tadalafil neprokázal účinnost na zpomalení poklesu chůze, měřeného pomocí primárního cíle vzdálenosti 6minutové chůze (6MWD): průměrná změna stanovená metodou nejmenších čtverců (LS) ve 48 týdnech byla -51,0 metrů (m) ve skupině s placebem v porovnání s -64,7 m ve skupině s tadalafillem 0,3 mg/kg ($p = 0,307$) a -59,1 m ve skupině s tadalafillem 0,6 mg/kg ($p = 0,538$). Navíc nebyla prokázána účinnost ze sekundárních analýz, provedených v této studii. Celkově byly výsledky bezpečnosti obecně shodné se známým bezpečnostním profilem tadalafilu a s nežádoucími příhodami (AE) očekávanými u pediatrické populace s DMD, která dostává kortikosteroidy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické studie ukázaly, že tablety a perorální suspenze přípravku ADCIRCA jsou bioekvivalentní na základě AUC (0-∞) ve stavu nalačno. Hodnota t_{max} perorální suspenze je přibližně o 1 hodinu opožděna oproti tabletám, rozdíl však nebyl považován za klinicky významný. Zatímco tablety lze užívat s jídlem nebo bez jídla, perorální suspenze se má užívat nalačno alespoň 1 hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle.

Absorpce

Tadalafil se po perorálním podání rychle vstřebává a průměrné maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) je dosaženo průměrně za 4 hodiny po podání. Studie farmakokinetiky prokázaly, že tablety a perorální suspenze přípravku ADCIRCA jsou po dosažení AUC (0-∞) bioekvivalentní. Hodnoty absolutní biologické dostupnosti po perorálním podání nebyly stanoveny.

Rychlost a rozsah absorpce potahovaných tablet tadalafilu nezávisí na příjmu potravy, je tedy možné užívat přípravek ADCIRCA tablety s jídlem i nalačno. Vliv potravy na rychlost a rozsah absorpce perorální suspenze tadalafilu nebyl zkoumán; proto se má suspenze tadalafilu užívat nalačno alespoň 1 hodinu před nebo 2 hodiny po jídle. Doba podání přípravku (ráno nebo večer po jednorázovém podání 10 mg) neměla významný účinek na rychlost a rozsah absorpce. Dětem byly dávky tadalafilu v klinických hodnoceních a peregistračních studiích podávány nezávisle na jídle bez obav týkajících se bezpečnosti.

Distribuce

Průměrný distribuční objem je v ustáleném stavu přibližně 77 l, což naznačuje distribuci tadalafilu do tkání. 94 % tadalafilu je při terapeutických koncentracích vázáno na plazmatické proteiny. Vazba na proteiny není ovlivněna poruchami funkce ledvin.

V ejakulátu zdravých jedinců bylo přítomno méně než 0,0005 % podané dávky.

Biotransformace

Tadalafil je metabolizován převážně isoformou 3A4cytochromu P450 (CYP). Hlavním cirkulujícím metabolitem je metylkatecholglukuronid. Tento metabolit vykazuje nejméně 13 000krát nižší účinnost na PDE5 než tadalafil. V pozorovaných koncentracích není proto klinický účinek metabolitu předpokládán.

Vylučování

Průměrná clearance tadalafilu po perorálním podání u zdravých jedinců je 3,4 l/h v ustáleném stavu a průměrný terminální eliminační poločas je 16 hodin.

Tadalafil je vylučován především ve formě neaktivních metabolitů, převážně stolicí (přibližně 61 % podané dávky) a v menší míře močí (přibližně 36 % podané dávky).

Linearita/nelinearita

V dávkovém rozmezí od 2,5 do 20 mg stoupají u zdravých subjektů hodnoty expozice (AUC) tadalafilu proporcionálně s dávkou. V rozmezí dávek 20 mg až 40 mg je pozorováno menší než proporcionální zvýšení expozice. V průběhu podávání tadalafilu v dávkách 20 a 40 mg jednou denně je dosaženo ustáleného stavu plazmatické koncentrace v průběhu 5 dnů a expozice je v porovnání s jednorázovou dávkou přibližně 1,5násobná.

Farmakokinetika u rozdílných populací

Ve srovnání se zdravými dobrovolníky je u pacientů s plicní hypertenzí, kteří zároveň neužívají bosentan, průměrná expozice při podávání dávky 40 mg tadalafilu v ustáleného stavu vyšší o 26 %. Ve srovnání se zdravými dobrovolníky nejsou klinicky významné rozdíly v C_{max} . Výsledky naznačují nižší clearance tadalafilu u pacientů s plicní hypertenzí ve srovnání se zdravými dobrovolníky.

Speciální skupiny pacientů

Starší jedinci

Zdraví starší jedinci (65 let a více) vykazovali nižší hodnoty orální clearance tadalafilu, výsledkem byla o 25% vyšší expozice tadalafilu (AUC) oproti zdravým jedincům ve věku od 19 do 45 let po dávce 10 mg. Hledisko věku zde není klinicky signifikantní a nevyžaduje úpravu dávky.

Porucha funkce ledvin

V klinickofarmakologických studiích s jednotlivými dávkami tadalafilu (5 mg -20 mg) byla systémová expozice tadalafil (AUC) přibližně dvojnásobná u osob s lehkou (clearance kreatininu 51 až 80 ml/min) nebo středně závažnou (clearance kreatininu 31 až 50 ml/min) renální insuficiencí a také u dialyzovaných osob v konečném stádiu selhání ledvin. U hemodialyzovaných pacientů byla C_{max} o 41% vyšší ve srovnání se zdravými subjekty. Hemodialýza zanedbatelně ovlivňuje eliminaci tadalafilu.

Vzhledem ke zvýšené expozici tadalafilu (AUC), omezeným klinickým zkušenostem a nedostatečným možnostem ovlivnit clearance dialýzou, se nedoporučuje podání tadalafilu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.

Porucha funkce jater

Hodnota expozice tadalafilu (AUC) při podání dávky 10 mg u pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou jaterních funkcí (Child-Pughova klasifikace-třída A a B) je srovnatelná s hodnotami u zdravých jedinců. V případě předepsání tadalafilu musí lékař důsledně zvážit individuální poměr prospěchu a rizika. Údaje o podání tadalafilu pacientům s poruchou funkce jater v dávce vyšší než 10 mg nejsou dostupné.

