

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

ADCIRCA 20 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de tadalafil

Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido contém 233 mg de lactose (sob a forma de mono-hidrato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimidos revestidos por película, cor de laranja, em forma de amêndoa, com 12,09 mm x 7,37 mm, marcados com “4467” numa das faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Adultos

Tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP) da classe funcional II e III da classificação da OMS, para melhorar a capacidade de exercício (ver secção 5.1).

Foi demonstrada eficácia na HAP idiopática (HAPI) e na HAP associada a doença vascular do colagénio.

População pediátrica

Tratamento de doentes pediátricos com 2 anos ou mais de idade com hipertensão arterial pulmonar (HAP) da classe funcional II e III da classificação da OMS.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento apenas deve ser iniciado e monitorizado por médicos com experiência no tratamento da HAP.

Posologia

Adultos

A dose recomendada é de 40 mg (dois x 20 mg comprimidos revestidos por película), tomada uma vez por dia.

População pediátrica (2 anos a 17 anos de idade)

As doses recomendadas tomadas uma vez por dia com base nas categorias de idade e peso dos doentes pediátricos são apresentadas a seguir.

Idade e/ou peso do doente pediátrico	Dose diária recomendada e regime posológico
Idade \geq 2 anos Peso corporal \geq 40 kg Peso corporal $<$ 40 kg	40 mg (dois comprimidos de 20 mg) uma vez por dia 20 mg (um comprimido de 20 mg ou 10 ml de suspensão oral (SO), 2 mg/ml de tadalafil*) uma vez por dia

* A suspensão oral está disponível para administração a doentes pediátricos que necessitem de 20 mg não sejam capazes de engolir comprimidos.

Para doentes com $<$ 2 anos de idade não estão disponíveis dados de farmacocinética ou eficácia de ensaios clínicos. A dose mais adequada de ADCIRCA em crianças com idades entre 6 meses e $<$ 2 anos de idade não foi estabelecida. Consequentemente, ADCIRCA não é recomendado neste grupo etário.

Dose em atraso, dose em falta ou vômitos

Se houver um atraso na administração de ADCIRCA, mas ainda dentro do mesmo dia, a dose deve ser tomada sem qualquer alteração nas datas das doses subsequentes. Os doentes não devem tomar uma dose extra se uma dose for esquecida.

Os doentes não devem tomar uma dose extra se ocorrerem vômitos.

Populações especiais

Doentes idosos

Não é necessário ajuste de dose em doentes idosos.

Compromisso renal

Adultos e população pediátrica (2 a 17 anos, com peso não inferior a 40 kg)

Em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado, é recomendada uma dose inicial de 20 mg, uma vez por dia. A dose pode ser aumentada para 40 mg, uma vez por dia, com base na eficácia e tolerabilidade de cada indivíduo. Não se recomenda o uso de tadalafil em doentes com compromisso renal grave (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica (2 a 17 anos, com um peso inferior a 40 kg)

Em doentes com $<$ 40 kg e compromisso renal ligeiro a moderado, é recomendada uma dose inicial de 10 mg, uma vez por dia. A dose pode ser aumentada para 20 mg, uma vez por dia, com base na eficácia e tolerabilidade individuais. Em doentes com compromisso renal grave, não se recomenda a utilização de tadalafil (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

Adultos e população pediátrica (2 a 17 anos, com peso não inferior a 40 kg)

Devido à experiência clínica limitada em doentes com cirrose hepática ligeira a moderada (Classe A e B de Child-Pugh), pode considerar-se uma dose inicial de 20 mg, uma vez por dia.

População pediátrica (2 a 17 anos, com um peso inferior a 40 kg)

Em doentes com $<$ 40 kg com compromisso hepático ligeiro a moderado, pode considerar-se uma dose inicial de 10 mg, uma vez por dia.

Para doentes de todas as idades, se tadalafil for prescrito, o médico prescritor deverá fazer uma avaliação cuidadosa individual do benefício/risco. Os doentes com cirrose hepática grave (Classe C de Child-Pugh) não foram estudados e, por isso, não se recomenda a administração de tadalafil (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica (idade < 2 anos)

A dosagem e eficácia de ADCIRCA em crianças com < 2 anos de idade não foi estabelecida. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8 e 5.1.

Modo de administração

ADCIRCA é de administração oral.

Os comprimidos revestidos por película devem ser engolidos inteiros com água, com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes, mencionados na secção 6.1.

Enfarte agudo do miocárdio nos últimos 90 dias.

Hipotensão grave (< 90/50 mm Hg).

Em ensaios clínicos, tadalafil demonstrou aumentar os efeitos hipotensores dos nitratos. Pensa-se que este facto resulta dos efeitos combinados dos nitratos e de tadalafil sobre a via do óxido nítrico/GMPc (monofosfato de guanosina cíclico). Assim, está contraindicada a administração de tadalafil a doentes que estão a utilizar qualquer forma de nitrato orgânico (ver secção 4.5).

A administração concomitante de inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (FDE5), incluindo tadalafil, com estimuladores da guanilato ciclase como, por exemplo, o riociguat, está contraindicada, devido à possibilidade de originar hipotensão sintomática (ver secção 4.5).

Doentes que tenham perda de visão num dos olhos devido a neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica (*non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy - NAION*), independentemente se este acontecimento esteve ou não relacionado com a exposição prévia ao inibidor de FDE5 (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Doenças cardiovasculares

Os seguintes grupos de doentes com doenças cardiovasculares não foram incluídos em ensaios clínicos de HAP:

- Doentes com doença das válvulas aórtica e mitral clinicamente significativa
- Doentes com constrição pericárdica
- Doentes com cardiomiopatia restritiva ou congestiva
- Doentes com disfunção ventricular esquerda significativa
- Doentes com arritmias que colocam a vida em risco
- Doentes com doença arterial coronária sintomática
- Doentes com hipertensão arterial não controlada

Visto que não existem dados clínicos sobre a segurança de tadalafil nestes doentes, não se recomenda o uso de tadalafil.

Os vasodilatadores pulmonares podem piorar significativamente o estado cardiovascular de doentes com doença pulmonar veno-oclusiva (DPVO). Dado que não existem dados clínicos sobre a administração de tadalafil a doentes com doença veno-oclusiva, não se recomenda a administração de tadalafil a tais doentes. Se ocorrerem sinais de edema pulmonar quando o tadalafil for administrado, deverá considerar-se a possibilidade de existir DPVO associada.

Tadalafil possui propriedades vasodilatadoras sistémicas que podem resultar numa diminuição transitória da pressão arterial. Os médicos deverão considerar cuidadosamente se os doentes que possuem certas doenças subjacentes, tais como obstrução grave da ejeção ventricular esquerda, depleção de fluidos, hipotensão ortostática de causa autonómica ou doentes com hipotensão de repouso, poderão ser afetados por tais efeitos vasodilatadores.

Em doentes que estejam a tomar bloqueadores α_1 , a administração concomitante de tadalafil pode levar a hipotensão sintomática nalguns doentes (ver secção 4.5). Portanto, não se recomenda a combinação de tadalafil com doxazosina.

Visão

Têm sido notificados defeitos visuais, incluindo Coriorretinopatia Serosa Central (CSCR), e casos de NAION relacionados com a toma de tadalafil e de outros inibidores da FDE5. A maioria dos casos de CSCR foi resolvida espontaneamente, após cessação da toma de tadalafil. Em relação à NAION, as análises de dados observacionais sugerem um aumento do risco de NAION aguda em homens com disfunção erétil após a exposição a tadalafil ou outros inibidores da FDE5. Como isso poderá ser relevante para todos os doentes expostos a tadalafil, o doente deve ser avisado que, em caso de defeito visual súbito, compromisso da acuidade visual e/ou distorção visual, deve parar de tomar ADCIRCA e consultar imediatamente o médico (ver secção 4.3). Doentes com perturbações hereditárias degenerativas da retina, incluindo retinite pigmentar, não foram incluídos nos ensaios clínicos, por isso não se recomenda a utilização nestes doentes.

Diminuição ou perda súbita da audição

Foram notificados casos de perda auditiva repentina após o uso de tadalafil. Apesar de outros fatores de risco estarem presentes em alguns casos (como idade, diabetes, hipertensão, antecedentes de perda auditiva e doenças associadas ao tecido conjuntivo), os doentes devem ser aconselhados a procurar ajuda médica imediata no caso de diminuição ou perda súbita da audição.

Compromisso renal e hepático

Devido à exposição aumentada ao tadalafil (AUC), à pouca experiência clínica e à falta de capacidade para influenciar a depuração da creatinina através da diálise, não se recomenda tadalafil em doentes com compromisso renal grave.

Doentes com cirrose hepática grave (Classe C de Child-Pugh) não foram estudados e, por isso, não se recomenda a administração de tadalafil.

Priapismo e deformações anatómicas do pénis

Foi notificado priapismo em homens tratados com inibidores da FDE5. Doentes que tenham ereções que durem 4 horas ou mais deverão ser instruídos para procurar ajuda médica imediata. Se o priapismo não for tratado imediatamente, pode originar lesão dos tecidos penianos com impotência permanente.

Tadalafil deve ser usado com precaução em doentes com deformações anatómicas do pénis (tais como, angulação, fibrose cavernosa ou doença de Peyronie), ou em doentes com situações que possam predispor para o priapismo (tais como anemia falciforme, mieloma múltiplo ou leucemia).

Utilização com indutores ou inibidores do CYP3A4

Em doentes a tomarem de modo crónico indutores do CYP3A4, tais como a rifampicina, não se recomenda o uso de tadalafil (ver secção 4.5).

Em doentes a tomarem concomitantemente inibidores potentes do CYP3A4, tais como o cetoconazol ou o ritonavir, não se recomenda o uso de tadalafil (ver secção 4.5).

Tratamentos para a disfunção erétil

A segurança e eficácia das combinações de tadalafil com outros inibidores da FDE5 ou outros tratamentos da disfunção erétil não foram estudadas. Os doentes devem ser informados para não tomar ADCIRCA com estes medicamentos.

Prostaciclina e seus análogos

A eficácia e segurança de tadalafil coadministrado com prostaciclina ou análogos não foram estudadas em ensaios clínicos controlados. Assim, recomenda-se precaução em caso de coadministração.

Bosentano

A eficácia do tadalafil em doentes a fazerem terapêutica com bosentano, não foi demonstrada de forma conclusiva (ver secções 4.5 e 5.1).

Lactose

ADCIRCA contém lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou mal absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos sobre tadalafil

Inibidores do Citocromo P450

Antifúngicos azólicos (ex. cetoconazol)

Cetoconazol (200 mg por dia), aumentou em duas vezes a exposição (AUC) a uma dose única de tadalafil (10 mg) e a C_{max} em 15%, em comparação com os valores de AUC e C_{max} do tadalafil usado isoladamente. Cetoconazol (400 mg por dia) aumentou em 4 vezes a exposição (AUC) a uma dose única de tadalafil (20 mg) e a C_{max} em 22%.

Inibidores da Protease (ex. ritonavir)

Ritonavir (200 mg duas vezes ao dia), um inibidor do CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6, aumentou em duas vezes a exposição (AUC) a uma dose única de tadalafil sem alterações na C_{max} . Ritonavir (500 mg ou 600 mg duas vezes ao dia) aumentou em cerca de 32 % a exposição (AUC) a uma dose única de tadalafil (20 mg) e diminuiu a C_{max} em 30 %.

Indutores do Citocromo P450

Recetores antagonistas da Endotelina-I (ex. bosentano)

Bosentano (125 mg duas vezes ao dia), um substrato do CYP2C9 e do CYP3A4 e um indutor moderado do CYP3A4, CYP2C9 e possivelmente do CYP2C19, reduziu a exposição sistémica ao tadalafil (40 mg uma vez por dia) em 42 % e a C_{max} em 27 % após coadministração de múltiplas doses. A eficácia do tadalafil em doentes a fazerem terapêutica com bosentano não foi demonstrada de forma conclusiva. (ver secções 4.4 e 5.1). Tadalafil não afetou a exposição (AUC e C_{max}) do bosentano ou dos seus metabolitos. A segurança e eficácia das combinações de tadalafil com outros recetores antagonistas da endotelina-1 não foram estudadas.

Antimicrobianos (ex. rifampicina)

Um indutor do CYP3A4, rifampicina (600 mg por dia), reduziu a AUC do tadalafil em 88 % e a C_{max} em 46 % em comparação com os valores da AUC e da C_{max} do tadalafil usado isoladamente (10 mg).

Efeitos do tadalafil sobre outros medicamentos

Nitratos

Em ensaios clínicos, tadalafil (5, 10 e 20 mg) demonstrou aumentar os efeitos hipotensores dos nitratos. Esta interação durou mais de 24 horas e já não era detetável 48 horas após a última dose de tadalafil. Por isso, está contraindicada a administração de tadalafil a doentes que estão a usar qualquer forma de nitrato orgânico (ver secção 4.3).

Anti-hipertensores (incluindo bloqueadores do canal de cálcio)

A administração concomitante de doxazosina (4 e 8 mg por dia) e tadalafil (5 mg por dia e 20 mg como dose única) aumenta de um modo significativo o efeito hipotensor deste bloqueador alfa. Este efeito dura pelo menos doze horas e pode ser sintomático, incluindo síncope. Assim não se recomenda esta associação (ver secção 4.4).

Em estudos de interação efetuados num número limitado de voluntários saudáveis, estes efeitos não foram notificados com alfuzosina ou tansulosina.

Em estudos clínicos de farmacologia, foi examinado o potencial de tadalafil (10 e 20 mg) aumentar os efeitos hipotensivos dos medicamentos anti-hipertensivos. As classes mais importantes de medicamentos anti-hipertensivos foram estudadas quer em monoterapia quer como parte duma terapêutica combinada. Em doentes a tomar múltiplos medicamentos anti-hipertensivos, cuja hipertensão não estava bem controlada, observaram-se maiores reduções na pressão arterial comparativamente a doentes cuja pressão arterial estava bem controlada, onde a redução foi mínima e similar à dos indivíduos saudáveis. Em doentes a receberem concomitantemente medicamentos anti-hipertensivos, tadalafil 20 mg pode induzir uma diminuição da pressão arterial, que (com exceção da doxazosina – ver acima) é, de um modo geral, ligeira e não expectável que seja clinicamente significativa.

Riociguat

Estudos pré-clínicos mostraram um efeito hipotensor sistémico aditivo com a administração concomitante de inibidores da FDE5 e riociguat. Em ensaios clínicos, riociguat demonstrou aumentar os efeitos hipotensores dos inibidores da FDE5. Não houve evidência de um efeito clínico favorável com a administração concomitante na população estudada. A administração concomitante de riociguat e inibidores da FDE5, incluindo tadalafil, está contraindicada (ver secção 4.3).

Substratos do CYP1A2 (ex. teofilina)

Quando se administrou tadalafil 10 mg com teofilina (um inibidor não seletivo da fosfodiesterase), não se verificou interação farmacocinética. O único efeito farmacodinâmico foi um pequeno aumento (3,5 batimentos por minuto [bpm]) da frequência cardíaca.

Substratos do CYP2C9 (ex R-Varfarina)

Tadalafil (10 mg e 20 mg) não teve efeito clinicamente significativo na exposição (AUC) à S-varfarina ou R-varfarina (substrato do CYP2C9), nem o tadalafil afetou as alterações no tempo de protrombina induzidas pela varfarina.

Ácido acetilsalicílico

Tadalafil (10 mg e 20 mg) não potenciou o aumento no tempo de hemorragia causado pelo ácido acetilsalicílico.

Substratos do P-glicoproteína (ex digoxina)

Tadalafil (40 mg uma vez por dia) não teve efeito clinicamente significativo na farmacocinética da digoxina.

Contraceptivo oral

No estado estacionário, tadalafil (40 mg uma vez por dia) aumentou a exposição do etinilestradiol (AUC) em 26 % e a C_{max} em 70 % comparativamente a contraceptivos orais administrados com placebo. Não se verificou efeito estatisticamente significativo do tadalafil no levonorgestrel, o que sugere que o efeito do etinilestradiol é devido à inibição da sulfatação no intestino pelo tadalafil. Existem dúvidas quanto à relevância clínica desta observação.

Terbutalina

Um aumento semelhante na AUC e na C_{max} verificado com o etinilestradiol pode ser expectável com a administração oral da terbutalina, provavelmente devida à inibição da sulfatação no intestino pelo tadalafil. Existem dúvidas quanto à relevância clínica desta observação.

Álcool

As concentrações de álcool não foram afetadas pela coadministração de tadalafil (10 mg ou 20 mg). Além disso, não se verificaram alterações nas concentrações de tadalafil após coadministração com álcool. Tadalafil (20 mg) não aumentou a média da diminuição (40 %) da pressão arterial produzida pelo álcool (0,7 g/kg ou aproximadamente 180 mL de álcool [vodka] num homem de 80 kg), mas em alguns indivíduos, observaram-se tonturas posturais e hipotensão ortostática. O efeito do álcool na função cognitiva não aumentou com o tadalafil (10 mg).

População pediátrica

Só foram realizados estudos de interação em adultos.

Com base na análise farmacocinética da população, as estimativas da eliminação aparente (CL/F) e o efeito de bosentano na CL/F nos doentes pediátricos são semelhantes às dos doentes adultos com HAP. Não se considerou necessário qualquer ajuste de dose de tadalafil com a utilização de bosentano.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Há poucos dados da utilização de tadalafil em mulheres grávidas. Estudos em animais não evidenciaram efeitos nocivos diretos ou indiretos na gravidez e no desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar utilizar tadalafil durante a gravidez.

