

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADCIRCA 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 20 mg tadalafilu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletka powlekana zawiera 233 mg laktozy (w postaci jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Pomarańczowe powlekane tabletki w kształcie migdała, z oznaczeniem „4467” na jednej ze stron.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

ADCIRCA jest wskazana w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. pulmonary arterial hypertension, PAH) klasy II i III według klasyfikacji WHO, w celu poprawy zdolności wysiłkowej u dorosłych (patrz punkt 5.1).

Wykazano skuteczność produktu w leczeniu idiopatycznego tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH) oraz tętniczego nadciśnienia płucnego związanego z kolagenowym schorzeniem naczyń.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte i nadzorowane tylko przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego.

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 40 mg (2 x 20 mg) przyjmowane raz na dobę niezależnie od posiłku.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawkowania.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek zaleca się stosowanie dawki początkowej 20 mg raz na dobę. W zależności od uzyskanej skuteczności i tolerancji produktu przez pacjenta, dawkę można zwiększyć do 40 mg raz na dobę. Nie zaleca się stosowania tadalafilu u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania produktu u pacjentów z marskością wątroby o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu (klasa A i B według klasyfikacji Child-Pugha), po jednorazowym podaniu dawki 10 mg można rozważyć stosowanie dawki początkowej 20 mg raz na dobę. W przypadku rozpoczęcia leczenia tadalafillem, lekarz przepisujący lek powinien dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka u danego pacjenta. Nie przeprowadzono

badan dotyczących stosowania produktu u pacjentów z marskością wątroby o ciężkim nasileniu (klasa C według klasyfikacji Child-Pugha), dlatego nie zaleca stosowania tadalafilu u tych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu ADCIRCA u osób w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt ADCIRCA jest przeznaczony do stosowania doustnego.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ostry zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 90 dni.

Ciężkie niedociśnienie tętnicze (<90/50 mm Hg).

- W badaniach klinicznych wykazano, że tadalafil nasila hipotensyjne działanie azotanów. Uważa się, że jest to wynikiem skojarzonego działania azotanów i tadalafilu na szlak tlenek azotu/cGMP. Dlatego stosowanie tadalafilu jest przeciwwskazane u pacjentów stosujących organiczne azotany w jakiegokolwiek postaci. (Patrz punkt 4.5).

Pacjenci, którzy utracili wzrok w jednym oku w wyniku nietętniczej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (ang. non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION) niezależnie od tego, czy miało to związek, czy nie miało związku z wcześniejszą ekspozycją na inhibitor PDE5 (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Układ krążenia

Następujące grupy pacjentów z chorobami układu krążenia nie brały udziału w badaniach klinicznych dotyczących leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego:

- pacjenci z klinicznie istotną wadą zastawki aorty i zastawki dwudzielnej;
- pacjenci z zaciskającym zapaleniem osierdza;
- pacjenci z kardiomiopatią zastoinową lub restrykcyjną;
- pacjenci z istotnymi zaburzeniami czynności lewej komory serca;
- pacjenci z zagrażającymi życiu zaburzeniami rytmu serca;
- pacjenci z objawową chorobą wieńcową serca;
- pacjenci z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym.

Ze względu na brak danych klinicznych dotyczących bezpieczeństwa, nie zaleca się stosowania tadalafilu u tych pacjentów.

Leki rozszerzające naczynia płucne mogą spowodować istotne pogorszenie wydolności układu krążenia u pacjentów z zarostową chorobą żył płucnych (ang. pulmonary veno-occlusive disease, PVOD). Ze względu na brak danych klinicznych dotyczących stosowania tadalafilu u pacjentów z zarostową chorobą żył płucnych, nie zaleca się podawania tadalafilu tym pacjentom. W razie pojawienia się objawów wskazujących na obrzęk płuc podczas stosowania tadalafilu, należy wziąć pod uwagę możliwość jednoczesnego występowania zarostowej choroby żył płucnych.

Tadalafil ma właściwość rozszerzania naczyń krwionośnych, co może spowodować przemijające obniżenie ciśnienia tętniczego. Lekarze powinni starannie rozważyć, czy u pacjentów z określonymi

współistniejącymi schorzeniami, takimi jak ciężkie zwężenie drogi odpływu z lewej komory serca, nadmierną utratą płynów, niedociśnieniem spowodowanym zaburzeniami układu autonomicznego lub niedociśnieniem w spoczynku, mogą wystąpić niekorzystne skutki spowodowane rozszerzeniem naczyń.

U pacjentów przyjmujących leki blokujące receptory α_1 -adrenergiczne, jednoczesne podanie tadalafilu może u niektórych z nich doprowadzić do objawowego niedociśnienia tętniczego (patrz punkt 4.5). Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania tadalafilu i doksazosyny.

Wzrok

W związku z przyjmowaniem tadalafilu i innych inhibitorów PDE5 zgłaszano zaburzenia widzenia i przypadki nietętniczej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (NAION). Pacjentowi należy zalecić, aby w przypadku wystąpienia nagłych zaburzeń widzenia niezwłocznie skonsultował się z lekarzem (patrz punkt 4.3). W badaniach klinicznych nie brali udziału pacjenci ze stwierdzonymi dziedzicznymi zmianami zwyrodnieniowymi siatkówki, w tym z barwnikowym zwyrodnieniem siatkówki, i dlatego nie zaleca się stosowania produktu u tych pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Ze względu na większą ekspozycję (AUC) na tadalafil, ograniczone doświadczenie kliniczne oraz brak możliwości wpływu na stopień wydalania leku poprzez dializy, nie zaleca się stosowania tadalafilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu u pacjentów z ciężką marskością wątroby (klasa C według klasyfikacji Child-Pugha), dlatego nie zaleca podawania tadalafilu tym pacjentom.

Priapizm i anatomiczne zniekształcenia członka

U mężczyzn przyjmujących inhibitory PDE5 zgłaszano przypadki priapizmu. Należy poinformować pacjentów, że należy natychmiast zwrócić się po pomoc lekarską w przypadku, gdy erekcja utrzymuje się przez 4 godziny lub dłużej. W przypadku niepodjęcia natychmiastowego leczenia priapizmu, może dojść do uszkodzenia tkanek członka i trwałej utraty potencji.

