

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ADCIRCA 20 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține tadalafil 20 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 233 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimate filmate de culoare portocalie, în formă de migdală, cu dimensiunea de 12,09 mm x 7,37 mm, inscripționate cu „4467” pe una din fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți

ADCIRCA este indicat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (HAP) clasa funcțională II și III conform clasificării OMS, pentru ameliorarea capacității de efort (vezi pct. 5.1).

Eficacitatea a fost demonstrată pentru HAP idiopatică (HAPI) și HAP asociată colagenozelor vasculare.

Copii și adolescenți

ADCIRCA este indicat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (HAP) clasa funcțională II și III conform clasificării OMS, la adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat numai de către un medic cu experiență în tratamentul HAP.

Doze

Adulți

Doza recomandată este de 40 mg (două comprimate filmate x 20 mg) administrate o dată pe zi.

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 ani și 17 ani)

Dozele recomandate o dată pe zi, în funcție de grupele de vârstă și greutate la copii și adolescenți, sunt prezentate mai jos.

Vârsta și/sau greutatea la copii și adolescenți	Doza zilnică recomandată și schema de dozare
Vârsta \geq 2 ani Greutatea corporală \geq 40 kg Greutatea corporală $<$ 40 kg	40 mg (două comprimate a 20 mg) o dată pe zi 20 mg (un comprimat de 20 mg sau 10 ml de suspensie orală (SO), 2 mg/ml tadalafil*) o dată pe zi

* Suspensia orală este disponibilă pentru administrare la copii și adolescenți care necesită 20 mg și nu sunt capabili să înghită comprimate.

Pentru pacienții cu vârsta $<$ 2 ani nu sunt disponibile date privind PK sau eficacitate din studiile clinice. Dozele adecvate de ADCIRCA la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și $<$ 2 ani nu au fost stabilite. Prin urmare, ADCIRCA nu este recomandată la acest grup de vârstă.

Doză întârziată, doză omisă sau vărsături

Dacă există o întârziere în administrarea ADCIRCA, dar poate fi totuși administrată în aceeași zi, doza trebuie luată fără modificări ale schemelor de dozare ulterioare. Pacienții nu trebuie să administreze o doză suplimentară dacă o doză este omisă.

Pacienții nu trebuie să administreze o doză suplimentară dacă apar vărsături.

Grupe speciale de pacienți

Pacienții vârstnici

Nu sunt necesare modificări ale dozelor la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

Adulți, copii și adolescenți (2 până la 17 ani, cu o greutate de cel puțin 40 kg)

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată se recomandă o doză inițială de 20 mg pe zi. În funcție de tolerabilitatea și eficacitatea individuală, doza poate fi crescută la 40 mg administrate o dată pe zi. Nu se recomandă utilizarea tadalafil la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți (2 până la 17 ani, cu o greutate mai mică de 40 kg)

La pacienții cu greutatea $<$ 40 kg și cu insuficiență renală ușoară până la moderată se recomandă o doză inițială de 10 mg o dată pe zi. Doza poate fi crescută la 20 mg o dată pe zi, în funcție de eficacitatea și tolerabilitatea individuală. La pacienții cu insuficiență renală severă nu se recomandă utilizarea tadalafilului (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Adulți, copii și adolescenți (2 până la 17 ani, cu o greutate de cel puțin 40 kg)

Datorită experienței clinice limitate în cazul pacienților cu ciroză hepatică ușoară până la moderată (Clasa Child-Pugh A și B) poate fi avută în vedere o doză inițială de 20 mg administrată o dată pe zi.

Copii și adolescenți (2 până la 17 ani, cu o greutate mai mică de 40 kg)

La pacienții cu greutatea $<$ 40 kg și cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, poate fi luată în considerare o doză inițială de 10 mg o dată pe zi.

Pentru pacienții de toate vârstele, dacă tadalafil este prescris, trebuie efectuată o evaluare individuală atentă a beneficiului/riscului de către medicul curant. Administrarea la pacienții cu ciroză hepatică severă (Clasa Child-Pugh C) nu a fost studiată și prin urmare administrarea tadalafil nu este recomandată (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți (vârsta < 2 ani)

Posologia și eficacitatea ADCIRCA nu au fost stabilite la copii cu vârsta < 2 years . Datele existente momentan sunt descrise la pct. 4.8 și 5.1.

Mod de administrare

ADCIRCA se administrează oral.

Comprimatele filmate trebuie înghițite întregi cu apă, cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți enumerați la pct. 6.1.

Infarct miocardic acut apărut în ultimele 90 de zile.

Hipotensiune arterială severă (<90/50 mmHg).

- În studiile clinice, s-a demonstrat că tadalafil crește efectul hipotensiv al nitraților. Se consideră că acesta este rezultatul asocierii efectelor nitraților și tadalafilului asupra căii oxid nitric/GMPc. De aceea, administrarea tadalafil este contraindicată la pacienții care utilizează orice formă de nitrat organic. (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă de inhibitori ai fosfodiesterazei tip 5 (PDE5), inclusiv tadalafil, cu stimulatori ai guanilat ciclazei, cum este riociguat, este contraindicată deoarece poate determina hipotensiune arterială simptomatică (vezi pct. 4.5).

Pacienții care prezintă pierderea vederii la un ochi datorită neuropatiei optice anterioare ischemice non-arteritice (NOAIN), chiar dacă acest episod are sau nu legătură cu expunerea anterioară la un inhibitor PDE5 (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Afecțiuni cardiovasculare

Următoarele grupe de pacienți cu boală cardiovasculară nu au fost incluse în studiile clinice pentru HAP:

- pacienți cu boală a valvei aortice și mitrale, semnificative clinic
- pacienți cu constricție pericardică
- pacienți cu cardiomiopatie restrictivă sau congestivă
- pacienți cu disfuncție ventriculară stângă semnificativă
- pacienți cu aritmii care pun viața în pericol
- pacienți cu boală arterială coronariană simptomatică
- pacienți cu hipertensiune arterială necontrolată.

Deoarece nu există date clinice referitoare la siguranța administrării, utilizarea tadalafil la aceste grupe de pacienți nu este recomandată.

Vasodilatatoarele pulmonare pot agrava semnificativ statusul cardiovascular al pacienților cu boală veno-ocluzivă pulmonară (BVOP). Datorită faptului că nu există date clinice referitoare la administrarea tadalafil la pacienți cu boală veno-ocluzivă pulmonară, utilizarea sa la aceste grupe de pacienți nu este recomandată. Dacă la administrarea tadalafil apar semne de edem pulmonar, trebuie luată în considerare posibilitatea existenței unei BVOP asociate.

Tadalafilul are efecte vasodilatatoare sistemice care pot determina scăderi tranzitorii ale tensiunii arteriale. Medicii trebuie să evalueze cu atenție dacă pacienții cu anumite afecțiuni concomitente, cum ar fi obstrucția căii de ejecție a ventriculului stâng, depleția lichidiană, hipotensiunea arterială de

origine vegetativă sau hipotensiunea de repaus, ar putea fi afectați în mod nefavorabil de efectele vasodilatatoare.

La unii dintre pacienții care utilizează blocante alfa₁ adrenergice administrarea concomitentă de tadalafil poate determina hipotensiune arterială simptomatică (vezi pct. 4.5). Prin urmare, asocierea tadalafil cu doxazosin nu este recomandată.

Tulburări vizuale

Au fost raportate tulburări de vedere, inclusiv corioretinopatie seroasă centrală (CRSC) și cazuri de NOAIN în legătură cu administrarea tadalafil și a altor inhibitori PDE5. Cele mai multe cazuri de CRSC s-au remis spontan după oprirea administrării tadalafilului. În ceea ce privește NOAIN, analiza datelor observaționale sugerează un risc crescut al instalării neuropatiei optice anterioare ischemice non-arteritice (NOAIN) la bărbați cu disfuncție erectilă după expunere la tadalafil sau alt inhibitor de PDE5. Acest aspect poate fi important pentru toți pacienții expuși la tadalafil, deci în cazul apariției neașteptate a unei tulburări de vedere, tulburări de acuitate vizuală și/sau distorsiuni vizuale, pacientului trebuie să i se recomande să întrerupă imediat administrarea ADCIRCA și să contacteze imediat medicul (vezi pct. 4.3). Pacienții cu boli degenerative retiniene cunoscute, inclusiv cei cu retinită pigmentară, nu au fost incluși în studiile clinice și, ca urmare, utilizarea la acești pacienți nu este recomandată.

Reducere sau pierdere subită a auzului

Au fost raportate cazuri de pierdere subită a auzului după administrarea de tadalafil. Deși au existat și alți factori de risc în unele cazuri (precum vârsta, diabet zaharat, hipertensiune arterială și istoric medical anterior de pierderi ale auzului) pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă tratamentul cu tadalafil și să solicite imediat ajutorul medical în cazul reducerii sau a pierderii bruște a auzului.

Insuficiența renală și hepatică

Datorită expunerii crescute la tadalafil (ASC), al experienței clinice limitate, cât și al incapacității de a influența clearance-ul prin dializă, nu se recomandă administrarea tadalafil la pacienții cu insuficiență renală severă.

Utilizarea la pacienții cu ciroză hepatică severă (clasa Child-Pugh C) nu a fost studiată și, ca urmare, utilizarea tadalafil nu este recomandată.

Priapismul și deformările anatomice ale penisului

Priapismul a fost raportat la pacienții tratați cu inhibitori ai PDE5. Pacienții care au erecții cu durata de 4 ore sau mai mult trebuie instruiți să solicite imediat asistență medicală. Dacă priapismul nu este tratat imediat, se pot produce leziuni ale țesutului penian și pierderea definitivă a potenței.

Tadalafil trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu deformări anatomice ale penisului (cum sunt angulația, fibroza cavernoasă sau boala Peyronie) sau la pacienții cu afecțiuni care predispun la priapism (cum sunt siclemia, mielomul multiplu sau leucemia).

Utilizarea cu inductor sau inhibitori de CYP3A4

Utilizarea tadalafil nu este recomandată la pacienții care utilizează cronic inductori potenți ai CYP3A4, ca de exemplu rifampicină (vezi pct. 4.5).

Utilizarea tadalafil nu este recomandată la pacienții care utilizează inhibitori potenți ai CYP3A4, ca de exemplu ketoconazol sau ritonavir (vezi pct. 4.5).

Tratamente pentru disfuncția erectilă

Siguranța și eficacitatea asocierii tadalafil cu alți inhibitori PDE5 sau cu alte tratamente pentru disfuncția erectilă nu a fost studiată. Pacienții trebuie informați să nu ia ADCIRCA împreună cu aceste medicamente.

Prostaciclina și analogii săi

Siguranța și eficacitatea asocierii tadalafilului cu prostaciclina sau analogii săi nu a fost evaluată în studii clinice controlate. De aceea, se recomandă prudență în utilizarea acestei asocieri.

Bosentan

Eficacitatea tadalafilului la pacienții aflați deja sub tratament cu bosentan nu a fost demonstrată în mod categoric (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Lactoză

ADCIRCA conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de total de lactază sau malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să ia acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra tadalafilului

Inhibitorii citocromului P450

Antifungice azolice (de exemplu ketoconazol)

Ketoconazolul (200 mg zilnic), a crescut de 2 ori expunerea la tadalafil (ASC) administrat în doză unică (10 mg) și C_{max} cu 15 % față de valorile ASC și C_{max} pentru tadalafilul administrat în monoterapie. Ketoconazolul (400 mg zilnic) a crescut de 4 ori expunerea la tadalafil (ASC) administrat în doză unică (20 mg) și C_{max} cu 22 %.

Inhibitori ai proteazei (de exemplu ritonavir)

Ritonavirul (200 mg de două ori pe zi), care inhibă CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 și CYP2D6, a crescut de 2 ori expunerea la tadalafil (ASC) administrat în doză unică (20 mg), fără modificarea C_{max} . Ritonavir (500 mg sau 600 mg de două ori pe zi) a crescut cu 32 % expunerea la tadalafil (ASC) administrat în doză unică (20 mg) și a scăzut C_{max} cu 30 %.

Inductorii citocromului P450

Antagoniștii receptorilor de endotelină-1 (de exemplu bosentan)

Bosentanul (125 mg de două ori pe zi), un substrat al CYP2C9 și CYP3A4 și un inductor moderat al CYP3A4, CYP2C9 și posibil al CYP2C19, a scăzut expunerea sistemică la tadalafil (40 mg o dată pe zi) cu 42 % și C_{max} cu 27 % după asocierea în doze multiple. Eficacitatea tadalafilului la pacienții aflați deja sub tratament cu bosentan nu a fost demonstrată în mod categoric (vezi pct. 4.4 și 5.1). Tadalafil nu a modificat expunerea (ASC și C_{max}) la bosentan sau metaboliții săi. Siguranța și eficacitatea asocierii tadalafil cu alți antagoniști ai receptorilor de endotelină-1 nu a fost studiată.

Medicamente antimicobacteriene (de exemplu rifampicină)

Un inductor al CYP3A4, rifampicina (600 mg pe zi), a redus ASC a tadalafilului cu 88 % și C_{max} cu 46% față de valorile ASC și ale C_{max} pentru tadalafilul administrat în monoterapie (10 mg).

Efectele tadalafilului asupra altor medicamente

Nitrați

În studiile clinice, tadalafil (5 mg, 10 mg și 20 mg) a intensificat efectele hipotensive ale nitraților. Această interacțiune a persistat pentru mai mult de 24 ore și nu a mai putut fi detectată la 48 ore de la ultima doză de tadalafil. De aceea, administrarea tadalafil la pacienții care utilizează orice formă de nitrat organic este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Antihipertensive (inclusiv blocante ale canalelor de calciu)

Administrarea concomitentă de doxazosin (4 și 8 mg zilnic) și tadalafil (5 mg în doză zilnică și 20 mg ca doză unică) crește în mod semnificativ efectul hipotensor al acestui alfa-blocant. Acest efect durează cel puțin douăsprezece ore și poate fi simptomatic, incluzând sincopă. Prin urmare, această asociere nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

În studiile de interacțiune efectuate la un număr limitat de voluntari sănătoși, aceste efecte nu au fost raportate cu alfuzosin sau cu tamsulosin.

În studiile de farmacologie clinică s-a examinat potențialul tadalafilului (10 mg și 20 mg) de a crește efectele hipotensive ale medicamentelor antihipertensive. S-au studiat clasele majore de medicamente antihipertensive, fie ca monoterapie, fie ca parte a unei terapii concomitente. La pacienții care utilizau mai multe medicamente antihipertensive și aveau un control inadecvat al tensiunii arteriale, scăderea tensiunii arteriale a fost mai mare comparativ cu pacienții a căror tensiune arterială era bine controlată și la care scăderea tensiunii arteriale a fost minimă, fiind similară cu cea observată la pacienții sănătoși. La pacienții care au primit concomitent medicamente antihipertensive, tadalafil 20 mg poate să inducă o scădere a tensiunii arteriale, care în general (cu excepția blocanților alfa-adrenergice - vezi mai sus), este minoră și puțin probabil relevantă clinic.

Riociguat

Studiile preclinice au arătat un efect suplimentar de reducere a tensiunii arteriale în cazul administrării concomitente de inhibitori ai PDE5 cu riociguat. În cadrul studiilor clinice, riociguat a determinat o creștere a efectelor hipotensive ale inhibitorilor de PDE5. În cadrul populației studiate nu s-a evidențiat niciun efect favorabil clinic al acestei administrări concomitente. Administrarea concomitentă de riociguat cu inhibitori ai PDE5, inclusiv tadalafil, este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Substraturi ale CYP1A2 (de exemplu teofilină)

Când tadalafil 10 mg a fost administrat cu teofilină (inhibitor neselectiv al fosfodiesterazei) într-un studiu de farmacologie clinică, nu s-a evidențiat nici o interacțiune farmacocinetică. Singurul efect farmacodinamic a fost o mică (3,5 bătăi pe minut [bpm]) creștere a frecvenței cardiace.

Substraturi ale CYP2C9 (de exemplu R-warfarină)

Tadalafil (10 mg și 20 mg) nu a avut efect semnificativ clinic asupra expunerii (ASC) la S-warfarină sau R-warfarină (substrat CYP2C9) și nici nu a afectat modificările timpului de protrombină induse de către warfarină.

Acid acetilsalicilic

Tadalafil (10 mg și 20 mg) nu a potențat creșterea timpului de sângerare determinată de acidul acetilsalicilic.

Substraturi ale glicoproteinei P (de exemplu digoxină)

Tadalafil (40 mg o dată pe zi) nu a avut un efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii digoxinei.

Contraceptive orale

La starea de echilibru, tadalafilul (40 mg o dată pe zi) a crescut expunerea (ASC) etinilestradiolului cu 26% și C_{max} cu 70% față de administrarea contraceptivului oral în asociere cu placebo. Nu a existat un efect semnificativ statistic al tadalafilului asupra levonorgestrelului, ceea ce sugerează că efectul

asupra etinilestradiolului este datorat inhibării acțiunii de sulfatare de către tadalafil la nivel intestinal. Relevanța clinică a acestui fapt este incertă.

Terbutalină

O creștere a ASC și a C_{max} , similară celei a etinilestradiolului, poate fi așteptată și la administrarea orală a terbutalinei, probabil datorită inhibării acțiunii de sulfatare de către tadalafil la nivel intestinal. Relevanța clinică a acestui fapt este incertă.

Alcool etilic

Concentrațiile alcoolului etilic nu au fost afectate în cazul administrării concomitente de tadalafil (10 mg sau 20 mg). În plus, nu s-au constatat modificări ale concentrației plasmatice a tadalafilului după administrarea concomitentă de alcool etilic. Tadalafil (20 mg) nu a crescut valoarea medie a scăderilor tensiunii arteriale determinate de alcoolul etilic (0,7 g/kg sau aproximativ 180 ml alcool 40% [vodka] pentru un bărbat de 80 kg) dar, la unii subiecți, s-au observat amețeală în ortostatism și hipotensiune arterială ortostatică. Efectul alcoolului etilic asupra funcției cognitive nu a fost crescut de tadalafil (10 mg).

Copii și adolescenți

Studiile de interacțiune au fost efectuate numai la adulți.

Pe baza analizei PK populației, estimările clearance-ului aparent (CL/F) și efectul bosentanului asupra CL/F la copii și adolescenți sunt similare cu cele de la pacienții adulți cu HAP. Nu este considerată necesară ajustarea dozei pentru utilizarea tadalafilului cu bosentan.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Există date limitate privind utilizarea tadalafil la femeile gravide. Studiile la animale nu indică existența unor efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrio-fetale, parturii sau al dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3). Ca o măsură de precauție, este de preferat ca utilizarea tadalafil în timpul sarcinii să fie evitată.