Použití u pacientů se těžkou jaterní cirhózou (třída C klasifikace Child-Pugh) nebylo zkoumáno, a proto se podání tadalafilu u těchto pacientů nedoporučuje.

Pacienti s diabetem

Hodnota expozice tadalafilu (AUC) u diabetiků byla přibližně o 19% nižší než AUC u zdravých jedinců po dávce 10 mg. Tento rozdíl expozice nevyžaduje úpravu dávky.

Rasa

Farmakokinetické studie zahrnovaly subjekty z rozdílných etnických skupin a nebyly identifikovány žádné rozdíly v typické expozici tadalafilu. Není vyžadována úprava dávky.

Pohlaví

U zdravých dobrovolníků ženského a mužského pohlaví nebyly po podání jednorázové nebo opakovaných dávek tadalafilu pozorovány klinicky významné rozdíly v expozici. Není vyžadována úprava dávky.

Pediatrická populace

Na základě údajů od 36 pediatrických pacientů s PAH ve věku 2 až <18 let neměla tělesná hmotnost vliv na clearance tadalafilu. Hodnoty AUC ve všech hmotnostních skupinách pediatrických pacientů jsou podobné těm pozorovaným při stejné dávce u dospělých. Ukázalo se, že tělesná hmotnost je prediktorem vrcholové expozice u dětí. Vzhledem k tomuto účinku hmotnosti je dávka u pediatrických pacientů ve věku ≥ 2 roky s tělesnou hmotností <40 kg 20 mg denně a očekává se, že C_{\max} bude podobná té pozorované u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností ≥ 40 kg, kteří užívají 40 mg denně. T_{\max} pro tabletovou formu byla odhadnuta jako přibližně 4 hodiny a byla nezávislá na tělesné hmotnosti. Hodnoty poločasu tadalafilu byly odhadnuty v rozmezí 13,6 až 24,2 hodin pro rozmezí tělesné hmotnosti 10 až 80 kg a nevykazovaly žádné klinicky významné rozdíly.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinická data neprokázala na základě konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity, kancerogenity a reprodukční toxicity žádná zvláštní rizika pro člověka.

U potkanů a myši, kterým byla podávána dávka tadalafilu až 1 000 mg/kg/den, nebyly zjištěny známky teratogenity, embryotoxicity ani fetotoxicity přípravku. V prenatálních a postnatálních vývojových studiích u potkanů nevyvolávala dávka 30 mg/kg/den žádný významný účinek. U březích samic potkana byla AUC pro vypočtenou volnou léčivou látku přibližně 18násobná ve srovnání s AUC u člověka po dávce 20 mg.

Nebyla zjištěna porucha fertility u samic a samic potkana. U psů, kterým byl tadalafil podáván denně po dobu 6 až 12 měsíců v dávkách 25 mg/kg/den, (tj. nejméně trojnásobně vyšší expozice [rozmezí 3,7-18,6] než u lidí při jednorázové dávce 20 mg) a větších, byla zjištěna regrese epitelu semenných kanálků, která u některých psů vedla ke snížení spermatogeneze (viz bod 5.1).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

xanthanová klovatina
mikrokrytalická celulóza
sodná sůl karmelosy
monohydrát kyseliny citronové
dihydrát natrium-citrátu
natrium-benzoát (E211)
koloidní bezvodý oxid křemičitý
tekutý krystalizující sorbitol 70 % (E420)
polysorbát 80
sukralosa
simetikonová emulze, 30 % (obsahující simetikon, methylcelulosu, kyselinu sorbovou, čištěnou vodu)

umělé třešňové aroma (obsahuje propylenglykol (E1520)
čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Po prvním otevření lahve: 110 dnů

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Lahev uchovávejte ve vzpřímené poloze. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Polyethylentereftalátová (PET) lahev s odtrhovacím těsněním a polypropylenovým (PP) dětským bezpečnostním uzávěrem obsahující 220 ml perorální suspenze, v krabičce.

Jedna krabička obsahuje jednu lahev a 10ml odměrnou stříkačku z polyethylenu s nízkou hustotou (LDPE) s odstupňováním po 1ml dílcích a adaptér k nasazení na lahev z LDPE.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Příprava: Adaptér k nasazení na lahev (PIBA, *Press-in-Bottle Adapter*), který je dodáván v krabičce s přípravkem, je třeba před prvním použitím pevně vložit do hrdla lahve a musí zůstat vložen po celou dobu používání lahve. Před každým použitím lahev dobře protřepte po dobu alespoň 10 sekund. Pokud lahev stojí déle než 15 minut, znovu ji protřepte. Dávkovací stříkačku je třeba vložit do adaptéru PIBA a dávku odebrat z obrácené lahve tak, aby byl dílek stupnice v ml zarovnan se spodní částí příruby. Uzávěr je třeba po každém použití vrátit na lahev. Stříkačku vypláchněte tak, že šálek naplníte vodou, do stříkačky vodu natáhnete a vytlačíte ji.

Podání dávky tadalafilu je možné pomocí nazogastrických (NG) sond vyrobených ze silikonu a polyuretanu o délce 60 cm a velikosti hadičky 8 Fr. Pro zajištění podání odpovídající dávky musí být NG sonda po podání perorální suspenze alespoň jednou propláchnuta 3 ml vody nebo roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) pro infuzi.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/08/476/007

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. října 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 22. května 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU – POTAHOVANÉ TABLETY

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ADCIRCA 20 mg potahované tablety
tadalafil

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 20 mg tadalafilu

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

laktosa

Pro více informací si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

potahovaná tableta

28 potahovaných tablet

56 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/A

EU/1/08/476/005-006

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

ADCIRCA 20 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ADCIRCA 20 mg tablety
tadalafil

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lilly

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU – PERORÁLNÍ SUSPENZE

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ADCIRCA 2 mg/ml perorální suspenze
tadalafil

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml perorální suspenze obsahuje 2 mg tadalafilu

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

natrium-benzoát (E211), sorbitol (E420), kapalina (krystalizující), propylenglykol (E1520). Pro více informací si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Perorální suspenze.

220 ml

Jedna krabička obsahuje 1 lahev, 1 stříkačku a 1 adaptér k nasazení na lahev.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před každým použitím lahev s lékem dobře protřepejte po dobu alespoň 10 sekund, aby se suspenze úplně promíchala.