Tadalafil należy stosować ostrożnie u pacjentów z anatomicznymi zniekształceniami członka (takimi jak wygięcie, zwłóknienie ciał jamistych lub choroba Peyroniego), lub u pacjentów ze schorzeniami mogącymi predysponować do wystąpienia priapizmu (takimi jak niedokrwistość sierpowatokrwinkowa, szpiczak mnogi, białaczka).

Stosowanie z induktorami lub inhibitorami CYP3A4

Nie zaleca się stosowania tadalafilu u pacjentów przyjmujących przewlekłe silne induktory CYP3A4, takie jak ryfampicyna (patrz punkt 4.5).

Nie zaleca się stosowania tadalafilu u pacjentów przyjmujących silne inhibitory CYP3A4, takie jak ketokonazol czy rytonawir (patrz punkt 4.5).

Leczenie zaburzeń erekcji

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności jednoczesnego stosowania tadalafilu z innymi inhibitorami PDE5 lub innymi metodami leczenia zaburzeń erekcji. Należy poinformować pacjentów, by nie stosowali produktu ADCIRCA jednocześnie z tymi produktami leczniczymi.

Prostacyklina i jej analogi

Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa jednoczesnego stosowania tadalafilu i prostacykliny lub jej analogów. Dlatego zaleca się ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania tych leków.

Bozentan

Nie wykazano jednoznacznie skuteczności tadalafilu u pacjentów przyjmujących bozentan (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Laktoza

ADCIRCA zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych substancji na tadalafil

Inhibitory cytochromu P450

Azolowe leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol)

Ketokonazol (w dawce 200 mg na dobę) zwiększał ekspozycję (AUC) na tadalafil (po podaniu pojedynczej dawki 10 mg) dwukrotnie, a stężenie maksymalne C_{max} tadalafilu o 15% w porównaniu z wartością AUC i C_{max} po podaniu samego tadalafilu. Ketokonazol (w dawce 400 mg na dobę) zwiększał ekspozycję (AUC) na tadalafil (po podaniu pojedynczej dawki 20 mg) czterokrotnie, a C_{max} o 22%.

Inhibitory proteazy (np. rytonawir)

Rytonawir (w dawce 200 mg dwa razy na dobę), który jest inhibitorem CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6, zwiększał dwukrotnie ekspozycję (AUC) na tadalafil (po podaniu pojedynczej dawki 20 mg) i nie powodował zmian C_{max} . Rytonawir (w dawce 500 mg lub 600 mg dwa razy na dobę) zwiększał ekspozycję (AUC) na tadalafil (po podaniu pojedynczej dawki 20 mg) o 32% i zmniejszał C_{max} o 30%.

Induktory cytochromu P450

Antagoniści receptora endoteliny-1 (np. bozentan)

Bozentan (w dawce 125 mg dwa razy na dobę), substrat cytochromów CYP2C9 i CYP3A4, oraz umiarkowany induktor cytochromów CYP3A4, CYP2C9 i przypuszczalnie CYP2C19, zmniejszał ogólnoustrojową ekspozycję na tadalafil (w dawce 40 mg raz na dobę) o 42% i C_{max} o 27% w przypadku wielokrotnego skojarzonego podawania. Nie wykazano jednoznacznie skuteczności tadalafilu u pacjentów przyjmujących bozentan (patrz punkty 4.4 i 5.1). Tadalafil nie wpływa na ekspozycję (AUC i C_{max}) bozentanu i jego metabolitów.

Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności jednoczesnego stosowania innych antagonistów receptora endoteliny-1 i tadalafilu.

Antybiotyki (np. ryfampicyna)

Induktor CYP3A4, ryfampicyna (w dawce 600 mg na dobę), zmniejsza AUC tadalafilu o 88% i C_{max} o 46%, w porównaniu z wartościami AUC i C_{max} tadalafilu podanego osobno w dawce 10 mg.

Wpływ tadalafilu na inne produkty lecznicze

Azotany

W badaniach klinicznych wykazano, że tadalafil (5 mg, 10 mg i 20 mg) nasila hipotensyjne działanie azotanów. Interakcja utrzymywała się przez ponad 24 godziny i nie była już wykrywalna po 48 godzinach od podania ostatniej dawki tadalafilu. Dlatego stosowanie tadalafilu jest przeciwwskazane u pacjentów przyjmujących organiczne azotany w jakiegokolwiek postaci (patrz punkt 4.3).

Leki przeciwnadciśnieniowe (w tym leki blokujące kanały wapniowe)

Jednoczesne stosowanie doksazosyny (w dawce 4 mg i 8 mg na dobę) i tadalafilu (w dawce 5 mg na dobę i w dawce 20 mg podanej jednorazowo) istotnie nasila działanie hipotensyjne leku blokującego receptory α -adrenergiczne. To działanie utrzymuje się co najmniej 12 godzin i mogą mu towarzyszyć objawy, w tym omdlenia. Z tego powodu nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych leków (patrz punkt 4.4).

W badaniach dotyczących interakcji, w których wzięła udział ograniczona liczba zdrowych ochotników, nie obserwowano takich działań po zastosowaniu alfuzosyny lub tamsulozyny.

W klinicznych badaniach farmakologicznych oceniano możliwość nasilania hipotensyjnego działania przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych przez tadalafil (10 mg i 20 mg). Badano główne grupy przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych, stosowanych w monoterapii i w terapii skojarzonej. U pacjentów przyjmujących kilka przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych, u których nadciśnienie nie było dobrze kontrolowane, zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi było większe niż u pacjentów, u których ciśnienie tętnicze było dobrze kontrolowane, a obniżenie ciśnienia minimalne i podobne do obserwowanego u zdrowych osób. U pacjentów otrzymujących jednocześnie przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze, tadalafil w dawce 20 mg może spowodować obniżenie ciśnienia krwi, które zazwyczaj (z wyjątkiem doksazosyny – patrz powyżej) jest niewielkie i prawdopodobnie nie jest istotne klinicznie.

Alkohol

Jednoczesne stosowanie tadalafilu (10 mg lub 20 mg) nie wpływało na stężenie alkoholu we krwi. Ponadto, nie obserwowano zmian w stężeniu tadalafilu po podaniu go jednocześnie z alkoholem. Tadalafil (20 mg) nie nasilał średniego zmniejszenia ciśnienia krwi spowodowanego podaniem alkoholu (0,7 g/kg lub około 180 ml 40% alkoholu [wódka] u mężczyzn o masie ciała 80 kg), ale u niektórych osób obserwowano zawroty głowy przy zmianie pozycji ciała i niedociśnienie ortostatyczne. Tadalafil (10 mg) nie nasilał wpływu alkoholu na funkcje poznawcze.

