

## 1. NÁZOV LIEKU

ADCIRCA® 20 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg tadalafilu.

### Pomocná látka so známym účinkom

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

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

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

#### Dospelí

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

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

#### Pediatrická populácia

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

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

#### Dávkovanie

##### Dospelí

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

### Pediatrická populácia (vek 2 roky až 17 rokov)

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

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

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

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

### Oneskorená dávka, vynechaná dávka alebo vracanie

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

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

### Osobitné skupiny pacientov

#### Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebné upravovať dávku.

#### Porucha funkcie obličiek

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

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

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

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

#### Porucha funkcie pečene

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

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

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

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

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

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

#### Pediatrická populácia (vek < 2 roky)

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

#### Spôsob podávania

ADCIRCA je na perorálne použitie.

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

### **4.3 Kontraindikácie**

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

Akútny infarkt myokardu v priebehu posledných 90 dní.

Závažná hypotenzia (< 90/50 mm Hg).

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

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

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

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Kardiovaskulárne ochorenia

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

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

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

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

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

U pacientov užívajúcich alfa<sub>1</sub> blokátory môže súčasné podanie tadalafilu viesť u niektorých pacientov k symptomatickej hypotenzii (pozri časť 4.5). Preto sa kombinácia tadalafilu s doxazosínom neodporúča.

### Zrak

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

### Zhoršenie alebo náhla strata sluchu

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

### Poškodenie obličiek a pečene

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

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

### Priapizmus a anatomická deformácia penisu

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

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

### Použitie s CYP3A4 induktormi alebo inhibítormi

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

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

## Liečba erektilnej dysfunkcie

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

## Prostacyklín a jeho analógy

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

## Bosentan

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

## Laktóza

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

## Sodík

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

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Vplyv iných liekov na tadalafil

#### Inhibítory cytochrómu P450

##### *Azolové antimykotiká (napr. ketokonazol)*

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

##### *Inhibítory proteázy (napr. ritonavir)*

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

#### Induktory cytochrómu P450

##### *Antagonisti receptora pre endotelín-1 (napr. bosentan)*

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

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

#### Antimykobakteriálne lieky (napr. rifampicín)

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

#### Vplyv tadalafilu na iné lieky

##### Nitráty

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

##### Antihypertenzíva (vrátane blokátorov vápnikových kanálov)

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

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

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

##### Riociguát

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

##### Substráty CYP1A2 (napr. teofylín)

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

##### Substráty CYP2C9 (napr. R-warfarín)

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

##### Kyselina acetylsalicylová

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

##### Substráty P-glykoproteínu (napr. digoxín)

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

### Perorálne kontraceptíva

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

### Terbutalín

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

### Alkohol

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

### Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili iba u dospelých.

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

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

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

### Laktácia

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

### Fertilita

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

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

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

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Súhrn bezpečnostného profilu

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

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

### Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

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

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

<b>Triedy orgánových systémov</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Zriedkavé</b>	<b>Neznáme<sup>1</sup></b>
<b>Poruchy imunitného systému</b>		hypersenzitívne reakcie <sup>5</sup>			Angioedém
<b>Poruchy nervového systému</b>	Bolesť hlavy <sup>6</sup>	synkopa, migréna <sup>5</sup>	epileptické záchvaty <sup>5</sup> , prechodná amnézia <sup>5</sup>		mozgová príhoda <sup>2</sup> (vrátane krvácajúcich príhod),
<b>Poruchy oka</b>		rozmazané videnie			neartritická predná ischemická neuropatia zrkového nervu (NAION), sietnicová cievna oklúzia, defekt zorného poľa, centrálna serózna chorioretinopatia
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>			tinitus		náhla strata sluchu

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

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

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

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

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

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

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

## Pediatrická populácia

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

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

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

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

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

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

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

## Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

## **4.9 Predávkovanie**

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

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

#### Mechanizmus účinku

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

#### Farmakodynamické účinky

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

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

##### Pľúcna arteriálna hypertenzia (PAH) u dospelých

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

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

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

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

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

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

Meranie kardiopulmonálnej hemodynamiky sa uskutočnilo u 93 pacientov. Tadalafil 40 mg zvýšil výdaj srdca (0,6 l/min) a znížil pľúcny arteriálny tlak (-4,3 mmHg) a pľúcnu vaskulárnu rezistenciu (-209 dyn.s/cm<sup>5</sup>) v porovnaní s východiskovou hodnotou ( $p < 0,05$ ). *Post hoc* analýzy však preukázali, že zmeny z východiskových hodnôt kardiopulmonálnych hemodynamických parametrov v skupine liečenej tadalafilom 40 mg sa od skupiny s placebom významne nelíšili.