Pokud lahev stojí déle než 15 minut, znovu protřepejte.

Jednou denně.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po prvním otevření: spotřebujte do 110 dnů. Datum otevření: __

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Lahev uchovávejte ve vzpřímené poloze.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/A

EU/1/08/476/007

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

ADCIRCA 2 mg/ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU – PERORÁLNÍ SUSPENZE

LAHEV - ŠTÍTEK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ADCIRCA 2 mg/ml perorální suspenze
tadalafil

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/ LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml perorální suspenze obsahuje 2 mg tadalafilu.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

natrium-benzoát (E 211), sorbitol (E420), kapalina (krystalizující), propylenglykol (E1520). Pro více informací si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Perorální suspenze,
220 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím dobře protřepejte po dobu alespoň 10 sekund.
Jednou denně.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Po prvním otevření: spotřebujte do 110 dnů.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Lahev uchovávejte ve vzpřímené poloze.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/A

EU/1/08/476/007

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

ADCIRCA 20 mg potahované tablety tadalafil

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se, prosím, svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek ADCIRCA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek ADCIRCA používat
3. Jak se přípravek ADCIRCA používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek ADCIRCA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek ADCIRCA a k čemu se používá

Přípravek ADCIRCA obsahuje léčivou látku tadalafil.

Přípravek ADCIRCA je určen k léčbě plicní arteriální hypertenze u dospělých a dětí ve věku od 2 let a starších.

Patří do skupiny léčiv nazývaných inhibitory fosfodiesterázy typu 5 (PDE5), které pomáhají krevním cévám v plicích se roztahovat a zlepšují tok krve do plic. Výsledkem tohoto působení je zlepšená schopnost vykonávat tělesné aktivity.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek ADCIRCA používat

Neužívejte přípravek ADCIRCA:

- jestliže jste alergický(á) na tadalafil nebo na kteroukoliv další složku přípravku (viz část 6).
- jestliže užíváte jakoukoliv formu nitrátů, jako je amylnitrit. Jedná se o skupinu léků užívaných k léčbě "bolesti na hrudi". Bylo prokázáno, že ADCIRCA zesiluje účinky těchto léků. Užíváte-li nitráty v jakékoli formě nebo si tím nejste jistý(á), obraťte se na svého lékaře.
- jestliže máte nebo jste zažil(a) ztrátu zraku někdy popisovanou jako „mrtvice oka“ (nearteritická přední ischemická neuropatie optického nervu - (NAION).
- jestliže jste prodělal(a) v uplynulých 3 měsících srdeční příhodu.
- jestliže máte nízký krevní tlak.
- jestliže užíváte riocigvát. Tento lék se používá k léčbě plicní arteriální hypertenze (tedy vysokého krevního tlaku v plicích) a chronické tromboembolické plicní hypertenze (tedy vysokého krevního tlaku v plicích následkem krevních sraženin). U inhibitorů PDE5, jako je ADCIRCA, bylo prokázáno zvýšení hypotenzivních účinků tohoto léku. Pokud užíváte riocigvát, nebo si nejste jistý(á), řekněte to svému lékaři.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku ADCIRCA se porad'te se svým lékařem.

Před zahájením užívání tablet oznamte svému lékaři, pokud máte:

- jakékoliv jiné problémy se srdcem kromě plicní hypertenze

- problémy s krevním tlakem
- jakékoli dědičné onemocnění oka
- abnormální červené krevní krvinky (srpkovitá chudokrevnost)
- rakovinu kostní dřeně (mnohočetný myelom)
- rakovinu krevních buněk (leukémie)
- deformaci pohlavního údu nebo nechtěnou či přetrvávající erekci po dobu delší než 4 hodiny
- těžké onemocnění jater
- těžké onemocnění ledvin

Jestliže se u vás objeví náhle vzniklá porucha vidění nebo ztráta zraku nebo máte v průběhu užívání přípravku ADCIRCA zkreslené, zastřené vidění, přestaňte přípravek ADCIRCA užívat a ihned vyhledejte svého lékaře.

U některých pacientů užívajících tadalafil bylo zaznamenáno zhoršení sluchu nebo náhlá ztráta sluchu. I když není známo, zda je tato příhoda přímo spojena s tadafilem, v případě náhlého zhoršení nebo ztráty sluchu, okamžitě kontaktujte svého lékaře.

Děti a dospívající

Přípravek ADCIRCA není doporučen k léčbě plicní arteriální hypertenze u dětí mladších než 2 roky, protože nebyl v této věkové skupině zkoumán.

Další léčivé přípravky a přípravek ADCIRCA

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. **NEUŽÍVEJTE** tyto tablety, pokud již užíváte nitráty.

Některé léky mohou být přípravkem ADCIRCA ovlivněny, nebo naopak mohou ovlivnit, jak bude přípravek ADCIRCA působit. Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud již užíváte:

- bosentan (jiný přípravek určený k léčbě plicní arteriální hypertenze)
- nitráty (k léčbě bolesti na hrudi)
- alfa-blokátory užívané k léčbě vysokého krevního tlaku nebo potíží s prostatou
- riocigvát
- rifampicin (k léčbě bakteriálních infekcí)
- tablety s ketokonazolem (k léčbě plísňových infekcí)
- ritonavir (k léčbě HIV)
- tablety k léčbě poruchy erekce (inhibitory PDE5)

Přípravek ADCIRCA s alkoholem

Požívání alkoholu může dočasně snížit váš krevní tlak. Pokud jste užil(a) nebo plánujete užít přípravek ADCIRCA, vyvarujte se nadměrného pití (více než 5 jednotek alkoholu), protože to může zvýšit riziko závratí při vstávání.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Pokud jste těhotná, neužívejte přípravek ADCIRCA pokud to není nezbytně nutné a neprodiskutovala jste to se svým lékařem.

Protože není známo, zda přípravek přechází do mateřského mléka, po dobu užívání tablet nekojte. Pokud jste těhotná nebo kojíte, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem před užitím jakéhokoli léku.

Při léčbě u psů došlo ke snížení tvorby semene ve varlatech. U některých mužů bylo pozorováno snížení počtu spermií. Je nepravděpodobné, že by tyto účinky vedly ke snížení plodnosti.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Byly hlášeny závratě. Před řízením dopravních prostředků nebo obsluhou strojů byste měl(a) znát svoji reakci na lék.