Alăptarea

Datele farmacodinamice/toxicologice de la animale au evidențiat excreția tadalafilului în lapte. Riscul asupra copilului alăptat nu poate fi exclus. ADCIRCA nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

La câini au fost observate efecte care puteau să indice afectarea fertilității. Două studii clinice realizate ulterior sugerează că acest efect este puțin probabil la om, deși la unii bărbați a fost observată reducerea concentrației spermei (vezi pct. 5.1 și 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Efectul ADCIRCA asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje este considerat neglijabil. Cu toate că frecvența raportărilor privind amețeala manifestată în grupurile tratate cu tadalafil și placebo din studiile clinice a fost similară, înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje pacienții trebuie să știe cum reacționează la ADCIRCA.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate, care au apărut la $\geq 10\%$ din pacienții tratați cu tadalafil 40 mg, au fost cefaleea, greața, dorsișalgia, dispepsia, eritemul facial tranzitoriu, mialgia, nazofaringita și dureri ale extremităților. Reacțiile adverse raportate au fost tranzitorii și în general ușoare sau moderate. Datele cu privire la reacțiile adverse la pacienții în vârstă de peste 75 ani sunt limitate.

În studiul pivot, controlat placebo, al utilizării ADCIRCA pentru tratamentul HAP, un număr de 323 de pacienți au fost tratați cu ADCIRCA în doze variind de la 2,5 mg până la 40 mg o dată pe zi, iar 82 pacienți au utilizat placebo. Durata tratamentului a fost de 16 săptămâni. Frecvența totală a întreruperii tratamentului datorită evenimentelor adverse a fost scăzută (ADCIRCA 11 %, placebo 16 %). Trei sute cincizeci și șapte (357) de pacienți care au terminat studiul pivot au intrat într-o extensie a studiului, de urmărire pe termen lung. Dozele studiate au fost 20 mg și 40 mg administrate o dată pe zi.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse raportate pe parcursul studiului clinic, controlat placebo, efectuat la pacienți cu HAP tratați cu ADCIRCA. De asemenea, în tabel sunt incluse unele reacții/evenimente adverse care au fost raportate în studiile clinice și/sau după punerea pe piață, la pacienții tratați cu tadalafil pentru disfuncție erectilă. Acestor evenimente le-a fost definită o frecvență fie „necunoscută”, deoarece frecvența în rândul pacienților cu HAP nu poate fi estimată din datele disponibile fie o frecvență care a rezultat din informațiile studiului clinic pivot, placebo controlat, cu ADCIRCA.

Estimarea frecvenței: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată pe baza datelor existente).

Clase de aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Frecvență necunoscută ¹
Tulburări ale sistemului imunitar		Reacții de hipersensibilizare ⁵			Angioedem
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee ⁶	Sincopă, Migrenă ⁵	Crize convulsive ⁵ , Amnezie tranzitorie ⁵		Accident vascular cerebral ² (incluzând evenimente hemoragice)
Tulburări oculare		Vedere încețoșată			Neuropatie optică anterioară ischemică non-arteritică (NOAIN), Ocluzie vasculară retiniană, Defect de câmp vizual

					Corioretinopatie seroasă centrală
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>					
Tulburări acustice și vestibulare			Tinitus		Surditate bruscă
<i>Tulburări cardiace</i>					
Tulburări cardiace		Palpitații ^{2,5}	Moarte subită de origine cardiacă ^{2,5} Tahicardie ^{2,5}		Angină pectorală instabilă, Aritmie ventriculară Infarct miocardic ²
Tulburări vasculare	Hiperemie facială	Hipotensiune arterială	Hipertensiune arterială		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Nazofaringită (incluzând congestie nazală, congestie sinusală și rinită)	Epistaxis			
Tulburări gastro-intestinale	Greață Dispepsie (inclusiv durere abdominală/disconfort ³)	Vărsături Reflux gastro-esofagian			
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupții cutanate tranzitorii	Urticarie ⁵ , Hiperhidroză (transpirații) ⁵		Sindrom Stevens-Johnson, Dermatită exfoliativă
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgii, Dorsalgii Dureri ale extremităților (inclusiv disconfort la nivelul membrelor)				
Tulburări renale și ale căilor urinare			Hematurie		
Tulburări ale aparatului genital și sânului		Sângerări uterine crescute ⁴	Priapism ⁵ , hemoragie la nivelul penisului, Hematospermie		Erecții prelungite
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Edem facial, Dureri precordiale ²			

- (1) Evenimente ce nu au fost raportate în studiile pre-autorizare și nu pot fi estimate din datele disponibile. Reacțiile adverse au fost incluse în tabel ca urmare a informațiilor rezultate după punerea pe piață sau din studiile clinice privind utilizarea tadalafil pentru tratamentul disfuncției erectile.
- (2) Majoritatea pacienților la care s-a raportat apariția acestor evenimente au avut factori de risc cardiovascular pre-existenți.
- (3) Termenii MedRA incluși sunt disconfort abdominal, dureri abdominale, dureri în abdomenul inferior, dureri în abdomenul superior și disconfort gastric.
- (4) Termen clinic non-MedRA incluzând rapoarte de sângerări menstruale anormale/excesive ca de exemplu menoragie, metroragie, menometroragie, sau hemoragie vaginală.
- (5) Reacțiile adverse au fost incluse în tabel ca urmare a informațiilor rezultate după punerea pe piață sau din studiile clinice privind utilizarea tadalafil pentru tratamentul disfuncției erectile și, suplimentar, estimarea frecvenței se bazează pe numai 1 sau 2 pacienți care au avut această reacție adversă în studiul clinic pivot, placebo controlat, cu ADCIRCA.
- (6) Cefaleea a fost reacția adversă raportată cel mai frecvent. Cefaleea se poate instala la inițierea tratamentului și scade în intensitate chiar dacă tratamentul continuă.

Copii și adolescenți

Un total de 51 de copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2,5 și 17 ani cu HAP au fost tratați cu tadalafil în studiile clinice (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG). Un total de 391 de copii și adolescenți cu HAP, de la nou-născuți până la < 18 ani, au fost tratați cu tadalafil într-un studiu observațional efectuat după punerea pe piață (H6D-JE-TD01). După administrarea tadalafilului, frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii și adolescenți au fost similare cu cele observate la adulți. Datorită diferențelor în designul studiului, dimensiunea eșantionului, sexul, intervalul de vârstă și dozele, constatările privind siguranța din aceste studii sunt detaliate mai jos.

Studiu clinic controlat cu placebo la copii și adolescenți (H6D-MC-LVHV)

Într-un studiu randomizat, controlat cu placebo, la 35 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 6,2 și 17,9 ani (vârsta medie de 14,2 ani) cu HAP, un total de 17 pacienți au fost tratați o dată pe zi cu ADCIRCA 20 mg (cohorta cu greutate medie, ≥ 25 kg până la < 40 kg) sau 40 mg (cohorta cu greutate mare, ≥ 40 kg), iar 18 pacienți au fost tratați cu placebo, timp de 24 de săptămâni. Cele mai frecvente reacții adverse, care au apărut la ≥ 2 pacienți tratați cu tadalafil, au fost cefaleea (29,4 %), infecția tractului respirator superior și gripa (17,6 % fiecare) și artralgie și epistaxis (11,8 % fiecare). Nu au fost raportate decese sau EAG. Dintre cei 35 de copii și adolescenți tratați pe termen scurt, studiu controlat cu placebo, 32 au intrat în studiul extins deschis pe termen lung, timp de 24 de luni și 26 de pacienți au finalizat urmărirea. Nu au fost observate noi semnale de siguranță.

Studiu farmacocinetic necontrolat la copii și adolescenți (H6D MC LVIG)

Într-un studiu pediatric cu doze crescătoare multiple, 19 pacienți cu o vârstă medie de 10,9 ani [interval 2,5 - 17 ani] au primit ADCIRCA o dată pe zi, pentru o durată de tratament deschis de 10 săptămâni (Perioada 1) și până la încă 24 de luni în perioada de extensie (Perioada 2). EAG au fost raportate la 8 pacienți (42,1 %). Acestea au fost hipertensiune pulmonară (21,0 %), infecție virală (10,5 %) și insuficiență cardiacă, gastrită, pirexie, diabet zaharat de tip 1, convulsii febrile, presincopă, convulsii și chist ovarian (5,3 % fiecare). Niciun pacient nu a întrerupt tratamentul din cauza RA. TEAE au fost raportate la 18 pacienți (94,7 %), iar cele mai frecvente TEAE (care apar la ≥ 5 pacienți) au fost cefalee, febră, infecții virale ale tractului respirator superior și vărsături. Au fost raportate două decese.

Studiu post-comercializare la copii și adolescenți (H6D-JE-TD01)

Datele de siguranță au fost colectate în timpul unui studiu observațional efectuat după punerea pe piață în Japonia, care a inclus 391 de copii și adolescenți cu HAP (perioada de observație maximă de 2 ani). Vârsta medie a pacienților din studiu a fost de $5,7 \pm 5,3$ ani, incluzând 79 de pacienți cu vârsta < 1 an, 41 cu vârsta cuprinsă între 1 și < 2 ani, 122 cu vârsta cuprinsă între 2 și 6 ani, 110 cu vârsta cuprinsă între 7 și 14 ani și 39 cu vârsta cuprinsă între 15 și 17 ani. RA au fost raportate la 123 de pacienți (31,5 %). Incidența RA (≥ 5 pacienți) a fost hipertensiunea pulmonară (3,6 %); cefalee (2,8%); insuficiență cardiacă și scăderea numărului de trombocite (2,0 % fiecare); epistaxis și infecție a căilor respiratorii superioare (1,8 % fiecare); bronșită, diaree și funcție hepatică anormală (1,5 % fiecare); și

gastroenterită, gastroenteropatie cu pierdere de proteine și creșterea aspartat aminotransferazei (1,3 % fiecare). Incidența EIG a fost de 12,0 % (≥ 3 pacienți), inclusiv hipertensiune pulmonară (3,6 %), insuficiență cardiacă (1,5 %) și pneumonie (0,8 %). Au fost raportate șaisprezece decese (4,1%); niciuna nu a avut legătură cu tadalafil.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

La subiecți sănătoși au fost administrate doze unice de până la 500 mg, iar la pacienți cu disfuncție erectilă s-au administrat doze zilnice multiple de până la 100 mg. Reacțiile adverse au fost similare cu cele observate la doze mai mici.

În caz de supradozaj, trebuie adoptate, în funcție de necesități, măsurile de susținere standard. Hemodializa are efect neglijabil asupra eliminării tadalafilului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Urologice, medicamente pentru tratamentul disfuncției erectile, cod ATC: G04BE08.

Mecanism de acțiune

Tadalafil este un inhibitor potent și selectiv al PDE5, enzima responsabilă de degradarea guanozin monofosfatului ciclic (GMPc). Hipertensiunea arterială pulmonară este asociată cu eliberarea deficitară a oxidului nitric din endoteliul vascular și reducerea consecutivă a concentrației GMPc la nivelul musculaturii netede vasculare pulmonare. PDE5 este fosfodiesteraza predominantă de la nivelul sistemului vascular pulmonar. Inhibarea PDE5 de către tadalafil crește concentrațiile GMPc ceea ce determină relaxarea celulelor musculare netede vasculare de la nivel pulmonar și dilatarea patului vascular pulmonar.

Efecte farmacodinamice

Studiile *in vitro* au arătat că tadalafil este un inhibitor selectiv al PDE5. PDE5 este o enzimă care se găsește în mușchii netezi ai corpilor cavernoși, în mușchii netezi vasculari și viscerali, în mușchii scheletici, trombocite, rinichi, plămân și cerebel. Efectul tadalafilului asupra PDE5 este mai puternic decât efectul asupra altor fosfodiesteraze. Tadalafil este de > 10000 ori mai selectiv pentru PDE5 decât pentru PDE1, PDE2 și PDE4, enzime care se găsesc în cord, creier, vasele de sânge, ficat și alte organe. Tadalafil este de > 10000 ori mai selectiv pentru PDE5 decât pentru PDE3, enzimă care se găsește în cord și în vasele de sânge. Selectivitatea pentru PDE5 în comparație cu PDE3 este importantă pentru că PDE3 este o enzimă implicată în contractilitatea cardiacă. În plus, tadalafil este de aproximativ 700 de ori mai selectiv pentru PDE5 decât pentru PDE6, enzimă care se găsește în retină și este responsabilă de fototransducție. Tadalafil este, de asemenea, de > 10000 de ori mai selectiv pentru PDE5 decât pentru PDE7 până la PDE10.

Eficacitate și siguranță clinică

Pacienți adulți cu hipertensiune arterială pulmonară

Un studiu clinic randomizat, dublu orb, controlat placebo, a fost efectuat la 405 pacienți cu hipertensiune arterială pulmonară. Terapia de fond permisă a inclus bosentan (doză stabilă de întreținere de până la 125 mg de două ori pe zi) și tratament anticoagulant cronic, digoxină, diuretice și oxigen. Mai mult de jumătate (53,3 %) dintre pacienții studiului au primit tratament asociat cu bosentan.

Pacienții au fost randomizați într-unul din cele cinci grupuri de tratament (tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, sau placebo). Pacienții aveau vârsta de cel puțin 12 ani și erau diagnosticați cu HAP idiopatică, HAP asociată unei colagenoze, HAP datorată utilizării de anorexigene, HAP asociată infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV), HAP asociată unui defect septal atrial, sau asociată unei intervenții chirurgicale reparatorii a unui șunt congenital sistemico-pulmonar cu durata de cel puțin 1 an (de exemplu, defect septal ventricular, duct arterial existent). Vârsta medie a tuturor pacienților a fost de 54 ani (interval 14 până la 90 ani), majoritatea pacienților fiind de origine caucaziană (80,5 %) și de sex feminin (78,3 %). Etiologiile hipertensiunii arteriale pulmonare (HAP) au fost predominant idiopatice (61,0 %), sau asociate colagenozelor vasculare (23,5%). Majoritatea pacienților a avut, conform Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), clasa funcțională OMS III (65,2 %) sau OMS II (32,1 %). Distanța medie parcursă prin mers în interval de 6 minute (6-minute-walk-distance, 6MWD) la momentul inițial a fost de 343,6 metri.

Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost modificarea distanței parcurse prin mers în interval de 6 minute (6MWD) de la valorile inițiale până la cele observate în a 16-a săptămână de tratament. Doar tadalafil 40 mg a atins nivelul de semnificație definit în protocol ca o creștere corectată față de placebo a 6MWD cu 26 metri ($p=0,0004$; ÎI 95 %: 9,5, 44,0; metoda Hodges-Lehman prespecificată) (valoare medie de 33 metri, ÎI 95 %: 15,2, 50,3). Îmbunătățirea distanței parcurse prin mers s-a înregistrat după 8 săptămâni de tratament. Îmbunătățiri semnificative ($p<0,01$) ale 6MWD au fost demonstrate în săptămâna 12 când li s-a cerut pacienților să administreze cu întârziere medicamentul de studiu pentru ca aceasta să determine scăderea concentrației substanței active. Rezultatele au fost în general consistente în subgrupele corespunzătoare vârstei, sexului, etiologiei HAP și a clasei funcționale OMS la momentul inițial și al 6MWD. Creșterea corectată față de placebo a 6MWD a fost de 17 metri ($p=0,09$; ÎI 95 %: -7,1, 43,0; metoda Hodges-Lehman prespecificată) (valoare medie de 23 metri, ÎI 95%: -2,4, 47,8) în cazul pacienților care au primit tadalafil 40 mg administrat concomitent cu bosentan ($n=39$), și de 39 metri ($p<0,01$; ÎI 95 %: 13,0, 66,0; metoda Hodges-Lehman prespecificată) (valoare medie de 44 metri, ÎI 95 %: 19,7, 69,0) în cazul pacienților care au primit doar tadalafil 40 mg ($n=37$).

Proporția pacienților ce au înregistrat îmbunătățiri ale clasei funcționale OMS în săptămâna 16 a fost similară în grupurile tadalafil 40 mg și placebo (23 % față de 21 %). Incidența înrăutățirii clinice în săptămâna 16 în rândul pacienților tratați cu tadalafil 40 mg (5%, 4 din 79 pacienți) a fost mai mică decât în rândul pacienților tratați cu placebo (16 %, 13 din 82 pacienți). Modificările scorului de dispnee Borg au fost mici și lipsite de semnificație atât cu placebo cât și cu tadalafil 40 mg.

Suplimentar, îmbunătățiri față de placebo au fost observate la tadalafil 40 mg pentru domeniile funcție fizică, rol fizic, durere somatică, sănătate generală, vitalitate și funcție socială ale scalei SF-36. Nu au fost observate îmbunătățiri ale domeniilor rol emoțional și sănătate mentală ale scalei SF-36. La tadalafil 40 mg s-au observat îmbunătățiri față de placebo ale scorurilor de calitate a vieții EuroQoL (EQ-5D), US index și UK index, constând în mobilitate, autoîngrijire, activități uzuale, componentele durere/disconfort, anxietate/depresie, precum și ale scalei vizuale analoge (visual analogue scale, VAS).

Hemodinamica cardiopulmonară a fost evaluată la 93 pacienți. Tadalafil 40 mg a crescut debitul cardiac (0,6 l/min) și a scăzut tensiunea arterială pulmonară (-4,3 mmHg) și rezistența vasculară pulmonară (-209 dyn.s/cm⁵) față de momentul inițial ($p < 0,05$). Totuși, analizele post hoc au demonstrat că modificările parametrilor hemodinamici cardiopulmonari față de momentul inițial pentru grupul de tratament cu tadalafil 40 mg nu au fost semnificativ diferite față de placebo.

Tratamentul pe termen lung

357 de pacienți din studiul controlat placebo au intrat în faza studiului de urmărire pe termen lung. Dintre aceștia, 311 pacienți au urmat tratament cu tadalafil cel puțin 6 luni, iar 293 timp de 1 an (expunere mediană 365 zile; interval 2 până la 415 zile). În cazul pacienților pentru care există informații, rata de supraviețuire la 1 an este 96,4 %. Suplimentar, distanța medie parcursă prin mers în interval de 6 minute și starea clasei funcționale OMS au rămas stabile în rândul pacienților tratați cu tadalafil timp de 1 an.

Tadalafil 20 mg administrat la subiecți sănătoși nu a produs diferențe semnificative comparativ cu placebo ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice (media scăderii maxime de 1,6 mm Hg, respectiv de 0,8 mm Hg), ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice în ortostatism (media scăderii maxime de 0,2 mm Hg, respectiv de 4,6 mm Hg) și nici o modificare semnificativă a frecvenței cardiace.

Într-un studiu de evaluare a efectelor tadalafilului asupra vederii, folosirea testului cu 100 nuanțe Farnsworth-Munsell nu a evidențiat nici o diminuare a percepției culorilor (albastru/verde). Această constatare este concordantă cu afinitatea scăzută a tadalafilului pentru PDE6 în comparație cu PDE5. În cadrul tuturor studiilor clinice, raportările de modificări ale vederii colorate au fost rare (< 0,1 %).