Substraty CYP1A2 (np. teofilina)

Jednoczesne stosowanie tadalafilu w dawce 10 mg i teofiliny (nieselektywnego inhibitora fosfodiesterazy), nie powodowało wystąpienia interakcji farmakokinetycznej. Jedynym efektem farmakodynamicznym było niewielkie (3,5 uderzeń/minutę) zwiększenie częstości akcji serca.

Substraty CYP2C9 (np. R-warfaryna)

Tadalafil (10 mg i 20 mg) nie wykazywał klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję (AUC) na S-warfarynę i R-warfarynę (substraty CYP2C9); tadalafil nie wpływa także na spowodowane przez warfarynę zmiany czasu protrombinowego.

Kwas acetylosalicylowy

Tadalafil (10 mg i 20 mg) nie zwiększa spowodowanego przez kwas acetylosalicylowy wydłużenia czasu krwawienia.

Substraty glikoproteiny P (np. digoksyna)

Tadalafil (40 mg raz na dobę) nie wykazywał klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę digoksyny.

Doustne leki antykoncepcyjne

W stanie stacjonarnym tadalafil (40 mg raz na dobę) powodował zwiększenie ekspozycji (AUC) na etynyloestradiol o 26% i C_{max} o 70%, w porównaniu z doustnym lekiem antykoncepcyjnym podawanym jednocześnie z placebo. Nie stwierdzono statystycznie istotnego wpływu tadalafilu na lewonorgestrel, co wskazuje na to, że wpływ na etynyloestradiol wynika z zahamowania przez tadalafil procesu siarczanowania w jelicie. Kliniczne znaczenie tych obserwacji nie jest do końca wyjaśnione.

Terbutalina

Podobnego zwiększenia ekspozycji (AUC) i C_{max} jak w przypadku etynyloestradiolu, można się spodziewać po doustnym podaniu terbutaliny. Wynika to prawdopodobnie z zahamowania przez tadalafil procesu siarczanowania w jelicie. Kliniczne znaczenie tych obserwacji nie jest do końca wyjaśnione.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania tadalafilu u kobiet ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka (płod), przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności należy unikać stosowania tadalafilu podczas ciąży.

Karmienie piersią

Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie tadalafilu do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla karmionego piersią dziecka. Produktu ADCIRCA nie należy stosować podczas karmienia piersią.

Płodność

Działania obserwowane u psów mogą wskazywać na zaburzenia płodności. Dwa późniejsze badania kliniczne wykazały, że takie działanie jest mało prawdopodobne u ludzi, ale obserwowano zmniejszenie stężenia plemników u niektórych mężczyzn (patrz punkty 5.1 i 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

ADCIRCA wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pomimo, że w badaniach klinicznych częstość zgłaszanych przypadków zawrotów głowy w grupie stosującej placebo i w grupie pacjentów otrzymujących tadalafil była podobna, pacjenci powinni poznać swoją reakcję na produkt ADCIRCA, zanim przystąpią do prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane, występujące u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych tadalafillem w dawce 40 mg w ramieniu badania, to ból głowy, nudności, ból pleców, niestrawność, nagłe zaczerwienienie twarzy, ból mięśni, zapalenie jamy nosowo-gardłowej i ból kończyn. Zgłaszane działania niepożądane były przemijające i zwykle miały łagodne lub umiarkowane nasilenie. Istnieją ograniczone dane dotyczące działań niepożądanych występujących u pacjentów w wieku powyżej 75 lat.

W głównym badaniu kontrolowanym placebo dotyczącym stosowania produktu ADCIRCA w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego, 323 pacjentów było leczonych produktem ADCIRCA w dawkach od 2,5 mg do 40 mg raz na dobę i 82 pacjentów otrzymywało placebo. Czas leczenia wynosił 16 tygodni. Ogólnie częstość przerywania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych była mała (ADCIRCA 11%, placebo 16%). Trzystu pięćdziesięciu siedmiu (357) pacjentów, którzy ukończyli główne badanie, zostało włączonych do długoterminowej fazy przedłużonej tego badania. W badaniach stosowano dawki 20 mg i 40 mg raz na dobę.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej podano działania niepożądane zgłaszane w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo z udziałem pacjentów z tętnicznym nadciśnieniem płucnym leczonych produktem ADCIRCA. W tabeli uwzględniono także niektóre działania niepożądane występujące u mężczyzn stosujących tadalafil w leczeniu zaburzeń erekcji, zgłaszane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstość tych działań została określona jako „nieznana”, ponieważ na podstawie

dostępnych danych częstość ich występowania u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym nie może być oszacowana lub zakwalifikowana do danej częstości występowania na podstawie dostępnych danych z głównego badania klinicznego kontrolowanego placebo dotyczącego stosowania produktu ADCIRCA.

Oszacowanie częstości: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana ¹
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>				
	Reakcje nadwrażliwości ⁵			Obrzęk naczynioruchowy
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>				
Ból głowy ⁶	Omdlenie, Migrena ⁵	Napady drgawek ⁵ Przemijająca amnezja ⁵		Udar ² (w tym incydenty krwotoczne)
<i>Zaburzenia oka</i>				
	Niewyraźne widzenie			Nietętnicza przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego (NAION), Okluzja naczyń siatkówki, Ubytki pola widzenia
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>				
		Szum w uszach		Nagła utrata słuchu
<i>Zaburzenia serca</i>				
	Kołatanie serca ^{2, 5}	Nagłe zgony sercowe ^{2, 5} , Częstoskurcz ^{2, 5}		Niestabilna dławica piersiowa, Komorowe zaburzenia rytmu serca, Zawał mięśnia sercowego ²
<i>Zaburzenia naczyńiowe</i>				
Zaczerwienienie twarzy	Niedociśnienie tętnicze	Nadciśnienie tętnicze		
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>				