ADCIRCA obsahuje laktózu

Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

ADCIRCA obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek ADCIRCA užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek ADCIRCA je dodáván ve formě 20 mg tablet. Tablet (tablety) spolkněte celé a zapijte je douškem vody. Tablet (tablety) můžete užít s jídlem nebo bez jídla.

Plicní arteriální hypertenze u dospělých

Obvyklá dávka jsou dvě 20 mg tablety jednou denně. Užijte obě tablety ve stejný čas, jednu po druhé. Pokud trpíte lehkým nebo středně těžkým onemocněním jater nebo ledvin, může Vám lékař doporučit užívat denně pouze jednu tabletu 20 mg.

Plicní arteriální hypertenze u dětí (ve věku 2 let a starších) s tělesnou hmotností alespoň 40 kg

Doporučená dávka jsou dvě 20mg tablety užívané jednou denně. Obě tablety se mají užívat ve stejnou chvíli, jedna po druhé. Pokud máte lehké nebo středně těžké onemocnění jater nebo ledvin, může Vám lékař doporučit užívat pouze jednu 20mg tabletu denně.

Plicní arteriální hypertenze u dětí (ve věku 2 let a starších) vážících méně než 40 kg

Doporučená dávka je jedna 20mg tableta užívaná jednou denně. Pokud máte lehkou nebo středně těžkou poruchu funkce jater nebo ledvin, může Vám lékař doporučit užívání 10 mg jednou denně.

Pro děti může být vhodnější jiná forma(y) tohoto léku; zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste užil(a) více přípravku ADCIRCA, než jste měl

Pokud užijete Vy nebo někdo jiný více tablet než byste měl(a), oznamte to lékaři, nebo jděte ihned do nemocnice a balení přípravku vezměte sebou. Můžete zaznamenat kterýkoli z nežádoucích účinků popsaných v části 4.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek ADCIRCA

Užijte dávku ihned, jak si to uvědomíte, pokud to není více než 8 hodin od doby, kdy jste měl(a) dávku užít. NEZDVOJUJTE následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek ADCIRCA

Nepřestávejte tablety užívat, pokud Vám to nedoporučí Váš lékař.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Tyto nežádoucí účinky bývají obvykle mírné až středně závažné.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, přestaňte přípravek užívat a ihned vyhledejte lékařskou pomoc:

- alergické reakce včetně kožní vyrážky (častá frekvence)
- bolest na hrudi – nepoužívejte nitráty, ale ihned vyhledejte lékařskou pomoc (častá frekvence)

- priapismus - prodloužená nebo případně bolestivá erekce po užití přípravku ADCIRCA (méně častá frekvence). Vyhleďte lékařskou pomoc, pokud u vás dojde k erekci trvající déle než 4 hodiny.
- náhlá ztráta zraku (hlášeno vzácně), zkreslené, zastřené, rozmazané centrální vidění nebo náhlé zhoršení vidění (frekvence není známa).

Následující nežádoucí účinky byly u pacientů užívajících přípravek ADCIRCA hlášeny velmi často (mohou postihnout více než 1 z 10 osob): bolest hlavy, návaly, překrvení sliznice nosní a nosních dutin (ucpaný nos), nevolnost, poruchy trávení (včetně bolesti břicha nebo nepříjemných pocitů v břiše), bolesti svalů, bolesti zad a končetin (včetně nepříjemných pocitů v končetinách).

Byly hlášeny další nežádoucí účinky:

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- poruchy vidění, nízký krevní tlak, krvácení z nosu, zvracení, zvýšené nebo nezvyklé děložní krvácení, otok obličeje, pálení žáhy, migréna, nepravidelný srdeční rytmus a mdloby.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- epileptické záchvaty, přechodné poruchy paměti, kopřivka, nadměrné pocení, krvácení z penisu, přítomnost krve v semenu a/nebo v moči, vysoký krevní tlak, rychlý srdeční tep, náhlá srdeční smrt a zvonění v uších.

Inhibitory PDE5 jsou užívány také k léčbě poruch erekce u mužů. Vzácně byly hlášeny některé nežádoucí účinky:

- částečné, dočasné nebo trvalé snížení nebo ztráta zraku na jednom nebo obou očích, a závažné alergické reakce, které způsobují otoky obličeje a hrdla. Bylo hlášeno také náhlé snížení nebo ztráta sluchu.

Některé nežádoucí účinky byly hlášeny u mužů užívajících tadalafil k léčbě poruch erekce. Tyto příhody nebyly hlášeny v klinických hodnoceních léčby plicní arteriální hypertenze, a proto není známa četnost jejich výskytu:

- otoky očních víček, bolest očí, červené oči, infarkt myokardu a mrtvice.

Některé další vzácné nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, byly hlášeny u mužů užívajících tadalafil. Tyto zahrnují:

- zkreslené, zastřené, rozmazané centrální vidění nebo náhlé zhoršení vidění (frekvence není známa).

U většiny, ne však všech mužů, u kterých byl hlášen rychlý srdeční tep, nepravidelný srdeční rytmus, infarkt myokardu, mrtvice a náhlá srdeční smrt, se srdeční problémy vyskytovaly již před užitím tadalafilu. Nelze určit, zda měly tyto případy přímou souvislost s užíváním tadalafilu.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek ADCIRCA uchovávat

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a blistru za 'EXP'. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek ADCIRCA obsahuje

Léčivou látkou je tadalafil. Jedna tableta obsahuje 20 mg tadalafilu.

Pomocné látky jsou:

Obsah tablety: monohydrát laktosy, sodná sůl kroskarmelosy, hyprolosa, mikrokrystalická celulóza, natrium-laurylsulfát, magnesium-stearát (viz bod 2 „ADCIRCA obsahuje laktózu“ a „ADCIRCA obsahuje sodík“).

Potah tablety: monohydrát laktosy, hypromelosa, triacetin, oxid titaničitý (E171), žlutý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172), mastek.

Jak přípravek ADCIRCA vypadá a co obsahuje toto balení

ADCIRCA 20 mg jsou oranžové potahované tablety (tablety). Mají tvar mandle a na jedné straně označení „4467“.

Přípravek ADCIRCA je dostupný v blistrech obsahujících 28 nebo 56 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel registračního rozhodnutí: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nizozemsko.