Amamentação

Dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais, demonstraram que o tadalafil é excretado no leite. Não se pode excluir risco para a criança amamentada. ADCIRCA não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Foram observados efeitos em cães que podem indicar alterações da fertilidade. Dois ensaios clínicos subsequentes sugerem que este efeito é pouco provável no homem, embora tenha sido observada uma diminuição na concentração de esperma em alguns homens (ver secções 5.1 e 5.3)

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de ADCIRCA sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são desprezáveis. Embora a frequência das notificações de tonturas em ensaios clínicos nos braços de placebo e tadalafil tivesse sido semelhante, os doentes devem avaliar como reagem a ADCIRCA antes de conduzirem ou utilizarem máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas mais frequentemente, ocorridas em $\geq 10\%$ dos doentes no braço de tratamento com tadalafil 40 mg, foram cefaleias, náuseas, lombalgias, dispepsia, rubor, mialgia, nasofaringite e dor nas extremidades. As reações adversas notificadas foram transitórias e geralmente ligeiras a moderadas. Os dados das reações adversas são limitados em doentes com mais de 75 anos de idade.

No estudo principal controlado com placebo de ADCIRCA no tratamento da HAP, 323 doentes foram tratados com ADCIRCA em doses que variaram de 2,5 mg a 40 mg, uma vez por dia, e 82 doentes foram tratados com placebo. A duração do tratamento foi de 16 semanas. Globalmente, a frequência de interrupção devido a acontecimentos adversos foi baixa (ADCIRCA 11%, placebo 16%). Trezentos e cinquenta e sete indivíduos (357) que completaram o estudo inicial entraram numa extensão do estudo a longo prazo. As doses estudadas foram 20 mg e 40 mg uma vez por dia.

Lista das reações adversas

A tabela abaixo lista as reações adversas notificadas durante o ensaio clínico controlado com placebo em doentes com HAP tratados com ADCIRCA. Também indicados na tabela estão alguns acontecimentos adversos/reações adversas que têm sido notificados em ensaios clínicos e/ou pós-comercialização com tadalafil no tratamento da disfunção erétil no homem. Estes acontecimentos foram classificados com uma frequência “Desconhecido”, dado que a frequência em doentes com HAP não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis ou foi atribuída uma frequência com base nos dados do ensaio clínico inicial controlado com placebo de ADCIRCA.

Frequência calculada: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muito raros ($< 1/10\ 000$) e desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de Sistemas de Órgãos	Muito frequente	Frequente	Pouco frequente	Raro	Desconhecido¹
Doenças do sistema imunitário		Reações de Hipersensibilidade ⁵			Angioedema
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia ⁶	Síncope, Enxaqueca ⁵	Convulsões ⁵ Amnésia transitória ⁵		Acidente vascular cerebral ² (incluindo acontecimentos hemorrágicos)
Afeções oculares		Visão desfocada			Neuropatia ótica isquêmica anterior não arterítica (NAION), Oclusão vascular da retina, Alteração do campo visual Coriorretinopatia serosa central
Afeções do ouvido e do labirinto			Acufenos		Perda de audição súbita
Cardiopatias		Palpitações ^{2,5}	Morte súbita cardíaca ^{2,5} Taquicardia ^{2,5}		Angina de peito instável, Arritmia ventricular, Enfarte do miocárdio ²
Vasculopatias	Rubor	Hipotensão	Hipertensão		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Nasofaringite (incluindo congestão nasal, congestão sinusal e rinite)	Epistáxis			
Doenças gastrointestinais	Náuseas Dispepsia (incluindo dor abdominal e desconforto ³)	Vômitos Refluxo gastroesofágico			
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea	Urticária ⁵ Hiper-hidrose (sudorese) ⁵		Síndrome de Stevens-Johnson, Dermatite esfoliativa

Classes de Sistemas de Órgãos	Muito frequente	Frequente	Pouco frequente	Raro	Desconhecido¹
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Mialgia Lombalgia Dor nas extremidades (incluindo desconforto nos membros)				
Doenças renais e urinárias			Hematúria		
Doenças dos órgãos genitais e da mama		Aumento da Hemorragia uterina ⁴	Priapismo ⁵ , hemorragia peniana, Hematoespermia		Ereções prolongadas
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Edema facial Dor no peito ²			

- (1) Acontecimentos não notificados em ensaios de registo e que não podem ser calculados a partir dos dados disponíveis. As reações adversas foram incluídas na tabela devido ao resultado de dados obtidos em estudos de pós-comercialização ou em ensaios clínicos que incluíam o uso de tadalafil no tratamento da disfunção erétil.
- (2) A maioria dos doentes em quem se observaram estes acontecimentos, tinha fatores de risco cardiovasculares pré-existent.
- (3) Os termos da convenção MedDRA atualmente incluídos são desconforto abdominal, dor abdominal, dor abdominal inferior, dor abdominal superior e desconforto gástrico.
- (4) Termo clínico não-MedDRA que inclui notificações de situações hemorrágicas menstruais anormais/excessivas, tais como menorragia, metrorragia, menometrorragia ou hemorragia vaginal.
- (5) As reações adversas foram incluídas na tabela devido ao resultado de dados obtidos nos ensaios de pós-comercialização ou ensaios clínicos que incluíam o uso de tadalafil no tratamento da disfunção erétil; para além disso, as frequências estimadas baseiam-se apenas em 1 ou 2 doentes que tiveram reações adversas no estudo fundamental de ADCIRCA inicial controlado com placebo.
- (6) Cefaleia foi a reação adversa reportada mais frequentemente. Podem ocorrer cefaleias no início da terapêutica, as quais diminuem com o tempo mesmo continuando o tratamento.

População pediátrica

Um total de 51 doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 2,5 e os 17 anos com HAP foram tratados com tadalafil em ensaios clínicos (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG). Um total de 391 doentes pediátricos com HAP, desde recém-nascidos a < 18 anos, foram tratados com tadalafil num estudo observacional, pós-introdução no mercado (H6D-JE-TD01). Após a administração de tadalafil, a frequência, tipo e gravidade das reações adversas em crianças e adolescentes foram semelhantes às observadas em adultos. Devido a diferenças no desenho do estudo, tamanho da amostra, sexo, faixa etária e doses, os resultados de segurança destes ensaios são detalhados separadamente em baixo.

Ensaio clínico controlado com placebo em doentes pediátricos (H6D-MC-LVHV)

Num ensaio aleatorizado, controlado com placebo em 35 doentes com idades compreendidas entre os 6,2 e os 17,9 anos (mediana da idade de 14,2 anos) com HAP, um total de 17 doentes foram tratados com ADCIRCA 20 mg uma vez por dia (coorte com peso médio, ≥ 25 kg a < 40 kg) ou 40 mg (coorte de peso elevado, ≥ 40 kg), e 18 doentes foram tratados com placebo durante 24 semanas. Os acontecimentos adversos (AA) mais frequentes ocorridos em ≥ 2 doentes tratados com tadalafil foram

cefaleias (29,4%), infecção do trato respiratório superior e *influenza* (17,6 % cada), e artralgia e epistáxis (11,8 % cada). Não foram notificadas mortes nem acontecimentos adversos graves (AAG). Dos 35 doentes pediátricos tratados no estudo de curto prazo, controlado com placebo, 32 entraram no período de extensão de longo prazo de 24 meses, sem oclusão, e 26 doentes completaram o *follow-up*. Não foram observados novos sinais de segurança.

Estudo farmacocinético não-controlado em doentes pediátricos (H6D-MC-LVIG)

Num estudo pediátrico de dose ascendente múltipla, 19 doentes com uma mediana das idades de 10,9 anos [intervalo de 2,5 - 17 anos] receberam ADCIRCA uma vez por dia, com uma duração de tratamento sem oclusão de 10 semanas (Período 1) e num período de extensão de até mais 24 meses (Período 2). Foram notificados AAG em 8 doentes (42,1 %). Estes foram acontecimentos de hipertensão pulmonar (21,0%), infecção viral (10,5%), e insuficiência cardíaca, gastrite, pirexia, diabetes *mellitus* tipo 1, convulsão febril, pré-síncope, convulsão, e quisto no ovário (5,3 % cada). Nenhum doente descontinuou o estudo devido a AA. Foram notificados acontecimentos adversos decorrentes do tratamento (AADT) em 18 doentes (94,7 %) e os AADT mais frequentes (ocorrendo em ≥ 5 doentes) foram cefaleias, pirexia, infecção viral do trato respiratório superior, e vômitos. Foram notificadas duas mortes.

Estudo pós-introdução no mercado em doentes pediátricos (H6D-JE-TD01)

Foram recolhidos dados de segurança durante um estudo observacional, pós-introdução no mercado no Japão, incluindo 391 doentes pediátricos com HAP (período máximo de observação de 2 anos). A idade média dos doentes no estudo foi de $5,7 \pm 5,3$ anos, incluindo 79 doentes com < 1 ano, 41 com 1 a < 2 anos, 122 com 2 a 6 anos, 110 com 7 a 14 anos, e 39 com 15 a 17 anos. Foram notificados AA em 123 doentes (31,5 %). As incidências de AA (≥ 5 doentes) foram hipertensão pulmonar (3,6 %); cefaleias (2,8 %); insuficiência cardíaca e diminuição da contagem de plaquetas (2,0 % cada); epistaxe e infecção do trato respiratório superior (1,8% cada); bronquite, diarreia e função hepática anormal (1,5 % cada); e gastroenterite, gastroenteropatia com perda proteica, e aumento da aminotransferase de aspartato (1,3 % cada). A incidência de AAG foi de 12,0% (≥ 3 doentes), incluindo hipertensão pulmonar (3,6%), insuficiência cardíaca (1,5%) e pneumonia (0,8%). Foram notificadas 16 mortes (4,1 %); nenhuma estava relacionada com tadalafil.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação risco-benefício do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Doses únicas até 500 mg foram administradas a indivíduos saudáveis e dose diárias múltiplas até 100 mg administradas a doentes com disfunção erétil. As reações adversas foram semelhantes às observadas com doses mais baixas.

Em casos de sobredosagem, devem ser adotadas as medidas de suporte necessárias. A hemodiálise contribui de modo insignificante para a eliminação do tadalafil.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Aparelho geniturinário, medicamentos utilizados na disfunção erétil, Código ATC G04BE08.

Mecanismo de ação

O tadalafil é um inibidor potente e seletivo da FDE5, a enzima responsável pela degradação da

guanosina monofosfato cíclica (GMPc). A hipertensão arterial pulmonar está associada a uma alterada libertação do óxido nítrico pelo endotélio vascular e consequente redução das concentrações de GMPc dentro do músculo liso vascular pulmonar. A FDE5 é a fosfodiesterase predominante na vasculatura pulmonar. A inibição da FDE5 pelo tadalafil aumenta as concentrações de GMPc resultando no relaxamento das células do músculo liso dos vasos pulmonares e na vasodilatação do leito vascular pulmonar.

Efeitos farmacodinâmicos

Estudos *in vitro* demonstraram que tadalafil é um inibidor seletivo da FDE5. A FDE5 é uma enzima que se encontra no músculo liso dos corpos cavernosos, nos músculos lisos vasculares e viscerais, musculoesquelético, plaquetas, rins, pulmões e cerebelo. O efeito do tadalafil é mais potente na FDE5 do que noutras fosfodiesterases. Tadalafil é >10 000 vezes mais potente para a FDE5 do que para as enzimas FDE1, FDE2 e FDE4, os quais se encontram no coração, cérebro, vasos sanguíneos, fígado e outros órgãos. Tadalafil é >10 000 vezes mais potente para a FDE5 do que para a FDE3, uma enzima que se encontra no coração e nos vasos sanguíneos. Esta seletividade em relação à FDE5 sobre a FDE3 é importante porque a FDE3 é uma enzima envolvida na contractilidade cardíaca. Adicionalmente, tadalafil é aproximadamente 700 vezes mais potente para a FDE5 do que para a FDE6, uma enzima que se encontra na retina e é responsável pela fototransdução. Tadalafil é ainda >10 000 vezes mais potente para a FDE5 do que para a FDE7 através da FDE10.

Eficácia e segurança clínicas

Hipertensão arterial pulmonar em adultos

Realizou-se um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, em 405 doentes com hipertensão arterial pulmonar. A terapêutica de apoio permitida incluía bosentano (dose de manutenção até 125 mg duas vezes por dia) e anticoagulação crónica, digoxina, diuréticos e oxigénio. Mais de metade dos doentes do estudo (53,3 %), estavam a receber terapêutica concomitante com bosentano.

Os doentes foram aleatorizados para um de cinco grupos de tratamento (tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg ou placebo). Os doentes tinham, pelo menos, 12 anos de idade e um diagnóstico de HAP idiopática, relacionada com doença do colagénio, com a utilização de um anorexizante, com infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), associada a um defeito do septo auricular ou com reparação cirúrgica com pelo menos um ano de “shunt” sistémico-pulmonar congénito (por exemplo, defeito do septo ventricular ou persistência do canal arterial). A média de idades de todos os doentes era 54 anos (entre os 14 e os 90 anos de idade) sendo a maioria caucasianos, (80,5 %) e mulheres (78,3 %). As etiologias da hipertensão arterial pulmonar (HAP) foram predominantemente HAP idiopáticas (61,0%) e relacionadas com doença vascular do colagénio (23,5%). A maioria dos doentes incluía-se na classe funcional III (65,2 %) ou na classe II (32,1 %) da Organização Mundial de Saúde (OMS). A distância basal média na *6-minute walk distance* basal média- distância percorrida em minutos a andar (6MWD) foi 343,6 metros.

O *endpoint* de eficácia primário era a variação da distância basal média na *6-minute walk distance* – (6MWD), à semana 16. Apenas o tadalafil 40 mg atingiu o nível de significado definido no protocolo com uma mediana aumentada em 26 metros em relação ao placebo na 6MWD ($p = 0,0004$; IC 95%: 9,5; 44,0; método pré-especificado de Hodges-Lehman) (média 33 metros, IC 95%: 15,2; 50,3). A melhoria verificada na distância da marcha foi aparente a partir das 8 semanas de tratamento. Observou-se um aumento significativo ($p < 0,01$) na 6MWD, na semana 12 quando foi solicitado aos doentes que atrasassem a toma do medicamento em estudo, de modo a refletir a concentração da substância ativa. De um modo geral, os resultados foram consistentes nos subgrupos de acordo com a idade, género, etiologia da HAP, da classe funcional basal da OMS e na 6MWD. O aumento da mediana em relação ao placebo na 6MWD foi de 17 metros ($p = 0,09$; IC 95%: -7,1; 43,0; método pré-especificado de Hodges-Lehman) (média 23 metros, IC 95%: -2,4; 47,8) nos doentes que receberam tadalafil 40 mg para além do bosentano concomitantemente ($n=39$), e foi 39 metros ($p < 0,01$, IC 95%: 13,0; 66,0; método pré-especificado de Hodges-Lehman) (média 44 metros, IC 95%: 19,7; 69,0) nos doentes que receberam tadalafil 40 mg isoladamente ($n = 37$).

A percentagem de doentes com melhoria na classe funcional da OMS na semana 16 foi semelhante no grupo de tadalafil 40 mg e no grupo do placebo (23 % vs 21 %). A incidência do agravamento clínico na semana 16 em doentes tratados com tadalafil 40 mg (5%; 4 de 79 doentes) foi inferior à do placebo (16 %; 13 de 82 doentes). As alterações na taxa de dispneia na escala modificada de Borg foram pequenas e não significativas, quer com placebo quer com tadalafil 40 mg.

Além disso observaram-se melhorias em relação ao placebo com tadalafil 40 mg na capacidade funcional, aspetos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade e domínios sociais do questionário SF- 36. Não se observaram melhorias nos domínios do papel emocional e no domínio da saúde mental do SF- 36. Verificaram-se melhorias comparativamente ao placebo com tadalafil 40 mg no índice de resultados do EuroQol (EQ- 5D) US e UK, que incluem os componentes mobilidade, autocuidado, atividades habituais, dor/desconforto, ansiedade/depressão e na escala visual analógica (EVA).

Foi efetuada a hemodinâmica cardiopulmonar em 93 doentes. Tadalafil 40 mg aumentou o débito cardíaco (0,6 l/min) e reduziu as pressões arteriais pulmonares (-4,3 mm Hg) e a resistência vascular pulmonar (-209 dyn.s/cm⁵) comparando com a basal (p <0,05). No entanto, análises “post hoc” demonstraram que as alterações nos parâmetros da hemodinâmica cardiopulmonar no grupo de tratamento de tadalafil 40 mg, não foram significativamente diferentes comparativamente ao placebo.

Tratamento a longo prazo

357 doentes do estudo controlado com placebo foram elegíveis para um estudo de extensão de longa duração. Destes, 311 doentes tinham sido tratados com tadalafil durante pelo menos 6 meses e 293 durante 1 ano (exposição mediana 365 dias; intervalo de 2 dias a 415 dias). Para aqueles doentes para os quais existem dados disponíveis, a taxa de sobrevivência após 1 ano é 96,4 %. Além disso, a 6-*minute walk distance* - distância percorrida em minutos a andar e a classe funcional da OMS, pareceram ser estáveis nos doentes tratados com tadalafil durante 1 ano.