Bardzo często	Często	Niezbýt często	Rzadko	Nieznana ¹
Zapalenie jamy nosowo-gardłowej (w tym przekrwienie błony śluzowej nosa i zatok, oraz zapalenie błony śluzowej nosa)	Krwawienie z nosa			
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>				
Nudności, Niestrawność (w tym ból brzucha lub dolegliwości brzuszne ³)	Wymioty Refluks żołądkowo-przełykowy			
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>				
	Wysypka	Pokrzywka ⁵ , Nadmierna potliwość ⁵		Zespół Stevensa-Johnsona, Złuszczone zapalenie skóry
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>				
Ból mięśni, ból pleców, ból kończyn (w tym dolegliwości w obrębie kończyny)				
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>				
		Krwiomocz		
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>				
	Nasilone krwawienia z macicy ⁴	Priapizm ⁵ , Krwotok z prącia, Krew w nasieniu		Przedłużony czas trwania wzwodu
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>				
	Obrzęk twarzy, Ból w klatce piersiowej ²			

Opis wybranych działań niepożądanych

- (1) Zdarzenia nie zgłaszane w czasie badań rejestracyjnych; częstość występowania nie może być określona na podstawie dostępnych danych. Działania niepożądane uwzględnione w tej tabeli zostały zgłoszone po dopuszczeniu do obrotu lub pochodzą z badania klinicznego, podczas którego stosowano tadalafil w leczeniu zaburzeń erekcji.
- (2) Większość pacjentów, u których wystąpiły te zdarzenia, była obciążona czynnikami ryzyka chorób układu krążenia.
- (3) Dokładne określenia według terminologii MedDRA to: dolegliwości brzuszne, bóle brzucha, bóle w podbrzuszu, bóle w nadbrzuszu oraz dolegliwości żołądkowe.
- (4) Zgłoszenia kliniczne zawierające terminologię inną niż MedDRA dotyczą przypadków nieprawidłowych lub nadmiernych krwawień miesięczkowych, takich jak krwotok miesięczkowy, krwotok maciczny, obfite nieregularne krwawienie miesięczkowe czy krwotok z pochwy.

- (5) Działania niepożądane zgłaszane po dopuszczeniu do obrotu lub pochodzące z badania klinicznego, podczas którego stosowano tadalafil w leczeniu zaburzeń erekcji. Dodatkowo uwzględniono częstość występowania działań niepożądanych występującą u tylko 1 lub 2 pacjentów w badaniu rejestracyjnym kontrolowanym placebo produktu ADCIRCA.
- (6) Najczęściej występującym działaniem niepożądanym był ból głowy. Ból głowy może pojawić się na początku terapii i zmniejsza się w trakcie jej kontynuacji.

4.9 Przedawkowanie

Zdrowym ochotnikom podawano pojedyncze dawki do 500 mg, a pacjentom z zaburzeniami erekcji - wielokrotne dawki do 100 mg na dobę. Działania niepożądane były podobne do tych obserwowanych podczas stosowania mniejszych dawek.

W przypadku przedawkowania, w razie konieczności, należy zastosować standardowe postępowanie objawowe. Hemodializa w nieistotnym stopniu wpływa na eliminację tadalafilu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki urologiczne, leki stosowane w zaburzeniach erekcji, kod ATC: G04BE08.

Mechanizm działania

Tadalafil jest silnym, selektywnym inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 (PDE5), enzymu uczestniczącego w rozkładzie cyklicznego guanozynomonofosforanu (cGMP). Tętnicze nadciśnienie płucne wiąże się z zaburzeniem uwalniania tlenu azotu ze śródbłonna naczyń krwionośnych i w konsekwencji zmniejszenie stężenia cGMP w mięśniach gładkich naczyń płucnych. PDE5 jest dominującym typem fosfodiesterazy obecnym w naczyniach krwionośnych płuc. Zahamowanie aktywności PDE5 przez tadalafil powoduje zwiększenie stężenia cGMP, w wyniku czego mięśnie gładkie naczyń krwionośnych rozluźniają się i następuje rozszerzenie naczyń krwionośnych płuc.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Badania *in vitro* wykazały, że tadalafil jest selektywnym inhibitorem PDE5. PDE5 jest enzymem znajdującym się w mięśniach gładkich ciał jamistych, naczyń, trzewi, mięśniach szkieletowych, płytkach krwi, nerkach, płucach i mózgu. Działanie tadalafilu na PDE5 jest silniejsze niż na inne fosfodiesterazy. Tadalafil działa >10 000 razy silniej na PDE5 niż na PDE1, PDE2 i PDE4, enzymy występujące w sercu, mózgu, naczyniach krwionośnych, wątrobie i w innych organach. Tadalafil działa >10 000 razy silniej na PDE5 niż na PDE3, enzym występujący w sercu i naczyniach krwionośnych. Ta wybiórczość względem PDE5, a nie PDE3 jest bardzo istotna, ponieważ PDE3 jest enzymem wpływającym na kurczliwość serca. Ponadto, tadalafil około 700 razy silniej działa na PDE5 niż na PDE6, enzym znajdujący się w siatkówce i odpowiedzialny za odbieranie bodźców świetlnych. Tadalafil działa także >10 000 razy silniej na PDE5 niż na enzymy od PDE7 do PDE10.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym (PAH)

Przeprowadzono badanie kliniczne z randomizacją, podwójnie zaślepię kontrolowane placebo, w którym wzięło udział 405 pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym. Dopuszczalne było przyjmowanie bozentanu (w stałej dawce podtrzymującej wynoszącej nie więcej niż 125 mg dwa razy na dobę) oraz długotrwałe stosowanie leków przeciwzakrzepowych, digoksyny, leków moczopędnych i podawanie tlenu. Więcej niż połowa (53,3%) pacjentów biorących udział w badaniu przyjmowała jednocześnie bozentan.

Pacjenci zostali losowo przydzieleni do jednej z pięciu grup (tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg lub placebo). Pacjenci byli w wieku co najmniej 12 lat i mieli rozpoznane tętnicze nadciśnienie płucne (PAH) – idiopatyczne lub związane z: chorobami tkanki łącznej, przyjmowaniem leków hamujących łąknienie, zakażeniem ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV), ubytkiem przegrody międzyprzedsionkowej lub z przebytem zabiegiem naprawczym wrodzonej wady z przeciekiem lewo-prawym trwającej co najmniej 1 rok (na przykład ubytek przegrody międzykomorowej, przetrwały przewód tętniczy). Średni wiek pacjentów wynosił 54 lat (w zakresie od 14 do 90 lat). Większość pacjentów było rasy kaukaskiej (80,5%) i płci żeńskiej (78,3%). W etiologii tętniczego nadciśnienia płucnego (PAH) przeważało idiopatyczne tętnicze nadciśnienie płucne (61,0%) oraz nadciśnienie płucne związane z kolagenowym schorzeniem naczyń (23,5%). Większość uczestników zaliczono do klasy III (65,2%) i II (32,1%) według klasyfikacji czynnościowej WHO. Średnia wyjściowa odległość przebyta podczas testu 6-minutowego marszu (ang. 6-minute-walk-distance, 6MWD) wynosiła 343,6 metra.