Výrobce: Lilly S.A., Avda de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Španělsko.

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

Eli Lilly ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark

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

Deutschland

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel: + 370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31(0) 30 6025800

Eesti

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

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΔΙΛΛΥ 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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358 (0) 9 8545 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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury: <http://www.ema.europa.eu>

Příbalová informace: informace pro uživatele

ADCIRCA 2 mg/ml perorální suspenze tadalafil

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se, prosím, svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek ADCIRCA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek ADCIRCA používat
3. Jak se přípravek ADCIRCA používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek ADCIRCA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek ADCIRCA a k čemu se používá

Přípravek ADCIRCA obsahuje léčivou látku tadalafil.

Přípravek ADCIRCA je určen k léčbě plicní arteriální hypertenze u dospělých a dětí ve věku 2 roky a starších. Perorální suspenze je určena pro pediatrické pacienty, kteří nejsou schopni polykat tablety a kteří mají užívat dávku 20 mg.

Přípravek ADCIRCA patří do skupiny léčiv nazývaných inhibitory fosfodiesterázy typu 5 (PDE5), které pomáhají krevním cévám v plicích se roztahovat a zlepšují tok krve do plic. Výsledkem tohoto působení je zlepšená schopnost vykonávat tělesné aktivity.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek ADCIRCA používat

Neužívejte přípravek ADCIRCA:

- jestliže jste alergický(á) na tadalafil nebo na kteroukoliv další složku přípravku (viz část 6).
- jestliže užíváte jakoukoliv formu nitrátů, jako je amylnitrit. Jedná se o skupinu léků užívaných k léčbě "bolesti na hrudi". Bylo prokázáno, že ADCIRCA zesiluje účinky těchto léků. Užíváte-li nitráty v jakékoli formě nebo si tím nejste jistý(á), obraťte se na svého lékaře.
- jestliže máte nebo jste zažil(a) ztrátu zraku někdy popisovanou jako „mrtvice oka“ (nearteritická přední ischemická neuropatie optického nervu - (NAION).
- jestliže jste prodělal(a) v uplynulých 3 měsících srdeční příhodu.
- jestliže máte nízký krevní tlak.
- jestliže užíváte riocigvát. Tento lék se používá k léčbě plicní arteriální hypertenze (tedy vysokého krevního tlaku v plicích) a chronické tromboembolické plicní hypertenze (tedy vysokého krevního tlaku v plicích následkem krevních sraženin). U inhibitorů PDE5, jako je ADCIRCA, bylo prokázáno zvýšení hypotenzivních účinků tohoto léku. Pokud užíváte riocigvát, nebo si nejste jistý(á), řekněte to svému lékaři.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku ADCIRCA se poraďte se svým lékařem.

Před zahájením užívání tablet oznamte svému lékaři, pokud máte:

- jakékoliv jiné problémy se srdcem kromě plicní hypertenze
- problémy s krevním tlakem
- jakékoli dědičné onemocnění oka
- abnormální červené krevní krvinky (srpkovitá chudokrevnost)
- rakovinu kostní dřeně (mnohočetný myelom)
- rakovinu krevních buněk (leukémie)
- deformaci pohlavního údu nebo nechtěnou či přetrvávající erekci po dobu delší než 4 hodiny
- těžké onemocnění jater
- těžké onemocnění ledvin

Jestliže se u vás objeví náhle vzniklá porucha vidění nebo ztráta zraku nebo máte v průběhu užívání přípravku ADCIRCA zkreslené, zastřené vidění, přestaňte přípravek ADCIRCA užívat a ihned vyhledejte svého lékaře.

U některých pacientů užívajících tadalafil bylo zaznamenáno zhoršení sluchu nebo náhlá ztráta sluchu. I když není známo, zda je tato příhoda přímo spojena s tadalafil, v případě náhlého zhoršení nebo ztráty sluchu, okamžitě kontaktujte svého lékaře.

Děti a dospívající

Přípravek ADCIRCA není doporučen k léčbě plicní arteriální hypertenze u dětí mladších než 2 roky, protože nebyl v této věkové skupině zkoumán.

Další léčivé přípravky a přípravek ADCIRCA

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. **NEUŽÍVEJTE** tyto tablety, pokud již užíváte nitráty.

Některé léky mohou být přípravkem ADCIRCA ovlivněny, nebo naopak mohou ovlivnit, jak bude přípravek ADCIRCA působit. Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud již užíváte:

- bosentan (jiný přípravek určený k léčbě plicní arteriální hypertenze)
- nitráty (k léčbě bolesti na hrudi)
- alfa-blokátory užívané k léčbě vysokého krevního tlaku nebo potíží s prostatou
- riocigvát
- rifampicin (k léčbě bakteriálních infekcí)
- tablety s ketokonazolem (k léčbě plísňových infekcí)
- ritonavir (k léčbě HIV)
- tablety k léčbě poruchy erekce (inhibitory PDE5)

Přípravek ADCIRCA s alkoholem

Požívání alkoholu může dočasně snížit váš krevní tlak. Pokud jste užil(a) nebo plánujete užít přípravek ADCIRCA, vyvarujte se nadměrného pití (více než 5 jednotek alkoholu), protože to může zvýšit riziko závratí při vstávání.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Pokud jste těhotná, neužívejte přípravek ADCIRCA pokud to není nezbytně nutné a neprodiskutovala jste to se svým lékařem.

Protože není známo, zda přípravek přechází do mateřského mléka, po dobu užívání perorální suspenze nekojte. Pokud jste těhotná nebo kojíte, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem před užitím jakéhokoliv léku.

Při léčbě u psů došlo ke snížení tvorby semene ve varlatech. U některých mužů bylo pozorováno snížení počtu spermií. Je nepravděpodobné, že by tyto účinky vedly ke snížení plodnosti.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Byly hlášeny závratě. Před řízením dopravních prostředků nebo obsluhou strojů byste měl(a) znát svoji reakci na lék.

ADCIRCA obsahuje natrium-benzoát (E211)

Tento léčivý přípravek obsahuje 2,1 mg natrium-benzoátu v jednom ml.