S-au efectuat trei studii la bărbați pentru a evalua efectul potențial al tadalafil 10 mg (un studiu de 6 luni) și 20 mg (un studiu de 6 luni și un studiu de 9 luni) asupra spermatogenezei, în cazul administrării zilnice. În două din aceste studii s-au observat scăderi ale numărului de spermatozoizi și a concentrației spermatozoidelor datorate tadalafilului care nu au probabil relevanță clinică. Aceste efecte nu au fost asociate cu modificări ale altor parametri ca de exemplu motilitate, morfologie și FSH.

Copii și adolescenți

Hipertensiune arterială pulmonară la copii și adolescenți

Un total de 35 de copii și adolescenți cu HAP cu vârsta cuprinsă între 6 și <18 ani au fost tratați într-un studiu suplimentar de 2 perioade (în plus față de antagonistul actual al receptorului de endotelină al pacientului) (H6D-MC-LVHV) pentru a evalua eficacitatea, siguranța și PK ale tadalafilului. În perioada dublu-orb de 6 luni (Perioada 1), 17 pacienți au primit tadalafil și 18 pacienți au primit placebo.

Doza de tadalafil a fost administrată în funcție de greutatea pacientului la vizita de screening. Majoritatea pacienților (25 [71,4 %]) au avut ≥ 40 kg și au primit 40 mg, restul (10 [28,6 %]) cântărind ≥ 25 kg până la < 40 kg și au primit 20 mg. Au fost 16 pacienți de sex masculin și 19 paciente de sex feminin în acest studiu; vârsta medie pentru populația totală a fost de 14,2 ani (a variat între 6,2 și 17,9 ani). Niciun pacient cu vârsta < 6 ani nu a fost înrolat în studiu. Etiologiile hipertensiunii arteriale pulmonare au fost predominant IPAH (74,3 %) și HAP asociate cu hipertensiune pulmonară persistentă sau recurentă după tratamentul unui șunt congenital sistemic la pulmonar (25,7 %). Majoritatea pacienților erau în clasa funcțională II a OMS (80 %).

Obiectivul principal al perioadei 1 a fost evaluarea eficacității tadalafilului în comparație cu placebo în îmbunătățirea 6MWD de la momentul inițial până în săptămâna 24, așa cum a fost evaluat la pacienții cu vârsta ≥ 6 până la < 18 ani care au fost capabili în ceea ce privește capacitatea efectuării unui test de 6MW. Pentru analiza primară (MMRM), modificarea mediei LS (Eroare standard: SE) de la momentul inițial la 24 de săptămâni în 6MWD a fost de 60 (SE: 20,4) metri pentru tadalafil și 37 (SE: 20,8) metri pentru placebo.

În plus, la copii și adolescenți cu HAP cu vârsta ≥ 2 până la < 18 ani, a fost utilizat un model expunere-răspuns (ER) pentru a prezice distanța de mers pe jos de 6 minute (6MWD) pe baza expunerii la copii după doze zilnice de 20 sau 40 mg estimate folosind o populație model PK și un model ER stabilit pentru adulți (H6D-MC-LVGY). Modelul a demonstrat similitudinea răspunsului între 6MWD estimat de model și cel observat efectiv la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și < 18 ani din Studiul H6D-MC-LVHV.

Nu au existat cazuri confirmate de agravare clinică în niciunul dintre grupurile de tratament în timpul perioadei 1. Proporția de pacienți cu îmbunătățire a clasei funcționale OMS de la momentul inițial până la săptămâna 24 a fost de 40 % în grupul tratat cu tadalafil, comparativ cu 20 % în grupul placebo. În plus, a fost observată de asemenea o tendință pozitivă de eficacitate potențială în grupul tadalafil față de placebo în măsurători precum NT-Pro-BNP (diferență de tratament: -127,4, IC 95 %, -247,05 până la -7,80), parametrii ecocardiografici (TAPSE: diferență de tratament 0,43), 95 % IC, 0,14 până la 0,71; ventricul stâng EI-sistolic: diferență de tratament -0,40, 95 % IC, -0,87 până la 0,07; ventricul stâng EI-diaștolic: diferență de tratament -0,17, 95 % IC, -0,43 până la 0,09; 2 pacienții cu revărsat pericardic raportat din grupul placebo și niciunul din grupul tadalafil) și CGI-I (îmbunătățit în tadalafil 64,3 %, placebo 46,7 %).

Date din studiul de extensie pe termen lung

Un total de 32 de pacienți din studiul controlat cu placebo (H6D-MC-LVHV) au intrat în perioada deschisă de prelungire de 2 ani (perioada 2) în timpul căreia toți pacienții au primit tadalafil în doza adecvată în funcție de cohorta de greutate. Obiectivul principal al perioadei 2 a fost evaluarea siguranței pe termen lung a tadalafilului.

În total, 26 de pacienți au finalizat urmărirea, timp în care nu au fost observate noi semnale de siguranță. Înrăutățirea clinică a fost experimentată la 5 pacienți; 1 a avut un nou debut de sincopă, 2 au avut o creștere a dozei de antagonist al receptorilor de endotelină, 1 a avut adăugare de noua terapie concomitentă specifică HAP și 1 a fost spitalizat pentru progresia HAP. Clasa funcțională OMS a fost menținută sau îmbunătățită la majoritatea pacienților la sfârșitul perioadei 2.

Efecte farmacodinamice la copii cu vârsta < 6 ani

Datorită disponibilității limitate a măsurilor farmacodinamice și a lipsei unui obiectiv clinic adecvat și aprobat la copiii sub vârsta de 6 ani, eficacitatea este extrapolată la această populație pe baza potrivirii expunerii la intervalul de doză eficientă pentru adulți.

Posologia și eficacitatea ADCIRCA nu au fost stabilite pentru copii cu vârsta mai mică de 2 ani.

Distrofie musculară Duchenne

A fost desfășurat un singur studiu clinic care a inclus copii și adolescenți cu sindrom de Distrofie Musculară Duchene (DMD) în care nu a fost demonstrată eficacitatea. Studiul cu tadalafil randomizat, dublu-orb, controlat placebo, cu 3 brațe paralele de tratament în care au fost incluși 331 de băieți cu vârste cuprinse între 7-14 ani cu sindrom DMD primind concomitent terapie cu corticosteroizi. Studiul a inclus o perioadă dublu-orb de 48 de săptămâni în care pacienții au fost randomizați pentru a primi terapie cu tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg și placebo zilnic. Tadalafilul nu a demonstrat eficacitate pentru ameliorarea afectării abilității locomotorii măsurate prin distanța parcursă în mers timp de 6 minute (6MWD): diferența medie a valorilor pătratelor minime ale 6MWD după 48 de săptămâni de tratament a fost -51,0 m în grupul placebo, comparativ cu -64,7 m în grupul care a primit tadalafil 0,3 mg/kgc ($p = 0,307$) și -59,1 m în grupul care a primit tadalafil 0,6 mg/kgc ($p = 0,538$). În plus, nu au existat dovezi ale eficacității nici în urma vreunei analize secundare realizate în acest studiu. Rezultatele privind siguranța obținute în urma acestui studiu este în general consistent cu profilul de siguranță cunoscut al tadalafil și cu evenimentele adverse (EA) preconizate pentru o populație pediatrică cu sindrom DMD și în tratament cu corticosteroizi.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Studiile farmacocinetice au arătat că ADCIRCA comprimatele și suspensia orală sunt bioechivalente pe baza $ASC(0-\infty)$ în stare de repaus alimentar. T_{max} al suspensiei orale este cu aproximativ 1 oră mai târziu decât comprimatele, totuși diferența nu a fost considerată relevantă clinic. Deși comprimatele pot fi luate cu sau fără alimente, suspensia orală trebuie luată pe stomacul gol cu cel puțin 1 oră înainte sau 2 ore după masă.

Absorbție

Tadalafil se absoarbe ușor după administrare orală, iar media concentrațiilor plasmatice maxime observate (C_{max}) se realizează la un timp mediu de 4 ore după administrare. Studiile farmacocinetice au arătat că comprimatele ADCIRCA și suspensia orală sunt bioechivalente pe baza ASC(0-∞). Biodisponibilitatea absolută a tadalafil după administrarea orală nu a fost determinată.

Viteza și gradul de absorbție ale comprimatelor filmate de tadalafil nu sunt influențate de alimente, astfel că ADCIRCA comprimate poate fi administrat cu sau fără alimente. Efectul alimentelor asupra ratei și gradului de absorbție cu tadalafil suspensie orală nu a fost investigat; prin urmare, suspensia de tadalafil trebuie luată pe stomacul gol cu cel puțin 1 oră înainte sau 2 ore după masă. Momentul administrării (dimineața sau seara după o administrare unică de 10 mg) nu are efecte relevante clinic asupra proporției și gradului absorbției. Pentru copii, tadalafilul a fost administrat în studiile clinice și studiile efectuate după punerea pe piață, fără a ține cont de ingestia de alimente, fără a ridica probleme de siguranță.

Distribuție

Volumul mediu de distribuție este de aproximativ 77 l la starea de echilibru, indicând faptul că tadalafilul se distribuie în țesuturi. La concentrațiile terapeutice, 94 % din tadalafilul din plasmă este legat de proteine. Legarea de proteine nu este afectată de disfuncția renală.

În sperma subiecților sănătoși apare mai puțin de 0,0005 % din doza administrată.

Biotransformare

Tadalafil este metabolizat predominant de către citocromul P450 (CYP) izoenzima 3A4. Metabolitul circulant major este metilcatecol glucuronidul. Acest metabolit este de cel puțin 13000 de ori mai puțin selectiv decât tadalafilul pentru PDE5. În consecință, nu este de așteptat să fie activ din punct de vedere clinic, la concentrațiile de metabolit constatate.

Eliminare

Clearance-ul oral mediu al tadalafilului este 3,4 l/oră la starea de echilibru și timpul mediu final de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 16 ore la subiecții sănătoși. Tadalafilul se excretă predominant sub formă de metaboliți inactivi, în principal în materiile fecale (aproximativ 61 % din doză) și într-o proporție mai mică în urină (aproximativ 36 % din doză).

Liniaritate/non-liniaritate

În intervalul de doze de la 2,5 mg până la 20 mg, expunerea (ASC) la tadalafil crește proporțional cu doza la subiecții sănătoși. În intervalul de doze 20 mg până la 40 mg, se observă o creștere a expunerii mai puțin proporțională. Pe parcursul administrării de tadalafil 20 mg și 40 mg o dată pe zi, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru se ating în decurs de 5 zile, iar expunerea este de aproximativ 1,5 ori mai mare decât cea după o doză unică.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

La pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară care nu primesc concomitent bosentan, expunerea medie la starea de echilibru după o doză de tadalafil 40 mg a fost cu 26% mai mare față de cazul voluntarilor sănătoși. Nu au existat diferențe semnificative clinic ale C_{max} față de voluntarii sănătoși. Rezultatele sugerează existența unui clearance mai scăzut al tadalafilului la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară față de voluntarii sănătoși.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Subiecții vârstnici sănătoși (în vârstă de 65 ani și peste) au un clearance mai redus al tadalafilului administrat oral, rezultând o expunere (ASC) după o doză de 10 mg cu 25 % mai mare comparativ cu subiecții sănătoși în vârstă de 19 până la 45 ani. Acest efect al vârstei nu este semnificativ clinic și nu justifică modificarea dozei.

Insuficiență renală

În studiile de farmacologie clinică cu administrarea unei doze unice de tadalafil (5 până la 20 mg), expunerea la tadalafil (ASC) aproximativ s-a dublat la subiecții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei cuprins între 51 și 80 ml/min) sau moderată (clearance-ul creatininei cuprins între 31 și 50 ml/min) și la subiecții cu insuficiență renală în stadiul final, dializați. La pacienții hemodializați, C_{\max} a fost cu 41 % mai mare decât cea observată la subiecții sănătoși. Hemodializa are efect neglijabil asupra eliminării tadalafilului.

Datorită expunerii (ASC) crescute la tadalafil, experienței clinice limitate și incapacității de influențare al clearance-ului prin dializă, nu se recomandă administrarea tadalafil la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

Expunerea la tadalafil (ASC) la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată (Clasa Child-Pugh A și B) este comparabilă cu expunerea (ASC) la subiecții sănătoși atunci când se administrează o doză de 10 mg. Dacă se prescrie tadalafil, medicul va face o evaluare individuală atentă a raportului beneficiu terapeutic/risc potențial. Nu există informații disponibile referitoare la administrarea unor doze mai mari de 10 mg tadalafil la pacienții cu insuficiență hepatică.

Nu s-au efectuat studii la pacienții cu ciroză hepatică severă (clasa Child-Pugh C) și, ca urmare, nu se recomandă administrarea tadalafil la această grupă de pacienți.

Pacienții cu diabet zaharat

Expunerea la tadalafil (ASC) după administrarea unei doze de 10 mg la pacienții cu diabet zaharat a fost cu aproximativ 19 % mai mică decât valoarea ASC la pacienții sănătoși. Această diferență a expunerii (ASC) nu justifică o ajustare a dozei.

Rasă

Studiile de farmacocinetică au inclus subiecți și pacienți din grupuri etnice diferite și nu s-au identificat diferențe față de expunerea tipică la tadalafil. Nu se justifică ajustări ale dozelor.

Sex

La voluntarii sănătoși, femei și bărbați, nu s-au observat diferențe semnificative clinic ale expunerii la tadalafil după doze unice sau multiple. Nu se justifică ajustări ale dozelor.

Copii și adolescenți

Pe baza datelor colectate de la 36 de copii și adolescenți cu HAP cu vârsta cuprinsă între 2 și < 18 ani, greutatea corporală nu a avut un impact asupra clearance-ului tadalafilului; valorile ASC la toate grupele de greutate la copii sunt similare cu cele de la pacienții adulți la aceeași doză. Greutatea corporală s-a dovedit a fi un factor predictiv al expunerii de vârf la copii; datorită acestui efect de greutate, doza este de 20 mg zilnic pentru copii ≥ 2 ani și cântărind < 40 kg, iar C_{\max} este de așteptat să fie similară cu cea a pacienților copii și adolescenți cu greutatea ≥ 40 kg care iau 40 mg pe zi. T_{\max} al comprimatului a fost estimat la aproximativ 4 ore și a fost independent de greutatea corporală. Valorile timpului de înjumătățire plasmatică ale tadalafilului au fost estimate a varia între 13,6 și 24,2 ore pentru un interval de 10 până la 80 kg de greutate corporală și nu au prezentat diferențe relevante clinic.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om, pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere.

Nu au existat dovezi de teratogenitate, embriotoxicitate sau fetototoxicitate la șobolanii sau șoarecii la care s-a administrat tadalafil până la 1000 mg/kg și zi. Într-un studiu de dezvoltare prenatală și postnatală la șobolani, doza la care nu au fost observate efecte a fost de 30 mg/kg și zi. La femelele gravide de șobolan, ASC pentru substanța activă liberă, calculată la doza respectivă, a fost de aproximativ 18 ori mai mare decât ASC la om pentru doza de 20 mg.

Nu au existat afectări ale fertilității la șobolanii masculi sau femele. La câinii cărora li s-a administrat tadalafil timp de 6 până la 12 luni în doze de 25 mg/kg și zi (rezultând într-o expunere de cel puțin 3 ori mai mare [interval 3,7 - 18,6] decât la oamenii cărora li s-a administrat o doză unică de 20 mg) și mai mari, a existat o regresie a epiteliului tubilor seminiferi care a determinat scăderea spermatogenezei la unii câini. A se vedea, de asemenea, pct. 5.1.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului filmat

Lactoză monohidrat
Croscarmeloză sodică
Hidroxiopropilceluloză
Celuloză microcristalină
Laurilsulfat de sodiu
Stearat de magneziu

Film

Lactoză monohidrat
Hipromeloză
Triacetină
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fier (E172)
Oxid roșu de fier (E172)
Talc

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii de carton conținând un blister din aluminiu/PVC/PE/PCTFE a 28 și 56 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Țările de Jos

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/476/005-006

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 1 Octombrie 2008
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 mai 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate cu privire la acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ADCIRCA 2 mg/ml suspensie orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de suspensie orală conține tadalafil 2 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare ml de suspensie orală conține:

2,1 mg benzoat de sodiu (E211)

110,25 mg sorbitol (E420)

3,1 mg propilenglicol (E1520)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie orală

Suspensie albă până la aproape albă

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți

ADCIRCA este indicat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (HAP) clasa funcțională II și III conform clasificării OMS, pentru ameliorarea capacității de efort (vezi pct. 5.1).

Eficacitatea a fost demonstrată pentru HAP idiopatică (HAPI) și HAP asociată colagenozelor vasculare.

Copii și adolescenți

ADCIRCA este indicat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare (HAP) clasa funcțională II și III conform clasificării OMS la adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat numai de către un medic cu experiență în tratamentul HAP.

Doze

Adulți

Doza recomandată este de 40 mg (două comprimate filmate x 20 mg) administrate o dată pe zi.

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 2 ani și 17 ani)

Dozele recomandate o dată pe zi, în funcție de grupele de vârstă și greutate la copii și adolescenți, sunt prezentate mai jos.

Vârsta și/sau greutatea la copii și adolescenți	Doza zilnică recomandată și schema de dozare
Vârsta \geq 2 ani Greutatea corporală \geq 40 kg Greutatea corporală $<$ 40 kg	40 mg (două comprimate a 20 mg*) o dată pe zi 20 mg (un comprimat de 20 mg sau 10 ml de suspensie orală (SO), 2 mg/ml tadalafil)

* Comprimatele sunt disponibile pentru administrare pentru pacienții capabili să înghită comprimatele și care necesită doze de 20 mg sau 40 mg.

Pentru pacienții cu vârsta $<$ 2 ani nu sunt disponibile date privind PK sau eficacitate din studiile clinice. Dozele adecvate de ADCIRCA la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și $<$ 2 ani cu HAP nu au fost determinate. Prin urmare, ACIRCA nu este recomandată la acest grup de vârstă.

Doză întârziată, doză omisă sau vărsături

Dacă există o întârziere în administrarea ADCIRCA, dar poate fi totuși administrată în aceeași zi, doza trebuie luată fără modificări ale schemelor de dozare ulterioare. Pacienții nu trebuie să ia o doză suplimentară dacă o doză este omisă.

Pacienții nu trebuie să administreze o doză suplimentară dacă apar vărsături.