Tadalafil 20 mg administrado a indivíduos saudáveis não produziu diferenças significativas, em comparação com o placebo, na pressão arterial sistólica e na pressão arterial diastólica avaliadas em posição de decúbito (diminuição máxima das médias de 1,6/0,8 mm Hg, respetivamente), na pressão arterial sistólica e na pressão arterial diastólica na posição de pé (diminuição máxima das médias de 0,2/4,6 mm Hg, respetivamente) e não teve alteração significativa na frequência cardíaca.

Num estudo para avaliar os efeitos do tadalafil na visão, não se detetou alteração na discriminação das cores (azul/verde) utilizando o teste de coloração Farnsworth-Munsell 100. Esta observação é consistente com a baixa afinidade do tadalafil para a FDE6 em comparação com a FDE5. Em todos os ensaios clínicos, os relatos de alterações na coloração da visão foram raros (< 0,1%).

Foram efetuados três ensaios em homens para avaliar o potencial efeito na espermatogénese de tadalafil administrado diariamente, (um estudo de 6 meses com 10 mg e um estudo de 6 meses e outro de 9 meses com 20 mg). Em dois destes ensaios observou-se uma diminuição na concentração de esperma e na contagem dos espermatozoides relacionada com o tratamento com tadalafil sem provável relevância clínica. Estes efeitos não foram associados com alterações noutros parâmetros tais como a motilidade, morfologia e FSH.

População pediátrica

Hipertensão arterial pulmonar em crianças

Um total de 35 doentes pediátricos, com HAP, com idades compreendidas entre os 6 e <18 anos foram tratados num estudo com 2 períodos suplementares (para além do antagonista do receptor de endotelina em curso do doente) (H6D-MC-LVHV) para avaliar a eficácia, a segurança e a farmacocinética de tadalafil. No período de 6 meses com dupla ocultação (Período 1), 17 doentes receberam tadalafil e 18 doentes receberam placebo.

A dose de tadalafil foi administrada com base no peso do doente na visita de rastreio. A maioria dos doentes (25 [71,4 %]) tinha \geq 40 kg e recebeu uma dose de 40 mg, enquanto os restantes (10 [28,6%])

com peso ≥ 25 kg e < 40 kg receberam uma dose de 20 mg. No estudo, havia 16 doentes do sexo masculino e 19 do sexo feminino; a mediana da idade da população global era de 14,2 anos (intervalo entre 6,2 e 1,9 anos). Nenhum doente com < 6 anos foi incluído no estudo. As etiologias da hipertensão arterial pulmonar eram predominantemente HAPI (74,3 %) e HAP associada a hipertensão pulmonar persistente ou recorrente após reparação cirúrgica de um “shunt” sistêmico-pulmonar congênito (25,7 %). A maioria dos doentes incluía-se na classe funcional II da OMS (80 %).

O objetivo primário do período 1 era avaliar a eficácia de tadalafil em comparação com placebo na melhoria da 6MWD entre o início do estudo e a Semana 24, avaliada em doentes com ≥ 6 e < 18 anos de idade que eram capazes em termos de desenvolvimento de realizar a 6MWD. Para a análise primária (MMRM), a variação média LS (Erro-Padrão: EP) entre o início do estudo e as 24 semanas na 6MWD foi 60 (EP: 20,4) metros com tadalafil e 37 (EP: 20,8) metros com placebo.

Além disso, em doentes pediátricos com HAP com idade ≥ 2 e < 18 anos, foi utilizado um modelo exposição-resposta (ER) para prever a 6MWD com base na exposição pediátrica após doses diárias de 20 ou 40 mg estimadas com um modelo farmacocinético da População e um modelo adulto estabelecido ER (H6D-MC-LVGY). O modelo demonstrou semelhança da resposta entre a 6MWD prevista pelo modelo e a observada na realidade em doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 6 e < 18 anos do estudo H6D-MC-LVHV.

Não houve casos confirmados de agravamento clínico em qualquer dos grupos de tratamento durante o período 1. A percentagem de doentes com melhoria da classe funcional da OMS entre o início do estudo e a semana 24 foi de 40% no grupo de tadalafil em comparação com 20% no grupo do placebo. Além disso, também se observou uma tendência positiva de potencial eficácia no grupo de tadalafil *versus* placebo em medidas como a NT-Pro-BNP (diferença do tratamento: -127,4; IC 95%, -247,05 a -7,80), em parâmetros ecocardiográficos (TAPSE: diferença do tratamento 0,43; IC 95%, 0,14 a 0,71; EI sistólico no ventrículo esquerdo: diferença do tratamento -0,40; IC 95%, -0,87 a 0,07; EI diastólico no ventrículo esquerdo: diferença do tratamento -0,17; IC 95%, -0,43 a 0,09; foram notificados 2 doentes com derrame pericárdico no grupo do placebo e nenhum no grupo do tadalafil), e no CGI-I (melhoria com tadalafil 64,3 %, placebo 46,7 %).

Dados da extensão a longo prazo

Um total de 32 doentes do estudo controlado com placebo (H6D-MC-LVHV) entraram no período de extensão sem ocultação de 2 anos (período 2) durante o qual todos os doentes foram tratados com tadalafil com a dose apropriada à sua coorte de peso. O objetivo primário do período 2 era avaliar a segurança a longo prazo do tadalafil.

No total, 26 doentes completaram o *follow-up*, durante o qual não se observaram novos sinais de segurança. Verificou-se um agravamento clínico em 5 doentes; 1 teve uma síncope; 2 tiveram um aumento da dose do antagonista do receptor de endotelina, 1 doente começou a receber uma nova terapêutica concomitante específica da HAP e 1 foi hospitalizado devido a progressão da HAP. A classe funcional da OMS manteve-se ou melhorou na maioria dos doentes no fim do período 2.

Efeitos farmacodinâmicos em crianças com < 6 anos de idade

Devido à disponibilidade limitada de medidas farmacodinâmicas e à inexistência de um *endpoint* adequado e aprovado em crianças com menos de 6 anos, a eficácia é extrapolada nesta população com base na exposição equiparada ao intervalo de doses eficazes nos adultos.

A dosagem e eficácia de ADCIRCA não foram estabelecidas em crianças com menos de 2 anos de idade.

Distrofia Muscular de Duchenne

Foi realizado um único estudo em doentes pediátricos com Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) no qual não foi observada qualquer evidência de eficácia. O estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, com 3 braços paralelos, de tadalafil, foi realizado em 331 crianças do sexo masculino, com idades entre 7 e 14 anos, com DMD, medicadas com terapêutica corticosteroide concomitante. O estudo incluiu um período de dupla ocultação de 48 semanas no qual os doentes

foram randomizados para tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg ou placebo, diariamente. O Tadalafil não mostrou eficácia na diminuição do declínio da capacidade de deambulação, avaliado pelo *endpoint* primário de distância percorrida em 6 minutos (6MWD): a variação média dos mínimos quadrados (LS) na 6MWD às 48 semanas foi de -51,0 metros (m) no grupo placebo, em comparação com -64,7 m no grupo tadalafil 0,3 mg/kg ($p = 0,307$) e -59,1 m no grupo tadalafil 0,6 mg/kg ($p = 0,538$). Além disso, não houve evidência de eficácia de qualquer das análises secundárias realizadas neste estudo. Os resultados globais de segurança deste estudo foram geralmente consistentes com o perfil de segurança conhecido de tadalafil e com acontecimentos adversos (AA) esperados numa população pediátrica com DMD, medicada com corticosteroides.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Estudos farmacocinéticos demonstraram que ADCIRCA comprimidos e suspensão oral são bioequivalentes com base na AUC (0- ∞) em jejum. O t_{max} da suspensão oral é aproximadamente 1 hora mais tarde do que o dos comprimidos, no entanto, a diferença não foi considerada clinicamente relevante. Embora os comprimidos possam ser tomados com ou sem alimentos, a suspensão oral deve ser tomada com o estômago vazio pelo menos 1 hora antes ou 2 horas após uma refeição.

Absorção

O tadalafil é rapidamente absorvido após administração oral e a média de concentração máxima no plasma (C_{max}) é atingida num tempo médio de 4 horas após a dosagem. Estudos farmacocinéticos demonstraram que ADCIRCA em comprimidos ou em suspensão oral são bioequivalentes com base na AUC (0- ∞). A biodisponibilidade absoluta do tadalafil após a dose oral não foi determinada.

A taxa e extensão da absorção do tadalafil comprimidos revestidos por película não são influenciadas pelos alimentos; sendo assim ADCIRCA comprimidos pode ser tomado com ou sem alimentos. O efeito dos alimentos na taxa e na extensão da absorção com o tadalafil suspensão oral não foi investigado, conseqüentemente, tadalafil suspensão deve ser tomada com o estômago vazio pelo menos 1 hora antes ou 2 horas após uma refeição. O momento da toma (manhã *versus* noite após uma administração única de 10 mg), não teve efeitos clinicamente relevantes na taxa e extensão da absorção. Nas crianças, a dose de tadalafil usada nos ensaios clínicos e nos estudos pós-introdução no mercado foi administrada sem ter em atenção os alimentos, sem preocupações de segurança.

Distribuição

O volume de distribuição médio é aproximadamente 77 L no estado estacionário, indicando que tadalafil se distribui nos tecidos. Em concentrações terapêuticas, 94 % do tadalafil liga-se às proteínas do plasma. A ligação às proteínas não é afetada pela disfunção renal.

Menos de 0,0005% da dose administrada apareceu no sêmen de indivíduos saudáveis.

Biotransformação

O tadalafil é predominantemente metabolizado pelo citocromo P450 (CYP) isoforma 3A4. O metabolito circulante major é o metilcatecol glucoronídeo. Este metabolito é, pelo menos 13 000 vezes menos potente do que o tadalafil para a FDE5. Conseqüentemente, não se espera que seja clinicamente ativo nas concentrações metabólicas observadas.

Eliminação

A depuração oral média para tadalafil é 3,4 L/h no estado estacionário e a semivida terminal média é 16 horas em indivíduos saudáveis. Tadalafil é excretado predominantemente em metabolitos inativos, principalmente nas fezes (aproximadamente 61 % da dose) e em menor extensão na urina (aproximadamente 36 % da dose).

Linearidade/não-linearidade

Numa gama de dosagens entre 2,5 mg a 20 mg, a exposição (AUC) ao tadalafil aumenta proporcionalmente com a dose em indivíduos saudáveis. Entre 20 mg a 40 mg, observa-se um aumento da exposição inferior ao proporcional. Durante a dosagem de tadalafil 20 mg e 40 mg uma vez por dia, as concentrações plasmáticas no estado estacionário são atingidas dentro de 5 dias e a exposição é aproximadamente 1,5 vezes a da exposição após uma dose única.

Farmacocinética da população

Em doentes com hipertensão arterial pulmonar, que não receberam bosentano concomitantemente, a média da exposição ao tadalafil no estado estacionário após 40 mg foi 26% mais elevada em comparação com voluntários saudáveis. Não se verificaram diferenças relevantes na C_{max} comparativamente aos voluntários saudáveis. As observações sugerem uma redução da depuração do tadalafil em doentes com hipertensão arterial pulmonar, comparativamente aos voluntários saudáveis.

Populações especiais

Idosos

Indivíduos idosos saudáveis (65 anos ou mais), tiveram uma depuração oral de tadalafil mais baixa, resultando numa AUC 25 % mais elevada relativamente a indivíduos saudáveis com idades entre os 19 e os 45 anos após uma dose de 10 mg. Este efeito de idade não é clinicamente significativo e não obriga a um ajuste de dose.

Compromisso Renal

Em estudos de farmacologia clínica, utilizando uma dose única de tadalafil (5 a 20 mg), a exposição ao tadalafil (AUC) duplicou aproximadamente, em indivíduos com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina 51 a 80 mL/min) ou moderado (depuração da creatinina 31 a 50 mL/min), e em indivíduos com doença renal terminal em diálise. Em doentes a fazerem hemodiálise, a C_{max} foi 41% mais elevada do que a observada em indivíduos saudáveis. A hemodiálise contribui de modo insignificante para a eliminação do tadalafil.

Devido à exposição aumentada ao tadalafil (AUC), à pouca experiência clínica e à falta de capacidade para influenciar a depuração da creatinina através da diálise, não se recomenda tadalafil em doentes com compromisso renal grave.

Compromisso hepático

A exposição ao tadalafil (AUC) em indivíduos com compromisso hepático ligeiro a moderado (Classe A e B de Child-Pugh), é comparável à exposição em indivíduos saudáveis, quando administrada uma dose de 10 mg. Se for prescrito tadalafil, deverá ser levada a cabo uma cuidadosa avaliação individual benefício/risco pelo médico prescriptor. Não existem dados disponíveis acerca da administração de doses superiores a 10 mg de tadalafil a doentes com compromisso hepático.

Doentes com cirrose hepática grave (classe C de Child-Pugh), não foram estudados e por isso não se recomenda a administração de tadalafil nestes doentes.

Doentes diabéticos

A exposição ao tadalafil (AUC) em doentes diabéticos foi aproximadamente 19 % mais baixa do que o valor de AUC para indivíduos saudáveis após uma dose de 10 mg. Esta pequena diferença na exposição não obriga a um ajuste de dose.

Raça

Estudos farmacocinéticos incluíram indivíduos saudáveis e doentes de diferentes grupos étnicos e não se identificaram diferenças na exposição típica ao tadalafil. Não é necessário ajuste de dose.

Género

Em mulheres e homens saudáveis após doses únicas e doses múltiplas de tadalafil, não se verificaram diferenças clínicas relevantes na exposição. Não é necessário um ajuste da dose.

População pediátrica

Com base nos dados de 36 doentes pediátricos com HAP com idades compreendidas entre os 2 e < 18 anos, o peso corporal não teve impacto na eliminação do tadalafil; os valores de AUC em todos os grupos de peso pediátrico são semelhantes aos dos doentes adultos com a mesma dose. O peso corporal demonstrou ser um indicador do pico de exposição em crianças; devido a este efeito de peso, a dose é de 20 mg diários para doentes pediátricos ≥ 2 anos e com peso < 40 kg, e espera-se que a C_{max} seja semelhante à dos doentes pediátricos com peso ≥ 40 kg e com uma dose diária de 40 mg. A T_{max} da formulação em comprimido foi estimada em aproximadamente 4 horas e foi independente do peso corporal. Os valores da semivida de tadalafil foram estimados em 13,6 a 24,2 horas para um intervalo de 10 a 80 kg de peso corporal e não mostraram quaisquer diferenças clinicamente relevantes.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Dados não-clínicos não revelaram especial perigo para os seres humanos tendo como base ensaios convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade para a reprodução.

Não houve provas de teratogenicidade, embriotoxicidade ou fetotoxicidade em ratos e ratinhos a receberem até 1 000 mg/kg/dia de tadalafil. Num estudo de desenvolvimento pré-natal e pós-natal em ratos, a dose de não-efeito observado foi de 30 mg/kg/dia. Em ratos-fêmeas grávidas, a AUC para a substância ativa livre calculada nesta dose foi de aproximadamente 18 vezes a AUC humana com uma dose de 20 mg.

Não se verificou disfunção da fertilidade em ratos-machos e fêmeas. Nos cães aos quais se administraram doses de tadalafil de 25 mg/kg/dia durante 6 a 12 meses (resultando numa exposição pelo menos 3 vezes superior [entre 3,7 - 18,6] à verificada com uma dose única de 20 mg nos seres humanos) e superior, verificaram-se alterações no epitélio tubular seminífero, que resultaram numa diminuição da espermatogénese nalguns cães. Ver também a secção 5.1.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Comprimido revestido (núcleo do comprimido)

Lactose mono-hidratada
Croscarmelose sódica
Hidroxipropilcelulose
Celulose microcristalina-
Laurilsulfato de sódio
Estearato de magnésio

Película de revestimento

Lactose mono-hidratada
Hipromelose
Triacetina
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Talco

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Não conservar acima de 30 °C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de alumínio/PVC/PE/PCTFE em caixas de 28 e 56 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/08/476/005-006

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 1 de outubro de 2008
Data da última renovação: 22 de maio de 2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

ADCIRCA suspensão oral 2 mg/ml

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de suspensão oral contém 2 mg de tadalafil

Excipiente com efeito conhecido

Cada ml de suspensão oral contém:
2,1 mg de benzoato de sódio (E211)
110,25 mg de sorbitol (E420)
3,1 mg de propilenoglicol (E1520)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Suspensão oral.

Suspensão branca a praticamente branca.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Adultos

Tratamento hipertensão arterial pulmonar (HAP) da classe funcional II e III da classificação da OMS, para melhorar a capacidade de exercício (ver secção 5.1).

Foi demonstrada eficácia na HAP idiopática (HAPI) e na HAP associada a doença vascular do colagénio.

População pediátrica

Tratamento de doentes pediátricos com 2 anos ou mais de idade com hipertensão arterial pulmonar (HAP) da classe funcional II e III da classificação da OMS.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento apenas deve ser iniciado e monitorizado por médicos com experiência no tratamento da HAP.

Posologia

Adultos

A dose recomendada é de 40 mg (dois x 20 mg comprimidos revestidos por película), tomada uma vez por dia.

População pediátrica (2 anos a 17 anos de idade)

As doses recomendadas tomadas uma vez por dia com base nas categorias de idade e peso dos doentes pediátricos são apresentadas a seguir.

Idade e/ou peso do doente pediátrico	Dose diária recomendada e regime posológico
Idade \geq 2 anos de idade Peso corporal \geq 40 kg Peso corporal $<$ 40 kg	40 mg (dois comprimidos de 20 mg) uma vez por dia 20 mg (um comprimido de 20 mg ou 10 ml de suspensão oral (SO), 2 mg/ml de tadalafil*) uma vez por dia

* Os comprimidos estão disponíveis para doentes que consigam engoli-los e tomem uma dose de 20 ou 40 mg.

Para doentes com $<$ 2 anos de idade não estão disponíveis dados de farmacocinética ou eficácia de ensaios clínicos. A dose mais adequada de ADCIRCA em crianças com idades entre 6 meses e $<$ 2 anos de idade não foi estabelecida. Consequentemente, ADCIRCA não é recomendado neste grupo etário.

Dose em atraso, dose em falta ou vômitos

Se houver um atraso na administração de ADCIRCA, mas ainda dentro do mesmo dia, a dose deve ser tomada sem qualquer alteração nas datas das doses subsequentes. Os doentes não devem tomar uma dose extra se uma dose for esquecida.

Os doentes não devem tomar uma dose extra se ocorrerem vômitos.

Populações especiais

Doentes idosos

Não é necessário ajuste de dose em doentes idosos.

Compromisso renal

Adultos e população pediátrica (2 a 17 anos, com peso não inferior a 40 kg)

Em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado, é recomendada uma dose inicial de 20 mg, uma vez por dia. A dose pode ser aumentada para 40 mg, uma vez por dia, com base na eficácia e tolerabilidade de cada indivíduo. Não se recomenda o uso de tadalafil em doentes com compromisso renal grave (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica (2 a 17 anos, com um peso inferior a 40 kg)

Em doentes com $<$ 40 kg e compromisso renal ligeiro a moderado, é recomendada uma dose inicial de 10 mg uma vez por dia. A dose pode ser aumentada para 20 mg, uma vez por dia, com base na eficácia e tolerabilidade individuais. Em doentes com compromisso renal grave, não se recomenda a utilização de tadalafil (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

Adultos e população pediátrica (2 a 17 anos, com peso não inferior a 40 kg)

Devido à pouca experiência clínica em doentes com cirrose hepática ligeira a moderada (Classe A e B de Child-Pugh), pode considerar-se uma dose inicial de 20 mg, uma vez por dia.

População pediátrica (2 a 17 anos, com um peso inferior a 40 kg)

Em doentes com $<$ 40 kg com compromisso hepático ligeiro a moderado, pode considerar-se uma dose inicial de 10 mg, uma vez por dia.

Para doentes de todas as idades, se tadalafil for prescrito, o médico prescritor deverá fazer uma avaliação cuidadosa do benefício/risco. Os doentes com cirrose hepática grave (Classe C de Child-Pugh) não foram estudados e, por isso, não se recomenda a administração de tadalafil (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica (idade < 2 anos)

A dosagem e eficácia de ADCIRCA em crianças com 2 anos de idade não foi estabelecida. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8 e 5.1.

Modo de administração

Administração oral.

A suspensão oral deve ser tomada de estômago vazio, pelo menos 1 hora antes ou 2 horas após uma refeição.

Para instruções sobre a preparação do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

A dose prescrita de suspensão oral ADCIRCA pode ser administrada através de tubo nasogástrico (NG). Seguir as instruções do fabricante para o tubo NG para administrar o medicamento. Para assegurar uma dosagem adequada, após a administração da suspensão oral, o tubo de alimentação entérica tem de ser lavado com pelo menos 3 mL de água ou solução salina normal (0,9% NaCl).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Enfarte agudo do miocárdio nos últimos 90 dias.

Hipotensão grave (< 90/50 mm Hg).

Em ensaios clínicos, tadalafil demonstrou aumentar os efeitos hipotensores dos nitratos. Pensa-se que este facto resulta dos efeitos combinados dos nitratos e de tadalafil sobre a via do óxido nítrico/GMPc (monofosfato de guanosina cíclico). Assim, está contraíndicada a administração de tadalafil a doentes que estão a utilizar qualquer forma de nitrato orgânico (ver secção 4.5).

A administração concomitante de inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (FDE5), incluindo tadalafil, com estimuladores da guanilato ciclase como, por exemplo, o riociguat, está contraíndicada, devido à possibilidade de originar hipotensão sintomática (ver secção 4.5).

Doentes que tenham perda de visão num dos olhos devido a neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica (*non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy* - NAION), independentemente se este acontecimento esteve ou não relacionado com a exposição prévia ao inibidor de FDE5 (ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Doenças cardiovasculares

Os seguintes grupos de doentes com doenças cardiovasculares não foram incluídos em ensaios clínicos de HAP:

- Doentes com doença das válvulas aórtica e mitral clinicamente significativa
- Doentes com constrição pericárdica
- Doentes com cardiomiopatia restritiva ou congestiva
- Doentes com disfunção ventricular esquerda significativa
- Doentes com arritmias que colocam a vida em risco
- Doentes com doença arterial coronária sintomática
- Doentes com hipertensão arterial não controlada

Visto que não existem dados clínicos sobre a segurança de tadalafil nestes doentes, não se recomenda

o uso de tadalafil.

Os vasodilatadores pulmonares podem piorar significativamente o estado cardiovascular de doentes com doença pulmonar veno-oclusiva (DPVO). Dado que não existem dados clínicos sobre a administração de tadalafil a doentes com doença veno-oclusiva, não se recomenda a administração de tadalafil a tais doentes. Se ocorrerem sinais de edema pulmonar quando o tadalafil for administrado, deverá considerar-se a possibilidade de existir DPVO associada.

Tadalafil possui propriedades vasodilatadoras sistémicas que podem resultar numa diminuição transitória da pressão arterial. Os médicos deverão considerar cuidadosamente se os doentes que possuem certas doenças subjacentes, tais como obstrução grave da ejeção ventricular esquerda, depleção de fluidos, hipotensão ortostática de causa autonómica ou doentes com hipotensão de repouso, poderão ser afetados por tais efeitos vasodilatadores.

Em doentes que estejam a tomar bloqueadores alfa₁, a administração concomitante de tadalafil pode levar a hipotensão sintomática nalguns doentes (ver secção 4.5). Portanto, não se recomenda a combinação de tadalafil com doxazosina.

Visão

Têm sido notificados defeitos visuais, incluindo Coriorretinopatia Serosa Central (CSCR), e casos de NAION relacionados com a toma de tadalafil e de outros inibidores da FDE5. A maioria dos casos de CSCR foi resolvida espontaneamente, após cessação da toma de tadalafil. Em relação à NAION, as análises de dados observacionais sugerem um aumento do risco de NAION aguda em homens com disfunção erétil após a exposição a tadalafil ou outros inibidores da FDE5. Como isso poderá ser relevante para todos os doentes expostos a tadalafil, o doente deve ser avisado que, em caso de defeito visual súbito, compromisso da acuidade visual e/ou distorção visual, deve parar de tomar ADCIRCA e consultar imediatamente o médico (ver secção 4.3). Doentes com perturbações hereditárias degenerativas da retina, incluindo retinite pigmentar, não foram incluídos nos ensaios clínicos, por isso não se recomenda a utilização nestes doentes.

Diminuição ou perda súbita da audição

Foram notificados casos de perda auditiva repentina após o uso de tadalafil. Apesar de outros fatores de risco estarem presentes em alguns casos (como idade, diabetes, hipertensão, antecedentes de perda auditiva e doenças associadas ao tecido conjuntivo), os doentes devem ser aconselhados a procurar ajuda médica imediata no caso de diminuição ou perda súbita da audição.

Compromisso renal e hepático

Devido à exposição aumentada ao tadalafil (AUC), à pouca experiência clínica e à falta de capacidade para influenciar a depuração da creatinina através da diálise, não se recomenda tadalafil em doentes com compromisso renal grave.

Doentes com cirrose hepática grave (Classe C de Child-Pugh) não foram estudados e por isso não se recomenda a administração de tadalafil.

Priapismo e deformações anatómicas do pénis

Foi notificado priapismo em homens tratados com inibidores da FDE5. Doentes que tenham ereções que durem 4 horas ou mais deverão ser instruídos para procurar ajuda médica imediata. Se o priapismo não for tratado imediatamente, pode originar lesão dos tecidos penianos com impotência permanente.

Tadalafil deve ser usado com precaução em doentes com deformações anatómicas do pénis (tais como, angulação, fibrose cavernosa ou doença de Peyronie), ou em doentes com situações que possam predispor para o priapismo (tais como anemia falciforme, mieloma múltiplo ou leucemia).

Utilização com indutores ou inibidores do CYP3A4

Em doentes a tomarem de modo crónico indutores do CYP3A4, tais como a rifampicina, não se recomenda o uso de tadalafil (ver secção 4.5).

Em doentes a tomarem concomitantemente inibidores potentes do CYP3A4, tais como o cetoconazol ou o ritonavir, não se recomenda o uso de tadalafil (ver secção 4.5).

Tratamentos para a disfunção eréctil

A segurança e eficácia das combinações de tadalafil com outros inibidores da FDE5 ou outros tratamentos da disfunção eréctil não foram estudadas. Os doentes devem ser informados para não tomar ADCIRCA com estes medicamentos.

Prostaciclina e seus análogos

A eficácia e segurança do tadalafil coadministrado com prostaciclina ou análogos não foram estudadas em ensaios clínicos controlados. Assim, recomenda-se precaução em caso de coadministração.

Bosentano

A eficácia do tadalafil em doentes a fazerem terapêutica com bosentano, não foi demonstrada de forma conclusiva (ver secções 4.5 e 5.1).

Excipientes

Benzoato de sódio

Este medicamento contém 2,1 mg de benzoato de sódio em cada ml de suspensão oral.

Sorbitol

Este medicamento contém 110,25 mg de sorbitol em cada mL. O sorbitol é uma fonte de frutose. O efeito aditivo dos medicamentos contendo sorbitol (ou frutose) administrados concomitantemente e o consumo dietético de sorbitol (ou frutose) deve ser tido em consideração. Doentes com intolerância hereditária à frutose (IHF) não devem receber este medicamento a menos que seja estritamente necessário.

Propilenoglicol

Este medicamento contém 3,1 mg de propilenoglicol em cada mL.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por 1 mL ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos sobre tadalafil

Inibidores do Citocromo P450

Antifúngicos azólicos (ex. cetoconazol)

Cetoconazol (200 mg por dia), aumentou em duas vezes a exposição (AUC) a uma dose única de tadalafil (10 mg) e a C_{max} em 15%, em comparação com os valores de AUC e C_{max} do tadalafil usado isoladamente. Cetoconazol (400 mg por dia) aumentou em 4 vezes a exposição (AUC) a uma dose única de tadalafil (20 mg) e a C_{max} em 22%.

Inibidores da Protease (ex. ritonavir)

Ritonavir (200 mg duas vezes ao dia), um inibidor do CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6, aumentou em duas vezes a exposição (AUC) a uma dose única de tadalafil sem alterações na C_{max} . Ritonavir (500 mg ou 600 mg duas vezes ao dia) aumentou em cerca de 32% a exposição (AUC) a uma dose única de tadalafil (20 mg) e diminuiu a C_{max} em 30%.

Indutores do Citocromo P450

Recetores antagonistas da Endotelina-I (ex. bosentano)

Bosentano (125 mg duas vezes ao dia), um substrato do CYP2C9 e do CYP3A4 e um indutor moderado do CYP3A4, CYP2C9 e possivelmente do CYP2C19, reduziu a exposição sistémica ao tadalafil (40 mg uma vez por dia) em 42% e a C_{max} em 27% após coadministração de múltiplas doses. A eficácia do tadalafil em doentes a fazerem terapêutica com bosentano não foi demonstrada de forma conclusiva (ver secções 4.4 e 5.1). Tadalafil não afetou a exposição (AUC e C_{max} do bosentano ou dos seus metabolitos.

A segurança e eficácia das combinações de tadalafil com outros recetores antagonistas da endotelina-1 não foram estudadas.

Antimicobacterianos (ex. rifampicina)

Um indutor do CYP3A4, a rifampicina (600 mg por dia), reduziu a AUC do tadalafil em 88% e a C_{max} em 46 % em comparação com os valores da AUC e da C_{max} do tadalafil usado isoladamente (10 mg).

Efeitos do tadalafil sobre outros medicamentos

Nitratos

Em ensaios clínicos, tadalafil (5, 10 e 20 mg) demonstrou aumentar os efeitos hipotensores dos nitratos. Esta interação durou mais de 24 horas e já não era detetável 48 horas após a última dose de tadalafil. Por isso, está contraindicada a administração de tadalafil a doentes que estão a usar qualquer forma de nitrato orgânico (ver secção 4.3).

Anti-hipertensores (incluindo bloqueadores do canal de cálcio)

A administração concomitante de doxazosina (4 e 8 mg por dia) e tadalafil (5 mg por dia e 20 mg como dose única) aumenta de um modo significativo o efeito hipotensor deste bloqueador alfa. Este efeito dura pelo menos doze horas e pode ser sintomático, incluindo síncope. Assim não se recomenda esta associação (ver secção 4.4).

Em estudos de interação efetuados num número limitado de voluntários saudáveis, estes efeitos não foram notificados com alfuzosina ou tansulosina.

Em ensaios clínicos de farmacologia, foi examinado o potencial de o tadalafil (10 e 20 mg) aumentar os efeitos hipotensivos dos medicamentos anti-hipertensivos. As classes mais importantes de medicamentos anti-hipertensivos foram estudadas quer em monoterapia quer como parte duma terapêutica combinada. Em doentes a tomar múltiplos medicamentos anti-hipertensivos, cuja hipertensão não estava bem controlada, observaram-se maiores reduções na pressão arterial comparativamente a doentes cuja pressão arterial estava bem controlada, onde a redução foi mínima e similar à dos indivíduos saudáveis. Em doentes a receberem concomitantemente medicamentos anti-hipertensivos, tadalafil 20 mg pode induzir uma diminuição da pressão arterial, que (com exceção da doxazosina – ver acima) é, de um modo geral, ligeira e não expectável que seja clinicamente significativa.

Riociguat

Ensaio pré-clínicos mostraram um efeito hipotensor sistémico aditivo com a administração concomitante de inibidores da FDE5 e riociguat. Em ensaios clínicos, riociguat demonstrou aumentar os efeitos hipotensores dos inibidores da FDE5. Não houve evidência de um efeito clínico favorável com a administração concomitante na população estudada. A administração concomitante de riociguat e inibidores da FDE5, incluindo tadalafil, está contraindicada (ver secção 4.3).

Substratos do CYP1A2 (ex. teofilina)

Quando se administrou tadalafil 10 mg com teofilina (um inibidor não seletivo da fosfodiesterase), não se verificou interação farmacocinética. O único efeito farmacodinâmico foi um pequeno aumento (3,5 batimentos por minuto [bpm]) da frequência cardíaca.

Substratos do CYP2C9 (ex R-Varfarina)

Tadalafil (10 mg e 20 mg) não teve efeito clinicamente significativo na exposição (AUC) à S-varfarina ou R-varfarina (substrato de CYP2C9), nem o tadalafil afetou as alterações no tempo de protrombina induzidas pela varfarina.

Ácido acetilsalicílico

Tadalafil (10 mg e 20 mg) não potenciou o aumento no tempo de hemorragia causado pelo ácido acetilsalicílico.

Substratos do P-glicoproteína (ex digoxina)

Tadalafil (40 mg uma vez por dia) não teve efeito clinicamente significativo na farmacocinética da digoxina.

Contraceptivo oral

No estado estacionário, tadalafil (40 mg uma vez por dia) aumentou a exposição do etinilestradiol (AUC) em 26% e a C_{max} em 70% comparativamente a contraceptivos orais administrados com placebo. Não se verificou efeito estatisticamente significativo do tadalafil no levonorgestrel, o que sugere que o efeito do etinilestradiol é devido à inibição da sulfatação no intestino pelo tadalafil. Existem dúvidas quanto à relevância clínica desta observação.

Terbutalina

Um aumento semelhante na AUC e na C_{max} verificado com o etinilestradiol pode ser expectável com a administração oral da terbutalina, provavelmente devida à inibição da sulfatação no intestino pelo tadalafil. Existem dúvidas quanto à relevância clínica desta observação.

Álcool

As concentrações de álcool não foram afetadas pela coadministração de tadalafil (10 mg ou 20 mg). Além disso, não se verificaram alterações nas concentrações de tadalafil após coadministração com álcool. Tadalafil (20 mg) não aumentou a média da diminuição (40%) da pressão arterial produzida pelo álcool (0,7 g/kg ou aproximadamente 180 mL de álcool [vodka] num homem de 80 kg), mas em alguns indivíduos, observaram-se tonturas posturais e hipotensão ortostática. O efeito do álcool na função cognitiva não aumentou com o tadalafil (10 mg).

População pediátrica

Só foram realizados estudos de interação em adultos.

Com base na análise farmacocinética da população, as estimativas da eliminação aparente (CL/F) e o efeito de bosentano na CL/F nos doentes pediátricos são semelhantes às dos doentes adultos com HAP. Não se considerou necessário qualquer ajuste de dose de tadalafil com a utilização de bosentano.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Há poucos dados da utilização de tadalafil em mulheres grávidas. Ensaios em animais não evidenciaram efeitos nocivos diretos ou indiretos na gravidez e no desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar utilizar tadalafil durante a gravidez.

Amamentação

Dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais demonstraram que o tadalafil é excretado no leite. Não se pode excluir risco para a criança amamentada. ADCIRCA não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Foram observados efeitos em cães que podem indicar alterações da fertilidade. Dois ensaios clínicos subsequentes sugerem que este efeito é pouco provável no homem, embora tenha sido observada uma diminuição na concentração de espermatozoides em alguns homens (ver secções 5.1 e 5.3)

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de ADCIRCA sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são desprezáveis. Embora a frequência das notificações de tonturas em ensaios clínicos, nos braços de placebo e tadalafil tivesse sido semelhante, os doentes devem avaliar como reagem a ADCIRCA, antes de conduzirem ou utilizarem máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas mais frequentemente, ocorridas em $\geq 10\%$ dos doentes no braço de tratamento com tadalafil 40 mg, foram cefaleias, náuseas, lombalgias, dispepsia, rubor, mialgia, nasofaringite e dor nas extremidades. As reações adversas notificadas foram transitórias e geralmente ligeiras a moderadas. Os dados das reações adversas são limitados em doentes com mais de 75 anos de idade.

No estudo principal controlado com placebo de ADCIRCA no tratamento da HAP, 323 doentes foram tratados com ADCIRCA em doses que variaram de 2,5 mg a 40 mg, uma vez por dia e 82 doentes foram tratados com placebo. A duração do tratamento foi de 16 semanas. Globalmente, a frequência de interrupção devido a acontecimentos adversos foi baixa (ADCIRCA 11 %, placebo 16 %). Trezentos e cinquenta e sete indivíduos (357) que completaram o estudo inicial entraram numa extensão do estudo a longo prazo. As doses estudadas foram 20 mg e 40 mg uma vez por dia.

Lista das reações adversas

A tabela abaixo lista as reações adversas notificadas durante o ensaio clínico controlado com placebo em doentes com HAP tratados com ADCIRCA. Também indicados na tabela estão alguns acontecimentos adversos/reações adversas que têm sido notificados em ensaios clínicos e/ou pós-comercialização com tadalafil no tratamento da disfunção erétil no homem. Estes acontecimentos foram classificados com uma frequência “Desconhecido”, dado que a frequência em doentes com HAP não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis ou foi atribuída uma frequência com base nos dados do ensaio clínico inicial controlado com placebo de ADCIRCA.

Frequência calculada: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muito raros ($< 1/10\ 000$) e desconhecidos (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classes de Sistemas de Órgãos	Muito frequente	Frequente	Pouco frequente	Raro	Desconhecido¹
Doenças do sistema imunitário		Reações de Hipersensibilidade ⁵			Angioedema

Doenças do sistema nervoso	Cefaleia ⁶	Síncope, Enxaqueca ⁵	Convulsões ⁵ Amnésia transitória ⁵		Acidente vascular cerebral ² (incluindo acontecimentos hemorrágicos)
Afeções oculares		Visão desfocada			Neuropatia ótica isquêmica anterior não arterítica (NAION), Oclusão vascular da retina, Alteração do campo visual Coriorretinopatia serosa central
Afeções do ouvido e do labirinto			Acufenos		Perda de audição súbita
Cardiopatias		Palpitações ^{2, 5}	Morte súbita cardíaca ^{2,5} Taquicardia ^{2,5}		Angina de peito instável, Arritmia ventricular, Enfarte do miocárdio ²
Vasculopatias	Rubor	Hipotensão	Hipertensão		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Nasofaringite (incluindo congestão nasal, congestão sinusal e rinite)	Epistáxis			
Doenças gastrointestinais	Náuseas Dispepsia (incluindo dor abdominal e desconforto ³)	Vômitos Refluxo gastroesofágico			
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea	Urticária ⁵ Hiper-hidrose (sudorese) ⁵		Síndrome de Stevens-Johnson, Dermatite esfoliativa

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Mialgia Lombalgia Dor nas extremidades (incluindo desconforto nos membros)				
Doenças renais e urinárias			Hematúria		
Doenças dos órgãos genitais e da mama		Aumento da hemorragia uterina ⁴	Priapismo ⁵ , hemorragia peniana, Hematoespermi a		Ereções prolongadas
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Edema facial Dor no peito ²			

- (1) Acontecimentos não notificados em ensaios de registo e que não podem ser calculados a partir dos dados disponíveis. As reações adversas foram incluídas na tabela devido ao resultado de dados obtidos em ensaios de pós-comercialização ou e ensaios clínicos que incluíam o uso de tadalafil no tratamento da disfunção erétil.
- (2) A maioria dos doentes em quem se observaram estes acontecimentos, tinha fatores de risco cardiovasculares pré-existentes.
- (3) Os termos da convenção MedDRA atualmente incluídos são desconforto abdominal, dor abdominal, dor abdominal inferior, dor abdominal superior e desconforto gástrico.
- (4) Termo clínico não-MedDRA que inclui notificações de situações hemorrágicas menstruais anormais/excessivas, tais como menorragia, metrorragia, menometrorragia ou hemorragia vaginal.
- (5) As reações adversas foram incluídas na tabela devido ao resultado de dados obtidos nos ensaios de pós-comercialização ou ensaios clínicos que incluíam o uso de tadalafil no tratamento da disfunção erétil; para além disso, as frequências estimadas baseiam-se apenas em 1 ou 2 doentes que tiveram reações adversas no estudo fundamental de ADCIRCA inicial controlado com placebo.
- (6) Cefaleia foi a reação adversa reportada mais frequentemente. Podem ocorrer cefaleias no início da terapêutica, as quais diminuem com o tempo mesmo continuando o tratamento.

População pediátrica

Um total de 51 doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 2,5 e os 17 anos com HAP foram tratados com tadalafil em ensaios clínicos (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG). Um total de 391 doentes pediátricos com HAP, desde recém-nascidos a < 18 anos, foram tratados com tadalafil num estudo observacional pós-introdução no mercado (H6D-JE-TD01). Após a administração de tadalafil, a frequência, tipo e gravidade das reações adversas em crianças e adolescentes foram semelhantes às observadas em adultos. Devido a diferenças no desenho do estudo, tamanho da amostra, sexo, faixa etária e doses, os resultados de segurança destes ensaios são detalhados separadamente em baixo.

Ensaio clínico controlado com placebo em doentes pediátricos (H6D-MC-LVHV)

Num ensaio aleatorizado, controlado com placebo em 35 doentes com idades compreendidas entre os 6,2 e os 17,9 anos (mediana da idade de 14,2 anos) com HAP, um total de 17 doentes foram tratados com ADCIRCA 20 mg uma vez por dia (coorte com peso médio, ≥ 25 kg a < 40 kg) ou 40 mg (coorte de peso elevado, ≥ 40 kg), e 18 doentes foram tratados com placebo durante 24 semanas. Os acontecimentos adversos (AA) mais frequentes ocorridos em ≥ 2 doentes tratados com tadalafil foram cefaleias (29,4 %), infeção do trato respiratório superior e *influenza* (17,6 % cada), e artralgia e

epistáxis (11,8 % cada). Não foram notificadas mortes nem acontecimentos adversos graves (AAG). Dos 35 doentes pediátricos tratados no estudo de curto prazo, controlado com placebo, 32 entraram no período de extensão de longo prazo de 24 meses, sem oclusão, e 26 doentes completaram o *follow-up*. Não foram observados novos sinais de segurança.

Estudo farmacocinético não-controlado em doentes pediátricos (H6D-MC-LVIG)

Num estudo pediátrico de dose ascendente múltipla, 19 doentes com uma mediana das idades de 10,9 anos [intervalo de 2,5 a 17 anos] receberam ADCIRCA uma vez por dia, com uma duração de tratamento sem oclusão de 10 semanas (Período 1) e num período de extensão de até mais 24 meses (Período 2). Foram notificados AAG em 8 doentes (42,1 %). Estes foram acontecimentos de hipertensão pulmonar (21,0%), infeção viral (10,5%), e insuficiência cardíaca, gastrite, pirexia, diabetes *mellitus* tipo 1, convulsão febril, pré-síncope, convulsão, e quisto no ovário (5,3% cada). Nenhum doente descontinuou o estudo devido a AA. Foram notificados acontecimentos adversos decorrentes do tratamento (AADT) em 18 doentes (94,7%) e os AADT mais frequentes (ocorrendo em ≥ 5 doentes) foram cefaleias, pirexia, infeção viral do trato respiratório superior, e vômitos. Foram notificadas duas mortes.

Estudo pós-introdução no mercado em doentes pediátricos (H6D-JE-TD01)

Foram recolhidos dados de segurança durante um estudo observacional, pós-introdução no mercado no Japão, incluindo 391 doentes pediátricos com HAP (período máximo de observação de 2 anos). A idade média dos doentes no estudo foi de $5,7 \pm 5,3$ anos, incluindo 79 doentes com < 1 ano, 41 com $1 < 2$ anos, 122 com 2 a 6 anos, 110 com 7 a 14 anos, e 39 com 15 a 17 anos. Foram notificados AA em 123 doentes (31,5 %). As incidências de AA (≥ 5 doentes) foram hipertensão pulmonar (3,6%); cefaleias (2,8%); insuficiência cardíaca e diminuição da contagem de plaquetas (2,0% cada); epistaxe e infeção do trato respiratório superior (1,8% cada); bronquite, diarreia e função hepática anormal (1,5% cada); e gastroenterite, gastroenteropatia com perda proteica, e aumento da aminotransferase de aspartato (1,3% cada). A incidência de SAA foi de 12,0% (≥ 3 doentes), incluindo hipertensão pulmonar (3,6%), insuficiência cardíaca (1,5%) e pneumonia (0,8%). Foram notificadas 16 mortes (4,1%); nenhuma estava relacionada com tadalafil.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação risco-benefício do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Doses únicas até 500 mg foram administradas a indivíduos saudáveis e dose diárias múltiplas até 100 mg administradas a doentes com disfunção erétil. As reações adversas foram semelhantes às observadas com doses mais baixas.

Em casos de sobredosagem, devem ser adotadas as medidas de suporte necessárias. A hemodiálise contribui de modo insignificante para a eliminação do tadalafil.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Aparelho geniturinário, medicamentos utilizados na disfunção erétil, Código ATC G04BE08.

Mecanismo de ação

O tadalafil é um inibidor potente e seletivo da FDE5, a enzima responsável pela degradação da

guanosina monofosfato cíclica (GMPc). A hipertensão arterial pulmonar está associada a uma alterada libertação do óxido nítrico pelo endotélio vascular e consequente redução das concentrações de GMPc dentro do músculo liso vascular pulmonar. A FDE5 é a fosfodiesterase predominante na vasculatura pulmonar. A inibição da FDE5 pelo tadalafil aumenta as concentrações de GMPc resultando no relaxamento das células do músculo liso dos vasos pulmonares e na vasodilatação do leito vascular pulmonar.

Efeitos farmacodinâmicos

Estudos *in vitro* demonstraram que tadalafil é um inibidor seletivo da FDE5. A FDE5 é uma enzima que se encontra no músculo liso dos corpos cavernosos, nos músculos lisos vasculares e viscerais, musculoesquelético, plaquetas, rins, pulmões e cerebelo. O efeito do tadalafil é mais potente na FDE5 do que noutras fosfodiesterases. Tadalafil é > 10 000 vezes mais potente para a FDE5 do que para as enzimas FDE1, FDE2 e FDE4, os quais se encontram no coração, cérebro, vasos sanguíneos, fígado e outros órgãos. Tadalafil é > 10 000 vezes mais potente para a FDE5 do que para a FDE3, uma enzima que se encontra no coração e nos vasos sanguíneos. Esta seletividade em relação à FDE5 sobre a FDE3 é importante porque a FDE3 é uma enzima envolvida na contractilidade cardíaca. Adicionalmente, tadalafil é aproximadamente 700 vezes mais potente para a FDE5 do que para a FDE6, uma enzima que se encontra na retina e é responsável pela fototransdução. Tadalafil é ainda > 10 000 vezes mais potente para a FDE5 do que para a FDE7 através da FDE10.

Eficácia e segurança clínicas

Hipertensão arterial pulmonar em adultos

Realizou-se um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, em 405 doentes com hipertensão arterial pulmonar. A terapêutica de apoio permitida incluía bosentano (dose de manutenção até 125 mg duas vezes por dia) e anticoagulação crónica, digoxina, diuréticos e oxigénio. Mais de metade dos doentes do estudo (53,3 %), estavam a receber terapêutica concomitante com bosentano.

Os doentes foram aleatorizados para um de cinco grupos de tratamento (tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg ou placebo). Os doentes tinham, pelo menos, 12 anos de idade e um diagnóstico de HAP idiopática, relacionada com doença do colagénio, com a utilização de um anorexizante, com infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), associada a um defeito do septo auricular ou com reparação cirúrgica com pelo menos um ano de “shunt” sistémico-pulmonar congénito (por exemplo, defeito do septo ventricular ou persistência do canal arterial). A média de idades de todos os doentes era 54 anos (entre os 14 e os 90 anos de idade) sendo a maioria caucasianos, (80,5 %) e mulheres (78,3 %). As etiologias da hipertensão arterial pulmonar (HAP) foram predominantemente HAP idiopáticas (61,0 %) e relacionadas com doença vascular do colagénio (23,5 %). A maioria dos doentes incluía-se na classe funcional III (65,2 %) ou na classe II (32,1 %) da Organização Mundial de Saúde (OMS). A *6-minute walk distance* basal média – distância percorrida em minutos a andar (6MWD) foi 343,6 metros.

O *endpoint* de eficácia primário era a variação da da distância basal média na *6-minute walk distance* – (6MWD), à semana 16. Apenas o tadalafil 40 mg atingiu o nível de significado definido no protocolo com uma mediana aumentada em 26 metros em relação ao placebo na 6MWD ($p = 0,0004$; IC 95%: 9,5; 44,0; método pré-especificado de Hodges-Lehman) (média 33 metros; IC 95%: 15,2; 50,3). A melhoria verificada na distância da marcha foi aparente a partir das 8 semanas de tratamento. Observou-se um aumento significativo ($p < 0,01$) na 6MWD na semana 12 quando foi solicitado aos doentes que atrasassem a toma do medicamento em estudo, de modo a refletir a concentração da substância ativa. De um modo geral, os resultados foram consistentes nos subgrupos de acordo com a idade, género, etiologia da HAP, da classe funcional basal da OMS e 6MWD. O aumento da mediana em relação ao placebo na 6MWD foi de 17 metros ($p = 0,09$; IC 95%: -7,1; 43,0; método pré-especificado de Hodges-Lehman) (média 23 metros, IC 95%: -2,4; 47,8) nos doentes que receberam tadalafil 40 mg para além do bosentano concomitantemente ($n = 39$), e foi 39 metros ($p < 0,01$, IC 95%: 13,0; 66,0; método pré-especificado de Hodges-Lehman) (média 44 metros; IC 95%: 19,7; 69,0) nos doentes que receberam tadalafil 40 mg isoladamente ($n = 37$).

A percentagem de doentes com melhoria na classe funcional da OMS na semana 16 foi semelhante no grupo de tadalafil 40 mg e no grupo do placebo (23 % vs 21 %). A incidência do agravamento clínico na semana 16 em doentes tratados com tadalafil 40 mg (5 %; 4 de 79 doentes) foi inferior à do placebo (16%; 13 de 82 doentes). As alterações na taxa de dispneia na escala modificada de Borg foram pequenas e não significativas, quer com placebo quer com tadalafil 40 mg.

Além disso, observaram-se melhorias em relação ao placebo com tadalafil 40 mg na capacidade funcional, aspetos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade e domínios sociais do questionário SF-36. Não se observaram melhorias nos domínios do papel emocional e no domínio da saúde mental do SF-36. Verificaram-se melhorias comparativamente ao placebo com tadalafil 40 mg no índice de resultados do EuroQol (EQ-5D) US e UK, que incluem os componentes mobilidade, autocuidado, atividades habituais, dor/desconforto, ansiedade/depressão e na escala visual analógica (EVA).

Foi efetuada a hemodinâmica cardiopulmonar em 93 doentes. Tadalafil 40 mg aumentou o débito cardíaco (0,6 l/min) e reduziu as pressões arteriais pulmonares (-4,3 mm Hg) e a resistência vascular pulmonar (-209 dyn.s/cm⁵) comparando com a basal (p <0,05). No entanto, análises “post hoc” demonstraram que as alterações nos parâmetros da hemodinâmica cardiopulmonar no grupo de tratamento de tadalafil 40 mg, não foram significativamente diferentes comparativamente ao placebo.

Tratamento a longo prazo

357 doentes do estudo controlado com placebo foram elegíveis para um estudo de extensão de longa duração. Destes, 311 doentes tinham sido tratados com tadalafil durante pelo menos 6 meses e 293 durante 1 ano (exposição mediana 365 dias; intervalo de 2 dias a 415 dias). Para aqueles doentes para os quais existem dados disponíveis, a taxa de sobrevivência após 1 ano é 96,4%. Além disso, a *6-minute walk distance* - distância percorrida em minutos a andar e a classe funcional da OMS pareceram ser estáveis nos doentes tratados com tadalafil durante 1 ano.

Tadalafil 20 mg administrado a indivíduos saudáveis não produziu diferenças significativas, em comparação com o placebo, na pressão arterial sistólica e na pressão arterial diastólica avaliadas em posição de decúbito (diminuição máxima das médias de 1,6/0,8 mm Hg, respetivamente), na pressão arterial sistólica e na pressão arterial diastólica na posição de pé (diminuição máxima das médias de 0,2/4,6 mm Hg, respetivamente) e não teve alteração significativa na frequência cardíaca.

Num estudo para avaliar os efeitos do tadalafil na visão, não se detetou alteração na discriminação das cores (azul/verde) utilizando o teste de coloração Farnsworth-Munsell 100. Esta observação é consistente com a baixa afinidade do tadalafil para a FDE6 em comparação com a FDE5. Em todos os ensaios clínicos, os relatos de alterações na coloração da visão foram raros (< 0,1%).

Foram efetuados três ensaios em homens para avaliar o potencial efeito na espermatogénese de tadalafil administrado diariamente, (um estudo de 6 meses com 10 mg e um estudo de 6 meses e outro de 9 meses com 20 mg). Em dois destes ensaios observou-se uma diminuição na concentração de esperma e na contagem dos espermatozoides relacionada com o tratamento com tadalafil sem provável relevância clínica. Estes efeitos não foram associados com alterações noutros parâmetros tais como a motilidade, morfologia e FSH.

População pediátrica

Hipertensão arterial pulmonar em crianças

Um total de 35 doentes pediátricos com HAP com idades compreendidas entre os 6 e <18 anos foram tratados num estudo com 2 períodos suplementares (para além do antagonista do receptor de endotelina em curso do doente) (H6D-MC-LVHV) para avaliar a eficácia, a segurança e a farmacocinética de tadalafil. No período de 6 meses com dupla ocultação (Período 1), 17 doentes receberam tadalafil e 18 doentes receberam placebo.

A dose de tadalafil foi administrada com base no peso do doente na visita de rastreio. A maioria dos doentes (25 [71,4 %]) tinha \geq 40 kg e recebeu uma dose de 40 mg, enquanto os restantes (10 [28,6%])

com peso ≥ 25 kg e < 40 kg receberam uma dose de 20 mg. No estudo, havia 16 doentes do sexo masculino e 19 do sexo feminino; a mediana da idade da população global era de 14,2 anos (intervalo entre 6,2 e 1,9 anos). Nenhum doente com < 6 anos foi incluído no estudo. As etiologias da hipertensão arterial pulmonar eram predominantemente HAPI (74,3%) e HAP associada a hipertensão pulmonar persistente ou recorrente após reparação cirúrgica de um “shunt” sistêmico-pulmonar congênito (25,7 %). A maioria dos doentes incluía-se na classe funcional II da OMS (80 %).

O objetivo primário do período 1 era avaliar a eficácia de tadalafil em comparação com placebo na melhoria da 6MWD entre o início do estudo e a Semana 24, avaliada em doentes com ≥ 6 e < 18 anos de idade que eram capazes em termos de desenvolvimento de realizar a 6MWD. Para a análise primária (MMRM), a variação média LS (Erro-Padrão: EP) entre o início do estudo e as 24 semanas na 6MWD foi 60 (EP: 20,4) metros com tadalafil e 37 (EP: 20,8) metros com placebo.

Além disso, em doentes pediátricos com HAP com idade ≥ 2 e < 18 anos, foi utilizado um modelo exposição-resposta (ER) para prever a 6MWD com base na exposição pediátrica após doses diárias de 20 ou 40 mg estimadas com um modelo farmacocinético da População e um modelo adulto estabelecido ER (H6D-MC-LVGY). O modelo demonstrou semelhança da resposta entre a 6MWD prevista pelo modelo e a observada na realidade em doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 6 e < 18 anos do estudo H6D-MC-LVHV.

Não houve casos confirmados de agravamento clínico em qualquer dos grupos de tratamento durante o período 1. A percentagem de doentes com melhoria da classe funcional da OMS entre o início do estudo e a semana 24 foi de 40 % no grupo de tadalafil em comparação com 20 % no grupo do placebo. Além disso, também se observou uma tendência positiva de potencial eficácia no grupo de tadalafil *versus* placebo em medidas como a NT-Pro-BNP (diferença do tratamento: -127,4; IC 95%, -247,05 a -7,80), em parâmetros ecocardiográficos (TAPSE: diferença do tratamento 0,43; IC 95%, 0,14 a 0,71; EI sistólico no ventrículo esquerdo: diferença do tratamento -0,40; IC 95%, -0,87 a 0,07; EI diastólico no ventrículo esquerdo: diferença do tratamento -0,17; IC 95%, -0,43 a 0,09; foram notificados 2 doentes com derrame pericárdico no grupo do placebo e nenhum no grupo do tadalafil), e no CGI-I (melhoria com tadalafil 64,3 %, placebo 46,7 %).

Dados da extensão a longo prazo

Um total de 32 doentes do estudo controlado com placebo (H6D-MC-LVHV) entraram no período de extensão sem ocultação de 2 anos (período 2) durante o qual todos os doentes foram tratados com tadalafil com a dose apropriada à sua coorte de peso. O objetivo primário do período 2 era avaliar a segurança a longo prazo do tadalafil.

No total, 26 doentes completaram o *follow-up*, durante o qual não se observaram novos sinais de segurança. Verificou-se um agravamento clínico em 5 doentes; 1 teve uma síncope; 2 tiveram um aumento da dose do antagonista do receptor de endotelina, 1 doente começou a receber uma nova terapêutica concomitante específica da HAP e 1 foi hospitalizado devido a progressão da HAP. A classe funcional da OMS manteve-se ou melhorou na maioria dos doentes no fim do período 2.

Efeitos farmacodinâmicos em crianças com < 6 anos de idade

Devido à disponibilidade limitada de medidas farmacodinâmicas e à inexistência de um *endpoint* adequado e aprovado em crianças com menos de 6 anos, a eficácia é extrapolada nesta população com base na exposição equiparada ao intervalo de doses eficazes nos adultos.

A dosagem e eficácia de ADCIRCA não foram estabelecidas em crianças com menos de 2 anos.

Distrofia Muscular de Duchenne

Foi realizado um único estudo em doentes pediátricos com Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) no qual não foi observada qualquer evidência de eficácia. O estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, com 3 braços paralelos, de tadalafil, foi realizado em 331 crianças do sexo masculino, com idades entre 7 e 14 anos, com DMD, medicadas com terapêutica corticosteroide concomitante. O estudo incluiu um período de dupla ocultação de 48 semanas no qual os doentes

foram randomizados para tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg ou placebo, diariamente. O Tadalafil não mostrou eficácia na diminuição do declínio da capacidade de deambulação, avaliado pelo *endpoint* primário de distância percorrida em 6 minutos (6MWD): a variação média dos mínimos quadrados (LS) na 6MWD às 48 semanas foi de -51,0 metros (m) no grupo placebo, em comparação com -64,7 m no grupo tadalafil 0,3 mg/kg ($p = 0,307$) e -59,1 m no grupo tadalafil 0,6 mg/kg ($p = 0,538$). Além disso, não houve evidência de eficácia de qualquer das análises secundárias realizadas neste estudo. Os resultados globais de segurança deste estudo foram geralmente consistentes com o perfil de segurança conhecido de tadalafil e com acontecimentos adversos (AA) esperados numa população pediátrica com DMD, medicada com corticosteroides.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Estudos farmacocinéticos demonstraram que ADCIRCA comprimidos e suspensão oral são bioequivalentes com base na AUC (0- ∞) em jejum. O t_{max} da suspensão oral é aproximadamente 1 hora mais tarde do que o dos comprimidos, no entanto, a diferença não foi considerada clinicamente relevante. Embora os comprimidos possam ser tomados com ou sem alimentos, a suspensão oral deve ser tomada com o estômago vazio pelo menos 1 hora antes ou 2 horas após uma refeição.

Absorção

O tadalafil é rapidamente absorvido após administração oral e a média de concentração máxima no plasma (C_{max}) é atingida num tempo médio de 4 horas após a dosagem. Estudos farmacocinéticos demonstraram que ADCIRCA em comprimidos ou em suspensão oral são bioequivalentes com base na AUC (0- ∞). A biodisponibilidade absoluta do tadalafil após a dose oral não foi determinada.

A taxa e extensão da absorção do tadalafil comprimidos revestidos por película não são influenciadas pelos alimentos; sendo assim ADCIRCA comprimidos pode ser tomado com ou sem alimentos. O efeito dos alimentos na taxa e na extensão da absorção com o tadalafil suspensão oral não foi investigado, conseqüentemente, tadalafil suspensão deve ser tomada com o estômago vazio pelo menos 1 hora antes ou 2 horas após uma refeição. O momento da toma (manhã *versus* noite após uma administração única de 10 mg), não teve efeitos clinicamente relevantes na taxa e extensão da absorção. Nas crianças, a dose de tadalafil usada nos ensaios clínicos e nos estudos pós-introdução no mercado foi administrada sem ter em atenção os alimentos, sem preocupações de segurança.

Distribuição

O volume de distribuição médio é aproximadamente 77 L no estado estacionário, indicando que tadalafil se distribui nos tecidos. Em concentrações terapêuticas, 94% do tadalafil liga-se às proteínas do plasma. A ligação às proteínas não é afetada pela disfunção renal.

Menos de 0,0005% da dose administrada apareceu no sêmen de indivíduos saudáveis.

Biotransformação

O tadalafil é predominantemente metabolizado pelo citocromo P450 (CYP) isoforma 3A4. O metabolito circulante major é o metilcatecol glucoronídeo. Este metabolito é pelo menos 13 000 vezes menos potente do que o tadalafil para a FDE5. Conseqüentemente, não se espera que seja clinicamente ativo nas concentrações metabólicas observadas.

Eliminação

A depuração oral média para tadalafil é 3,4 L/h no estado estacionário e a semivida terminal média é 16 horas em indivíduos saudáveis. Tadalafil é excretado predominantemente em metabolitos inativos, principalmente nas fezes (aproximadamente 61 % da dose) e em menor extensão na urina (aproximadamente 36 % da dose)

Linearidade/não-linearidade

Numa gama de dosagens entre 2,5 mg a 20 mg, a exposição (AUC) ao tadalafil aumenta proporcionalmente com a dose em indivíduos saudáveis. Entre 20 mg a 40 mg, observa-se um aumento da exposição inferior ao proporcional. Durante a dosagem de tadalafil 20 mg e 40 mg uma vez por dia, as concentrações plasmáticas no estado estacionário são atingidas dentro de 5 dias e a exposição é aproximadamente 1,5 vezes a da exposição após uma dose única.

Farmacocinética da população

Em doentes com hipertensão arterial pulmonar, que não receberam bosentano concomitantemente, a média da exposição ao tadalafil no estado estacionário após 40 mg foi 26 % mais elevada em comparação com voluntários saudáveis. Não se verificaram diferenças relevantes na C_{max} comparativamente aos voluntários saudáveis. As observações sugerem uma redução da depuração do tadalafil em doentes com hipertensão arterial pulmonar, comparativamente aos voluntários saudáveis.

Populações especiais

Idosos

Indivíduos idosos saudáveis (65 anos ou mais), tiveram uma depuração oral de tadalafil mais baixa, resultando numa AUC 25 % mais elevada relativamente a indivíduos saudáveis com idades entre os 19 e os 45 anos após uma dose de 10 mg. Este efeito de idade não é clinicamente significativo e não obriga a um ajuste de dose.

Compromisso Renal

Em estudos de farmacologia clínica, utilizando uma dose única de tadalafil (5 a 20 mg), a exposição ao tadalafil (AUC) duplicou aproximadamente, em indivíduos com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina 51 a 80 mL/min) ou moderado (depuração da creatinina 31 a 50 mL/min), e em indivíduos com doença renal terminal em diálise. Em doentes a fazerem hemodiálise, a C_{max} foi 41 % mais elevada do que a observada em indivíduos saudáveis. A hemodiálise contribui de modo insignificante para a eliminação do tadalafil.

Devido à exposição aumentada ao tadalafil (AUC), à pouca experiência clínica e à falta de capacidade para influenciar a depuração da creatinina através da diálise, não se recomenda tadalafil em doentes com compromisso renal grave.

Compromisso hepático

A exposição ao tadalafil (AUC) em indivíduos com compromisso hepático ligeiro a moderado (Classe A e B de Child-Pugh), é comparável à exposição em indivíduos saudáveis, quando administrada uma dose de 10 mg. Se for prescrito tadalafil, deverá ser levada a cabo uma cuidadosa avaliação individual benefício/risco pelo médico prescritor. Não existem dados disponíveis acerca da administração de doses superiores a 10 mg de tadalafil a doentes com compromisso hepático.

Doentes com cirrose hepática grave (classe C de Child-Pugh), não foram estudados e por isso não se recomenda a administração de tadalafil nestes doentes.

Doentes diabéticos

A exposição ao tadalafil (AUC) em doentes diabéticos foi aproximadamente 19 % mais baixa do que o valor de AUC para indivíduos saudáveis após uma dose de 10 mg. Esta pequena diferença na exposição não obriga a um ajuste de dose.

Raça

Estudos farmacocinéticos incluíram indivíduos saudáveis e doentes de diferentes grupos étnicos e não se identificaram diferenças na exposição típica ao tadalafil. Não é necessário ajuste de dose.

Género

Em mulheres e homens saudáveis após doses únicas e doses múltiplas de tadalafil, não se verificaram diferenças clínicas relevantes na exposição. Não é necessário um ajuste da dose.

População pediátrica

Com base nos dados de 36 doentes pediátricos com HAP com idades compreendidas entre os 2 e < 18 anos, o peso corporal não teve impacto na eliminação do tadalafil; os valores de AUC em todos os grupos de peso pediátrico são semelhantes aos dos doentes adultos com a mesma dose. O peso corporal demonstrou ser um indicador do pico de exposição em crianças; devido a este efeito de peso, a dose é de 20 mg diários para doentes pediátricos ≥ 2 anos e com peso < 40 kg, e espera-se que a C_{max} seja semelhante à dos doentes pediátricos com peso ≥ 40 kg e com uma dose diária de 40 mg. A T_{max} da formulação em comprimido foi estimada em aproximadamente 4 horas e foi independente do peso corporal. Os valores da semivida de tadalafil foram estimados em 13,6 a 24,2 horas para um intervalo de 10 a 80 kg de peso corporal e não mostraram quaisquer diferenças clinicamente relevantes.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Dados não clínicos não revelaram especial perigo para os seres humanos tendo como base estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade para a reprodução.

Não houve provas de teratogenicidade, embriotoxicidade ou fetotoxicidade em ratos e ratinhos a receberem até 1 000 mg/kg/dia de tadalafil. Num estudo de desenvolvimento pré-natal e pós-natal em ratos, a dose de não efeito observado foi de 30 mg/kg/dia. Em ratos-fêmeas grávidas a AUC para a substância ativa livre calculada nesta dose, foi de aproximadamente, 18 vezes a AUC humana com uma dose de 20 mg.

Não se verificou disfunção da fertilidade em ratos machos e fêmeas. Nos cães aos quais se administraram doses de tadalafil de 25 mg/kg/dia durante 6 a 12 meses (resultando numa exposição pelo menos 3 vezes superior [entre 3,7 - 18,6] à verificada com uma dose única de 20 mg nos seres humanos) e superior, verificaram-se alterações no epitélio tubular seminífero, que resultaram numa diminuição da espermatogénese nalguns cães. Ver também a secção 5.1.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Goma xantana
Celulose microcristalina
Carmelose sódica
Ácido cítrico
Citrato de sódio
Benzoato de sódio (E211)
Sílica, anidro coloidal
Sorbitol (E420), líquido (cristalizado)
Polissorbato 80
Sucralose
Emulsão de simeticone, 30% (contendo simeticone, metilcelulose, ácido sórbico, água purificada)
Sabor a cereja artificial (contém propilenoglicol (E1520))
Água purificada

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

Após abertura inicial do frasco: 110 dias

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar o frasco na posição vertical. Este medicamento não requer quaisquer condições especiais de conservação. Para as condições de conservação após a primeira abertura do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de polietileno tereftalato (PET) com selo destacável e tampa de polipropileno resistente às crianças (PP) contendo 220 ml de suspensão oral, dentro de uma embalagem de cartão.

Cada embalagem contém um frasco e uma seringa graduada de polietileno de baixa densidade (PEBD) de 10 ml com graduações de 1 ml e um adaptador de pressão de polietileno de baixa densidade (PEBD).

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Preparação: O adaptador de pressão (AP) que é fornecido na embalagem de produto deve ser inserido firmemente no gargalo do frasco antes da primeira utilização e permanecer no lugar durante o período de utilização do frasco. Agitar bem o frasco durante pelo menos 10 segundos antes de cada utilização. Agitar novamente se o frasco tiver pousado mais de 15 minutos. A seringa doseadora deve ser inserida no AP e a dose retirada do frasco invertido deve estar em linha com a marca de graduação ml com o fundo do rebordo. A tampa deve ser reposta após cada utilização. Lavar a seringa colocando água num copo e enchendo a seringa com água e empurrando a água para fora.

A recuperação da dose de tadalafil foi feita com tubos nasogástricos (NG) de silicone e poliuretano com 60 cm de comprimento e diâmetro de 8 Fr. Para garantir a dose adequada, após a administração da suspensão oral, o tubo NG deve ser lavado com pelo menos 3 ml de água ou solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9% NaCl).

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/08/476/007

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 1 de outubro de 2008

Data da última renovação: 22 de maio de 2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEL (VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83 e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO – COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

ADCIRCA 20 mg comprimidos revestidos por película
tadalafil

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de tadalafil

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

lactose

Para mais informações consultar o folheto informativo

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

comprimido revestido por película

28 comprimidos revestidos por película

56 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Não conservar acima de 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/08/476/005-006

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

ADCIRCA 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com o identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS LEGÍVEIS

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS
BLISTER**

1. NOME DO MEDICAMENTO

ADCIRCA 20 mg comprimidos
tadalafil

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Lilly

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTRAS

Seg
Ter
Qua
Qui
Sex
Sáb
Dom

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO – SUSPENSÃO ORAL

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

ADCIRCA 2 mg/mL suspensão oral
tadalafil

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA (S) ATIVA(S)

Cada mL de suspensão oral contém 2 mg de tadalafil

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

benzoato de sódio (E211); sorbitol (E420), líquido (cristalizado); propilenoglicol (E1520). **Para mais informações consultar o folheto informativo.**

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

suspensão oral
220 mL
Cada embalagem contém 1 frasco, 1 seringa e 1 adaptador.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Agitar bem o frasco durante pelo menos 10 segundos antes de cada utilização para misturar completamente a suspensão.

Agitar novamente se o frasco estiver pousado mais de 15 minutos.

Uma vez por dia.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Depois da abertura inicial: utilizar no prazo de 110 dias. Dia da abertura: _____

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar o frasco na vertical.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/08/476/007

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

ADCIRCA 2 mg/mL

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com o identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS LEGÍVEIS

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO – SUSPENSÃO ORAL

RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

ADCIRCA 2 mg/mL suspensão oral
tadalafil

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA (S) ATIVA(S)

Cada mL de suspensão oral contém 2 mg de tadalafil

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

benzoato de sódio (E211); sorbitol (E420), líquido (cristalizado); propilenoglicol (E1520). Para mais informações consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Suspensão oral
220 mL

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Agitar bem o frasco durante 10 segundos antes de utilizar.
Uma vez por dia.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP
Depois da abertura inicial: utilizar no prazo de 110 dias.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar o frasco na vertical.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/08/476/007

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS LEGÍVEIS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto Informativo para o utilizador

ADCIRCA 20 mg comprimidos revestidos por película tadalafil

Leia com atenção este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é ADCIRCA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar ADCIRCA
3. Como tomar ADCIRCA
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar ADCIRCA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é ADCIRCA e para que é utilizado

ADCIRCA contém a substância ativa tadalafil.

ADCIRCA é um tratamento para a hipertensão arterial pulmonar em adultos e em crianças com idade igual ou superior a 2 anos

Pertence a um grupo de medicamentos denominados inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (FDE5) que atuam ajudando os vasos sanguíneos à volta dos pulmões a relaxar, melhorando o fluxo sanguíneo para os pulmões. Daí resulta um aumento da capacidade para fazer atividade física.

2. O que precisa de saber antes de tomar ADCIRCA

Não tome ADCIRCA:

- se tem alergia à substância ativa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se estiver a tomar qualquer forma de nitratos, tal como o nitrito de amilo, utilizado no tratamento da “dor no peito”. ADCIRCA tem mostrado aumentar os efeitos destes medicamentos. Se estiver a tomar qualquer forma de nitrato ou não tem a certeza disso, informe o seu médico.
- se teve alguma vez perda de visão – uma doença descrita como “acidente vascular ocular” (neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica - NAION)
- se teve um ataque cardíaco nos últimos 3 meses
- se tiver uma pressão arterial baixa
- se estiver a tomar riociguat. Este medicamento é utilizado para tratar a hipertensão arterial pulmonar (ou seja, pressão sanguínea elevada nos pulmões) e a hipertensão pulmonar tromboembólica crónica (ou seja, pressão sanguínea elevada nos pulmões devido à presença de coágulos). Os inibidores da FDE5, como ADCIRCA, demonstraram aumentar os efeitos hipotensores deste medicamento. Se estiver a tomar riociguat ou se tiver dúvidas, fale com o seu médico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar ADCIRCA.

Antes de tomar os comprimidos, informe o seu médico se tiver:

- algum problema de coração para além da hipertensão pulmonar
- problemas com a sua pressão arterial
- alguma doença hereditária do olho
- uma anomalia nos glóbulos vermelhos (anemia falciforme)
- cancro da medula óssea (mieloma múltiplo)
- cancro das células do sangue (leucemia)
- qualquer deformação do pénis ou ereções involuntárias e persistentes que durem mais de 4 horas
- um problema grave no fígado
- um problema grave nos rins

Se tiver uma diminuição ou perda de visão súbita ou a sua visão está distorcida, turva, enquanto está a tomar ADCIRCA, pare de tomar ADCIRCA e contacte imediatamente o seu médico.

Diminuição ou perda súbita de audição foi observada em alguns doentes a tomar tadalafil. Embora não se saiba se o acontecimento está diretamente relacionado com tadalafil, se tiver diminuição ou perda súbita da audição, entre em contato com seu médico imediatamente.

Crianças e adolescentes

ADCIRCA não é recomendado para tratamento da hipertensão arterial pulmonar em crianças com menos de 2 anos de idade, porque não foi estudado neste grupo etário.

Outros medicamentos e ADCIRCA

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Não tome estes comprimidos se já estiver a tomar nitratos.

Alguns medicamentos podem ser afetados por ADCIRCA ou podem afetar o modo como ADCIRCA atua.

Informe o seu médico ou farmacêutico se já estiver a tomar:

- bosentano (outro tratamento para a hipertensão arterial pulmonar)
- nitratos (para a dor no peito)
- bloqueadores alfa para tratar a pressão arterial alta ou problemas da próstata
- riociguat
- rifampicina (para tratar infeções bacterianas)
- comprimidos de cetoconazol (para tratar infeções fúngicas)
- ritonavir (para tratamento do VIH)
- comprimidos para a disfunção erétil (inibidores da FDE5)

ADCIRCA com álcool

Beber álcool pode fazer baixar temporariamente a pressão arterial. Se tomou ou estiver a planejar tomar ADCIRCA, evite beber em excesso (mais de 5 unidades de álcool), dado que isto pode aumentar o risco de tonturas quando se levantar.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. Não tome ADCIRCA se estiver grávida a não ser que seja estritamente necessário e tiver falado sobre isso com o seu médico.

Não amamente enquanto estiver a tomar estes comprimidos, pois desconhece-se se o medicamento passa para o leite materno. Se estiver grávida ou a amamentar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Após o tratamento de cães, verificou-se uma redução no desenvolvimento de esperma nos testículos. Verificou-se uma redução de esperma em alguns homens. É improvável que estes efeitos provoquem infertilidade.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Foram notificadas tonturas. Verifique cuidadosamente como reage a este medicamento antes de conduzir ou utilizar máquinas.

ADCIRCA contém lactose

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

ADCIRCA contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar ADCIRCA

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico/ou farmacêutico se tiver dúvidas.

ADCIRCA está disponível em comprimidos de 20 mg. Engula o(s) comprimido(s) inteiro(s) com um copo de água. Os comprimidos podem ser tomados com ou sem alimentos.

Hipertensão arterial pulmonar em adultos

A **dose habitual** é dois comprimidos de 20 mg tomados uma vez por dia. Deve tomar os dois comprimidos ao mesmo tempo, um após o outro. Se tiver um problema ligeiro a moderado de fígado ou rins, o seu médico poderá aconselhá-lo a tomar apenas um comprimido de 20 mg por dia.

Hipertensão arterial pulmonar em crianças (com idade igual ou superior a 2 anos) com um peso não inferior a 40 kg.

A dose recomendada é dois comprimidos de 20 mg tomados uma vez por dia. Deve tomar os dois comprimidos ao mesmo tempo, um após o outro. Se tiver um problema ligeiro a moderado de fígado ou rins, o seu médico poderá aconselhá-lo a tomar apenas um comprimido de 20 mg por dia.

Hipertensão arterial pulmonar em crianças (com idade igual ou superior a 2 anos) com peso inferior a 40 kg

A dose recomendada é um comprimido de 20 mg tomado uma vez por dia. Se tiver um problema ligeiro a moderado de fígado ou rins, o seu médico poderá aconselhá-lo a tomar apenas 10 mg uma vez por dia.

Outra(s) forma(s) deste medicamento podem ser mais indicados para crianças; fale com o seu médico ou farmacêutico.

Se tomar mais ADCIRCA do que deveria

Se você ou qualquer outra pessoa tomar mais comprimidos do que deveria, informe o seu médico ou vá imediatamente ao Hospital e leve a caixa do medicamento consigo. Pode sentir qualquer dos efeitos indesejáveis descritos na seção 4.

Caso se tenha esquecido de tomar ADCIRCA

Tome a sua dose assim que se lembrar, se for durante as 8 horas em que deveria ter tomado a sua dose. NÃO tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar ADCIRCA

Não deixe de tomar os seus comprimidos, a menos que o seu médico lho indique.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas. Estes efeitos são normalmente ligeiros a moderados por natureza.

Se tiver algum dos efeitos indesejáveis abaixo descritos, pare de utilizar este medicamento e procure ajuda médica imediatamente:

- reações alérgicas, incluindo erupção na pele (frequência: frequente)
- dor no peito – não utilize nitratos, mas procure assistência médica imediatamente (frequência: frequente)
- priapismo, uma ereção prolongada e possivelmente dolorosa após tomar ADCIRCA (frequência: pouco frequente). Se tiver uma ereção destas, a qual dura continuamente por mais de 4 horas, deve contactar o médico imediatamente.
- perda súbita de visão (frequência: rara), visão distorcida, turva, visão central desfocada ou diminuição súbita da visão (frequência desconhecida).

Os efeitos indesejáveis seguintes têm sido notificados muito frequentemente em doentes a tomar ADCIRCA (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas): dor de cabeça, rubor, congestão nasal e sinusal (nariz entupido), náuseas, indigestão (incluindo dor abdominal ou desconforto), dores musculares, dor nas costas e dor nas extremidades (incluindo desconforto nos membros).

Outros efeitos indesejáveis têm sido notificados:

Frequentes (podem afetar 1 em cada 10 pessoas)

- visão turva, pressão arterial baixa, hemorragia nasal, vômitos, hemorragia uterina anormal ou aumentada, inchaço da face, refluxo ácido, enxaqueca, batimentos cardíacos irregulares e desmaios.

Pouco frequentes (podem afetar 1 em cada 100 pessoas)

- convulsões, perda de memória passageira, urticária, sudação excessiva, hemorragia do pénis, presença de sangue no sémen e/ou na urina, pressão arterial alta, batimentos cardíacos rápidos, morte cardíaca súbita e zumbidos nos ouvidos.

Inibidores da FDE5 são também utilizados no tratamento da disfunção erétil nos homens. Alguns efeitos indesejáveis foram raramente notificados:

- Diminuição ou perda parcial, temporária ou permanente da visão num ou em ambos os olhos e reação alérgica grave que pode causar inchaço da face e da garganta. Foram também notificados diminuição ou perda súbita da audição.

Alguns efeitos indesejáveis têm sido notificados em homens a tomar tadalafil no tratamento da disfunção erétil.

Estes acontecimentos não foram observados em ensaios clínicos de hipertensão arterial pulmonar e por isso, desconhece-se a frequência:

- inchaço das pálpebras, dor nos olhos, olhos vermelhos, ataque cardíaco e acidente vascular cerebral.

Alguns efeitos indesejáveis adicionais têm sido notificados em homens a tomar tadalafil, que não foram identificados nos ensaios clínicos. Estes incluem:

visão distorcida, turva, visão central desfocada ou diminuição súbita da visão (frequência desconhecida).

A maioria, mas não todos os homens que notificaram batimentos cardíacos rápidos, batimentos cardíacos irregulares, ataque cardíaco, acidente vascular cerebral e morte cardíaca súbita, tinha

problemas de coração conhecidos antes de tomarem tadalafil. Não é possível determinar se estes acontecimentos estavam diretamente ligados ao tadalafil.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar ADCIRCA

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade que está impresso na embalagem exterior e no blister a seguir a “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade. Não conservar acima de 30°C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de ADCIRCA

A substância ativa é tadalafil. Cada comprimido contém 20 mg de tadalafil.

Os outros componentes são:

Núcleo do comprimido: lactose mono-hidratada, croscarmelose sódica, hidroxipropilcelulose, celulose microcristalina, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio, ver secção 2 “ADCIRCA contém lactose” e “ADCIRCA contém sódio”.

Revestimento da película: lactose mono-hidratada, hipromelose, triacetina, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172), talco.

Qual o aspeto de ADCIRCA e conteúdo da embalagem

ADCIRCA 20 mg apresenta-se em comprimidos revestidos por película cor de laranja (comprimidos). Estes têm a forma de amêndoas e são marcados com “4467” numa das faces.

ADCIRCA 20 mg está disponível em caixas de blisters contendo 28 ou 56 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Países Baixos.

Fabricante: Lilly S.A., Avda de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Espanha.

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Lietuva
Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Folheto Informativo para o utilizador

ADCIRCA 2 mg/mL suspensão oral tadalafil

Leia com atenção este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é ADCIRCA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar ADCIRCA
3. Como tomar ADCIRCA
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar ADCIRCA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é ADCIRCA e para que é utilizado

ADCIRCA contém a substância ativa tadalafil.

ADCIRCA é um tratamento para a hipertensão arterial pulmonar em adultos e em crianças com idade igual ou superior a 2 anos. A suspensão oral destina-se a doentes pediátricos que não conseguem engolir comprimidos e cuja dose é igual ou inferior a 20 mg.

Pertence a um grupo de medicamentos denominados inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (FDE5) que atuam ajudando os vasos sanguíneos à volta dos pulmões a relaxar, melhorando o fluxo sanguíneo para os pulmões. Daí resulta um aumento da capacidade para fazer atividade física.

2. O que precisa de saber antes de tomar ADCIRCA

Não tome ADCIRCA:

- se tem alergia à substância ativa ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se estiver a tomar qualquer forma de nitratos, tal como o nitrito de amilo, utilizado no tratamento da “dor no peito”. ADCIRCA tem mostrado aumentar os efeitos destes medicamentos. Se estiver a tomar qualquer forma de nitrato ou não tem a certeza disso, informe o seu médico.
- se teve alguma vez perda de visão – uma doença descrita como “acidente vascular ocular” (neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica - NOINA)
- se teve um ataque cardíaco nos últimos 3 meses
- se tiver uma pressão arterial baixa
- se estiver a tomar riociguat. Este medicamento é utilizado para tratar a hipertensão arterial pulmonar (ou seja, pressão sanguínea elevada nos pulmões) e a hipertensão pulmonar tromboembólica crónica (ou seja, pressão sanguínea elevada nos pulmões devido à presença de coágulos). Os inibidores da FDE5, como ADCIRCA, demonstraram aumentar os efeitos hipotensores deste medicamento. Se estiver a tomar riociguat ou se tiver dúvidas, fale com o seu médico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar ADIRCA.

Antes de tomar ADCIRCA, informe o seu médico se tiver:

- algum problema de coração para além da hipertensão pulmonar
- problemas com a sua pressão arterial
- alguma doença hereditária do olho
- uma anomalia nos glóbulos vermelhos (anemia falciforme)
- cancro da medula óssea (mieloma múltiplo)
- cancro das células do sangue (leucemia)
- qualquer deformação do pénis ou ereções involuntárias e persistentes que durem mais de 4 horas
- um problema grave no fígado
- um problema grave nos rins

Se tiver uma diminuição ou perda de visão súbita ou a sua visão está distorcida, turva, enquanto está a tomar ADCIRCA, pare de tomar ADCIRCA e contacte imediatamente o seu médico.

Diminuição ou perda súbita de audição foi observada em alguns doentes a tomar tadalafil. Embora não se saiba se o acontecimento está diretamente relacionado com tadalafil, se tiver diminuição ou perda súbita da audição, entre em contato com seu médico imediatamente.

Crianças e adolescentes

ADCIRCA não é recomendado para tratamento da hipertensão arterial pulmonar em crianças com menos de 2 anos de idade, porque não foi estudado neste grupo etário.

Outros medicamentos e ADCIRCA

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

NÃO tome esta suspensão oral se já estiver a tomar nitratos.

Alguns medicamentos podem ser afetados por ADCIRCA ou podem afetar o modo como ADCIRCA atua.

Informe o seu médico ou farmacêutico se já estiver a tomar:

- bosentano (outro tratamento para a hipertensão arterial pulmonar)
- nitratos (para a dor no peito)
- bloqueadores alfa para tratar a pressão arterial alta ou problemas da próstata
- riociguat
- rifampicina (para tratar infeções bacterianas)
- comprimidos de cetoconazol (para tratar infeções fúngicas)
- ritonavir (para tratamento do VIH)
- comprimidos para a disfunção erétil (inibidores da FDE5)

ADCIRCA com álcool

Beber álcool pode fazer baixar temporariamente a pressão arterial. Se tomou ou estiver a planear tomar ADCIRCA, evite beber em excesso (mais de 5 unidades de álcool), dado que isto pode aumentar o risco de tonturas quando se levantar.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. Não tome ADCIRCA se estiver grávida a não ser que seja estritamente necessário e tiver falado sobre isso com o seu médico.

Não amamente enquanto estiver a tomar esta suspensão oral, pois desconhece-se se o medicamento passa para o leite materno. Se estiver grávida ou a amamentar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Após o tratamento de cães, verificou-se uma redução no desenvolvimento de espermatozoides nos testículos. Verificou-se uma redução de espermatozoides em alguns homens. É improvável que estes efeitos provoquem infertilidade.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Foram notificadas tonturas. Verifique cuidadosamente como reage a este medicamento antes de conduzir ou utilizar máquinas.

ADCIRCA contém benzoato de sódio (E211)

Este medicamento contém 2,1 mg de benzoato de sódio em cada mL.

ADCIRCA contém sorbitol (E420)

Este medicamento contém 110,25 mg de sorbitol em cada mL. O sorbitol é uma fonte de frutose. Se o seu médico lhe tiver dito que você (ou o seu filho) tem intolerância a alguns açúcares ou se lhe foi diagnosticada intolerância hereditária à frutose (HFI), uma doença genética rara em que a pessoa não consegue decompor a frutose, fale com o seu médico antes de você (ou o seu filho) tomarem ou receberem este medicamento.

ADCIRCA contém propilenoglicol (E1520)

Este medicamento contém 3,1 mg de propileno glicol em cada mL.

ADCIRCA contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por 1 mL, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar ADCIRCA

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico/ou farmacêutico se tiver dúvidas.

ADCIRCA suspensão oral é fornecido num frasco, numa embalagem que também inclui uma seringa doseadora de 10 mL marcada em cada mL e um adaptador de pressão. Leia o folheto com instruções de utilização, que está também incluído na embalagem, para saber como utilizar o adaptador e a seringa doseadora.

A dose recomendada é 10 mL de suspensão oral uma vez por dia para crianças com idade igual ou superior a 2 anos e com um peso inferior a 40 kg.

Se tiver um problema ligeiro a moderado de fígado ou rins, o seu médico pode prescrever-lhe uma dose menor.

A suspensão oral deve ser tomada com o estômago vazio pelo menos 1 hora antes ou 2 horas após uma refeição.

Se tomar mais ADCIRCA do que deveria

Se você ou qualquer outra pessoa tomar mais suspensão do que deveria, informe o seu médico ou vá imediatamente ao hospital e leve o frasco do medicamento consigo. Pode sentir qualquer dos efeitos indesejáveis descritos na secção 4.

Caso se tenha esquecido de tomar ADCIRCA

Tome a sua dose assim que se lembrar, se for durante as 8 horas em que deveria ter tomado a sua dose. NÃO tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar ADCIRCA

Não deixe de tomar este medicamento, a menos que o seu médico lho indique.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas. Estes efeitos são normalmente ligeiros a moderados por natureza.

Se tiver algum dos efeitos indesejáveis abaixo descritos, pare de utilizar este medicamento e procure ajuda médica imediatamente:

- reações alérgicas, incluindo erupção na pele (frequência: frequente)
- dor no peito – não utilize nitratos, mas procure assistência médica imediatamente (frequência: frequente)
- priapismo, uma ereção prolongada e possivelmente dolorosa após tomar ADCIRCA (frequência: pouco frequente). Se tiver uma ereção destas, a qual dura continuamente por mais de 4 horas, deve contactar o médico imediatamente.
- perda súbita de visão (frequência: rara), visão distorcida, turva, visão central desfocada ou diminuição súbita da visão (frequência desconhecida).

Os efeitos indesejáveis seguintes têm sido notificados muito frequentemente em doentes a tomar ADCIRCA (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas): dor de cabeça, rubor, congestão nasal e sinusal (nariz entupido), náuseas, indigestão (incluindo dor abdominal ou desconforto), dores musculares, dor nas costas e dor nas extremidades (incluindo desconforto nos membros).

Outros efeitos indesejáveis que têm sido notificados:

Frequentes (podem afetar 1 em cada 10 pessoas)

- visão turva, pressão arterial baixa, hemorragia nasal, vômitos, hemorragia uterina anormal ou aumentada, inchaço da face, refluxo ácido, enxaqueca, batimentos cardíacos irregulares e desmaios.

Pouco frequentes (podem afetar 1 em cada 100 pessoas)

- convulsões, perda de memória passageira, urticária, sudação excessiva, hemorragia do pénis, presença de sangue no sémen e/ou na urina, pressão arterial alta, batimentos cardíacos rápidos, morte cardíaca súbita e zumbidos nos ouvidos.

Os **inibidores da FDE5** são também utilizados no tratamento da disfunção erétil nos homens. Alguns efeitos indesejáveis foram raramente notificados:

- Diminuição ou perda parcial, temporária ou permanente da visão num ou em ambos os olhos e reação alérgica grave que pode causar inchaço da face e da garganta. Foram também notificados diminuição ou perda súbita da audição.

Alguns efeitos indesejáveis têm sido notificados em homens a tomar tadalafil no tratamento da disfunção erétil.

Estes acontecimentos não foram observados em ensaios clínicos de hipertensão arterial pulmonar e por isso, desconhece-se a frequência:

- inchaço das pálpebras, dor nos olhos, olhos vermelhos, ataque cardíaco e acidente vascular cerebral.

Alguns efeitos indesejáveis adicionais têm sido notificados em homens a tomar tadalafil, que não foram identificados nos ensaios clínicos. Estes incluem:

visão distorcida, turva, visão central desfocada ou diminuição súbita da visão (frequência desconhecida).

A maioria, mas não todos os homens que notificaram batimentos cardíacos rápidos, batimentos cardíacos irregulares, ataque cardíaco, acidente vascular cerebral e morte cardíaca súbita, tinham

problemas de coração conhecidos antes de tomarem tadalafil. Não é possível determinar se estes acontecimentos estavam diretamente ligados ao tadalafil.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar ADCIRCA

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco a seguir a “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não utilize este medicamento se o frasco tiver sido aberto há mais de 110 dias. Este medicamento não requer condições especiais de conservação.

Conserve na embalagem original. Mantenha o frasco na vertical.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de ADCIRCA

A substância ativa é tadalafil. Cada ml contém 2 mg de tadalafil.

Os outros componentes são: Goma xantana, celulose microcristalina, carmelose sódica, ácido cítrico, citrato de sódio, benzoato de sódio (E211), sílica, anidro coloidal, sorbitol (E420) líquido (cristalizado), polissorbato 80, sucralose, emulsão de simeticone (simeticone, metilcelulose, ácido sórbico, água purificada), sabor a cereja artificial (contém propilenoglicol [E1520]) e água purificada. Ver a secção “ADCIRCA contém” para mais informações sobre sorbitol, benzoato de sódio, propileno glicol e sódio.

Qual o aspeto de ADCIRCA e conteúdo da embalagem

ADCIRCA 2 mg/mL é uma suspensão branca a praticamente branca.

ADCIRCA é embalado num frasco contendo 220 mL de suspensão oral com um selo destacável e uma tampa resistente a crianças, dentro de uma embalagem de cartão. Cada embalagem contém um frasco, uma seringa graduada de 10 mL com graduações de 1 mL e um adaptador de pressão.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Países Baixos

Fabricante: Lilly S.A., Avda de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Espanha.

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Belgique/België/Belgien

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvija

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Tel: +371 67364000

Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO
ADCIRCA 2 mg/mL suspensão oral
tadalafil

Antes de utilizar ADCIRCA suspensão oral, leia e siga cuidadosamente e passo a passo todas as instruções.

Estas “Instruções de Utilização” contêm informações sobre a forma de utilizar ADCIRCA suspensão oral.



INFORMAÇÃO IMPORTANTE QUE PRECISA DE SABER ANTES DE UTILIZAR
ADCIRCA SUSPENSÃO ORAL



O adaptador representa um PERIGO DE ASFIXIA – peças pequenas. Não fixe a seringa oral ao adaptador até o adaptador estar completamente inserido no frasco. Para uma utilização segura deve ser completamente inserido no frasco. Para ser utilizado apenas sob a supervisão de adultos.

Não deixe o seu filho tomar o medicamento sem a sua ajuda.

Não utilize se o frasco, o selo, o adaptador ou a seringa oral, estiverem danificados.

Não utilize o medicamento se o frasco tiver sido aberto há mais de **110 dias**. Veja a secção sobre **Eliminação** para saber o que fazer com o medicamento que não utilizar.

Registe aqui a data da abertura inicial do frasco: _____

Não lave a seringa oral com sabão ou detergente. Consulte por favor os passos 4b e 4c para as instruções de lavagem.

Não ponha a seringa oral na máquina da loiça. A seringa pode não funcionar tão bem como devia.

Utilize uma nova seringa oral passados **30 dias**.

Não se recomenda que misture o medicamento com alimentos ou água. Pode afetar o sabor ou impedir que seja tomada a dose inteira.

Administre **ADCIRCA** suspensão oral utilizando apenas a seringa oral fornecida com o medicamento.

O medicamento é branco. As bolhas de ar podem ser difíceis de ver na seringa oral ao preparar a dose e podem resultar numa dose incorreta.



Em caso de sobredosagem, contactar imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. A atenção médica rápida é importante para adultos e crianças, mesmo que não se notem quaisquer sinais ou sintomas.

Componentes do sistema de administração de ADCIRCA suspensão oral



1º PASSO: PREPARAR O FRASCO

1a



Coloque o frasco de medicamento junto do adaptador.

Lave as mãos com água e sabão.

1b



Retire a tampa do frasco.

Empurre com força a tampa para baixo ao mesmo tempo que a roda no sentido contrário aos ponteiros do relógio.

Retire a tampa do frasco.

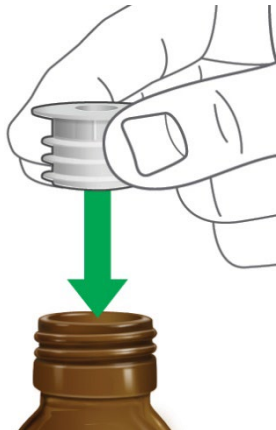
1c



Apenas antes da primeira utilização, retire o selo destacável.

Certifique-se de que o selo é completamente retirado.

1d



Apenas antes da primeira utilização, empurre o adaptador para dentro da abertura do frasco.



O adaptador tem um RISCO DE ASFIXIA – peças pequenas. Deve ser completamente inserido no frasco para uma utilização segura.

Não prenda a seringa oral ao adaptador antes de este estar completamente inserido no frasco.

Não rode o adaptador.

1e



Enrosque com força a tampa no frasco.

A tampa irá encaixar em cima do adaptador.

2º PASSO: PREPARAR A DOSE

2a



Coloque o frasco do medicamento junto do adaptador inserido e da seringa oral.

Certifique-se de que a tampa está bem enroscada.

Lave as mãos com água e sabão.

2b



Agite o frasco.

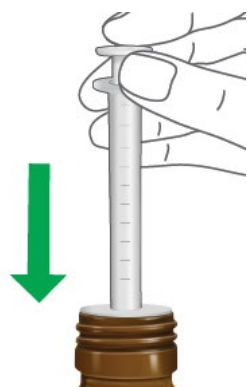
Agite bem o frasco do medicamento durante pelo menos 10 segundos **antes de cada utilização** para misturar bem a suspensão.

Torne a agitar se o frasco estiver pousado mais de 15 minutos.

2c

Retire a tampa do frasco.

2d



Insira firmemente a seringa oral na abertura do adaptador.

Certifique-se de que a ponta da seringa está completamente inserida no adaptador e que o êmbolo está empurrado até à ponta da seringa.

2e

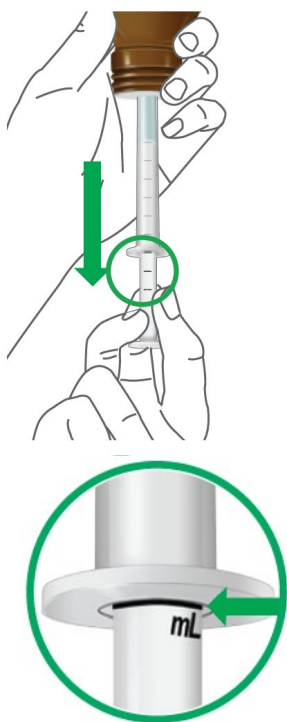


Inverta o frasco e a seringa de oral de cima para baixo, enquanto segura a seringa para a manter encaixada.

Certifique-se de que o frasco está voltado de cima para baixo.

Certifique-se de que a seringa oral está completamente inserida no adaptador.

2f



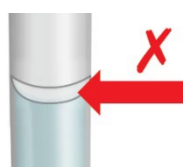
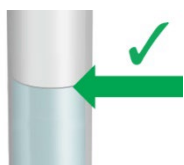
Retire a dose.

Puxe lentamente o êmbolo para baixo até que a marca de graduação em ml seja visível debaixo do rebordo para a dose prescrita para o seu filho.

As marcas de graduação estão localizadas no êmbolo da seringa oral.

Certifique-se de que a marca de graduação está alinhada com o fundo do rebordo.

2g



Inverta de novo o frasco para cima e verifique se há bolhas de ar na seringa oral.

 **Uma bolha de ar pode originar uma dosagem incorreta.**

O medicamento é branco, da mesma cor da seringa oral. Pode ser difícil ver as bolhas de ar.

Se houver uma bolha de ar, despeje o medicamento para dentro do frasco e repita os passos 2e a 2g.

2h



Retire a seringa oral do frasco.

Não toque no êmbolo.

3º PASSO: ADMINISTRAR A DOSE



Ponha a seringa oral num canto da boca do seu filho.

Diga ao seu filho para não morder a seringa.

Não administre repentinamente o medicamento para o fundo da garganta.

Empurre o êmbolo devagar e suavemente até ao fundo da seringa para que todo o medicamento fique na boca do seu filho.

Certifique-se de que o seu filho engole todo o medicamento.

4º PASSO: LAVAGEM

4a



Torne a pôr a tampa no frasco, enroscando-a com força.

Não retire o adaptador. A tampa encaixa por cima dele.

4b



Encha a seringa oral com água limpa.

⚠ Não lave a seringa oral com sabão ou detergente.

⚠ Não retire o êmbolo da seringa oral.

Encha um copo de água limpa, insira a seringa oral e puxe o êmbolo até **encher a seringa de água.**

4c



Empurre o êmbolo para baixo e deite a água para o copo ou para o lava-loiça.

Certifique-se de que retira toda a água da seringa oral. Abane a seringa para tirar o excesso de água e seque-a com um lenço de papel.

Guarde a seringa oral e o frasco na embalagem original. **Lave as mãos com água e sabão.**

ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

ELIMINAÇÃO DA SERINGA

Pergunte ao seu médico, farmacêutico ou enfermeiro como eliminar a seringa.

COMO CONSERVAR O SEU MEDICAMENTO

Este medicamento não necessita de condições especiais de conservação.

Conserve o frasco na vertical.

Mantenha o frasco e a seringa oral fora da vista e do alcance das crianças.

PERGUNTAS FREQUENTES

P. Se eu vir bolhas de ar na seringa oral?

R. Não administre o medicamento. As bolhas de ar podem originar uma dose incorreta. Volte a esvaziar o medicamento no frasco e repita os passos 2e a 2g.

P. E se houver demasiado medicamento na seringa oral?

R. Mantenha a ponta da seringa no frasco. Segure o frasco na vertical. Empurre o êmbolo para baixo até que a dose correta esteja na seringa oral.

P. E se não houver medicamento suficiente na seringa oral?

R. Mantenha a ponta da seringa no frasco. Volte o frasco ao contrário. Puxe o êmbolo para baixo até que a dose correta esteja na seringa oral.

P. E se entrar medicamento num olho ou num olho do meu filho?

R. Lave imediatamente o olho com água e fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Logo que possível, lave as mãos e superfícies que possam ter entrado em contacto com o medicamento.

P. Como é que viajo com este medicamento?

R. Certifique-se de que tem medicamento suficiente para toda a viagem. Leve a seringa oral e o medicamento no seu recipiente original. Conserve o medicamento na vertical num local seguro.

P. Posso misturar este medicamento com alimentos ou água antes de o dar ao meu filho?

R. Não é recomendado misturar este medicamento com alimentos ou água. Isso pode afetar o sabor do medicamento ou impedir que seja administrada uma dose completa. Pode dar ao seu filho um copo de água para beber depois de ele tomar a dose completa do medicamento.

P. Se o meu filho cuspir o medicamento?

R. Não administre medicamento adicional ao seu filho. Contacte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

P. Se o meu filho não engolir o medicamento?

R. Contacte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

P. Se o meu filho engolir demasiado medicamento?

R. Contacte imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

PARA PERGUNTAS OU MAIS INFORMAÇÕES SOBRE ADCIRCA SUSPENSÃO ORAL

Para perguntas ou mais informações sobre ADCIRCA

- Contacte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro
- Contacte a **Lilly**

Leia na íntegra o folheto informativo de ADCIRCA no interior da caixa para saber mais sobre o seu medicamento.

Para perguntas ou mais informações sobre ADCIRCA suspensão oral

Se tiver quaisquer perguntas ou problemas com a sua seringa oral, contacte a **Lilly** ou o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro para obter ajuda. Comunique à **Lilly** todas as RECLAMAÇÕES DE DISPOSITIVOS MÉDICOS ou EFEITOS SECUNDÁRIOS INDESEJÁVEIS, incluindo INCIDENTES GRAVES SUSPEITOS.

ANEXO IV

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS
DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para tadalafíl, as conclusões científicas do CHMP são as seguintes:

Tendo em conta os dados disponíveis sobre coriorretinopatia central serosa na literatura e notificações espontâneas, incluindo em alguns casos uma relação temporal estreita, uma suspensão (*challenge*) e/ou re-exposição (*re-challenge*) positiva e considerando um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que uma relação causal entre tadalafíl e coriorretinopatia serosa central é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento dos produtos que contêm tadalafíl deve ser alterada em conformidade.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a tadalafíl, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) tadalafíl se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.