ADCIRCA obsahuje sorbitol (E420)

Tento léčivý přípravek obsahuje 110,25 mg sorbitolu v jednom ml. Sorbitol je zdrojem fruktózy. Pokud máte (nebo Vaše dítě má) vrozenou nesnášenlivost fruktózy, což je vzácné genetické onemocnění, nesmí Vám (nebo Vašemu dítěti) být tento přípravek podán. Pacienti s vrozenou nesnášenlivostí fruktózy nejsou schopni rozložit fruktózu, což může způsobit závažné nežádoucí účinky.

ADCIRCA obsahuje propylenglykol (E1520)

Tento léčivý přípravek obsahuje 3,1 mg propylenglykolu v jednom ml.

ADCIRCA obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek ADCIRCA užívá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Přípravek ADCIRCA perorální suspenze je dodáván v lahvi. Součástí balení je také dávkovací zařízení obsahující 10ml perorální stříkačku odstupňovanou dílky po 1ml a adaptér k nasazení na lahev. Přečtěte si návod k použití, který je součástí balení, kde najdete pokyny k použití adaptéru a stříkačky.

Doporučená dávka je 10 ml perorální suspenze jednou denně pro děti ve věku 2 roky a více a s tělesnou hmotností méně než 40 kg

Pokud máte lehkou až středně těžkou poruchu funkce jater nebo ledvin, může vám lékař předepsat nižší dávku.

Perorální suspenze se má užívat nalačno alespoň 1 hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle.

Jestliže jste užil(a) více přípravku ADCIRCA, než jste měl

Pokud užijete Vy nebo někdo jiný více perorální suspenze než byste měl(a), oznamte to lékaři, nebo jděte ihned do nemocnice a lahev s přípravkem vezměte s sebou. Můžete zaznamenat kterýkoli z nežádoucích účinků popsanych v části 4.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek ADCIRCA

Užijte dávku ihned, jak si to uvědomíte, pokud to není více než 8 hodin od doby, kdy jste měl(a) dávku užít. NEZDVOJTE následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek ADCIRCA

Nepřestávejte přípravek užívat, pokud Vám to nedoporučí Váš lékař.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Tyto nežádoucí účinky bývají obvykle mírné až středně závažné.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, přestaňte přípravek užívat a ihned vyhledejte lékařskou pomoc:

- alergické reakce včetně kožní vyrážky (častá frekvence)
- bolest na hrudi – nepoužívejte nitráty, ale ihned vyhledejte lékařskou pomoc (častá frekvence)
- priapismus - prodloužená nebo případně bolestivá erekce po užití přípravku ADCIRCA (méně častá frekvence). Vyhledejte lékařskou pomoc, pokud u vás dojde k erekci trvající déle než 4 hodiny.
- náhlá ztráta zraku (hlášeno vzácně), zkreslené, zastřené, rozmazané centrální vidění nebo náhlé zhoršení vidění (frekvence není známa).

Následující nežádoucí účinky byly u pacientů užívajících přípravek ADCIRCA hlášeny velmi často (mohou postihnout více než 1 z 10 osob): bolest hlavy, návaly, překrvení sliznice nosní a nosních dutin (ucpaný nos), nevolnost, poruchy trávení (včetně bolesti břicha nebo nepříjemných pocitů v břiše), bolesti svalů, bolesti zad a končetin (včetně nepříjemných pocitů v končetinách).

Byly hlášeny další nežádoucí účinky:

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- poruchy vidění, nízký krevní tlak, krvácení z nosu, zvracení, zvýšené nebo nezvyklé děložní krvácení, otok obličeje, pálení žáhy, migréna, nepravidelný srdeční rytmus a mdloby.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- epileptické záchvaty, přechodné poruchy paměti, kopřivka, nadměrné pocení, krvácení z penisu, přítomnost krve v semenu a/nebo v moči, vysoký krevní tlak, rychlý srdeční tep, náhlá srdeční smrt a zvonění v uších.

Inhibitory PDE5 jsou užívány také k léčbě poruch erekce u mužů. Vzácně byly hlášeny některé nežádoucí účinky:

- částečné, dočasné nebo trvalé snížení nebo ztráta zraku na jednom nebo obou očích, a závažné alergické reakce, které způsobují otoky obličeje a hrdla. Bylo hlášeno také náhlé snížení nebo ztráta sluchu.

Některé nežádoucí účinky byly hlášeny u mužů užívajících tadalafil k léčbě poruch erekce. Tyto případy nebyly hlášeny v klinických hodnoceních léčby plicní arteriální hypertenze, a proto není známa četnost jejich výskytu:

- otoky očních víček, bolest očí, červené oči, infarkt myokardu a mrtvice.

Některé další vzácné nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, byly hlášeny u mužů užívajících tadalafil. Tyto zahrnují:

- zkreslené, zastřené, rozmazané centrální vidění nebo náhlé zhoršení vidění (frekvence není známa).

U většiny, ne však všech mužů, u kterých byl hlášen rychlý srdeční tep, nepravidelný srdeční rytmus, infarkt myokardu, mrtvice a náhlá srdeční smrt, se srdeční problémy vyskytovaly již před užitím tadalafilu. Nelze určit, zda měly tyto případy přímou souvislost s užíváním tadalafilu.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek ADCIRCA uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za 'EXP'. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nepoužívejte lék, pokud byla lahev otevřena déle než 110 dní. Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v původním obalu. Lahev uchovávejte ve vzpřímené poloze.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek ADCIRCA obsahuje

Léčivou látkou je tadalafil. Jeden ml obsahuje 2 mg tadalafilu.

Pomocnými látkami jsou xanthanová klovatina, mikrokrytalická celulóza, sodná sůl karmelosy, monohydrát kyseliny citronové, dihydrát natrium-citrátu, natrium-benzoát (E211), koloidní bezvodý oxid křemičitý, tekutý krystalizující sorbitol (E420), polysorbát 80, sukralosa, simetikonová emulze 30 % (obsahující simetikon, methylcelulosu, kyselinu sorbovou, čistou vodu), umělé třešňové aroma (obsahuje propylenglykol (E1520)) a čišťená voda. Viz bod 2 „ADCIRCA obsahuje“ pro více informací o sorbitolu, natrium-benzoátu, propylenglykolu a sodíku.

Jak přípravek ADCIRCA vypadá a co obsahuje toto balení

ADCIRCA 2 mg/ml je bílá až téměř bílá perorální suspenze.