Grupe speciale de pacienți

Pacienții vârstnici

Nu sunt necesare modificări ale dozelor la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

Adulți, copii și adolescenți (2 până la 17 ani, cu o greutate de cel puțin 40 kg)

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată se recomandă o doză inițială de 20 mg pe zi. În funcție de tolerabilitatea și eficacitatea individuală, doza poate fi crescută la 40 mg administrate o dată pe zi. Nu se recomandă utilizarea tadalafil la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți (2 până la 17 ani, cu o greutate mai mică de 40 kg)

La pacienții cu greutatea $<$ 40 kg și cu insuficiență renală ușoară până la moderată se recomandă o doză inițială de 10 mg o dată pe zi. Doza poate fi crescută la 20 mg o dată pe zi, în funcție de eficacitatea și tolerabilitatea individuală. La pacienții cu insuficiență renală severă nu se recomandă utilizarea tadalafilului (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Adulți, copii și adolescenți (2 până la 17 ani, cu o greutate de cel puțin 40 kg)

Datorită experienței clinice limitate în cazul pacienților cu ciroză hepatică ușoară până la moderată (Clasa Child-Pugh A și B) poate fi avută în vedere o doză inițială de 20 mg administrată o dată pe zi.

Copii și adolescenți (2 până la 17 ani, cu o greutate mai mică de 40 kg)

La pacienții cu greutatea $<$ 40 kg și cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, poate fi luată în considerare o doză inițială de 10 mg o dată pe zi.

Pentru pacienții de toate vârstele, dacă tadalafil este prescris, trebuie efectuată o evaluare individuală atentă a beneficiului/riscului de către medicul curant. Administrarea la pacienții cu ciroză hepatică severă (Clasa Child-Pugh C) nu a fost studiată și prin urmare administrarea tadalafil nu este recomandată (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți (vârsta < 2 ani)

Posologia și eficacitatea ADCIRCA la copii cu vârsta < 2 ani nu au fost stabilite. Datele existente momentan sunt descrise în secțiunile 4.8 și 5.1.

Mod de administrare

ADCIRCA se administrează oral.

Suspensia orală trebuie administrată pe stomacul gol, cu cel puțin 1 oră înainte sau cu 2 ore după o masă.

Pentru instrucțiuni privind prepararea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Doza prescrisă de ADCIRCA suspensie orală poate fi administrată prin sonda nazogastrică (SN). Urmați instrucțiunile producătorului pentru tubul SN pentru administrarea medicamentului. Pentru a asigura o dozare adecvată, după administrarea suspensiei orale, tubul de alimentare enterală trebuie spălat cu cel puțin 3 ml de apă sau soluție salină normală (0,9 % NaCl).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți enumerați la pct. 6.1.

Infarct miocardic acut apărut în ultimele 90 de zile.

Hipotensiune arterială severă (<90/50 mmHg).

În studiile clinice, s-a demonstrat că tadalafil crește efectul hipotensiv al nitraților. Se consideră că acesta este rezultatul asocierii efectelor nitraților și tadalafilului asupra căii oxid nitric/GMPc. De aceea, administrarea tadalafil este contraindicată la pacienții care utilizează orice formă de nitrat organic. (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă de inhibitori ai fosfodiesterazei tip 5 (PDE5), inclusiv tadalafil, cu stimulatori ai guanilat ciclazei, cum este riociguat, este contraindicată deoarece poate determina hipotensiune arterială simptomatică (vezi pct. 4.5).

Pacienții care prezintă pierderea vederii la un ochi datorită neuropatiei optice anterioare ischemice non-arteritice (NOAIN), chiar dacă acest episod are sau nu legătură cu expunerea anterioară la un inhibitor PDE5 (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Afectiuni cardiovasculare

Următoarele grupe de pacienți cu boală cardiovasculară nu au fost incluse în studiile clinice pentru HAP:

- pacienți cu boală a valvei aortice și mitrale, semnificative clinic
- pacienți cu constricție pericardică
- pacienți cu cardiomiopatie restrictivă sau congestivă
- pacienți cu disfuncție ventriculară stângă semnificativă
- pacienți cu aritmii care pun viața în pericol
- pacienți cu boală arterială coronariană simptomatică
- pacienți cu hipertensiune arterială necontrolată.

Deoarece nu există date clinice referitoare la siguranța administrării, utilizarea tadalafil la aceste grupe de pacienți nu este recomandată.

Vasodilatatoarele pulmonare pot agrava semnificativ statusul cardiovascular al pacienților cu boală veno-ocluzivă pulmonară (BVOP). Datorită faptului că nu există date clinice referitoare la administrarea tadalafil la pacienți cu boală veno-ocluzivă pulmonară, utilizarea sa la aceste grupe de pacienți nu este recomandată. Dacă la administrarea tadalafil apar semne de edem pulmonar, trebuie luată în considerare posibilitatea existenței unei BVOP asociate.

Tadalafilul are efecte vasodilatatoare sistemice care pot determina scăderi tranzitorii ale tensiunii arteriale. Medicii trebuie să evalueze cu atenție dacă pacienții cu anumite afecțiuni concomitente, cum ar fi obstrucția căii de ejecție a ventriculului stâng, depleția lichidiană, hipotensiunea arterială de origine vegetativă sau hipotensiunea de repaus, ar putea fi afectați în mod nefavorabil de efectele vasodilatatoare .

La unii dintre pacienții care utilizează blocante alfa₁ adrenergice administrarea concomitentă de tadalafil poate determina hipotensiune arterială simptomatică (vezi pct. 4.5). Prin urmare, asocierea tadalafil cu doxazosin nu este recomandată.

Tulburări vizuale

Au fost raportate tulburări de vedere, inclusiv corioretinopatie seroasă centrală (CRSC) și cazuri de NOAIN în legătură cu administrarea tadalafil și a altor inhibitori PDE5. Cele mai multe cazuri de CRSC s-au remis spontan după oprirea administrării tadalafilului. În ceea ce privește NOAIN, analiza datelor observaționale sugerează un risc crescut al instalării neuropatiei optice anterioare ischemice non-arteritice (NOAIN) la bărbați cu disfuncție erectilă după expunere la tadalafil sau alt inhibitor de PDE5. Acest aspect poate fi important pentru toți pacienții expuși la tadalafil, deci în cazul apariției neașteptate a unei tulburări de vedere, tulburări de acuitate vizuală și/sau distorsiuni vizuale, pacientului trebuie să i se recomande să întrerupă imediat administrarea ADCIRCA și să contacteze imediat medicul (vezi pct. 4.3). Pacienții cu boli degenerative retiniene cunoscute, inclusiv cei cu retinită pigmentară, nu au fost incluși în studiile clinice și, ca urmare, utilizarea la acești pacienți nu este recomandată.

Reducere sau pierdere subită a auzului

Au fost raportate cazuri de pierdere subită a auzului după administrarea de tadalafil. Deși au existat și alți factori de risc în unele cazuri (precum vârsta, diabet zaharat, hipertensiune arterială și istoric medical anterior de pierderi ale auzului) pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă tratamentul cu tadalafil și să solicite imediat ajutorul medical în cazul reducerii sau pierderii bruște a auzului.

Insuficiența renală și hepatică

Datorită expunerii crescute la tadalafil (ASC), al experienței clinice limitate, cât și al incapacității de a influența clearance-ul prin dializă, nu se recomandă administrarea tadalafil la pacienții cu insuficiență renală severă.

Utilizarea la pacienții cu ciroză hepatică severă (clasa Child-Pugh C) nu a fost studiată și, ca urmare, utilizarea tadalafil nu este recomandată.

Priapismul și deformările anatomice ale penisului

Priapismul a fost raportat la pacienții tratați cu inhibitori ai PDE5. Pacienții care au erecții cu durată de 4 ore sau mai mult trebuie instruiți să solicite imediat asistență medicală. Dacă priapismul nu este tratat imediat, se pot produce leziuni ale țesutului penian și pierderea definitivă a potenței.

Tadalafil trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu deformări anatomice ale penisului (cum sunt angulația, fibroza cavernoasă sau boala Peyronie) sau la pacienții cu afecțiuni care predispun la priapism (cum sunt siclemia, mielomul multiplu sau leucemia).

Utilizarea cu inductor sau inhibitori de CYP3A4

Utilizarea tadalafil nu este recomandată la pacienții care utilizează cronic inductorii potenți ai CYP3A4, ca de exemplu rifampicină (vezi pct. 4.5).

Utilizarea tadalafil nu este recomandată la pacienții care utilizează inhibitorii potenți ai CYP3A4, ca de exemplu ketoconazol sau ritonavir (vezi pct. 4.5).

Tratamente pentru disfuncția erectilă

Siguranța și eficacitatea asocierii tadalafil cu alți inhibitori PDE5 sau cu alte tratamente pentru disfuncția erectilă nu a fost studiată. Pacienții trebuie informați să nu ia ADCIRCA împreună cu aceste medicamente.

Prostaciclina și analogii săi

Siguranța și eficacitatea asocierii tadalafilului cu prostaciclina sau analogii săi nu a fost evaluată în studii clinice controlate. De aceea, se recomandă prudență în utilizarea acestei asocieri.

Bosentan

Eficacitatea tadalafilului la pacienții aflați deja sub tratament cu bosentan nu a fost demonstrată în mod categoric (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Excipienți

Benzoat de sodiu

Acest medicament conține benzoat de sodiu 2,1 mg în fiecare ml de suspensie orală.

Sorbitol

Acest medicament conține 110,25 mg sorbitol în fiecare ml. Sorbitolul este o sursă de fructoză. Trebuie luat în considerare efectul aditiv al produselor administrate concomitent care conțin sorbitol (sau fructoză) și aportul alimentar de sorbitol (sau fructoză). Pacienților cu intoleranță ereditară la fructoză (HFI) nu trebuie să li se administreze acest medicament decât dacă este strict necesar.

Propilenglicol

Acest medicament conține propilenglicol 3,1 mg în fiecare ml.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per 1 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra tadalafilului

Inhibitorii citocromului P450

Antifungice azolice (de exemplu ketoconazol)

Ketoconazolul (200 mg zilnic), a crescut de 2 ori expunerea la tadalafil (ASC) administrat în doză unică (10 mg) și C_{max} cu 15 % față de valorile ASC și C_{max} pentru tadalafilul administrat în monoterapie. Ketoconazolul (400 mg zilnic) a crescut de 4 ori expunerea la tadalafil (ASC) administrat în doză unică (20 mg) și C_{max} cu 22 %.

Inhibitori ai proteazei (de exemplu ritonavir)

Ritonavirul (200 mg de două ori pe zi), care inhibă CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 și CYP2D6, a crescut de 2 ori expunerea la tadalafil (ASC) administrat în doză unică (20 mg), fără modificarea C_{max} .

Ritonavir (500 mg sau 600 mg de două ori pe zi) a crescut cu 32 % expunerea la tadalafil (ASC) administrat în doză unică (20 mg) și a scăzut C_{max} cu 30 %.

Inductorii citocromului P450

Antagoniștii receptorilor de endotelină-1 (de exemplu bosentan)

Bosentanul (125 mg de două ori pe zi), un substrat al CYP2C9 și CYP3A4 și un inductor moderat al CYP3A4, CYP2C9 și posibil al CYP2C19, a scăzut expunerea sistemică la tadalafil (40 mg o dată pe zi) cu 42 % și C_{max} cu 27 % după asocierea în doze multiple. Eficacitatea tadalafilului la pacienții aflați deja sub tratament cu bosentan nu a fost demonstrată în mod categoric (vezi pct. 4.4 și 5.1). Tadalafilul nu a modificat expunerea (ASC și C_{max}) la bosentan sau metaboliții săi.

Siguranța și eficacitatea asocierii tadalafil cu alți antagoniști ai receptorilor de endotelină-1 nu a fost studiată.

Medicamente antimicobacteriene (de exemplu rifampicină)

Un inductor al CYP3A4, rifampicina (600 mg pe zi), a redus ASC a tadalafilului cu 88 % și C_{max} cu 46 % față de valorile ASC și ale C_{max} pentru tadalafilul administrat în monoterapie (10 mg).

Efectele tadalafilului asupra altor medicamente

Nitrați

În studiile clinice, tadalafil (5 mg, 10 mg și 20 mg) a intensificat efectele hipotensive ale nitraților. Această interacțiune a persistat pentru mai mult de 24 ore și nu a mai putut fi detectată la 48 ore de la ultima doză de tadalafil. De aceea, administrarea tadalafil la pacienții care utilizează orice formă de nitrat organic este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Antihipertensive (inclusiv blocante ale canalelor de calciu)

Administrarea concomitentă de doxazosin (4 și 8 mg zilnic) și tadalafil (5 mg în doză zilnică și 20 mg ca doză unică) crește în mod semnificativ efectul hipotensor al acestui alfa-blocant. Acest efect durează cel puțin douăsprezece ore și poate fi simptomatic, incluzând sincopă. Prin urmare, această asociere nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

În studiile de interacțiune efectuate la un număr limitat de voluntari sănătoși, aceste efecte nu au fost raportate cu alfuzosin sau cu tamsulosin.

În studiile de farmacologie clinică s-a examinat potențialul tadalafilului (10 mg și 20 mg) de a crește efectele hipotensive ale medicamentelor antihipertensive. S-au studiat clasele majore de medicamente antihipertensive, fie ca monoterapie, fie ca parte a unei terapii concomitente. La pacienții care utilizau mai multe medicamente antihipertensive și aveau un control inadecvat al tensiunii arteriale, scăderea tensiunii arteriale a fost mai mare comparativ cu pacienții a căror tensiune arterială era bine controlată și la care scăderea tensiunii arteriale a fost minimă, fiind similară cu cea observată la pacienții sănătoși. La pacienții care au primit concomitent medicamente antihipertensive, tadalafil 20 mg poate să inducă o scădere a tensiunii arteriale, care în general (cu excepția blocantelor alfa-adrenergice - vezi mai sus), este minoră și puțin probabil relevantă clinic.

Riociguat

Studiile preclinice au arătat un efect suplimentar de reducere a tensiunii arteriale în cazul administrării concomitente de inhibitori ai PDE5 cu riociguat. În cadrul studiilor clinice, riociguat a determinat o creștere a efectelor hipotensive ale inhibitorilor de PDE5. În cadrul populației studiate nu s-a evidențiat niciun efect favorabil clinic al acestei administrări concomitente. Administrarea concomitentă de riociguat cu inhibitori ai PDE5, inclusiv tadalafil, este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Substraturi ale CYP1A2 (de exemplu teofilină)

Când tadalafil 10 mg a fost administrat cu teofilină (inhibitor neselectiv al fosfodiesterazei) într-un studiu de farmacologie clinică, nu s-a evidențiat nici o interacțiune farmacocinetică. Singurul efect farmacodinamic a fost o mică (3,5 bătăi pe minut [bpm]) creștere a frecvenței cardiace.

Substraturi ale CYP2C9 (de exemplu R-warfarină)

Tadalafil (10 mg și 20 mg) nu a avut efect semnificativ clinic asupra expunerii (ASC) la S-warfarină sau R-warfarină (substrat CYP2C9) și nici nu a afectat modificările timpului de protrombină induse de către warfarină.

Acid acetilsalicilic

Tadalafil (10 mg și 20 mg) nu a potențat creșterea timpului de sângerare determinată de acidul acetilsalicilic.

Substraturi ale glicoproteinei P (de exemplu digoxină)

Tadalafil (40 mg o dată pe zi) nu a avut un efect clinic semnificativ asupra farmacocineticii digoxinei.

Contraceptive orale

La starea de echilibru, tadalafilul (40 mg o dată pe zi) a crescut expunerea (ASC) etinilestradiolului cu 26 % și C_{max} cu 70 % față de administrarea contraceptivului oral în asocieră cu placebo. Nu a existat un efect semnificativ statistic al tadalafilului asupra levonorgestrelului, ceea ce sugerează că efectul asupra etinilestradiolului este datorat inhibării acțiunii de sulfatare de către tadalafil. Relevanța clinică a acestui fapt este incertă.

Terbutalină

O creștere a ASC și a C_{max} , similară celei a etinilestradiolului, poate fi așteptată și la administrarea orală a terbutalinei, probabil datorită inhibării acțiunii de sulfatare de către tadalafil. Relevanța clinică a acestui fapt este incertă.

Alcool etilic

Concentrațiile alcoolului etilic nu au fost afectate în cazul administrării concomitente de tadalafil (10 mg sau 20 mg). În plus, nu s-au constatat modificări ale concentrației plasmatice a tadalafilului după administrarea concomitentă de alcool etilic. Tadalafil (20 mg) nu a crescut valoarea medie a scăderilor tensiunii arteriale determinate de alcoolul etilic (0,7 g/kg sau aproximativ 180 ml alcool 40 % [vodka] pentru un bărbat de 80 kg) dar, la unii subiecți, s-au observat amețeală în ortostatism și hipotensiune arterială ortostatică. Efectul alcoolului etilic asupra funcției cognitive nu a fost crescut de tadalafil (10 mg).

Copii și adolescenți

Studiile de interacțiune au fost efectuate numai la adulți.

Pe baza analizei PK populației, estimările clearance-ului aparent (CL/F) și efectul bosentanului asupra CL/F la copii și adolescenți sunt similare cu cele de la pacienții adulți cu HAP. Nu este considerată necesară ajustarea dozei pentru utilizarea tadalafilului cu bosentan.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Există date limitate privind utilizarea tadalafil la femeile gravide. Studiile la animale nu indică existența unor efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrio-fetale, parturii sau dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3). Ca o măsură de precauție, este de preferat ca utilizarea tadalafil în timpul sarcinii să fie evitată.

Alăptarea

Datele farmacodinamice/toxicologice de la animale au evidențiat excreția tadalafilului în lapte. Riscul asupra copilului alăptat nu poate fi exclus. ADCIRCA nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

La câini au fost observate efecte care puteau să indice afectarea fertilității. Două studii clinice realizate ulterior sugerează că acest efect este puțin probabil la om, deși la unii bărbați a fost observată reducerea concentrației spermei (vezi pct. 5.1 și 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Efectul ADCIRCA asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje este considerat neglijabil. Cu toate că frecvența raportărilor privind amețeala manifestată în grupurile tratate cu tadalafil și placebo din studiile clinice a fost similară, înainte de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje pacienții trebuie să știe cum reacționează la ADCIRCA.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse raportate, care au apărut la $\geq 10\%$ din pacienții tratați cu tadalafil 40 mg, au fost cefaleea, greața, dursalgie, dispepsia, eritemul facial tranzitoriu, mialgia, nazofaringita și dureri ale extremităților. Reacțiile adverse raportate au fost tranzitorii și în general ușoare sau moderate. Datele cu privire la reacțiile adverse la pacienții în vârstă de peste 75 ani sunt limitate.

În studiul pivot, controlat placebo, al utilizării ADCIRCA pentru tratamentul HAP, un număr de 323 de pacienți au fost tratați cu ADCIRCA în doze variind de la 2,5 mg până la 40 mg o dată pe zi, iar 82 pacienți au utilizat placebo. Durata tratamentului a fost de 16 săptămâni. Frecvența totală a întreruperii tratamentului datorită evenimentelor adverse a fost scăzută (ADCIRCA 11 %, placebo 16 %). Trei sute cincizeci și șapte (357) de pacienți care au terminat studiul pivot au intrat într-o extensie a studiului, de urmărire pe termen lung. Dozele studiate au fost 20 mg și 40 mg administrate o dată pe zi.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse raportate pe parcursul studiului clinic, controlat placebo, efectuat la pacienți cu HAP tratați cu ADCIRCA. De asemenea, în tabel sunt incluse unele reacții/evenimente adverse care au fost raportate în studiile clinice și/sau după punerea pe piață, la pacienții tratați cu tadalafil pentru disfuncție erectilă. Acestor evenimente le-a fost definită o frecvență fie „necunoscută”, deoarece frecvența în rândul pacienților cu HAP nu poate fi estimată din datele disponibile fie o frecvență care a rezultat din informațiile studiului clinic pivot, placebo controlat, cu ADCIRCA.