#### Dlhodobá liečba

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

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

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

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

## Pediatrická populácia

### Plúcna arteriálna hypertenzia u detí

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

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

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

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

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

### Údaje z dlhodobej pokračovacej štúdie

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

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

### Farmakodynamické účinky u detí vo veku < 6 rokov

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

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

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

### Duchennova svalová dystrofia

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

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

### Absorpcia

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

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

### Distribúcia

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

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

### Biotransformácia

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

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

### Eliminácia

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

### Linearita/nelinearita

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

### Farmakokinetika populácie

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

### Špeciálne skupiny pacientov

#### Starší

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

#### Porucha funkcie obličiek

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

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

#### Porucha funkcie pečene

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

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

### Diabetici

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

### Rasa

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

### Pohlavie

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

### Pediatrická populácia

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

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

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

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

monohydrát laktózy  
sodná soľ kroskarmelózy  
hyprolóza  
mikrokryštalická celulóza  
natriumlaurylsulfát  
stearát horečnatý

## Obal tablety

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

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

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

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

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

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

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

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht  
Holandsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/08/476/005-006

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

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

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

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

## 1. NÁZOV LIEKU

ADCIRCA 2 mg/ml orálna suspenzia

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml orálnej suspenzie obsahuje 2 mg tadalafilu.

### Pomocná látka so známym účinkom

Jeden ml orálnej suspenzie obsahuje:

2,1 mg benzoanu sodného (E211)

110,25 mg sorbitolu (E420)

3,1 mg propylénglykolu (E1520)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

orálna suspenzia

Biela až takmer biela suspenzia.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

#### Dospelí

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

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

#### Pediatrická populácia

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

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

#### Dávkovanie

##### Dospelí

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

##### Pediatrická populácia (vek 2 roky až 17 rokov)

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

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

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

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

#### *Oneskorená dávka, vynechaná dávka alebo vracanie*

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

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

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Starší pacienti*

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávky.

##### Porucha funkcie obličiek

##### *Dospelí a pediatricka populácia (2 ž 17 rokov, vážiach najmenej 40 kg)*

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

##### *Pediatricka populácia (2 až 17 rokov, vážiach menej ako 40 kg)*

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

##### Porucha funkcie pečene

##### *Dospelí a pediatricka populácia (2 až 17 rokov, vážiach najmenej 40 kg)*

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

##### *Pediatricka populácia (2 až 17 rokov, vážiach menej ako 40 kg)*

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

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

##### *Pediatricka populácia (vek $<$ 2 roky)*

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

## Spôsob podávania

perorálne použitie

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

Pokyny na prípravu lieku pred podaním pozri v časti 6.6.

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

### **4.3 Kontraindikácie**

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

Akútny infarkt myokardu v priebehu posledných 90 dní.

Závažná hypotenzia (< 90/50 mm Hg).

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

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

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

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Kardiovaskulárne ochorenia

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

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

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

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

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

U niektorých pacientov užívajúcich alfa<sub>1</sub> blokátory môže súčasné podanie tadalafilu viesť k symptomatickej hypotenzii (pozri časť 4.5). Preto sa kombinácia tadalafilu s doxazosínom neodporúča.

### Zrak

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

### Zhoršenie alebo náhla strata sluchu

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

### Porucha funkcie obličiek a pečene

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

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

### Priapizmus a anatomická deformácia penisu

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

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

### Užívanie s induktormi alebo inhibítormi CYP3A4

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

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

## Liečba erektilnej dysfunkcie

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

## Prostacyklín a jeho analógy

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

## Bosentan

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

## Pomocné látky

### Benzoan sodný

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

### Sorbitol

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

### Propylénglykol

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

### Sodík

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

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Vplyv iných liekov na tadalafil