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności była zmiana wyniku uzyskanego w teście 6-minutowego marszu po 16 tygodniach w porównaniu z wynikiem wyjściowym. Jedynie w przypadku stosowania tadalafilu w dawce 40 mg, zwiększenie mediany dystansu w teście 6MWD po skorygowaniu względem placebo osiągnęło poziom istotności określony w protokole i wyniosło 26 metrów ($p=0,0004$; 95% CI: 9,5; 44,0; predefiniowana metoda Hodgesa-Lehmanna) (średnio 33 metry, 95% CI: 15,2; 50,3). Poprawa wyników w teście marszowym widoczna była od 8. tygodnia leczenia. Wykazano istotną poprawę ($p<0,01$) wyników testu 6MWD w 12. tygodniu, kiedy poproszono pacjentów o opóźnienie pory przyjęcia badanego produktu leczniczego, aby uzyskać minimalne stężenie substancji czynnej. Ogólnie uzyskane wyniki były zbieżne w podgrupach wyróżnionych pod względem wieku, płci, etiologii nadciśnienia płucnego, klasy wyjściowej według klasyfikacji czynnościowej WHO i wyniku uzyskanego w teście 6MWD. Zwiększenie mediany dystansu w teście 6MWD po skorygowaniu względem placebo wyniosło 17 metrów ($p=0,09$; 95% CI: -7,1; 43,0; predefiniowana metoda Hodgesa-Lehmanna) (średnio 23 metry, 95% CI: -2,4; 47,8) u pacjentów przyjmujących tadalafil w dawce 40 mg w uzupełnieniu do schematu leczenia bozentanem ($n=39$) i 39 metrów ($p<0,01$; 95% CI: 13,0; 66,0; predefiniowana metoda Hodgesa-Lehmanna) (średnio 44 metry, 95% CI: 19,7; 69,0) u pacjentów przyjmujących tylko tadalafil w dawce 40 mg ($n=37$).

Odsetek pacjentów, u których stwierdzono poprawę wyniku według klasyfikacji czynnościowej WHO w 16. tygodniu był podobny w grupie otrzymującej tadalafil w dawce 40 mg i w grupie placebo (23% w porównaniu z 21%). Odsetek pacjentów, u których stwierdzono pogorszenie stanu klinicznego w 16. tygodniu był mniejszy w grupie otrzymującej tadalafil 40 mg (5%; 4 z 79 pacjentów) niż w grupie placebo (16%; 13 z 82 pacjentów). Zmiana wyników oceny nasilenia duszności w skali Borga była mała i nieistotna statystycznie zarówno w przypadku stosowania tadalafilu w dawce 40 mg, jak i placebo.

Ponadto, w porównaniu z grupą placebo, u pacjentów leczonych tadalafillem 40 mg obserwowano poprawę dotyczącą aktywności fizycznej, ról społecznych zależnych od wydolności fizycznej, dolegliwości bólowych, ogólnego stanu zdrowia, witalności i funkcjonowania społecznego w skali SF-36. Nie obserwowano poprawy dotyczącej ról społecznych zależnych od kondycji emocjonalnej i stanu zdrowia psychicznego w skali SF-36. W porównaniu z grupą placebo u pacjentów leczonych tadalafillem 40 mg obserwowano poprawę wyników w skali EuroQol (EQ-5D) w wersji amerykańskiej (USA) i brytyjskiej (UK), obejmującej takie zagadnienia, jak: możliwość poruszania się, dbania o siebie, wykonywania zwykłych czynności, odczuwanie bólu/dolegliwości, nasilenia lęku/depresji, a także w wizualnej skali analogowej (ang. visual analogue scale, VAS).

U 93 pacjentów przeprowadzono ocenę parametrów hemodynamicznych układu sercowo-naczyniowego. Leczenie tadalafillem w dawce 40 mg powodowało zwiększenie pojemności minutowej serca (0,6 l/min), zmniejszenie ciśnienia w tętnicy płucnej (-4,3 mmHg) i oporu w naczyniach płucnych (-209 dyn.s/cm⁵) w porównaniu ze stanem wyjściowym ($p<0,05$). Jednak w analizie *post hoc* wykazano, że zmiany w stosunku do wartości wyjściowych parametrów

hemodynamicznego układu sercowo-naczyniowego w grupie leczonej tadalafilami 40 mg nie różniły się istotnie od wyników uzyskanych w grupie placebo.

Długotrwałe leczenie

357 pacjentów, którzy brali udział w badaniu klinicznym kontrolowanym placebo zostało włączonych do długoterminowej fazy przedłużonej tego badania. 311 z tych pacjentów otrzymywało tadalafil przez co najmniej 6 miesięcy, a 293 przez 1 rok (mediana ekspozycji 365 dni; w zakresie od 2 do 415 dni). U pacjentów, dla których dostępne są dane, wskaźnik przeżycia po 1 roku wynosi 96,4%. Ponadto, u pacjentów leczonych tadalafilami przez 1 rok, wynik uzyskiwany w teście 6-minutowego marszu i ocena w klasyfikacji czynnościowej WHO, wydaje się utrzymywać na stałym poziomie.

Tadalafil w dawce 20 mg podawany zdrowym ochotnikom nie wykazywał, w porównaniu z placebo, istotnej różnicy w działaniu na skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze w pozycji leżącej (średnie maksymalne zmniejszenie odpowiednio o 1,6/0,8 mm Hg) oraz w pozycji stojącej (średnie maksymalne zmniejszenie odpowiednio o 0,2/4,6 mm Hg), nie wpływał także w sposób istotny na częstość akcji serca.

W badaniach oceniających wpływ tadalafilu na wzrok, nie stwierdzono zaburzeń rozróżniania kolorów (niebieski i zielony) korzystając ze 100-kolorowego testu Farnswortha-Munsella. Wyniki te potwierdzają małe powinowactwo tadalafilu do PDE6 w porównaniu z PDE5. We wszystkich badaniach klinicznych doniesienia o zmianach widzenia barw były rzadkie (<0,1 %).

Przeprowadzono trzy badania u mężczyzn w celu oszacowania potencjalnego wpływu na spermatogenezę tadalafilu stosowanego codziennie w dawce 10 mg (jedno badanie trwające 6 miesięcy) oraz w dawce 20 mg (jedno badanie trwające 6 miesięcy i jedno badanie trwające 9 miesięcy). W dwóch z tych badań obserwowano zmniejszenie ilości i stężenia plemników spowodowane stosowaniem tadalafilu, jednak jest mało prawdopodobne, aby te zmiany miały znaczenie kliniczne. Poza tymi zmianami nie obserwowano wpływu na inne parametry, takie jak ruchliwość i morfologia plemników oraz stężenie hormonu folikulotropowego.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego ADCIRCA w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego (Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Tadalafil jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym, a średnie maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) jest osiągane średnio po 4 godzinach od podania leku. Nie została określona bezwzględna dostępność biologiczna tadalafilu po podaniu doustnym.

Pokarm nie wpływa na szybkość i stopień wchłaniania tadalafilu, dlatego produkt ADCIRCA może być przyjmowany niezależnie od posiłków. Pora przyjmowania leku (rano czy wieczorem po podaniu pojedynczej dawki 10 mg) nie ma klinicznie istotnego wpływu na szybkość i stopień jego wchłaniania.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji wynosi około 77 l w stanie stacjonarnym, co oznacza, że tadalafil jest rozmieszczany w tkankach. W stężeniach terapeutycznych, 94 % tadalafilu w osoczu jest związane z białkami. W przypadku zaburzeń czynności nerek wiązanie z białkami nie jest zmienione. Mniej niż 0,0005 % podanej dawki leku pojawia się w nasieniu u zdrowych osób.

Biotransformacja

Tadalafil jest metabolizowany głównie przez izoenzym (CYP) 3A4 cytochromu P450. Głównym metabolitem w krwioobiegu jest glukuronian metylokatecholu. Metabolit ten działa co najmniej

13 000 razy słabiej na PDE5 niż tadalafil, dlatego przy obserwowanych stężeniach metabolitu, uznaje się, że nie jest on klinicznie aktywny.

Wydalanie

U zdrowych osób średni klirens tadalafilu po podaniu doustnym wynosi 3,4 l/godzinę w stanie stacjonarnym, a średni końcowy okres półtrwania wynosi 16 godzin. Tadalafil jest wydalany głównie w postaci nieaktywnych metabolitów, przede wszystkim z kałem (około 61% dawki), a w mniejszym stopniu z moczem (około 36% dawki).

Liniowość/nieliniowość

W zakresie dawek 2,5 do 20 mg, ekspozycja (AUC) na tadalafil u zdrowych osób zwiększa się proporcjonalnie do dawki. W zakresie dawek od 20 mg do 40 mg obserwowano mniej proporcjonalne zwiększenie ekspozycji. Podczas podawania tadalafilu w dawce 20 mg i 40 mg raz na dobę, w stanie stacjonarnym stężenie w osoczu jest uzyskiwane w ciągu 5 dni, a ekspozycja jest około 1,5 razy większa niż po podaniu pojedynczej dawki.

Farmakokinetyka populacyjna

U pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym nie przyjmujących jednocześnie bozentanu, średnia ekspozycja na tadalafil w stanie stacjonarnym po podaniu dawki 40 mg była o 26% większa w porównaniu do tej obserwowanej u zdrowych ochotników. Nie obserwowano klinicznie istotnych różnic w stężeniu maksymalnym C_{max} w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Wyniki wskazują na niższą wartość klirensu tadalafilu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym niż u zdrowych ochotników.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U zdrowych osób w podeszłym wieku (65 lat lub więcej) klirens tadalafilu po podaniu doustnym jest mniejszy, czego wynikiem jest zwiększenie ekspozycji (AUC) o 25 % w porównaniu ze zdrowymi osobami w wieku od 19 do 45 lat, którzy otrzymali dawkę 10 mg. Ten związany z wiekiem efekt nie jest znaczący klinicznie i nie ma konieczności zmiany dawkowania leku.

Niewydolność nerek

W farmakologicznych badaniach klinicznych po podaniu pojedynczej dawki tadalafilu (5 mg do 20 mg), ekspozycja (AUC) na tadalafil u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny od 51 do 80 ml/min) lub z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 31 do 50 ml/min) oraz u osób ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializie była dwukrotnie większa niż u zdrowych osób. U pacjentów poddawanych hemodializie, stężenie maksymalne C_{max} było o 41% większe niż u zdrowych osób. Hemodializa w nieistotnym stopniu wpływa na eliminację tadalafilu.

Ze względu na zwiększoną ekspozycję (AUC) na tadalafil, ograniczone doświadczenie kliniczne i brak możliwości wpływu na klirens przez dializę, nie zaleca się stosowania tadalafilu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Niewydolność wątroby

Po podaniu dawki 10 mg ekspozycja na tadalafil (AUC) u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A i B w skali Child-Pugha) jest porównywalna z ekspozycją u zdrowych osób. W przypadku rozpoczęcia leczenia tadafilem, lekarz przepisujący lek powinien dokładnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka. Nie ma danych dotyczących stosowania tadalafilu w dawkach większych niż 10 mg u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu u pacjentów z marskością wątroby o ciężkim nasileniu (klasa C według klasyfikacji Child-Pugha), dlatego nie zaleca stosowania tadalafilu u tych pacjentów.

Pacjenci chorzy na cukrzycę

Ekspozycja na tadalafil (AUC) u pacjentów chorych na cukrzycę była o około 19 % mniejsza niż u zdrowych osób po przyjęciu dawki 10 mg. Ta różnica w ekspozycji nie wymaga modyfikacji dawki.

Rasa

W badaniach farmakodynamicznych wzięli udział ochotnicy i pacjenci z różnych grup etnicznych. Nie obserwowano różnic w typowej ekspozycji na tadalafil. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania.

Płeć

U zdrowych kobiet i mężczyzn po jednorazowym i wielokrotnym podaniu tadalafilu, nie obserwowano klinicznie istotnych różnic w ekspozycji. Nie ma konieczności modyfikacji dawkowania.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie wykazano działania teratogennego, embriotoksycznego ani fetotoksycznego u szczurów i myszy otrzymujących tadalafil w dawkach do 1000 mg/kg/dobę. W przed- i pourodzeniowych badaniach rozwoju u szczurów, 30 mg/kg/dobę było dawką, która nie powodowała zauważalnych efektów. U ciężarnych samic szczura, wartość AUC wyliczona dla niezwiązanej substancji czynnej była około 18 razy większa niż wartość AUC u ludzi po dawce 20 mg.

Nie stwierdzono zaburzeń płodności u samców i samic szczurów. U psów otrzymujących tadalafil codziennie przez 6 do 12 miesięcy w dawkach 25 mg/kg/dobę (co powoduje co najmniej trzykrotnie większą ekspozycję [w zakresie od 3,7 do 18,6] niż obserwowana u ludzi po przyjęciu jednorazowej dawki 20 mg) i po większych dawkach, występował zanik nabłonka kanalików nasiennych, co u niektórych psów spowodowało zmniejszenie spermatogenezy. Patrz również punkt 5.1.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki powlekanej:

laktoza jednowodna
kroskarmeloza sodowa
hydroksypropyloceluloza
celuloza mikrokrystaliczna
sodu laurylosiarczan
magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

laktoza jednowodna
hypromeloza
triacetyna
tytanu dwutlenek (E 171)
żelaza tlenek żółty (E 172)
żelaza tlenek czerwony (E 172)
talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/PCW/PE/PCTFE w pudełku zawierają po 28 lub 56 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten
Holandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/476/005-006

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 1 października 2008
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 1 października 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Lilly S.A.,
Avda. de la Industria 30,
28108 Alcobendas (Madryt)
Hiszpania

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tych produktów zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

W razie pokrywania się dat przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUOWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

ADCIRCA 20 mg, tabletki powlekane
tadalafil

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg tadalafilu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

laktoza

Szczegółowe informacje, patrz załączona ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 tabletek powlekanych
56 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten
Holandia

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/476/005-006

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

ADCIRCA 20 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADCIRCA 20 mg tabletki
tadalafil

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Lilly

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pn., wt., śr., czw., pt., sob., ndz.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

ADCIRCA 20 mg tabletki powlekane tadalafil

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiejkolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek ADCIRCA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ADCIRCA
3. Jak stosować lek ADCIRCA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek ADCIRCA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek ADCIRCA i w jakim celu się go stosuje

Lek ADCIRCA zawiera substancję czynną tadalafil.

Lek ADCIRCA jest stosowany w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego u dorosłych.

Należy on do grupy leków nazywanych inhibitorami fosfodiesterazy typu 5 (PDE5), które powodują rozszerzenie naczyń krwionośnych płuc i poprawiają przepływ krwi w płucach. Skutkiem tego jest poprawa wydolności fizycznej organizmu.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku ADCIRCA

Kiedy nie stosować leku ADCIRCA:

- jeśli pacjent ma uczulenie na tadalafil lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjent przyjmuje azotany w jakiejkolwiek postaci, takie jak azotyn amylu stosowany w leczeniu bólu w klatce piersiowej. Wykazano, że lek ADCIRCA nasila działanie tych leków. Jeżeli pacjent zażywa azotany w jakiejkolwiek postaci lub nie jest tego pewien, powinien poinformować o tym lekarza.
- jeśli u pacjenta wystąpiła kiedykolwiek utrata wzroku, określana czasami jako „porażenie oka” (nietętnicza przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego - NAION),
- jeśli pacjent przeżył zawał serca w ciągu ostatnich 3 miesięcy,
- jeśli u pacjenta występuje niskie ciśnienie krwi.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku ADCIRCA należy zwrócić się do lekarza.

Przed przyjęciem leku pacjent powinien poinformować lekarza, jeżeli występuje którykolwiek z poniższych przypadków:

- choroby serca inne niż nadciśnienie płucne,
- nieprawidłowe ciśnienie krwi,

- jakiegokolwiek dziedziczne choroby oczu,
- nieprawidłowy kształt czerwonych krwinek (niedokrwistość sierpowatokrwinkowa),
- nowotwór szpiku kostnego (szpiczak mnogi),
- nowotwór komórek krwi (białaczka),
- jakiegokolwiek zniekształcenie członka, lub niepożądane lub utrzymujące się erekcje trwające dłużej niż 4 godziny,
- ciężkie choroby wątroby,
- ciężkie choroby nerek.

Jeśli wystąpi nagle pogorszenie widzenia lub utrata wzroku, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Dzieci i młodzież

Lek ADCIRCA nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek ADCIRCA a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych aktualnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

NIE należy przyjmować tych tabletek w przypadku stosowania azotanów.

ADCIRCA może zmieniać działanie niektórych leków, a niektóre leki mogą wpływać na działanie leku ADCIRCA. Należy poinformować lekarza lub farmaceutę w przypadku przyjmowania:

- bozentanu (innego leku stosowanego w leczeniu tętniczego nadciśnienia płucnego)
- azotanów (przyjmowanych w przypadku bólu w klatce piersiowej)
- leków blokujących receptory alfa-adrenergiczne stosowanych w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi i chorób gruczołu krokowego
- ryfampicyny (stosowanej w leczeniu zakażeń bakteryjnych)
- ketokonazolu w tabletkach (stosowanego w leczeniu zakażeń grzybiczych)
- rytonawiru (stosowanego w leczeniu zakażeń wirusem HIV)
- tabletek stosowanych w leczeniu zaburzeń erekcji (inhibitory PDE5).

Stosowanie leku ADCIRCA z alkoholem

Picie alkoholu może spowodować przemijające obniżenie ciśnienia tętniczego krwi. Jeżeli pacjent przyjął lek ADCIRCA lub planuje jego przyjęcie, nie powinien spożywać dużych ilości alkoholu (więcej niż 5 jednostek alkoholu), ponieważ może to zwiększyć ryzyko wystąpienia zawrotów głowy przy wstawaniu.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Nie należy przyjmować leku ADCIRCA w czasie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne i zostało uzgodnione z lekarzem prowadzącym.

Nie należy karmić dziecka piersią w czasie stosowania tabletek, ponieważ nie wiadomo, czy ten lek przenika do mleka matki. Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku w czasie ciąży lub karmienia piersią należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Kiedy podawano lek psom, nastąpiło u nich zmniejszenie wytwarzania plemników w jądrach. Zmniejszenie stężenia plemników obserwowano u niektórych mężczyzn. Jest mało prawdopodobne, by prowadziło to do bezpłodności.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zgłaszano występowanie zawrotów głowy. Należy poznać swoją reakcję na lek, przed podjęciem decyzji o prowadzeniu samochodu lub obsługiwaniu maszyn.

Lek ADCIRCA zawiera laktozę

Jeśli lekarz wcześniej stwierdził u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, przed rozpoczęciem stosowania leku należy skontaktować się z lekarzem.

3. Jak stosować lek ADCIRCA

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lek ADCIRCA dostępny jest w tabletkach 20 mg. **Zazwyczaj stosowana dawka** to dwie tabletki 20 mg przyjmowane raz na dobę. Należy przyjmować obie tabletki w tym samym czasie, jedna po drugiej. W przypadku łagodnych lub umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby lub nerek, lekarz może zalecić przyjmowanie tylko jednej tabletki 20 mg raz na dobę.

Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą. Tabletki można przyjmować niezależnie od posiłków.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku ADCIRCA

W przypadku przyjęcia przez pacjenta lub inną osobę większej ilości tabletek niż zalecana, należy natychmiast poinformować lekarza lub udać się do szpitala, zabierając ze sobą lek lub opakowanie. Mogą wystąpić działania niepożądane opisane w punkcie 4.

Pominięcie zastosowania leku ADCIRCA

Pacjent powinien przyjąć dawkę tak szybko, jak sobie o tym przypomni, o ile nie minęło 8 godzin od pory, kiedy dawka powinna być przyjęta. **NIE** należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku ADCIRCA

Nie należy przerywać stosowania leku ADCIRCA bez konsultacji z lekarzem prowadzącym.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Działania te są zazwyczaj łagodne lub umiarkowane.

Jeśli wystąpi jakiegokolwiek działanie niepożądane podane poniżej, należy przerwać stosowanie leku i natychmiast zwrócić się do lekarza:

- reakcje alergiczne, w tym wysypki (często).
- ból w klatce piersiowej – nie wolno stosować azotanów, ale natychmiast zwrócić się po pomoc lekarską (często).
- przedłużona i być może bolesna erekcja po przyjęciu leku ADCIRCA (niezbyt często). Jeśli wystąpiła taka erekcja i trwa nieprzerwanie dłużej niż 4 godziny, to należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- nagła utrata widzenia (rzadko).

Poniżej podano działania niepożądane, które były bardzo często zgłaszane u pacjentów przyjmujących lek ADCIRCA (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów): ból głowy, zaczerwienienie twarzy, przekrwienie błony śluzowej nosa i zatok (zatkany nos), nudności, niestrawność (w tym ból brzucha lub dolegliwości brzuszne), ból mięśni, ból pleców i ból kończyn (w tym dolegliwości w obrębie kończyn).

Inne zgłaszane działania niepożądane:

Często (mogą wystąpić u 1 na 10 pacjentów)

- niewyraźne widzenie, niskie ciśnienie krwi, krwawienia z nosa, wymioty, nasilone lub nieprawidłowe krwawienie z macicy, obrzęk twarzy, zarzucanie treści żołądkowej do przełyku, migrenowy ból głowy, nieregularne bicie serca i omdlenie.

Niezbyt często (mogą wystąpić u 1 na 100 pacjentów)

- drgawki, przemijająca utrata pamięci, pokrzywka, zwiększona potliwość, krwawienie z prącia, obecność krwi w nasieniu i (lub) w moczu, wysokie ciśnienie krwi, szybkie bicie serca, nagły zgon sercowy i dzwonienie w uszach.

Inhibitory PDE5 są również stosowane w leczeniu zaburzeń erekcji u mężczyzn. Rzadko zgłaszano niektóre działania niepożądane:

- częściowe, przemijające lub trwale osłabienie widzenia lub utrata widzenia w jednym lub obydwu oczach i ciężkie reakcje alergiczne, które powodują obrzęk twarzy lub gardła. Zgłaszano także nagłe pogorszenie lub utratę słuchu.

Niektóre działania niepożądane zgłaszano u mężczyzn przyjmujących tadalafil w leczeniu zaburzeń erekcji. Tych działań nie obserwowano w czasie badań klinicznych dotyczących leczenia tętniczego nadciśnienia płucnego i dlatego częstość ich występowania nie jest znana.

- obrzęk powiek, ból oczu, zaczerwienienie oczu, zawał serca i udar mózgu.

U większości mężczyzn, u których zgłaszano objawy: szybkie bicie serca, nieregularne bicie serca, zawał serca, udar mózgu i nagły zgon sercowy, występowały zaburzenia serca przed rozpoczęciem stosowania tadalafilu. Nie można jednoznacznie stwierdzić, czy przypadki te były bezpośrednio związane ze stosowaniem tadalafilu.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

5. Jak przechowywać lek ADCIRCA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek ADCIRCA

Substancją czynną leku jest tadalafil. Każda tabletką zawiera 20 mg tadalafilu.

Pozostałe składniki to:

Rdzeń tabletki: laktoza jednowodna, kroscarmeloza sodowa, hydroksypropyloceluloza, celuloza mikrokryształiczna, laurylosiarczan sodu, magnezu stearynian.

Otoczka: laktoza jednowodna, hypromeloza, triacetyna, tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek żółty (E 172), żelaza tlenek czerwony (E 172), talk.

Jak wygląda lek ADCIRCA i co zawiera opakowanie

ADCIRCA 20 mg to pomarańczowe, powlekane tabletki. Mają one kształt migdała, a na jednej ze stron oznaczenie „4467”.

Tabletki ADCIRCA 20 mg dostępne są w blisterach zawierających po 28 lub 56 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny: Eli Lilly Nederland B.V. Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten, Holandia

Wytwórca: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madryt, Hiszpania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

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 Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +3726441100

Ελλάδα

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

España

Lilly S.A.
Tel: + 34 91 663 5000

France

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited
pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
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

United Kingdom

Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315000

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>