Estimarea frecvenței: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată pe baza datelor existente).

Clase de aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Frecvență necunoscută ¹
Tulburări ale sistemului imunitar		Reacții de hipersensibilizare ⁵			Angioedem
Tulburări ale sistemului	Cefalee ⁶	Sincopă, Migrenă ⁵	Crize convulsive ⁵ , Amnezie		Accident vascular cerebral ²

nervos			tranzitorie ⁵		(incluzând evenimente hemoragice)
Tulburări oculare		Vedere încețoșată			Neuropatie optică anterioară ischemică non-arteritică (NOAIN), Ocluzie vasculară retiniană, Defect de câmp vizual Corioretinopatie seroasă centrală
Tulburări acustice și vestibulare			Tinitus		Surditate bruscă
Tulburări cardiace		Palpitații ^{2,5}	Moarte subită de origine cardiacă ^{2,5} Tahicardie ^{2,5}		Angină pectorală instabilă, Aritmie ventriculară Infarct miocardic ²
Tulburări vasculare	Hiperemie facială	Hipotensiune arterială	Hipertensiune arterială		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Nazofaringită (incluzând congestie nazală, congestie sinusală și rinită)	Epistaxis			
Tulburări gastro-intestinale	Greață Dispepsie (inclusiv durere abdominală/disconfort ³)	Vărsături Reflux gastro-esofagian			
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupecțiuni cutanate tranzitorii	Urticarie ⁵ , Hiperhidroză (transpirații) ⁵		Sindrom Stevens-Johnson, Dermatită exfoliativă
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mialgii, Dorsalgii Dureri ale extremităților (inclusiv disconfort la nivelul membrelor)				
Tulburări renale și ale căilor urinare			Hematurie		
Tulburări ale		Sângerări uterine crescute ⁴	Priapism ⁵ , hemoragie la		Erecții prelungite

aparaturii genitale și sânelui			nivelul penisului, Hematospermi e		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Edem facial, Dureri precordiale ²			

(1) Evenimente ce nu au fost raportate în studiile pre-autorizare și nu pot fi estimate din datele disponibile. Reacțiile adverse au fost incluse în tabel ca urmare a informațiilor rezultate după punerea pe piață sau din studiile clinice privind utilizarea tadalafil pentru tratamentul disfuncției erectile.

(2) Majoritatea pacienților la care s-a raportat apariția acestor evenimente au avut factori de risc cardiovascular pre-existenți.

(3) Termenii MedRA incluși sunt disconfort abdominal, dureri abdominale, dureri în abdomenul inferior, dureri în abdomenul superior și disconfort gastric.

(4) Termen clinic non-MedRA incluzând rapoarte de sângerări menstruale anormale/excesive ca de exemplu menoragie, metroragie, menometroragie, sau hemoragie vaginală.

(5) Reacțiile adverse au fost incluse în tabel ca urmare a informațiilor rezultate după punerea pe piață sau din studiile clinice privind utilizarea tadalafil pentru tratamentul disfuncției erectile și, suplimentar, estimarea frecvenței se bazează pe numai 1 sau 2 pacienți care au avut această reacție adversă în studiul clinic pivot, placebo controlat, cu ADCIRCA.

(6) Cefaleea a fost reacția adversă raportată cel mai frecvent. Cefaleea se poate instala la inițierea tratamentului și scade în intensitate chiar dacă tratamentul continuă.

Copii și adolescenți

Un total de 51 de copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2,5 și 17 ani cu HAP au fost tratați cu tadalafil în studiile clinice (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG). Un total de 391 de copii și adolescenți cu HAP, de la nou-născuți până la < 18 ani, au fost tratați cu tadalafil într-un studiu observațional după punerea pe piață (H6D-JE-TD01). După administrarea tadalafilului, frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii și adolescenți au fost similare cu cele observate la adulți. Datorită diferențelor în designul studiului, dimensiunea eșantionului, sexul, intervalul de vârstă și dozele, constatările privind siguranța din aceste studii sunt detaliate mai jos.

Studiu clinic controlat cu placebo la copii și adolescenți (H6D-MC-LVHV)

Într-un studiu randomizat, controlat cu placebo, la 35 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 6,2 și 17,9 ani (vârsta medie de 14,2 ani) cu HAP, un total de 17 pacienți au fost tratați o dată pe zi cu ADCIRCA 20 mg (cohorta cu greutate medie, ≥ 25 kg până la < 40 kg) sau 40 mg (cohorta cu greutate mare, ≥ 40 kg), iar 18 pacienți au fost tratați cu placebo, timp de 24 de săptămâni. Cele mai frecvente reacții adverse, care au apărut la ≥ 2 pacienți tratați cu tadalafil, au fost cefaleea (29,4%), infecția tractului respirator superior și gripa (17,6% fiecare) și artralgie și epistaxis (11,8 % fiecare). Nu au fost raportate decese sau EAG. Din cei 35 de copii și adolescenți tratați în studiul pe termen scurt, studiu controlat cu placebo, 32 au intrat în studiul extins deschis pe termen lung, timp de 24 de luni și 26 de pacienți au finalizat urmărirea. Nu au fost observate semnale noi de siguranță, iar profilul AE a fost similar cu faza controlată cu placebo. Din cei 35 de copii și adolescenți tratați pe termen scurt, studiu controlat cu placebo, 32 au intrat în extensia deschisă pe termen lung de 24 de luni și 26 de pacienți au finalizat urmărirea. Nu au fost observate noi semnale de siguranță.

Studiu farmacocinetic necontrolat la copii și adolescenți (H6D MC LVIG)

Într-un studiu pediatric cu doze crescătoare multiple, 19 pacienți cu o vârstă medie de 10,9 ani [interval 2,5-17 ani] au primit ADCIRCA o dată pe zi, pentru o durată de tratament deschis de 10 săptămâni (Perioada 1) și până la încă 24 de luni în perioada de extensie (Perioada 2). EAG au fost raportate la 8 pacienți (42,1 %). Acestea au fost hipertensiune pulmonară (21,0 %), infecție virală (10,5 %) și insuficiență cardiacă, gastrită, pirexie, diabet zaharat de tip 1, convulsii febrile, presincopă, convulsii și chist ovarian (5,3 % fiecare). Niciun pacient nu a întrerupt tratamentul din cauza RA.

TEAE au fost raportate la 18 pacienți (94,7 %), iar cele mai frecvente TEAE (care apar la ≥ 5 pacienți) au fost cefalee, febră, infecții virale ale tractului respirator superior și vărsături. Au fost raportate două decese.

Studiu post-comercializare la copii și adolescenți (H6D-JE-TD01)

Datele de siguranță au fost colectate în timpul unui studiu observațional efectuat după punerea pe piață în Japonia, care a inclus 391 de copii și adolescenți cu HAP (perioada de observație maximă de 2 ani). Vârsta medie a pacienților din studiu a fost de $5,7 \pm 5,3$ ani, incluzând 79 de pacienți cu vârsta < 1 an, 41 cu vârsta cuprinsă între 1 și < 2 ani, 122 cu vârsta cuprinsă între 2 și 6 ani, 110 cu vârsta cuprinsă între 7 și 14 ani și 39 cu vârsta cuprinsă între 15 și 17 ani. RA au fost raportate la 123 de pacienți (31,5 %). Incidența RA (≥ 5 pacienți) a fost hipertensiunea pulmonară (3,6 %); cefalee (2,8%); insuficiență cardiacă și scăderea numărului de trombocite (2,0 % fiecare); epistaxis și infecție a căilor respiratorii superioare (1,8 % fiecare); bronșită, diaree și funcție hepatică anormală (1,5 % fiecare); și gastroenterită, gastroenteropatie cu pierdere de proteine și creșterea aspartat aminotransferazei (1,3 % fiecare). Incidența EIG a fost de 12,0 % (≥ 3 pacienți), inclusiv hipertensiune pulmonară (3,6 %), insuficiență cardiacă (1,5 %) și pneumonie (0,8 %). Au fost raportate șaisprezece decese (4,1 %); niciuna nu a avut legătură cu tadalafil.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

La subiecți sănătoși au fost administrate doze unice de până la 500 mg, iar la pacienți cu disfuncție erectilă s-au administrat doze zilnice multiple de până la 100 mg. Reacțiile adverse au fost similare cu cele observate la doze mai mici.

În caz de supradozaj, trebuie adoptate, în funcție de necesități, măsurile de susținere standard. Hemodializa are efect neglijabil asupra eliminării tadalafilului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Urologice, medicamente pentru tratamentul disfuncției erectile, cod ATC: G04BE08.

Mecanism de acțiune

Tadalafil este un inhibitor potent și selectiv al PDE5, enzima responsabilă de degradarea guanozin monofosfatului ciclic (GMPc). Hipertensiunea arterială pulmonară este asociată cu eliberarea deficitară a oxidului nitric din endoteliul vascular și reducerea consecutivă a concentrației GMPc la nivelul musculaturii netede vasculare pulmonare. PDE5 este fosfodiesteraza predominantă de la nivelul sistemului vascular pulmonar. Inhibarea PDE5 de către tadalafil crește concentrațiile GMPc ceea ce determină relaxarea celulelor musculare netede vasculare de la nivel pulmonar și dilatarea patului vascular pulmonar.

Efecte farmacodinamice

Studiile *in vitro* au arătat că tadalafil este un inhibitor selectiv al PDE5. PDE5 este o enzimă care se găsește în mușchii netezi ai corpilor cavernoși, în mușchii netezi vasculari și viscerali, în mușchii

scheletici, trombocite, rinichi, plămân și creier. Efectul tadalafilului asupra PDE5 este mai puternic decât efectul asupra altor fosfodiesteraze. Tadalafil este de > 10000 ori mai selectiv pentru PDE5 decât pentru PDE1, PDE2 și PDE4, enzime care se găsesc în cord, creier, vasele de sânge, ficat și alte organe. Tadalafil este de > 10000 ori mai selectiv pentru PDE5 decât pentru PDE3, enzimă care se găsește în cord și în vasele de sânge. Selectivitatea pentru PDE5 în comparație cu PDE3 este importantă pentru că PDE3 este o enzimă implicată în contractilitatea cardiacă. În plus, tadalafil este de aproximativ 700 de ori mai selectiv pentru PDE5 decât pentru PDE6, enzimă care se găsește în retină și este responsabilă de fototransducție. Tadalafil este, de asemenea, de > 10000 de ori mai selectiv pentru PDE5 decât pentru PDE7 până la PDE10.

Eficacitate și siguranță clinică

Pacienți adulți cu hipertensiune arterială pulmonară

Un studiu clinic randomizat, dublu orb, controlat placebo, a fost efectuat la 405 pacienți cu hipertensiune arterială pulmonară. Terapia de fond permisă a inclus bosentan (doză stabilă de întreținere de până la 125 mg de două ori pe zi) și tratament anticoagulant cronic, digoxină, diuretice și oxigen. Mai mult de jumătate (53,3 %) dintre pacienții studiului au primit tratament asociat cu bosentan.

Pacienții au fost randomizați într-unul din cele cinci grupuri de tratament (tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, sau placebo). Pacienții aveau vârsta de cel puțin 12 ani și erau diagnosticați cu HAP idiopatică, HAP asociată unei colagenoze, HAP datorată utilizării de anorexigene, HAP asociată infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV), HAP asociată unui defect septal atrial, sau asociată unei intervenții chirurgicale reparatorii a unui șunt congenital sistemico-pulmonar cu durata de cel puțin 1 an (de exemplu, defect septal ventricular, duct arterial existent). Vârsta medie a tuturor pacienților a fost de 54 ani (interval 14 până la 90 ani), majoritatea pacienților fiind de origine caucaziană (80,5 %) și de sex feminin (78,3 %). Etiologiile hipertensiunii arteriale pulmonare (HAP) au fost predominant idiopatică (61,0 %), sau asociate colagenozelor vasculare (23,5 %). Majoritatea pacienților a avut, conform Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), clasa funcțională OMS III (65,2 %) sau OMS II (32,1 %). Distanța medie parcursă prin mers în interval de 6 minute (6-minute-walk-distance, 6MWD) la momentul inițial a fost de 343,6 metri.

Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost modificarea distanței parcurse prin mers în interval de 6 minute (6MWD) de la valorile inițiale până la cele observate în a 16-a săptămână de tratament. Doar tadalafil 40 mg a atins nivelul de semnificație definit în protocol ca o creștere corectată față de placebo a 6MWD cu 26 metri ($p = 0,0004$; Î 95 %: 9,5, 44,0; metoda Hodges-Lehman prespecificată) (valoare medie de 33 metri, Î 95 %: 15,2, 50,3). Îmbunătățirea distanței parcurse prin mers s-a înregistrat după 8 săptămâni de tratament. Îmbunătățiri semnificative ($p < 0,01$) ale 6MWD au fost demonstrate în săptămâna 12 când li s-a cerut pacienților să administreze cu întârziere medicamentul de studiu pentru ca aceasta să determine scăderea concentrației substanței active. Rezultatele au fost în general consistente în subgrupele corespunzătoare vârstei, sexului, etiologiei HAP și a clasei funcționale OMS la momentul inițial și al 6MWD. Creșterea corectată față de placebo a 6MWD a fost de 17 metri ($p = 0,09$; Î 95 %: -7,1, 43,0; metoda Hodges-Lehman prespecificată) (valoare medie de 23 metri, Î 95 %: -2,4, 47,8) în cazul pacienților care au primit tadalafil 40 mg administrat concomitent cu bosentan ($n=39$), și de 39 metri ($p < 0,01$; Î 95 %: 13,0, 66,0; metoda Hodges-Lehman prespecificată) (valoare medie de 44 metri, Î 95 %: 19,7, 69,0) în cazul pacienților care au primit doar tadalafil 40 mg ($n = 37$).

Proporția pacienților ce au înregistrat îmbunătățiri ale clasei funcționale OMS în săptămâna 16 a fost similară în grupurile tadalafil 40 mg și placebo (23 % față de 21 %). Incidența înrăutățirii clinice în săptămâna 16 în rândul pacienților tratați cu tadalafil 40 mg (5 %, 4 din 79 pacienți) a fost mai mică decât în rândul pacienților tratați cu placebo (16 %, 13 din 82 pacienți). Modificările scorului de dispnee Borg au fost mici și lipsite de semnificație atât cu placebo cât și cu tadalafil 40 mg.

Suplimentar, îmbunătățiri față de placebo au fost observate la tadalafil 40 mg pentru domeniile funcție fizică, rol fizic, durere somatică, sănătate generală, vitalitate și funcție socială ale scalei SF-36. Nu au fost observate îmbunătățiri ale domeniilor rol emoțional și sănătate mentală ale scalei SF-36. La

tadalafil 40 mg s-au observat îmbunătățiri față de placebo ale scorurilor de calitate a vieții EuroQoL (EQ-5D), US index și UK index, constând în mobilitate, autoîngrijire, activități uzuale, componentele durere/disconfort, anxietate/depresie, precum și ale scalei vizuale analoge (visual analogue scale, VAS).

Hemodinamica cardiopulmonară a fost evaluată la 93 pacienți. Tadalafil 40 mg a crescut debitul cardiac (0,6 l/min) și a scăzut tensiunea arterială pulmonară (-4,3 mmHg) și rezistența vasculară pulmonară (-209 dyn.s/cm⁵) față de momentul inițial ($p < 0,05$). Totuși, analizele post hoc au demonstrat că modificările parametrilor hemodinamici cardiopulmonari față de momentul inițial pentru grupul de tratament cu tadalafil 40 mg nu au fost semnificativ diferite față de placebo.

Tratamentul pe termen lung

357 de pacienți din studiul controlat placebo au intrat în faza studiului de urmărire pe termen lung. Dintre aceștia, 311 pacienți au urmat tratament cu tadalafil cel puțin 6 luni, iar 293 timp de 1 an (exponere mediană 365 zile; interval 2 până la 415 zile). În cazul pacienților pentru care există informații, rata de supraviețuire la 1 an este 96,4%. Suplimentar, distanța medie parcursă prin mers în interval de 6 minute și starea clasei funcționale OMS au rămas stabile în rândul pacienților tratați cu tadalafil timp de 1 an.

Tadalafil 20 mg administrat la subiecți sănătoși nu a produs diferențe semnificative comparativ cu placebo ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice (media scăderii maxime de 1,6 mm Hg, respectiv de 0,8 mm Hg), ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice în ortostatism (media scăderii maxime de 0,2 mm Hg, respectiv de 4,6 mm Hg) și nici o modificare semnificativă a frecvenței cardiace.

Într-un studiu de evaluare a efectelor tadalafilului asupra vederii, folosirea testului cu 100 nuanțe Farnsworth-Munsell nu a evidențiat nici o diminuare a percepției culorilor (albastru/verde). Această constatare este concordantă cu afinitatea scăzută a tadalafilului pentru PDE6 în comparație cu PDE5. În cadrul tuturor studiilor clinice, raportările de modificări ale vederii colorate au fost rare ($< 0,1$ %).

S-au efectuat trei studii la bărbați pentru a evalua efectul potențial al tadalafil 10 mg (un studiu de 6 luni) și 20 mg (un studiu de 6 luni și un studiu de 9 luni) asupra spermatogenezei, în cazul administrării zilnice. În două din aceste studii s-au observat scăderi ale numărului de spermatozoizi și a concentrației spermatozoidilor datorate tadalafilului care nu au probabil relevanță clinică. Aceste efecte nu au fost asociate cu modificări ale altor parametri ca de exemplu motilitate, morfologie și FSH.

Copii și adolescenți

Hipertensiune arterială pulmonară pediatrică

Un total de 35 de copii și adolescenți cu HAP cu vârsta cuprinsă între 6 și < 18 ani au fost tratați într-un studiu suplimentar de 2 perioade (în plus față de antagonistul actual al receptorului de endotelină al pacientului) (H6D-MC-LVHV) pentru a evalua eficacitatea, siguranța și PK ale tadalafil. În perioada dublu-orb de 6 luni (Perioada 1), 17 pacienți au primit tadalafil și 18 pacienți au primit placebo.