#### Inhibitory cytochrómu P450

##### *Azolové antimykotiká (napr. ketokonazol)*

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

##### *Inhibitory proteázy (napr. ritonavir)*

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

## Induktory cytochrómu P450

### Antagonisti receptora pre endotelín-1 (napr. bosentan)

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

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

### Antimykobakteriálne lieky (napr. rifampicín)

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

## Vplyv tadalafilu na iné lieky

### Nitráty

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

### Antihypertenzíva (vrátane blokátorov vápnikových kanálov)

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

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

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

### Riociguát

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

### Substráty CYP1A2 (napr. teofylín)

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

### Substráty CYP2C9 (napr. R-warfarín)

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

#### Kyselina acetylsalicylová

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

#### Substráty P-glykoproteínu (napr. digoxín)

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

#### Perorálne kontraceptíva

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

#### Terbutalín

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

#### Alkohol

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

#### Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

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

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

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

#### Laktácia

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

#### Fertilita

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

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Súhrn bezpečnostného profilu

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

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

##### Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Pediatrická populácia

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

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

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

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

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

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

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

## Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia vigilancie Kvetná 11, SK-825 08 Bratislava, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk) Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov, Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

## 4.9 Predávkovanie

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

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

#### Mechanizmus účinku

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

#### Farmakodynamické účinky

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

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

##### *Pľúcna arteriálna hypertenzia u dospelých*

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

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

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

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

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

Meranie kardiopulmonálnej hemodynamiky sa uskutočnilo u 93 pacientov. Tadalafil 40 mg zvýšil výdaj srdca (0,6 l/min) a znížil pľúcny arteriálny tlak (-4,3 mmHg) a pľúcnu vaskulárnu rezistenciu (-209 dyn.s/cm<sup>5</sup>) v porovnaní s východiskovou hodnotou ( $p < 0,05$ ). *Post hoc* analýzy však preukázali, že zmeny od východiskových hodnôt kardiopulmonálnych hemodynamických parametrov v skupine liečby s tadalafilom 40 mg sa od skupiny s placebom významne nelíšili.

#### Dlhodobá liečba

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

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

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

Uskutočnili sa tri skúšania u mužov zamerané na zhodnotenie potenciálneho účinku tadalafilu 10 mg (jedna 6-mesačná štúdia) a 20 mg (jedna 6-mesačná a jedna 9-mesačná štúdia) podávaného denne na spermatogézu. Vo dvoch z týchto skúšaní bol v súvislosti s liečbou tadalafilom pozorovaný pokles

v počte a koncentrácii spermií pravdepodobne bez klinickej významnosti. Tieto účinky neboli spojené so zmenami v ďalších parametroch ako je motilita, morfológia a FSH.

### Pediatrická populácia

#### Pľúcna arteriálna hypertenzia u detí

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

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

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

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

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

#### Údaje z dlhodobej pokračovacej štúdie

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

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

#### Farmakodynamické účinky u detí vo veku < 6 rokov

V dôsledku obmedzenej dostupnosti farmakodynamických meradiel a nedostatku vhodného a schváleného klinického koncového ukazovateľa u detí mladších ako 6 rokov sa účinnosť v tejto populácii približne odhaduje na základe expozície zodpovedajúcej účinnému rozpätiu dávok pre dospelých.

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

#### Duchennova svalová dystrofia

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

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

#### Absorpcia

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

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

#### Distribúcia

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

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

#### Biotransformácia

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

### Eliminácia

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

### Linearita/nelinearita

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

### Farmakokinetika populácie

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

### Špeciálne skupiny pacientov

#### *Starší*

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

#### *Porucha funkcie obličiek*

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

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

#### *Porucha funkcie pečene*

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

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

### Diabetici

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

### Rasa

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

### Pohlavie

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

### Pediatrická populácia

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

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

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

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

xantánová guma  
mikrokryštalická celulóza  
sodná soľ karmelózy  
kyselina citrónová  
citrát sodný  
benzoan sodný (E211)  
koloidný bezvodý oxid kremičitý  
tekutý (kryštalizujúci) sorbitol (E420)  
polysorbát 80  
sukralóza

30% emulzia simetikónu (obsahuje simetikón, metylcelulózu, kyselinu sorbovú, čistenú vodu)  
umelá čerešňová príchuť (obsahuje propylénglykol (E1520))  
čistená voda

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky.

Po prvom otvorení fľaše: 110 dní.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

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

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

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

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

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

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

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

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

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht  
Holandsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/08/476/007

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 1. október 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. máj 2013

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

**2. januára 2026**

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