Přípravek ADCIRCA je balen krabičce obsahující lahev s odnímatelnou pečetí a dětským bezpečnostním uzávěrem s 220 ml perorální suspenze. Každá krabička obsahuje jednu lahev, 10ml kalibrovanou stříkačku s 1ml dílky a adaptér k nasazení na lahev.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel registračního rozhodnutí: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nizozemsko.

Výrobce: Lilly S.A., Avda de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Španělsko.

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

Eli Lilly ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel: + 370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Eesti

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

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31(0) 30 6025800

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358 (0) 9 8545 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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury: <http://www.ema.europa.eu>

NÁVOD K POUŽITÍ
ADCIRCA 2 mg/ml perorální suspenze
tadalafil

Před použitím přípravku ADCIRCA perorální suspenze si přečtěte podrobné pokyny a pečlivě je dodržujte.

Tento „Návod k použití“ obsahuje informace o tom, jak přípravek ADCIRCA perorální suspenze používat.



**DŮLEŽITÉ INFORMACE, KTERÉ POTŘEBUJETE VĚDĚT PŘED POUŽITÍM
PŘÍPRAVKU ADCIRCA PERORÁLNÍ SUSPENZE**



Adaptér představuje NEBEZPEČÍ UDUŠENÍ – malé části. Nepřipojujte perorální stříkačku k adaptéru před jeho úplným zasunutím do lahve. Pro bezpečné použití musí být adaptér do lahve zcela zasunut. Určeno k použití pouze pod dohledem dospělé osoby.

Nedovoďte dítěti, aby lék užilo bez Vaší pomoci.

Nepoužívejte, pokud je lahev, těsnění, adaptér nebo perorální stříkačka poškozená.

Nepoužívejte lék, pokud je lahev otevřená déle než **110 dní**. Informace o tom, jak naložit s lékem, který nepoužijete, naleznete v části **Likvidace**.

Zde zaznamenejte datum prvního otevření láhve: _____

Neumývejte perorální stříkačku mýdlem nebo saponátem. Pokyny k čištění naleznete v bodech 4b–4c.

Nevkládejte perorální stříkačku do myčky nádobí. Stříkačka pak nemusí fungovat správně.

Po **30 dnech** použijte novou perorální stříkačku.

Nedoporučuje se míchat lék s jídlem nebo vodou. Může to ovlivnit chuť nebo zabránit užití celé dávky.

Přípravek ADCIRCA perorální suspenze podávejte pouze pomocí perorální stříkačky dodávané s přípravkem.

Lék má bílou barvu. Vzduchové bubliny mohou být v perorální stříkačce při přípravě dávky obtížně viditelné a může to vést k podání nesprávné dávky.



V případě předávkování neprodleně kontaktujte lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru. Rychlá lékařská pomoc je důležitá u dospělých a dětí, a to i v případě, pokud nepozorujete žádné známky či příznaky.

Části systému pro podávání přípravku ADCIRCA perorální suspenze



1. KROK: PŘÍPRAVA LAHVE

1a



Připravte si lahev s lékem a adaptér.
Umyjte si ruce vodou a mýdlem.

1b



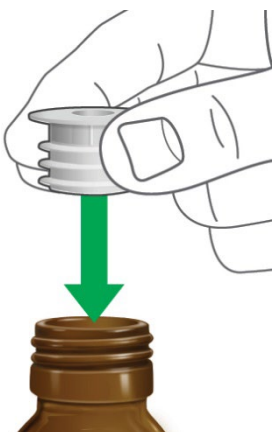
Sejměte uzávěr z lahve.
Uzávěr pevně zatlačte dolů a otáčejte jím proti směru hodinových ručiček.
Sejměte uzávěr z lahve.

1c



Pouze před prvním použitím nadzvedněte a odtrhněte těsnění.
Ujistěte se, že je těsnění zcela odstraněno.

1d



Pouze před prvním použitím zatlačte celý adaptér až na doraz do otvoru lahve.



Adaptér představuje NEBEZPEČÍ UDUŠENÍ – malé části. Pro bezpečné použití musí být do lahve úplně zasunut.

Nepřipojujte perorální stříkačku k adaptéru před jeho úplným zasunutím do lahve.
Adaptérem **neotáčejte**.

1e



Uzávěr lahve pevně zašroubujte zpět.
Adaptér se pod uzávěr vejde.

2. KROK: PŘÍPRAVA DÁVKY

2a



Připravte si lahev s lékem a vloženým adaptérem a perorální stříkačku.

Ujistěte se, že je uzávěr pevně uzavřen.

Umyjte si ruce vodou a mýdlem.

2b



Lahev protřepejte.

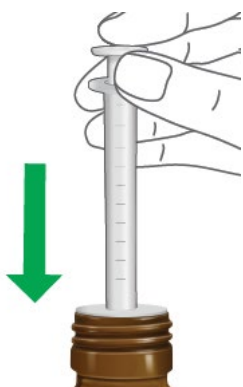
Před každým použitím lahev s lékem dobře protřepejte po dobu alespoň 10 sekund, aby se suspenze zcela promíchala.

Pokud lahev stojí déle než 15 minut, protřepte ji znovu.

2c

Sejměte uzávěr z lahve.

2d



Pevně vložte perorální stříkačku do ústí adaptéru.

Ujistěte se, že špička stříkačky je zcela uvnitř adaptéru a píst stříkačky je zatlačen až k její špičce.

2e

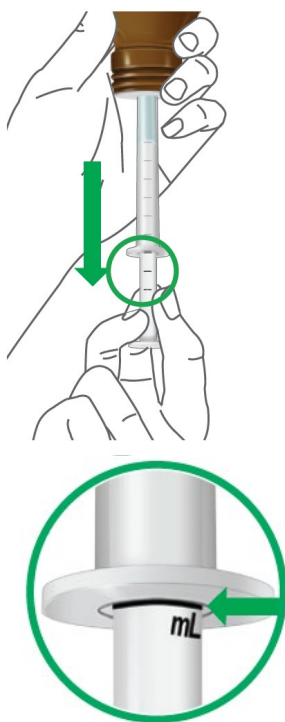


Otočte lahev s perorální stříkačkou dnem vzhůru a držte stříkačku na místě.

Ujistěte se, že je lahev obrácená dnem vzhůru.

Dbejte na to, aby perorální stříkačka zůstala zcela zasunuta v adaptéru.

2f



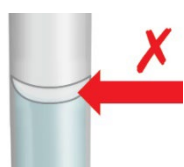
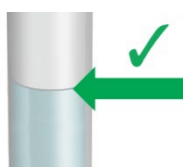
Natáhněte dávku.

Píst pomalu táhněte dolů, dokud nebude pod spodní částí příruby viditelný dílek stupnice značící ml odpovídající dávce předepsané Vašemu dítěti.

Dílky stupnice jsou umístěny na pístu perorální stříkačky.

Ujistěte se, že je horní okraj dílku stupnice zarovnan se spodní částí příruby.

2g



Otočte lahev do svislé polohy a pečlivě zkontrolujte, zda v perorální stříkačce nejsou vzduchové bubliny.

⚠ Vzduchová bublina může vést k podání nesprávné dávky.

Lék má bílou barvu, stejně jako perorální stříkačka. Vzduchové bubliny mohou být obtížně viditelné.

Pokud je v lahvi vzduchová bublina, lék vraťte zpět do lahve a opakujte kroky 2e až 2g.

2h



Perorální stříkačku vyjměte z lahve.

Nedotýkejte se pístu.

3. KROK: PODÁNÍ DÁVKY



Vložte perorální stříkačku do koutku úst dítěte. Řekněte dítěti, aby do stříkačky nekousalo.

Nestříkejte lék do zadní části hrdla.

Pomalou a jemně stlačte píst až na konec stříkačky, aby byl všechn lék dostal dítěti do úst.

Ujistěte se, že dítě všechn lék spolklo.

4. KROK: PO PODÁNÍ DÁVKY

4a



Uzávěr lahve pevně zašroubujte zpět.
Nevyjímejte adaptér. Uzávěr se nasadí na něj.

4b



Perorální stříkačku naplňte čistou vodou.

⚠ Neumývejte perorální stříkačku mýdlem nebo saponátem.

⚠ Nevyjímejte píst z perorální stříkačky.

Šálek naplňte čistou vodou, vložte do něj perorální stříkačku a pohybem pístu nahoru do **stříkačky natáhněte vodu.**

4c



Zatlačte píst dolů a vodu vypusťte do šálku nebo do dřezu.

Ujistěte se, že jste z perorální stříkačky vytlačili vodu.

Přebytečnou vodu ze stříkačky vyklepejte a stříkačku osušte papírovým ubrouskem.

Perorální stříkačku a lahev uchovávejte v původní krabici.

Umyjte si ruce vodou a mýdlem.

LIKVIDACE LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo vody v domácnosti. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

LIKVIDACE STŘÍKAČKY

Zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry, jak zlikvidovat stříkačku.

JAK LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK UCHOVÁVAT

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Lahev uchovávejte ve vzpřímené poloze.

Lahev a perorální stříkačku uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

ČASTO KLADENÉ OTÁZKY

Ot. Co mám dělat, pokud v perorální stříkačce uvidím vzduchové bubliny?

Od. Lék nepodávejte. Vzduchové bubliny mohou vést k podání nesprávné dávky. Lék vraťte zpět do lahve a opakujte kroky 2e až 2g.

Ot. Co mám dělat, pokud je v perorální stříkačce příliš mnoho léku?

Od. Špičku stříkačky ponechte v lahvi. Lahev držte v poloze vzhůru. Pistem zatlačte dolů, dokud v perorální stříkačce nebude správná dávka.

Ot. Co mám dělat, pokud v perorální stříkačce není dostatek léku?

Od. Špičku stříkačky ponechte v lahvi. Lahev držte dnem vzhůru. Pist táhněte, dokud v perorální dávkovací stříkačce nebude správná dávka.

Ot. Co mám dělat, pokud se trochu léku dostane do oka mého nebo mého dítěte?

Od. Oko neprodleně vypláchněte vodou a zavolejte lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Co nejdříve si umyjte ruce a otřete povrchy, které mohly přijít do styku s lékem.

Ot. Jakým způsobem mohu s tímto lékem cestovat?

Od. Ujistěte se, že máte dostatek léku na celou cestu. Perorální stříkačku a lék uchovávejte v původní krabičce. Léčivo uchovávejte na bezpečném místě ve vzpřímené poloze.

Ot. Mohu tento lék před podáním dítěti smíchat s potravou nebo vodou?

Od. Tento lék se nedoporučuje míchat s potravou nebo vodou. Může to ovlivnit chuť léku či zabránit podání plné dávky. Po užití celé dávky léku můžete dát dítěti vypít sklenici vody.

Ot. Co mám dělat, pokud dítě lék vyplivne?

Od. Dítěti další lék **nepodávejte**. Obraťte se na svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Ot. Co mám dělat, pokud dítě nepolkne celý lék?

Od. Obraťte se na svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

Ot. Co mám dělat, pokud dítě spolkně příliš mnoho léku?

Od. Neprodleně se obraťte na svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

DOTAZY NEBO DALŠÍ INFORMACE o přípravku ADCIRCA PERORÁLNÍ SUSPENZE V případě dotazů nebo potřeby dalších informací o přípravku ADCIRCA

- Obraťte se na svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.
- Obraťte se na společnost **Lilly**

Pro více informací o tomto léku si přečtěte příbalovou informaci přípravku ADCIRCA, kterou naleznete uvnitř této krabičky.

V případě dotazů nebo potřeby dalších informací o přípravku ADCIRCA perorální suspenze

Máte-li jakékoli dotazy nebo problémy se stříkačkou pro perorální suspenzi, obraťte se na společnost **Lilly** nebo na svého lékaře, lékárníka či zdravotní sestru. Veškeré STÍŽNOSTI NA ZDRAVOTNICKÉ PROSTŘEDKY nebo NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY, včetně PODEZŘENÍ NA ZÁVAŽNÉ PŘÍHODY, nahláste společnosti **Lilly**.

PŘÍLOHA IV

VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) tadalafilu dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Vzhledem k údajům o centrální serózní chorioretinopatii dostupným z literatury a spontánních hlášení včetně některých případů s blízkou časovou souvislostí a pozitivní de-challenge a/nebo re-challenge, a dále s ohledem na věrohodný mechanismus účinku, výbor PRAC souhlasí, že centrální serózní chorioretinopatie může mít souvislost s tadalafil. Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravcích obsahujících tadalafil mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se tadalafilu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících tadalafil zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.