Doza de tadalafil a fost administrată în funcție de greutatea pacientului la vizita de screening. Majoritatea pacienților (25 [71,4 %]) au avut ≥ 40 kg și au primit 40 mg, restul (10 [28,6 %]) cântărind ≥ 25 kg până la < 40 kg și au primit 20 mg. Au fost 16 pacienți de sex masculin și 19 paciente de sex feminin în acest studiu; vârsta medie pentru populația totală a fost de 14,2 ani (a variat între 6,2 și 17,9 ani). Niciun pacient cu vârsta < 6 ani nu a fost înrolat în studiu. Etiologiile hipertensiunii arteriale pulmonare au fost predominant IPAH (74,3 %) și HAP asociate cu hipertensiune pulmonară persistentă sau recurentă după tratamentul unui șunt congenital sistemic la pulmonar (25,7 %). Majoritatea pacienților erau în clasa funcțională II a OMS (80 %).

Obiectivul principal al perioadei 1 a fost evaluarea eficacității tadalafilului în comparație cu placebo în îmbunătățirea 6MWD de la momentul inițial până în săptămâna 24, așa cum a fost evaluat la pacienții cu vârsta ≥ 6 până la < 18 ani care au fost capabili în ceea ce privește capacitatea efectuării unui test de 6MW. Pentru analiza primară (MMRM), modificarea mediei LS (Eroare standard: SE) de la

momentul inițial la 24 de săptămâni în 6MWD a fost de 60 (SE: 20,4) metri pentru tadalafil și 37 (SE: 20,8) metri pentru placebo.

În plusla copii și adolescenți cu HAP cu vârsta ≥ 2 până la < 18 ani, a fost utilizat un model expunere-răspuns (ER) pentru a prezice distanța de mers pe jos de 6 minute (6MWD) pe baza expunerii la copii după doze zilnice de 20 sau 40 mg estimate folosind o populație model PK și un model ER stabilit pentru adulți (H6D-MC-LVGY). Modelul a demonstrat similitudinea răspunsului între 6MWD estimat de model și cel observat efectiv la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și < 18 ani din Studiul H6D-MC-LVHV.

Nu au existat cazuri confirmate de agravare clinică în niciunul dintre grupurile de tratament în timpul perioadei 1. Proporția de pacienți cu îmbunătățire a clasei funcționale OMS de la momentul inițial până la săptămâna 24 a fost de 40 % în grupul tratat cu tadalafil, comparativ cu 20 % în grupul placebo. În plus, a fost observată de asemenea o tendință pozitivă de eficacitate potențială în grupul tadalafil față de placebo, în măsurători precum NT-Pro-BNP (diferență de tratament: -127,4, IC 95 %, -247,05 până la -7,80), parametrii ecocardiografici (TAPSE: diferență de tratament 0,43), 95 % IC, 0,14 până la 0,71; ventricul stâng EI-sistolic: diferență de tratament -0,40, 95 % IC, -0,87 până la 0,07; ventricul stâng EI-diastolic: diferență de tratament -0,17, 95 % IC, -0,43 până la 0,09; 2 pacienții cu revărsat pericardic raportat din grupul placebo și niciunul din grupul tadalafil) și CGI-I (îmbunătățit în tadalafil 64,3 %, placebo 46,7 %).

Date din studiul de extensie pe termen lung

Un total de 32 de pacienți din studiul controlat cu placebo (H6D-MC-LVHV) au intrat în perioada deschisă de prelungire de 2 ani (perioada 2) în timpul căreia toți pacienții au primit tadalafil în doza adecvată în funcție de cohorta de greutate. Obiectivul principal al perioadei 2 a fost evaluarea siguranței pe termen lung a tadalafilului.

În total, 26 de pacienți au finalizat urmărirea, timp în care nu au fost observate noi semnale de siguranță. Înrăutățirea clinică a fost experimentată la 5 pacienți; 1 a avut un nou debut de sincopă, 2 au avut o creștere a dozei de antagonist al receptorilor de endotelină, 1 a avut adăugare de noua terapie concomitentă specifică HAP și 1 a fost spitalizat pentru progresia HAP. Clasa funcțională OMS a fost menținută sau îmbunătățită la majoritatea pacienților la sfârșitul perioadei 2.

Efecte farmacodinamice la copiii cu vârsta < 6 ani

Datorită disponibilității limitate a măsurilor farmacodinamice și a lipsei unui obiectiv clinic adecvat și aprobat la copiii sub vârsta de 6 ani, eficacitatea este extrapolată la această populație pe baza potrivirii expunerii la intervalul de doză eficientă pentru adulți.

Posologia și eficacitatea ADCIRCA nu au fost stabilite pentru copii cu vârsta mai mică de 2 ani.

Distrofie musculară Duchenne

A fost desfășurat un singur studiu clinic care a inclus copii și adolescenți cu sindrom de Distrofie Musculară Duchene (DMD) în care nu a fost demonstrată eficacitatea. Studiul cu tadalafil randomizat, dublu-orb, controlat placebo, cu 3 brațe paralele de tratament în care au fost incluși 331 de băieți cu vârste cuprinse între 7-14 ani cu sindrom DMD primind concomitent terapie cu corticosteroizi. Studiul a inclus o perioadă dublu-orb de 48 de săptămâni în care pacienții au fost randomizați pentru a primi terapie cu tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg și placebo zilnic. Tadalafil nu a demonstrat eficacitate pentru ameliorarea afectării abilității locomotorii măsurate prin distanța parcursă în mers timp de 6 minute (6MWD): diferența medie a valorilor pătratelor minime ale 6MWD după 48 de săptămâni de tratament a fost -51,0 m în grupul placebo, comparativ cu -64,7 m în grupul care a primit tadalafil 0,3 mg/kgc ($p = 0,307$) și -59,1 m în grupul care a primit tadalafil 0,6 mg/kgc ($p = 0,538$). În plus, nu au existat dovezi ale eficacității nici în urma vreunei analize secundare realizate în acest studiu. Rezultatele privind siguranța obținute în urma acestui studiu este în general consistent cu profilul de siguranță cunoscut al tadalafil și cu evenimentele adverse (EA) preconizate pentru o populație pediatrică cu sindrom DMD și în tratament cu corticosteroizi.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Studiile farmacocinetice au arătat că ADCIRCA comprimatele și suspensia orală sunt bioechivalente pe baza $ASC(0-\infty)$ în stare de repaus alimentar. T_{max} al suspensiei orale este cu aproximativ 1 oră mai târziu decât comprimatele, totuși diferența nu a fost considerată relevantă clinic. Deși comprimatele pot fi luate cu sau fără alimente, suspensia orală trebuie luată pe stomacul gol cu cel puțin 1 oră înainte sau 2 ore după masă.

Absorbție

Tadalafil se absoarbe ușor după administrare orală, iar media concentrațiilor plasmatice maxime observate (C_{max}) se realizează la un timp mediu de 4 ore după administrare. Studiile farmacocinetice au arătat că comprimatele ADCIRCA și suspensia orală sunt bioechivalente pe baza $ASC(0-\infty)$. Biodisponibilitatea absolută a tadalafil după administrarea orală nu a fost determinată.

Viteza și gradul de absorbție ale comprimatelor filmate de tadalafil nu sunt influențate de alimente, astfel că ADCIRCA comprimate filmate poate fi administrat cu sau fără alimente. Efectul alimentelor asupra ratei și gradului de absorbție cu tadalafil suspensie orală nu a fost investigat; prin urmare, suspensia de tadalafil trebuie luată pe stomacul gol cu cel puțin 1 oră înainte sau 2 ore după masă. Momentul administrării (dimineața sau seara după o administrare unică de 10 mg) nu are efecte relevante clinic asupra proporției și gradului absorbției. Pentru copii, tadalafilul a fost administrat în studiile clinice și studiile efectuate după punerea pe piață, fără a ține cont de ingestia de alimente, fără a ridica probleme de siguranță.

Distribuție

Volumul mediu de distribuție este de aproximativ 77 l la starea de echilibru, indicând faptul că tadalafilul se distribuie în țesuturi. La concentrațiile terapeutice, 94 % din tadalafilul din plasmă este legat de proteine. Legarea de proteine nu este afectată de disfuncția renală.

În sperma subiecților sănătoși apare mai puțin de 0,0005 % din doza administrată.

Biotransformare

Tadalafil este metabolizat predominant de către citocromul P450 (CYP) izoenzima 3A4. Metabolitul circulant major este metilcatecol glucuronidul. Acest metabolit este de cel puțin 13000 de ori mai puțin selectiv decât tadalafilul pentru PDE5. În consecință, nu este de așteptat să fie activ din punct de vedere clinic, la concentrațiile de metabolit constatate.

Eliminare

Clearance-ul oral mediu al tadalafilului este 3,4 l/oră la starea de echilibru și timpul mediu final de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 16 ore la subiecții sănătoși. Tadalafilul se excretă predominant sub formă de metaboliți inactivi, în principal în materiile fecale (aproximativ 61 % din doză) și într-o proporție mai mică în urină (aproximativ 36 % din doză).

Liniaritate/non-liniaritate

În intervalul de doze de la 2,5 mg până la 20 mg, expunerea (ASC) la tadalafil crește proporțional cu doza la subiecții sănătoși. În intervalul de doze 20 mg până la 40 mg, se observă o creștere a expunerii mai puțin proporțională. Pe parcursul administrării de tadalafil 20 mg și 40 mg o dată pe zi, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru se ating în decurs de 5 zile, iar expunerea este de aproximativ 1,5 ori mai mare decât cea după o doză unică.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

La pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară care nu primesc concomitent bosentan, expunerea medie la starea de echilibru după o doză de tadalafil 40 mg a fost cu 26 % mai mare față de cazul voluntarilor sănătoși. Nu au existat diferențe semnificative clinic ale C_{max} față de voluntarii sănătoși. Rezultatele sugerează existența unui clearance mai scăzut al tadalafilului la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară față de voluntarii sănătoși.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Subiecții vârstnici sănătoși (în vârstă de 65 ani și peste) au un clearance mai redus al tadalafilului administrat oral, rezultând o expunere (ASC) după o doză de 10 mg cu 25 % mai mare comparativ cu subiecții sănătoși în vârstă de 19 până la 45 ani. Acest efect al vârstei nu este semnificativ clinic și nu justifică modificarea dozei.

Insuficiență renală

În studiile de farmacologie clinică cu administrarea unei doze unice de tadalafil (5 până la 20 mg), expunerea la tadalafil (ASC) aproximativ s-a dublat la subiecții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei cuprins între 51 și 80 ml/min) sau moderată (clearance-ul creatininei cuprins între 31 și 50 ml/min) și la subiecții cu insuficiență renală în stadiul final, dializați. La pacienții hemodializați, C_{max} a fost cu 41 % mai mare decât cea observată la subiecții sănătoși. Hemodializa are efect neglijabil asupra eliminării tadalafilului.

Datorită expunerii (ASC) crescute la tadalafil, experienței clinice limitate și incapacității de influențare al clearance-ului prin dializă, nu se recomandă administrarea tadalafil la pacienții cu insuficiență renală severă.

Insuficiență hepatică

Expunerea la tadalafil (ASC) la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată (Clasa Child-Pugh A și B) este comparabilă cu expunerea (ASC) la subiecții sănătoși atunci când se administrează o doză de 10 mg. Dacă se prescrie tadalafil, medicul va face o evaluare individuală atentă a raportului beneficiu terapeutic/risc potențial. Nu există informații disponibile referitoare la administrarea unor doze mai mari de 10 mg tadalafil la pacienții cu insuficiență hepatică.

Nu s-au efectuat studii la pacienții cu ciroză hepatică severă (clasa Child-Pugh C) și, ca urmare, nu se recomandă administrarea tadalafil la această grupă de pacienți.

Pacienții cu diabet zaharat

Expunerea la tadalafil (ASC) după administrarea unei doze de 10 mg la pacienții cu diabet zaharat a fost cu aproximativ 19 % mai mică decât valoarea ASC la pacienții sănătoși. Această diferență a expunerii (ASC) nu justifică o ajustare a dozei.

Rasă

Studiile de farmacocinetică au inclus subiecți și pacienți din grupuri etnice diferite și nu s-au identificat diferențe față de expunerea tipică la tadalafil. Nu se justifică ajustări ale dozelor.

Sex

La voluntarii sănătoși, femei și bărbați, nu s-au observat diferențe semnificative clinic ale expunerii la tadalafil după doze unice sau multiple. Nu se justifică ajustări ale dozelor.

Copii și adolescenți

Pe baza datelor colectate de la 36 de copii și adolescenți cu HAP cu vârsta cuprinsă între 2 și < 18 ani, greutatea corporală nu a avut un impact asupra clearance-ului tadalafilului; valorile ASC la toate grupele de greutate la copii sunt similare cu cele de la pacienții adulți la aceeași doză. Greutatea corporală s-a dovedit a fi un factor predictiv al expunerii de vârf la copii; datorită acestui efect de greutate, doza este de 20 mg zilnic pentru copii ≥ 2 ani și cântărind < 40 kg, iar C_{max} este de așteptat să

fie similară cu cea a pacienților copii și adolescenți cu greutatea ≥ 40 kg care iau 40 mg pe zi. T_{max} al comprimatului a fost estimat la aproximativ 4 ore și a fost independent de greutatea corporală. Valorile timpului de înjumătățire plasmatică ale tadalafilului au fost estimate a varia între 13,6 și 24,2 ore pentru un interval de 10 până la 80 kg de greutate corporală și nu au prezentat diferențe relevante clinic.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om, pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere.

Nu au existat dovezi de teratogenitate, embriotoxicitate sau fetototoxicitate la șobolanii sau șoarecii la care s-a administrat tadalafil până la 1000 mg/kg și zi. Într-un studiu de dezvoltare prenatală și postnatală la șobolani, doza la care nu au fost observate efecte a fost de 30 mg/kg și zi. La femelele gravide de șobolan, ASC pentru substanța activă liberă, calculată la doza respectivă, a fost de aproximativ 18 ori mai mare decât ASC la om pentru doza de 20 mg.

Nu au existat afectări ale fertilității la șobolanii masculi sau femele. La câinii cărora li s-a administrat tadalafil timp de 6 până la 12 luni în doze de 25 mg/kg și zi (rezultând într-o expunere de cel puțin 3 ori mai mare [interval 3,7 - 18,6] decât la oamenii cărora li s-a administrat o doză unică de 20 mg) și mai mari, a existat o regresie a epiteliului tubilor seminiferi care a determinat scăderea spermatogenezei la unii câini. A se vedea, de asemenea, pct. 5.1.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Gumă xantan
Celuloză microcristalină
Carmeloză sodică
Acid citric
Citratur de sodiu
Benzoat de sodiu (E211)
Siliciu coloidal anhidru
Sorbitol (E420), lichid (cristalizat)
Polisorbat 80
Sucraloză
Emulsie de simeticonă, 30 % (conținând simeticonă, metilceluloză, acid sorbic, apă purificată)
Aromă artificială de cireșe (conține propilenglicol (E1520))
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

După deschiderea inițială a flaconului: 110 zile

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Păstrați sticla în poziție verticală. Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare. Pentru condițiile de păstrare după prima deschidere a medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de polietilen tereftalat (PET) cu sigiliu și închidere din polipropilenă (PP) cu protecție pentru copii, care conține 220 ml de suspensie orală, într-o cutie de carton.

Fiecare cutie conține un flacon și o seringă gradată de 10 ml din polietilenă de joasă densitate (LDPE) cu gradații de 1 ml și un adaptor LDPE pentru flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Pregătire: Adaptorul de apăsare în flacon (PIBA) care este furnizat în cutia produsului trebuie introdus ferm în gâtul flaconului înainte de prima utilizare și să rămână pe loc pe toată durata utilizării flaconului. Agitați bine flaconul timp de cel puțin 10 secunde înainte de fiecare utilizare. Agitați din nou dacă sticla durează mai mult de 15 minute. Seringa de dozare trebuie introdusă în PIBA și doza extrasă din flaconul răsturnat, aliniind marcajul de gradare ml cu partea inferioară a flanșei. Capacul trebuie înlocuit după fiecare utilizare. Clățiți seringă punând apă într-o ceașcă și umplând seringă cu apă și împingând apa afară.

Doza de recuperare de tadalafil a fost realizată cu tuburi nazogastrice (NG) din silicon și poliuretan la 60 cm lungime și dimensiunea tubului de 8 Fr. Pentru a asigura o dozare adecvată, după administrarea suspensiei orale, tubul NG trebuie spălat cel puțin o dată cu 3 ml de apă sau soluție salină normală (0,9 % NaCl).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Țările de Jos

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/476/007

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 1 octombrie 2008
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 mai 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate cu privire la acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI UTILIZAREA EFICIENTĂ A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa producătorilor responsabili pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoarte periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA SIGURANȚA ȘI UTILIZAREA EFICIENTĂ A MEDICAMENTULUI

• **Plan de management al riscului (PMR)**

Deținătorul Autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să realizeze activitățile de farmacovigilență detaliate în Planul de Farmacovigilență, așa cum s-a stabilit în PMR prezentat în Modulul 1.8.2. al Autorizației de punere pe piață și în orice actualizări consecutive ale PMR.

Trebuie furnizat un PMR actualizat

- La cererea Agenției Europene a Medicamentului Oricând sistemul de management al riscului este modificat, în special ca rezultat când sunt primite noi informații care pot avea duce la o modificare majoră a profilului beneficiu/risc sau ca rezultat al atingerii unui reper important (de farmacovigilență sau minimizare a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR –
COMPRIMATE FILMATE**

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ADCIRCA 20 mg comprimate filmate
tadalafil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține tadalafil 20 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

lactoză

A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

comprimate filmate

28 comprimate filmate
56 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Țările de Jos

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/476/005-006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

ADCIRCA 20 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ADCIRCA 20 mg comprimate
tadalafil

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Lilly

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu
Ma
Mi
Jo
Vi
Sb
Du

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR – SUSPENSIE ORALĂ

CUTIA CARTON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ADCIRCA 2 mg/ml suspensie orală
tadalafil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare ml de suspensie orală conține 2 mg tadalafil

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

benzoat de sodiu (E211); sorbitol (E420), lichid (cristalizat); propilenglicol (E1520). **Consultați prospectul pentru mai multe informații.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

suspensie orală.

220 ml

Fiecare cutie conține 1 flacon, 1 seringă pentru administrare orală și un adaptor pentru seringă.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Agitați bine flaconul cu medicament timp de cel puțin 10 secunde înainte de fiecare utilizare pentru a omogeniza complet suspensia.

Agitați din nou flaconul dacă nu este utilizat în mai mult de 15 minute.

O dată pe zi.

Citiți prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

După deschiderea inițială: a se utiliza în 110 zile. Data deschiderii:.....

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Păstrați sticla în poziție verticală.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Țările de Jos

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/476/007

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

ADCIRCA 2 mg/ml

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare 2D conținând codul unic de identificare

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR – SUSPENSIE ORALĂ

ETICHETA DE FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ADCIRCA 2 mg/ml suspensie orală
tadalafil

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare ml de suspensie orală conține 2 mg tadalafil

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

benzoat de sodiu (E211); sorbitol (E420), lichid (cristalizat); propilenglicol (E1520). Consultați prospectul pentru mai multe informații.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Suspensie orală.
220 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Agitați bine flaconul cu medicament timp de cel puțin 10 secunde înainte de fiecare utilizare.
O dată pe zi.
Citiți prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
După deschiderea inițială: a se utiliza în decurs de 110 zile.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Păstrați sticla în poziție verticală.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Țările de Jos

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/476/007

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

ADCIRCA 20 mg comprimate filmate tadalafil

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală cu ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este ADCIRCA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați ADCIRCA
3. Cum să luați ADCIRCA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ADCIRCA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este ADCIRCA și pentru ce se utilizează

ADCIRCA conține substanța activă tadalafil.

ADCIRCA este folosit pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare la adulți și la copii cu vârsta de 2 ani și peste.

ADCIRCA face parte din grupul de medicamente numite inhibitori de fosfodiesterază tip 5 care acționează ajutând vasele de sânge din jurul plămânilor să se relaxeze, îmbunătățind curgerea sângelui la nivelul plămânilor. Rezultatul este îmbunătățirea capacității de a face activități fizice.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați ADCIRCA

Nu luați ADCIRCA

- dacă sunteți alergic la tadalafil sau la oricare dintre celelalte componente (vezi pct. 6).
- dacă luați orice formă de nitrați, cum este nitritul de amil, folosiți în tratamentul durerilor în piept. S-a demonstrat că ADCIRCA crește efectele acestor medicamente. Dacă luați orice formă de nitrați sau nu sunteți sigur de aceasta, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- dacă ați avut vreodată pierderea vederii - afecțiune descrisă uneori ca „accident vascular al ochiului” (neuropatie optică anterioară ischemică non-arteritică - NOAIN).
- dacă ați avut un atac de cord în ultimele 3 luni.
- dacă aveți tensiune arterială scăzută.
- dacă luați riociguat. Acest medicament este utilizat pentru tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare (de exemplu, tensiune mare a sângelui la nivelul plămânilor) și a hipertensiunii pulmonare tromboembolice cronice (de exemplu, tensiune mare a sângelui la nivelul plămânilor secundar cheagurilor de sânge). Inhibitorii de PDE5, cum este CIALIS, s-au dovedit a mări efectul hipotensor al acestui medicament. Dacă luați riociguat sau dacă nu sunteți sigur de acest lucru, spuneți medicului dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Înainte să luați ADCIRCA, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Înainte de a lua comprimatele, spuneți-i medicului dumneavoastră dacă aveți:

- orice probleme cu inima, în afara hipertensiunii arteriale pulmonare
- probleme cu tensiunea arterială
- orice boală ereditară a ochilor
- o anomalitate a celulelor roșii ale sângelui (anemie cu celule în seceră)
- cancer al măduvei osoase (mielom multiplu)
- cancer al celulelor sângelui (leucemie)
- orice deformare a penisului, sau erecții nedorite sau persistente având o durată mai mare de 4 ore
- o problemă gravă la ficat
- o problemă gravă la rinichi

Dacă aveți brusc o scădere sau pierdere a vederii, sau vederea dumneavoastră este distorsionată, estompată în timp ce luați ADCIRCA, opriți administrarea ADCIRCA și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Reducerea sau pierderea subită a auzului a fost observată la unii pacienți care luau tadalafil. Deși nu se știe dacă acest eveniment este legat direct de tadalafil, dacă observați reducerea sau pierderea subită a auzului, întrerupeți tratamentul cu CIALIS și luați legătura imediat cu medicul dumneavoastră.

Copii și adolescenți

ADCIRCA nu este recomandat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare la copiii cu vârsta sub 2 ani deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

ADCIRCA împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

NU luați aceste comprimate dacă faceți deja tratament cu nitrați.

Unele medicamente pot fi afectate de ADCIRCA sau ele pot influența cât de bine va acționa ADCIRCA. Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați deja:

- bosentan (alt tratament pentru hipertensiunea arterială pulmonară)
- nitrați (pentru dureri în piept)
- alfa blocante utilizate pentru tratamentul tensiunii arteriale crescute sau ale problemelor la prostată
- riociguat
- rifampicină (pentru tratamentul infecțiilor bacteriene)
- comprimate de ketoconazol (pentru tratamentul infecțiilor fungice)
- ritonavir (pentru tratamentul HIV)
- comprimate pentru tratamentul disfuncției erectile (inhibitori PDE5).

ADCIRCA împreună cu alcool

Consumul de alcool etilic poate determina scăderea temporară a tensiunii dumneavoastră arteriale. Dacă ați luat sau aveți în plan să luați ADCIRCA, evitați consumul excesiv de alcool etilic (mai mult de 5 unități de alcool etilic), deoarece poate crește riscul de apariție al amețelilor atunci când vă ridicați în picioare din poziția șezândă.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Nu trebuie să luați ADCIRCA dacă sunteți gravidă, decât dacă este strict necesar și după ce discutați cu medicul dumneavoastră.

Nu trebuie să luați acest medicament în timp ce alăptați deoarece nu se cunoaște dacă medicamentul ajunge în lapte. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament pe parcursul sarcinii sau al alăptării.

În urma administrării la câini, s-a observat diminuarea formării spermei în testicule. Scăderea concentrației spermei a fost observată și la unii bărbați. Este puțin probabil ca aceste efecte să

determine pierderea capacității de reproducere.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

S-au raportat amețeli. Verificați cu atenție cum reacționați la aceste medicamente înainte de a conduce vehicule sau de a folosi orice utilaje.

ADCIRCA conține lactoză

Dacă știți că aveți o intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați pe medicul dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

ADCIRCA conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați ADCIRCA

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a recomandat medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

ADCIRCA este disponibil sub formă de comprimate de 20 mg. Înghițiți comprimatele întregi cu un pahar de apă. Comprimatele pot fi luate cu sau fără alimente.

Hipertensiunea arterială pulmonară la adulți

Doza uzuală este de două comprimate de 20 mg administrate o dată pe zi. Trebuie să luați ambele comprimate în același timp, unul după celălalt. Dacă aveți o problemă ușoară sau moderată la nivelul ficatului sau al rinichilor, medicul dumneavoastră vă poate recomanda să luați doar un comprimat de 20 mg pe zi.

Hipertensiune arterială pulmonară la copii (cu vârsta peste 2 ani) cu greutatea de cel puțin 40 kg

Doza recomandată este de două comprimate de 20 mg administrate o dată pe zi. Ambele comprimate trebuie luate în același timp, unul după altul. Dacă aveți o problemă ușoară sau moderată la nivelul ficatului sau al rinichilor, medicul dumneavoastră vă poate sfătui să luați doar un comprimat de 20 mg pe zi.

Hipertensiune arterială pulmonară la copii (cu vârsta de 2 ani și peste) cu o greutate mai mică de 40 kg

Doza recomandată este de un comprimat de 20 mg administrat o dată pe zi. Dacă aveți o problemă ușoară sau moderată la nivelul ficatului sau al rinichilor, medicul dumneavoastră vă poate sfătui să luați 10 mg o dată pe zi.

Alte forme ale acestui medicament pot fi mai potrivite pentru copii; întrebați medicul sau farmacistul.

Dacă luați mai mult ADCIRCA decât trebuie

Dacă dumneavoastră sau oricine altcineva ia mai multe comprimate decât trebuie, spuneți medicului dumneavoastră sau duceți-vă imediat la spital, luând medicamentul sau cutia acestuia cu dumneavoastră. Puteți să prezentați oricare dintre reacțiile adverse descrise la pct. 4.

Dacă uitați să luați ADCIRCA

Luați doza de îndată ce v-ați amintit dacă aceasta se întâmplă în primele 8 ore de la momentul la care trebuia să vă luați doza. NU luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați ADCIRCA

Nu încetați să luați comprimatele, decât dacă medicul dumneavoastră vă recomandă să faceți așa.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. În mod normal, aceste reacții adverse sunt de natură ușoară până la moderată.

Dacă manifestați oricare dintre următoarele reacții adverse, încetați să mai luați medicamentul și adresați-vă imediat medicului:

- reacții alergice inclusiv erupții trecătoare pe piele (posibilitate de apariție frecventă)
- durere în piept – nu luați nitrați și mergeți imediat la medic (posibilitate de apariție frecventă)
- priapism, o erecție prelungită și posibil dureroasă după utilizarea ADCIRCA (posibilitate rară de apariție). Dacă aveți o astfel de erecție care durează fără întrerupere timp de mai mult de 4 ore, trebuie să mergeți imediat la medic
- pierderea bruscă a vederii (posibilitate rară de apariție), vedere distorsionată, estompată, vedere centrală încețoșată sau diminuare bruscă a vederii (cu frecvență necunoscută).

Următoarele reacții adverse au fost foarte frecvent raportate la pacienții care utilizează ADCIRCA (pot apărea la mai mult de 1 din 10 pacienți): dureri de cap, înroșire a feței, congestie nazală și a sinusurilor (nas înfundat), greață, indigestie (incluzând dureri abdominale sau senzație de disconfort abdominal), dureri musculare, dureri de spate și dureri ale extremităților (incluzând senzație de disconfort la nivelul extremităților).

Alte reacții adverse au fost raportate:

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- vedere încețoșată, tensiune arterială scăzută, sângerări nazale, vărsături, sângerări uterine crescute sau anormale, umflarea feței, reflux acid din stomac, migrenă, bătăi neregulate ale inimii și leșin.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)

- crize convulsive, pierderea temporară a memoriei, urticarie, transpirații excesive, sângerare la nivelul penisului, prezența sângelui în lichidul seminal și/sau urină, tensiune arterială crescută, bătăi rapide ale inimii, moarte subită de origine cardiacă și țiuit în urechi.

Inhibitorii PDE5 sunt de asemenea utilizați în tratamentul disfuncției erectile la bărbați. Au fost raportate unele reacții adverse rare:

- Scăderea sau pierderea parțială, temporară sau permanentă a vederii la un ochi sau la ambii ochi și reacție alergică severă care provoacă umflarea feței sau gâtului. De asemenea, a fost raportată scăderea bruscă sau pierderea auzului.

Unele reacții adverse au fost raportate la bărbații care luau tadalafil pentru tratamentul disfuncției erectile. Acest reacții adverse nu au fost întâlnite pe parcursul studiilor clinice pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare și, ca urmare, frecvența lor este necunoscută:

- umflarea pleoapelor, dureri oculare, ochi roșii, infarct miocardic și accident vascular cerebral.

Au fost raportate unele reacții adverse rare suplimentare la bărbații care iau tadalafil, care nu au fost observate în studiile clinice. Acestea includ:

- vedere distorsionată, estompată, vedere centrală încețoșată sau diminuare bruscă a vederii (frecvență necunoscută).

Majoritatea pacienților la care s-au raportat frecvență cardiacă crescută, bătăi neregulate ale inimii, infarct miocardic, accident vascular cerebral și moarte de origine cardiacă aveau probleme cardiace înainte de a lua tadalafil. Nu este posibil să se determine dacă aceste evenimente au fost legate direct de utilizarea tadalafil.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în

[Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează ADCIRCA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține ADCIRCA

Substanța activă este tadalafil. Fiecare comprimat conține tadalafil 20 mg.

Celelalte componente sunt:

Nucleu: lactoză monohidrat, croscarmeloză sodică, hidroxipropilceluloză, celuloză microcristalină, laurilsulfat de sodiu, stearat de magneziu, vezi pct. 2 "ADCIRCA conține lactoză" și "ADCIRCA conține sodiu".

Film: lactoză monohidrat, hidroxipropilmetilceluloză, triacetină, dioxid de titan (E171), oxid galben de fier (E172), oxid roșu de fier (E172), talc.

Cum arată ADCIRCA și conținutul ambalajului

ADCIRCA 20 mg se prezintă sub formă de comprimate filmate (comprimate), de culoare portocalie, în formă de migdale și sunt inscripționate cu „4467” pe una din fețe.

ADCIRCA 20 mg este disponibil în cutii cu blistere care conțin câte 28 sau 56 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

Deținătorul autorizației de punere pe piață: Eli Lilly Nederland BV, Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Țările de Jos

Producătorul: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spania

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

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

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

Eesti
Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 68 17 280

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.
Simi: + 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

Acest prospect a fost revizuit în

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 (0) 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

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA): <http://www.ema.europa.eu>

Prospect: Informații pentru utilizator

ADCIRCA 2 mg/ml suspensie orală tadalafil

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală cu ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este ADCIRCA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați ADCIRCA
3. Cum să luați ADCIRCA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează ADCIRCA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este ADCIRCA și pentru ce se utilizează

ADCIRCA conține substanța activă tadalafil.

ADCIRCA este folosit pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare la adulți și la copii cu vârsta de 2 ani și peste. Suspensia orală este destinată pacienților copii și adolescenți care nu sunt capabili să înghită comprimate și a căror doză este de 20 mg.

ADCIRCA face parte din grupul de medicamente numite inhibitori de fosfodiesterază tip 5 (PDE5) care acționează ajutând vasele de sânge din jurul plămânilor să se relaxeze, îmbunătățind curgerea sângelui la nivelul plămânilor. Rezultatul este îmbunătățirea capacității de a face activități fizice.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați ADCIRCA

Nu luați ADCIRCA

- dacă sunteți alergic la tadalafil sau la oricare dintre celelalte componente (vezi pct. 6).
- dacă luați orice formă de nitrați, cum este nitritul de amil, folosiți în tratamentul durerilor în piept. S-a demonstrat că ADCIRCA crește efectele acestor medicamente. Dacă luați orice formă de nitrați sau nu sunteți sigur de aceasta, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- dacă ați avut vreodată pierderea vederii - afecțiune descrisă uneori ca „accident vascular al ochiului” (neuropatie optică anterioară ischemică non-arteritică - NOAIN).
- dacă ați avut un atac de cord în ultimele 3 luni.
- dacă aveți tensiune arterială scăzută.
- dacă luați riociguat. Acest medicament este utilizat pentru tratarea hipertensiunii arteriale pulmonare (de exemplu, tensiune mare a sângelui la nivelul plămânilor) și a hipertensiunii pulmonare tromboembolice cronice (de exemplu, tensiune mare a sângelui la nivelul plămânilor secundar cheagurilor de sânge). Inhibitorii de PDE5, cum este CIALIS, s-au dovedit a mări efectul hipotensor al acestui medicament. Dacă luați riociguat sau dacă nu sunteți sigur de acest lucru, spuneți medicului dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Înainte să luați ADCIRCA, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Înainte de a lua comprimatele, spuneți-i medicului dumneavoastră dacă aveți:

- orice probleme cu inima, în afara hipertensiunii arteriale pulmonare
- probleme cu tensiunea arterială
- orice boală ereditară a ochilor
- o anormalitate a celulelor roșii ale sângelui (anemie cu celule în seceră)
- cancer al măduvei osoase (mielom multiplu)
- cancer al celulelor sângelui (leucemie)
- orice deformare a penisului, sau erecții nedorite sau persistente având o durată mai mare de 4 ore
- o problemă gravă la ficat
- o problemă gravă la rinichi

Dacă aveți brusc o scădere sau pierdere a vederii sau vederea dumneavoastră este distorsionată, estompată în timp ce luați ADCIRCA, opriți administrarea ADCIRCA și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Reducerea sau pierderea subită a auzului a fost observată la unii pacienți care luau tadalafil. Deși nu se știe dacă acest eveniment este legat direct de tadalafil, dacă observați reducerea sau pierderea subită a auzului, luați legătura imediat cu medicul dumneavoastră.

Copii și adolescenți

ADCIRCA nu este recomandat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare la copiii cu vârsta sub 2 ani deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

ADCIRCA împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

NU luați aceste comprimate dacă faceți deja tratament cu nitrați.

Unele medicamente pot fi afectate de ADCIRCA sau ele pot influența cât de bine va acționa ADCIRCA. Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați deja:

- bosentan (alt tratament pentru hipertensiunea arterială pulmonară)
- nitrați (pentru dureri în piept)
- alfa blocante utilizate pentru tratamentul tensiunii arteriale crescute sau ale problemelor la prostată
- riociguat
- rifampicină (pentru tratamentul infecțiilor bacteriene)
- comprimate de ketoconazol (pentru tratamentul infecțiilor fungice)
- ritonavir (pentru tratamentul HIV)
- comprimate pentru tratamentul disfuncției erectile (inhibitori PDE5).

ADCIRCA împreună cu alcool

Consumul de alcool poate determina scăderea temporară a tensiunii dumneavoastră arteriale. Dacă ați luat sau aveți în plan să luați ADCIRCA, evitați consumul excesiv de alcool etilic (mai mult de 5 unități de alcool etilic), deoarece poate crește riscul de apariție al amețelilor atunci când vă ridicați în picioare din poziția șezândă.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Nu trebuie să luați ADCIRCA dacă sunteți gravidă, decât dacă este strict necesar și după ce discutați cu medicul dumneavoastră.

Nu trebuie să luați această suspensie orală în timp ce alăptați deoarece nu se cunoaște dacă medicamentul ajunge în lapte. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament pe parcursul sarcinii sau al alăptării.

În urma administrării la câini, s-a observat diminuarea formării spermei în testicule. Scăderea concentrației spermei a fost observată și la unii bărbați. Este puțin probabil ca aceste efecte să determine pierderea capacității de reproducere.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

S-au raportat amețeli. Verificați cu atenție cum reacționați la aceste medicamente înainte de a conduce vehicule sau de a folosi orice utilaje.

ADCIRCA conține benzoat de sodiu (E211)

Acest medicament conține benzoat de sodiu 2,1 mg în fiecare ml.

ADCIRCA conține sorbitol (E420)

Acest medicament conține 110,25 mg sorbitol în fiecare ml. Sorbitolul este o sursă de fructoză. Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) aveți o intoleranță la unele zaharuri sau dacă ați fost diagnosticat cu intoleranță ereditară la fructoză (HFI), o afecțiune genetică rară în care o persoană nu poate descompune fructoza, discutați cu medicul dumneavoastră înainte ca dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) să luați sau să primiți acest medicament.

ADCIRCA conține propilenglicol (E1520)

Acest medicament conține propilenglicol 3,1 mg în fiecare ml.

ADCIRCA conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per 1 ml, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați ADCIRCA

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a recomandat medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

ADCIRCA suspensie orală este furnizată într-un flacon. Acesta face parte dintr-un ambalaj care include, de asemenea, un dispozitiv de dozare care conține o seringă orală de 10 ml marcată în trepte de 1 ml și un adaptor de apăsare în flacon. Citiți broșura cu instrucțiuni de utilizare, care este inclusă în cutie, pentru instrucțiuni privind utilizarea adaptorului și a seringii de dozare.

Doza recomandată este de 10 ml de suspensie orală o dată pe zi la copiii cu vârsta de 2 ani și peste și cu greutate sub 40 de kg.

Dacă aveți o problemă ușoară sau moderată a ficatului sau a rinichilor, medicul dumneavoastră vă poate prescrie o doză mai mică.

Suspensia orală trebuie luată pe stomacul gol, cu cel puțin 1 oră înainte sau 2 ore după o masă.

Dacă luați mai mult ADCIRCA decât trebuie

Dacă dumneavoastră sau oricine altcineva ia mai multă suspensie decât trebuie, spuneți medicului dumneavoastră sau duceți-vă imediat la spital, luând medicamentul sau flaconul acestuia cu dumneavoastră. Puteți să prezentați oricare dintre reacțiile adverse descrise la pct. 4.

Dacă uitați să luați ADCIRCA

Luați doza de îndată ce v-ați amintit dacă aceasta se întâmplă în primele 8 ore de la momentul la care trebuia să vă luați doza. NU luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați ADCIRCA

Nu încetați să luați acest medicament, decât dacă medicul dumneavoastră vă recomandă să faceți așa.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. În mod normal, aceste reacții adverse sunt de natură ușoară până la moderată.

Dacă manifestați oricare dintre următoarele reacții adverse, încetați să mai luați medicamentul și adresați-vă imediat medicului:

- reacții alergice inclusiv erupții trecătoare pe piele (posibilitate de apariție frecventă)
- durere în piept – nu luați nitrați și mergeți imediat la medic (posibilitate de apariție frecventă)
- priapism, o erecție prelungită și posibil dureroasă după utilizarea ADCIRCA (posibilitate rară de apariție). Dacă aveți o astfel de erecție care durează fără întrerupere timp de mai mult de 4 ore, trebuie să mergeți imediat la medic

pierderea bruscă a vederii (posibilitate rară de apariție), vedere distorsionată, estompată, vedere centrală încețoșată sau diminuare bruscă a vederii (cu frecvență necunoscută).

Următoarele reacții adverse au fost foarte frecvent raportate la pacienții care utilizează ADCIRCA (pot apărea la mai mult de 1 din 10 pacienți): dureri de cap, înroșire a feței, congestie nazală și a sinusurilor (nas înfundat), greață, indigestie (incluzând dureri abdominale sau senzație de disconfort abdominal), dureri musculare, dureri de spate și dureri ale extremităților (incluzând senzație de disconfort la nivelul extremităților).

Alte reacții adverse au fost raportate:

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- vedere încețoșată, tensiune arterială scăzută, sângerări nazale, vărsături, sângerări uterine crescute sau anormale, umflarea feței, reflux acid din stomac, migrenă, bătăi neregulate ale inimii și leșin.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)

- crize convulsive, pierderea temporară a memoriei, urticarie, transpirații excesive, sângerare la nivelul penisului, prezența sângelui în lichidul seminal și/sau urină, tensiune arterială crescută, bătăi rapide ale inimii, moarte subită de origine cardiacă și țiuit în urechi.

Inhibitorii PDE5 sunt de asemenea utilizați în tratamentul disfuncției erectile la bărbați. Au fost raportate unele reacții adverse rare:

- Scăderea sau pierderea parțială, temporară sau permanentă a vederii la un ochi sau la ambii ochi și reacție alergică severă care provoacă umflarea feței sau gâtului. De asemenea, a fost raportată scăderea bruscă sau pierderea auzului.

Unele reacții adverse au fost raportate la bărbații care luau tadalafil pentru tratamentul disfuncției erectile. Aceste reacții adverse nu au fost întâlnite pe parcursul studiilor clinice pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare și, ca urmare, frecvența lor este necunoscută:

- umflarea pleoapelor, dureri oculare, ochi roșii, infarct miocardic și accident vascular cerebral.

Au fost raportate unele reacții adverse rare suplimentare la bărbații care iau tadalafil, care nu au fost observate în studiile clinice. Acestea includ:

- vedere distorsionată, estompată, vedere centrală încețoșată sau diminuarea bruscă a vederii (cu frecvență necunoscută).

Majoritatea pacienților la care s-au raportat frecvență cardiacă crescută, bătăi neregulate ale inimii, infarct miocardic, accident vascular cerebral și moarte de origine cardiacă aveau probleme cardiace

înainte de a lua tadalafil. Nu este posibil să se determine dacă aceste evenimente au fost legate direct de utilizarea tadalafil.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează ADCIRCA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Nu utilizați medicamentul dacă flaconul a fost deschis mai mult de 110 zile. Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

A se păstra în ambalajul original. Păstrați sticla în poziție verticală.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține ADCIRCA

Substanța activă este tadalafil. Fiecare ml conține tadalafil 2 mg.

Celelalte componente sunt gumă xantan, celuloză microcristalină, carmeloză sodică, acid citric, citrat de sodiu, benzoat de sodiu (E211), dioxid de siliciu (coloidal anhidru), sorbitol (E420) (lichid cristalizat), polisorbit 80, sucraloză, emulsie de simeticonă (simeticonă, metilceluloză, acid sorbic, apă purificată), aromă artificială de cireșe (conține propilenglicol (E1520)) și apă. Consultați secțiunea 2 „ADCIRCA conține” pentru mai multe informații despre sorbitol, benzoat de sodiu, propilenglicol și sodiu.

Cum arată ADCIRCA și conținutul ambalajului

ADCIRCA 2 mg/ml este o suspensie orală de culoare albă până la aproape albă.

ADCIRCA este ambalat într-o cutie care conține un flacon cu 220 ml de suspensie orală, cu sigiliu detașabil și capac cu sistem de siguranță pentru copii. Fiecare cutie conține un flacon, o seringă gradată de 10 ml cu gradări de 1 ml și un adaptor pentru flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

Deținătorul autorizației de punere pe piață: Eli Lilly Nederland BV, Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Țările de Jos

Producătorul: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spania

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 68 17 280

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.
Simi: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 (0) 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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului (EMA): <http://www.ema.europa.eu>

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE
ADCIRCA 2 mg/ml suspensie orală
tadalafil

Înainte de a utiliza suspensia orală ADCIRCA, citiți și urmați cu atenție toate instrucțiunile pas cu pas.

Aceste „Instrucțiuni de utilizare” conțin informații despre cum să utilizați suspensia orală ADCIRCA.



INFORMAȚII IMPORTANTE PE CARE TREBUIE SĂ LE ȘTIȚI ÎNAINTE DE A UTILIZA SUSPENSIA ORALĂ ADCIRCA



Adaptorul reprezintă un PERICOL DE SUFOCARE – piese mici. Nu atașați seringă pentru administrare orală la adaptor până când adaptorul nu este introdus complet în flacon. Trebuie introdus complet în flacon pentru o utilizare în siguranță. A se utiliza numai sub supravegherea unui adult.

Nu lăsați copilul să ia medicamentul fără ajutorul dumneavoastră.

Nu utilizați dacă flaconul, sigiliul, adaptorul sau seringă pentru administrare orală sunt deteriorate.

Nu utilizați medicamentul dacă flaconul a fost deschis mai mult de **110 zile. Consultați secțiunea **Eliminare** pentru a afla ce să faceți cu medicamentul pe care nu îl utilizați.**

Înregistrați data primei deschideri a flaconului aici: _____

Nu spălați seringă pentru administrare orală cu săpun sau detergent. Consultați pașii 4b - 4c pentru instrucțiuni de curățare.

Nu puneți seringă pentru administrare orală în mașina de spălat vase. Este posibil ca seringă să nu funcționeze atât de bine cum ar trebui.

Utilizați o nouă seringă de administrare orală după **30 de zile.**

Nu se recomandă amestecarea medicamentului cu alimente sau apă. Poate afecta gustul sau poate împiedica administrarea unei doze complete.

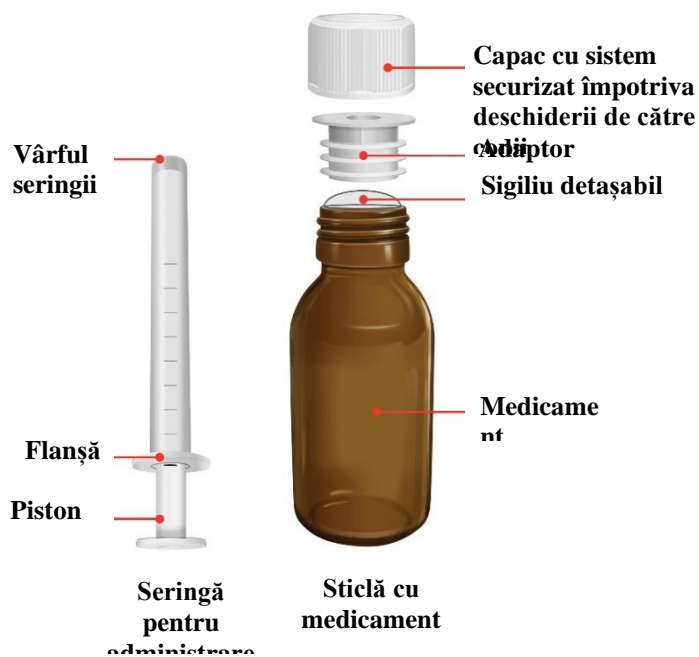
Administrați suspensie orală **ADCIRCA numai folosind seringă pentru administrare orală furnizată cu medicamentul.**

Medicamentul este alb. Golurile de aer pot fi dificil de observat în seringă pentru administrare orală atunci când se prepară doza și pot duce la o doză incorectă.



În caz de supradozaj, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Asistența medicală rapidă este importantă pentru adulți și copii, chiar dacă nu observați niciun semn sau simptom.

Componente ale sistemului de administrare a suspensiei orale ADCIRCA



PASUL 1: PREGĂTIREA FLACONULUI

1a



Luați flaconul cu medicament și adaptorul.
Spălați mâinile cu săpun și apă.

1b



Scoateți capacul flaconului.

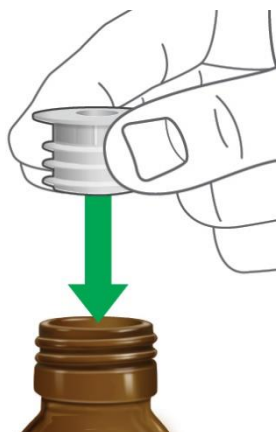
Împingeți ferm capacul în jos în timp ce îl răsuciți în sens invers acelor de ceasornic.
Scoateți capacul flaconului.

1c




Înainte de prima utilizare ridicați și îndepărtați sigiliul.
Asigurați-vă că sigiliul este complet îndepărtat.

1d



Doar înainte de prima utilizare, împingeți adaptorul până la capăt în deschiderea flaconului.

 **Adaptorul reprezintă un PERICOL DE SUFOARE – piese mici. Trebuie introdus complet în flacon pentru o utilizare în siguranță.**

Nu atașați siringa pentru administrare orală la adaptor până când adaptorul nu este introdus complet în flacon.
Nu răsuciți adaptorul.

1e



Înșurubați bine capacul înapoi pe flacon.
Capacul se va potrivi peste adaptor.

PASUL 2: PREGĂTIREA DOZEI

2a



Luăți flaconul cu medicament cu adaptorul introdus și seringă pentru administrare orală.
Asigurați-vă că, capacul este bine pus.
Spălați mâinile cu săpun și apă.

2b



Agitați flaconul.
Agitați bine flaconul cu medicament timp de cel puțin 10 secunde **înainte de fiecare utilizare** pentru a amesteca complet suspensia.
Agitați din nou dacă sticla durează mai mult de 15 minute.

2c

Scoateți capacul flaconului.

2d



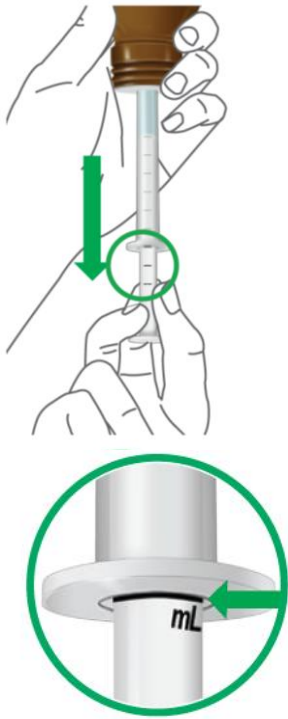
Introduceți ferm seringă de dozare orală în deschiderea adaptorului.
Asigurați-vă că vârful seringii este complet în interiorul adaptorului și că pistonul este împins până la vârful seringii.

2e



Întoarceți flaconul și seringă pentru administrare orală cu susul în jos în timp ce țineți seringă pe loc.
Asigurați-vă că sticla este cu susul în jos.
Asigurați-vă că seringă pentru administrare orală rămâne complet introdusă în adaptor.

2f



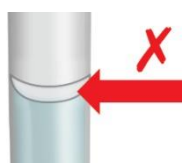
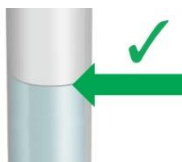
Extrageți doza.

Trageți încet pistonul în jos până când semnul de gradăție în ml este vizibil sub partea inferioară a flanșei pentru doza prescrisă pentru copilul dumneavoastră.

Semnul de gradăție este situat pe pistonul seringii pentru administrare orală.

Asigurați-vă că marginea superioară a semnelui de gradăție este aliniată cu partea inferioară a flanșei.

2g



Întoarceți flaconul în poziție verticală și verificați cu atenție dacă există bule de aer în seringă pentru administrare orală.

⚠ O bulă de aer poate duce la o doză incorectă.

Medicamentul este o suspensie de culoare albă, de aceeași culoare ca și seringă pentru administrare orală. Bulele de aer pot fi greu de văzut.

Dacă există o bulă de aer, goliți medicamentul înapoi în flacon și repetați pașii de la 2e la 2g.

2h



Scoateți seringă pentru administrare orală din flacon.

Nu atingeți pistonul.

PASUL 3: ADMINISTRAREA DOZEI



Puneți seringă pentru administrare orală într-un colț al gurii copilului dumneavoastră. Spuneți copilului să nu muște seringă.

Nu pulverizați medicamentul în partea din spate a gâtului. Împingeți încet și ușor pistonul până la capătul seringii, astfel încât tot medicamentul să fie în gura copilului dumneavoastră. Asigurați-vă că copilul dumneavoastră înghite tot medicamentul.

PASUL 4: CURĂȚAREA

4a



Înșurubați bine capacul înapoi pe flacon.
Nu scoateți adaptorul. Capacul se va potrivi peste el.

4b



Umpleți seringă pentru administrare orală cu apă curată.

⚠ Nu spălați seringă pentru administrare orală cu săpun sau detergent.

⚠ Nu scoateți pistonul din seringă pentru administrare orală. Umpleți o cană cu apă curată, introduceți seringă pentru administrare orală și trageți pistonul în sus pentru a **umple seringă cu apă.**

4c



Împingeți pistonul în jos și stropiți cu apă în cană sau în chiuvetă.

Asigurați-vă că îndepărtați apa din seringă pentru administrare orală.

Agitați excesul de apă din seringă și uscați-o cu un prosop din hârtie.

Păstrați seringă pentru administrare orală și flaconul în cutia originală.

Spălați mâinile cu săpun și apă.

ELIMINAREA MEDICAMENTULUI

Nu aruncați niciun medicament în apele reziduale sau în apa menajeră. Întrebați-vă farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

ELIMINAREA SERINGEI

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei cum să vă aruncați seringă.

CUM SĂ PĂSTRAȚI MEDICAMENTUL

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare

Păstrați sticla în poziție verticală.

Nu lăsați flaconul și seringă pentru administrare orală la vederea și la îndemâna copiilor.

ÎNTREBĂRI FRECVENTE

Î. Ce se întâmplă dacă văd goluri de aer în seringă mea pentru administrare orală?

R. Nu administra medicamentul. Bulele de aer pot duce la o doză incorectă. Goliți medicamentul înapoi în flacon și repetați pașii de la 2e la 2g.

Î. Ce se întâmplă dacă există prea mult medicament în seringă pentru administrare orală?

R. Păstrați vârful seringii în flacon. Țineți sticla în poziție verticală. Împingeți pistonul în jos până când doza corectă este în seringă pentru administrare orală.

Î. Ce se întâmplă dacă nu există suficient medicament în seringă de dozare orală?

R. Păstrați vârful seringii în flacon. Ține sticla cu susul în jos. Trageți pistonul în jos până când doza corectă este în seringă pentru administrare orală.

Î. Ce se întâmplă dacă primesc din medicament în ochiul meu sau în ochiul copilului meu?

R. Clătiți imediat ochiul cu apă și sunați-vă medicul, farmacistul sau asistenta. Cât mai curând posibil, spălați mâinile și suprafețele care ar putea fi intrat în contact cu medicamentul.

Î. Cum pot călători cu acest medicament?

R. Asigurați-vă că aveți suficiente medicamente pentru întreaga călătorie. Luați seringă pentru administrare orală și medicamentul în recipientul original. Păstrați medicamentul într-un loc sigur în poziție verticală.

Î. Pot amesteca acest medicament cu alimente sau apă înainte de a-l da copilului meu?

R. Nu se recomandă amestecarea acestui medicament cu alimente sau apă. Acest lucru poate afecta gustul medicamentului sau poate preveni o doză completă. Puteți să-i oferi copilului dumneavoastră un pahar cu apă să bea după ce el sau ea ia întreaga doză de medicament.

Î. Ce se întâmplă dacă copilul meu scuipă medicamentul?

R. Nu dați medicamente suplimentare copilului dumneavoastră. Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Î. Ce se întâmplă dacă copilul meu nu înghite tot medicamentul?

R. Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei.

Î. Ce se întâmplă dacă copilul meu înghite prea mult din medicament?

R. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei.

PENTRU ÎNTREBĂRI SAU MAI MULTE INFORMAȚII DESPRE SUSPENSIA ORALĂ ADCIRCA

Pentru întrebări sau mai multe informații despre ADCIRCA

- Sunați-vă medicul, farmacistul sau asistenta
- Sunați la reprezentanța **Lilly**

Citiți informațiile complete de prescriere și prospectul pentru pacient pentru ADCIRCA din această cutie pentru a afla mai multe despre medicamentul dumneavoastră.

Pentru întrebări sau mai multe informații despre ADCIRCA Suspensie orală

Dacă aveți întrebări sau probleme cu seringă cu suspensie orală, contactați reprezentanța **Lilly** sau medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta pentru asistență. Raportați către reprezentanța **Lilly** toate PLÂNGERILE PRIVIND DISPOZITIVUL MEDICAL sau EFECTELE SECUNDARE NEDORITE, inclusiv SUSPECTELE INCIDENTE GRAVE.

ANEXA IV

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR
AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS(-uri) pentru tadalafil, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile din literatură despre corioretinopatia seroasă centrală și rapoartele spontane, inclusiv, în unele cazuri, o relație temporală strânsă, dispariția reacției adverse la oprirea tratamentului și/sau reapariția reacției adverse la reluarea tratamentului și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că o relație cauzală între tadalafil și corioretinopatia seroasă centrală este cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile despre produs referitoare la tadalafil ar trebui modificate în consecință. CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru tadalafil, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin tadalafil este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață.