

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

ADCIRCA 20 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg tadalafil.

Pomožna snov z znanim učinkom:

ena filmsko obložena tableta vsebuje 233 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Filmsko obložene tablete oranžne barve in mandljeve oblike, z oznako "4467" na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo ADCIRCA je indicirano za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH) v II. in III. funkcijskem razredu po razvrstitvi SZO pri odraslih, za izboljšanje sposobnosti za telesno obremenitev (glejte poglavje 5.1).

Učinkovitost je bila dokazana pri idiopatski pljučni arterijski hipertenziji (IPAH) in PAH, povezani z žilno sistemsko boleznijo veziva.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje sme uvesti in nadzorovati le zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem PAH.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 40 mg (2 x 20 mg) enkrat na dan, zaužit s hrano ali brez nje.

Starejši bolniki

Odmerka pri starejših bolnikih ni potrebno prilagajati.

Okvarjeno delovanje ledvic:

Pri bolnikih z blago do zmerno okvarjenim delovanjem ledvic je priporočen začetni odmerek 20 mg enkrat na dan. Odmerek se lahko zveča na 40 mg enkrat na dan, odvisno od učinkovitosti in prenašanja zdravila pri posamezniku. Pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic se uporaba tadalafil ne priporoča (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvarjeno delovanje jeter:

Zaradi malo kliničnih izkušenj pri bolnikih z blago do zmerno cirozo jeter (razred A in B po Child-Pughu) po dajanju enkratnega odmerka 10 mg se lahko premisli o začetnem odmerku 20 mg enkrat na dan. Če se bolniku predpiše tadalafil, mora zdravnik, ki je bolniku tadalafil predpisal, skrbno ovrednoti razmerje med koristmi in tveganjem pri posamezniku. Študije na bolnikih s hudo cirozo jeter (razred C po Child-Pughu) niso bile opravljene, zato se pri njih uporaba tadalafil ne priporoča (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila ADCIRCA pri pediatrični populaciji še nista bili dokazani. Podatki, ki so trenutno na voljo, so opisani v poglavju 5.1.

Način uporabe

Zdravilo ADCIRCA je za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Akutni miokardni infarkt v zadnjih 90 dneh.

Huda hipotenzija (< 90/50 mm Hg)

- V kliničnih študijah je bilo dokazano, da tadalafil okrepi hipotenzivne učinke nitratov. To naj bi bila posledica kombiniranih učinkov nitratov in tadalafila na metabolično pot dušikovega oksida/cGMP. Zato je dajanje tadalafila bolnikom, ki uporabljajo kakršno koli obliko organskega nitrata, kontraindicirano (glejte poglavje 4.5).

Sočasno dajanje zaviralcev PDE5, vključno s tadalafilom, skupaj s stimulatorji gvanilat-ciklaze, kot je riociguat, je kontraindicirano, saj lahko potencialno privede do simptomatske hipotenzije (glejte poglavje 4.5).

Bolniki, ki so izgubili vid na enem očesu zaradi nearteritične anteriorne ishemične optične nevropatije (NAION), tudi če ta dogodek ni bil povezan s predhodnim jemanjem zaviralcev PDE5 (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Srčno-žilni sistem

Naslednje skupine bolnikov s srčno-žilno boleznijo niso bile vključene v klinične študije PAH:

- bolniki s klinično pomembno okvaro aortne in mitralne zaklopke,
- bolniki s konstrikcijo perikarda,
- bolniki z restriktivno ali kongestivno kardiomiopatijo,
- bolniki z znatno poslabšanim delovanjem levega ventrikla,
- bolniki z življenjsko ogrožujočimi aritmijami,
- bolniki s simptomatsko boleznijo koronarne arterije,
- bolniki z neuravnano hipertenzijo.

Ker za te bolnike kliničnih podatkov o varnosti tadalafila ni, se uporaba tadalafila pri njih ne priporoča.

Pljučni vazodilatatorji lahko znatno poslabšajo srčno-žilno stanje bolnika z veno-okluzivno boleznijo pljuč (PVOD - *pulmonary veno-occlusive disease*). Ker o uporabi tadalafila pri bolnikih z veno-okluzivno boleznijo ni kliničnih podatkov, se uporaba tadalafila pri teh bolnikih ne priporoča. Če se ob uporabi tadalafila pojavijo znaki pljučnega edema, je potrebno pomisliti na možnost povezanosti s PVOD.

Tadalafil ima sistemsko vazodilatatorno delovanje, kar lahko povzroči prehodna znižanja krvnega tlaka. Zdravnik naj skrbno ovrednoti, ali bi lahko vazodilatatorski učinek negativno vplival na določena že prisotna stanja, kot so huda zapora iztoka iz levega ventrikla, izguba tekočine, autonomna hipotenzija ali prikrita hipotenzija.

Pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce alfa₁, lahko sočasno jemanje tadalafila pri nekaterih bolnikih povzroči simptomatsko hipotenzijo (glejte poglavje 4.5). Kombinacija tadalafila in doksazosina se zato ne priporoča.

Vid

V povezavi z jemanjem tadalafila in drugih zaviralcev PDE5 so poročali o okvarah vida in primerih NAION. Analize podatkov o opaženih učinkih kažejo na povečano tveganje za akutne primere NAION pri moških z erektilno disfunkcijo po izpostavljenosti tadalafilu ali drugim zaviralcem PDE5. Ker je to morda pomembno za vse bolnike, ki so izpostavljeni tadalafilu, je treba bolnika opozoriti, da naj v primeru nenadne okvare vida preneha jemati zdravilo ADCIRCA in o tem nemudoma obvesti svojega zdravnika (glejte poglavje 4.3). Bolniki z znano dedno degenerativno okvaro očesne mrežnice, vključno z *retinitis pigmentosa*, niso bili vključeni v klinične študije, zato se uporaba pri njih ne priporoča.

Poslabšanje sluha ali nenadna izguba sluha

Po uporabi tadalafila so poročali o primerih nenadne izgube sluha. Čeprav so bili v določenih primerih prisotni drugi dejavniki tveganja (npr. starost, sladkorna bolezen, hipertenzija, predhodna izguba sluha v anamnezi in povezane bolezni veznega tkiva), je treba bolnikom svetovati, naj v primeru nenadnega poslabšanja ali izgube sluha poiščejo takojšnjo zdravniško pomoč.

Okvara ledvic in jeter

Uporaba tadalafila pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic zaradi povečane biološke uporabnosti (AUC), malo kliničnih izkušenj in nezmožnosti vplivanja na očistek z dializo, ni priporočljiva.

Študij pri bolnikih s hudo cirozo jeter (razred C po Child-Pughu) niso opravili, zato se pri njih uporaba tadalafila ne priporoča.

Priapizem in anatomsko deformacija penisa

Pri moških, ki so se zdravili z zaviralci PDE5, so poročali o priapizmu. Bolnike z erekcijami, ki trajajo 4 ure ali več, je potrebno opozoriti, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč. Če priapizma ne zdravimo takoj, lahko povzroči okvaro tkiva penisa in trajno izgubo potence.

Tadalafil je potrebno previdno uporabljati pri bolnikih z anatomsko deformacijo penisa (kot so ukrivljenost, kavernoza fibroza ali Peyroniejeva bolezen), ali pri bolnikih s stanji, ki bi lahko povečala dovzetnost za priapizem (kot so srpastocelična anemija, multipli mielom ali levkemija).

Uporaba z induktorji in zaviralci CYP3A4

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo močne induktorje CYP3A4, kot na primer rifampicin, se uporaba tadalafila ne priporoča (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo močne zaviralce CYP3A4, kot na primer ketokonazol ali ritonavir, se uporaba tadalafila ne priporoča (glejte poglavje 4.5).

Zdravljenje erektilne disfunkcije

Varnost in učinkovitosti kombinacij tadalafila z drugimi zaviralci PDE5 ali drugimi zdravili za erektilno disfunkcijo niso preučevali. Bolnike je potrebno obvestiti, naj zdravila ADCIRCA ne jemljejo skupaj s temi zdravili.

Prostaciklin in njegovi analogi

Varnost in učinkovitost pri sočasni uporabi tadalafila s prostaciklinom in njegovimi analogi v kontroliranih kliničnih študijah ni bila preučevana, zato se pri sočasni uporabi priporoča previdnost.

Bosentan

Učinkovitost tadalafila pri bolnikih, ki se že zdravijo z bosentanom, ni bila dokončno dokazana (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Laktoza

Zdravilo ADCIRCA vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinki drugih učinkovin na tadalafil

Zaviralci citokroma P450

Azolni antimikotiki (npr. ketokonazol)

Ketokonazol (200 mg na dan) je biološko uporabnost (AUC) tadalafila (10 mg) po enkratnem odmerku povečal za 2-krat in C_{max} za 15 % glede na vrednosti AUC in C_{max} za tadalafil sam.

Ketokonazol (400 mg na dan) je povečal biološko uporabnost (AUC) tadalafila (20 mg) za 4-krat in C_{max} za 22 %.

Zaviralci proteaze (npr. ritonavir)

Ritonavir (200 mg dvakrat na dan), ki je zaviralec CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 in CYP2D6, je biološko uporabnost (AUC) tadalafila (20 mg) povečal za 2-krat, na C_{max} pa ni imel vpliva. Ritonavir (500 ali 600 mg dvakrat na dan) je biološko uporabnost (AUC) tadalafila (20 mg) povečala za 32 % in C_{max} zmanjšala za 30 %.

Induktorji citokroma P450

Antagonisti receptorja za endotelin –1 (npr. bosentan)

Bosentan (125 mg dvakrat na dan), ki je substrat CYP2C9 in CYP3A4 in zmeren induktor CYP3A4, CYP2C9 in verjetno CYP2C19, je po večkratni uporabi sistemsko biološko uporabnost tadalafila (40 mg enkrat na dan) zmanjšal za 42 % in C_{max} za 27 %. Učinkovitost tadalafila pri bolnikih, ki se zdravijo z bosentanom, ni bila dokončno dokazana (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Tadalafil ni vplival na biološko uporabnost (AUC in C_{max}) bosentana in njegovih metabolitov. Varnost in učinkovitost kombinacij tadalafila z drugimi antagonisti receptorja za endotelin-1 nista bili preučevani.

Antimikrobna zdravila (npr. rifampicin)

Induktor CYP3A4, rifampicin (600 mg na dan), je zmanjšal AUC tadalafila za 88 % in C_{max} za 46 % v primerjavi z vrednostmi AUC in C_{max} za tadalafil sam (10 mg odmerek).

Učinki tadalafila na druga zdravila

Nitrati

V kliničnih študijah so ugotovili, da tadalafil (5 mg, 10 mg in 20 mg) okrepi hipotenzivne učinke nitratov. Ta interakcija je trajala več kot 24 ur in je 48 ur po zadnjem odmerku tadalafila ni bilo več mogoče zaslediti. Dajanje tadalafila bolnikom, ki uporabljajo kakršno koli obliko organskega nitrata, je zato kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Antihipertenzivne učinkovine (vključno z antagonisti kalcijevih kanalčkov)

Sočasno jemanje doksazocina (4 mg in 8 mg na dan) in tadalafila (5 mg na dan in 20 mg v enkratnem odmerku) znatno poveča učinek zniževanja krvnega tlaka tega antagonista adrenergičnih receptorjev alfa. Ta učinek traja vsaj dvanajst ur in je lahko simptomatski, vključno s sinkopo. Omenjena kombinacija zato ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

V študijah interakcij, ki so jih na majhnem številu zdravih prostovoljcev opravili z alfuzocinom ali tamsulozinom, o teh učinkih niso poročali.

V študijah klinične farmakologije so preiskovali zmožnost tadalafila (10 mg in 20 mg), da okrepi hipotenzivne učinke antihipertenzivnih zdravil. V študijo so bili vključeni poglavitni razredi antihipertenzivnih zdravil; kot monoterapija in kot del kombinirane terapije. Pri bolnikih, ki so jemali

več različnih antihipertenzivnih zdravil in pri katerih krvni tlak ni bil dobro nadzorovan, so opazili večje znižanje krvnega tlaka v primerjavi z bolniki, pri katerih je bil krvni tlak dobro nadzorovan. Pri teh je bilo znižanje minimalno in podobno znižanju pri zdravih prostovoljcih. Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo antihipertenzivna zdravila, lahko tadalafil 20 mg povzroči znižanje krvnega tlaka, ki je (z izjemo doksazocina – glejte zgoraj) v splošnem majhno in ni verjetno, da bi bilo klinično pomembno.

Riociguat

Predklinične študije so pokazale dodaten učinek na sistemsko zniževanje krvnega tlaka ob kombiniranju zaviralcev PDE5 z riociguatom. V kliničnih študijah so za riociguat dokazali, da povečuje hipotenzijske učinke zaviralcev PDE5. V proučevani populaciji niso odkrili dokazov o ugodnem kliničnem učinku kombinacije zdravil. Sočasna uporaba riociguata z zaviralci PDE5, vključno s tadalafilom, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Alkohol

Sočasno jemanje tadalafila (10 mg ali 20 mg) ni vplivalo na koncentracije alkohola. Prav tako niso opazili sprememb koncentracij tadalafila ob sočasnem jemanju z alkoholom. Tadalafil (20 mg) ni povečal srednjega znižanja krvnega tlaka, ki ga je povzročil alkohol (0,7 g/kg ali približno 180 ml 40 % alkohola [vodke] pri 80-kg moškem), pri nekaterih osebah pa so opazili posturalno omotico in ortostatsko hipertenzijo. Tadalafil (10 mg) ni okrepil učinka alkohola na kognitivne funkcije.

Substrati CYP1A2 (npr. teofilin)

Ko so v študiji klinične farmakologije tadalafil v odmerku 10 mg dajali skupaj s teofilinom (neselektivnim zaviralcem fosfodiesteraze), do farmakokinetičnih interakcij ni prišlo. Edini farmakodinamični učinek je bil manjše zvišanje srčne frekvence (za 3,5 utripa na minuto).

Substrati CYP2C9 (npr. R-varfarin)

Tadalafil (10 mg in 20 mg) ni imel klinično pomembnega učinka na biološko uporabnost (AUC) S-varfarina ali R-varfarina (substrat CYP2C9), prav tako pa tadalafil ni vplival na spremembe protrombinskega časa, povzročene z varfarinom.

Acetilsalicilna kislina

Tadalafil (10 mg in 20 mg) ni okrepil podaljšanja časa krvavitve, povzročene z acetilsalicilno kislino.

Substrat P-glikoproteina (npr. digoksin)

Tadalafil (40 mg enkrat na dan) ni imel klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko digoksina.

Peroralni kontraceptivi

V stanju dinamičnega ravnovesja je tadalafil (40 mg enkrat na dan) biološko uporabnost (AUC) etinilestradiola zvišal za 26 % in C_{max} za 70 % v primerjavi z jemanjem peroralnega kontraceptiva s placebom. Tadalafil ni imel statistično značilnega učinka na levonorgestrel, kar kaže, da je do učinka na etinilestradiol prišlo zato, ker tadalafil zavira sulfation v prebavilih. Klinična pomembnost tega je negotova.

Terbutalin

Podobno povečanje AUC in C_{max} kot pri etinilestradiolu lahko pričakujemo tudi pri peroralnem dajanju terbutalina, verjetno zato, ker tadalafil zavira sulfacijo v prebavilih. Klinična pomembnost je negotova.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi tadalafila pri ženskah je malo. Študije na živalih ne kažejo direktnih ali indirektnih škodljivih učinkov zvezi z nosečnostjo, embrio/fetalnega razvojem, porodom ali postnatalnim razvojem (glejte poglavje 5.3). Zaradi previdnosti je bolje, da se uporabi tadalafila med nosečnostjo izognemo.

Dojenje

Farmakodinamski/toksikološki podatki pri živalih, ki so na voljo, so pokazali, da se tadalafil izloča v mleko. Tveganja za otroka, ki se doji, ni mogoče izključiti. Zdravila ADCIRCA ne uporabljajte med dojenjem.

Plodnost

Pri psih so bili opaženi učinki, ki morda kažejo na zmanjšanje plodnosti. Dve sledeči klinični študiji sta pokazali, da takšnega učinka pri ljudeh ni, čeprav so pri nekaterih moških opazili zmanjšanje koncentracije sperme (glejte poglavji 5.1 in 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo ADCIRCA ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji. Kljub temu, da so bile pogostnosti poročanja o omotici v skupinah prejemanja placeba in tadalafila v kliničnih študijah podobne, naj se bolniki pred vožnjo ali upravljanjem strojev zavedajo, kako se odzovejo na zdravilo ADCIRCA.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali in ki so se pojavili pri $\geq 10\%$ bolnikov, ki so se zdravili s 40 mg tadalafila na dan, so bili glavobol, navzea, bolečina v hrbtu, dispepsija, zardevanje, mialgija, nazofaringitis in bolečina v udih. Neželeni učinki, o katerih so poročali, so bili prehodni in večinoma blagi do zmerni. Podatki o neželenih učinkih pri bolnikih nad 75 let so omejeni.

V ključni, s placebom kontrolirani študiji zdravila ADCIRCA za zdravljenje PAH je zdravilo ADCIRCA v odmerkih od 2,5 mg do 40 mg enkrat na dan dobivalo skupno 323 bolnikov, 82 bolnikov je dobivalo placebo. Zdravljenje je trajalo 16 tednov. Skupna pogostnost prenehanja zaradi neželenih učinkov je bila nizka (ADCIRCA 11 %, placebo 16 %). Tristo sedeminpetdeset (357) bolnikov, ki so dokončali to ključno študijo, je bilo vključenih v dolgoročno podaljšano študijo. Proučevali so odmerke 20 mg in 40 mg enkrat na dan.

V preglednici prikazan povzetek neželenih učinkov

Spodnja preglednica navaja neželene učinke, o katerih so poročali med s placebom kontrolirano klinično študijo, pri bolnikih s PAH, zdravljenih z zdravilom ADCIRCA. V preglednico so vključeni tudi nekateri neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah in/ali v obdobju trženja tadalafila za zdravljenje moške erektilne disfunkcije. Pogostnost teh učinkov je označena ali kot pogostnost »neznana«, saj se pogostnosti pri bolnikih s PAH ne more oceniti na osnovi podatkov, ki so na voljo, ali kot pogostnost na osnovi podatkov kliničnih študij iz ključne, s placebom kontrolirane študije zdravila ADCIRCA.

Ocene pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost¹
<i>Bolezni imunskega sistema</i>				
	preobčutljivostne reakcije ⁵			angioedem
<i>Bolezni živčevja</i>				
glavobol ⁶	sinkopa, migrena ⁵	epileptični napadi ⁵ , tranzitorna amnezija ⁵		možganska kap ² (vključno s krvavitvami),
<i>Očesne bolezni</i>				

	zamegljen vid			nearterična anteriorna ishemična optična nevropatija (NAION), zapora retinalnih žil, okvara vidnega polja
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>				
		tinitus		nenadna izguba sluha
<i>Srčne bolezni</i>				
	palpitacije ^{2,5}	nenadna srčna smrt ^{2,5} , tahikardija ^{2,5}		nestabilna angina pektoris, ventrikularna aritmija, miokardni infarkt ²
<i>Žilne bolezni</i>				
zardevanje	hipotenzija	hipertenzija		
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>				
nazofaringitis (vključno s nosno kongestijo, sinusno kongestijo in rinitisom)	epistaksa			
<i>Bolezni prebavil</i>				
navzea, dispepsija (vključno z bolečino/nelagod jem v trebuhu ³)	bruhanje, gastroezofagealni refluks			
<i>Bolezni kože in podkožja</i>				
	izpuščaj	koprivnica ⁵ , hiperhidroza (znojenje) ⁵		Stevens- Johnsonov sindrom, eksofoliativni dermatitis
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>				
mialgija, bolečina v hrbtu, bolečina v udih (vključno z nelagodjem v udih)				
<i>Bolezni sečil</i>				
		hematurija		
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>				
	podaljšano krvavenje iz maternice	priapizem ⁵ , krvavitev iz penisa, hematospermija		podaljšane erekcije
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>				

	otečen obraz, bolečina v prsni koši			
--	-------------------------------------------	--	--	--

- (1) O dogodkih v študijah za pridobitev dovoljenja za promet niso poročali in jih iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti. Neželeni učinki so bili vključeni v preglednico na osnovi podatkov iz obdobja trženja ali podatkov iz kliničnih študij o uporabi tadalafilja za zdravljenje erektilne disfunkcije.
- (2) Večina bolnikov, pri katerih so poročali o teh dogodkih, je imela predhodno prisotne srčno-žilne dejavnike tveganja.
- (3) Dejanski izrazi po MedDRA vključujejo izraze nelagodje v trebuhu, bolečina v trebuhu, bolečina v spodnjem delu trebuha, bolečina v zgornjem delu trebuha, nelagodje v želodcu.
- (4) Klinični izrazi (ne po MedDRA) vključujejo poročila o nenormalnem/prekomernem krvavenju med menstruacijo kot so menoreja, metroragija, menometroragija in vaginalna krvavitev.
- (5) Neželeni učinki so bili vključeni v preglednico kot posledica podatkov iz obdobja trženja ali podatkov iz kliničnih študij o uporabi tadalafilja za zdravljenje erektilne disfunkcije. Pogostnost je osnovana na enem ali dveh bolnikih, pri katerih se je pojavil neželeni učinek v ključni, s placebom kontrolirani študiji zdravila ADCIRCA.
- (6) Najpogostejši neželeni učinek, o katerem so poročali, je bil glavobol. Glavobol se lahko pojavi na začetku zdravljenja in se sčasoma zmanjša, če bolnik nadaljuje z zdravljenjem.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Enkratne odmerke do 500 mg so dajali zdravim posameznikom, večkratne dnevne odmerke do 100 mg pa so dajali bolnikom z erektilno disfunkcijo. Neželeni učinki so bili podobni tistim, opaženim pri manjših odmerkih.

V primerih prevelikega odmerjanja po potrebi uporabite standardne podporne ukrepe. Hemodializa ima na izločanje tadalafilja zanemarljiv vpliv.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za bolezni sečil, Zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije, Oznaka ATC: G04BE08.

Mehanizem delovanja

Tadalafil je močan in selektiven zaviralec fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5); encima, ki je odgovoren za razgradnjo cikličnega gvanozinmonofosfata (cGMP). Pljučna arterijska hipertenzija je povezana z okvarjenim sproščanjem dušikovega oksida iz žilnega endotelija, kar vodi do zmanjšanja koncentracije cGMP v gladkih mišičnih celicah pljučnega žilja. PDE5 je poglavitna fosfodiesteraza v pljučnem žilju. Zaviranje PDE5 s tadalafilom zviša koncentracijo cGMP, kar povzroči sproščanje gladkih mišičnih celicah pljučnega ožilja in vazodilatacijo v povirju pljučnih žil.

Farmakodinamični učinki

Študije *in vitro* so pokazale, da je tadalafil selektivni zaviralec PDE5. PDE5 je encim, ki se nahaja v gladki mišičnini kavernožnega telesa, žilni in visceralni gladki mišičnini, skeletnih mišicah, trombocitih, ledvicah, pljučih in malih možganih. Učinek tadalafilja na PDE5 je močnejši kot njegov učinek na druge fosfodiesteraze. Tadalafil je > 10.000-krat močnejši za PDE5 kot za PDE1, PDE2 in PDE4, encime, ki se nahajajo v srcu, možganih, krvnih žilah, jetrih in drugih organih. Tadalafil je > 10.000-krat močnejši za PDE5 kot za PDE3, encim, ki se nahaja v srcu in krvnih žilah. Ta

selektivnost za PDE5 pred PDE3 je pomembna, ker je PDE3 encim, povezan s kontraktilnostjo srca. Poleg tega je tadalafil približno 700-krat močnejši za PDE5 kot za PDE6, encim, ki se nahaja v mrežnici in je odgovoren za prevajanje svetlobnih dražljajev. Tadalafil je tudi > 10.000-krat močnejši za PDE5 kot za PDE7 preko PDE10.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo (PAH)

Randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija je bila opravljena pri 405 bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo. Dovoljena osnovna terapija je vključevala bosentan (stabilen vzdrževalni odmerek do 125 mg dvakrat na dan), kronično antikoagulantno zdravljenje, digoksin, diuretike in kisik. Več kot polovica (53,3 %) bolnikov v študiji je sočasno prejemala zdravljenje s bosentanom.

Bolnike so randomizirali v eno od petih skupin zdravljenja: (2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg tadalafila ali placebo). Bolniki so bili stari vsaj 12 let in so imeli diagnozo PAH, ki je bila idiopatska, povezana z vaskularno sistemsko boleznijo vezivnega tkiva, povezana z uporabo anoreksigena, povezana z okužbo s človeškim virusom imunske pomanjkljivosti (HIV), povezana z z atrijskim septalnim defektom ali pa v povezavi s kirurško popravo kongenitalnega sistemsko-pljučnega šanta, ki je bila opravljena pred ne manj kot enim letom (npr. ventrikularni septalni defekt, *patent ductus arteriosus*). Srednja starost bolnikov je bila 54 let (od 14 do 90 let), večina je bila kavkaške rase (80,5 %) in ženskega spola (78,3 %). Etiologija pljučne arterijske hipertenzije (PAH) je bila po večini idiopatska (61,0 %) in povezana z vaskularno sistemsko boleznijo veziva (23,5 %). Večina bolnikov je bila v funkcijskem razredu III (65,2 %) ali II (32,1 %) po razvrstitvi Svetovne zdravstvene organizacije (SZO). Povprečna razdalja, dosežena na 6-minutnem testu hoje (6MWD - *6-minute walk distance*), ob začetku študije je bila 343,6 metrov.

Glavni opazovani dogodek učinkovitosti je bila sprememba razdalje, prehojene na 6-minutnim testom hoje (6MWD), od začetka študije do 16. tedna. Samo pri tadalafilu 40 mg je bila dosežena v protokolu določena raven pomembnosti; za placebo korigirano mediano povečanje 6MWD je bilo 26 metrov. ($p=0,0004$; 95 % interval zaupanja: 9,5, 44,0; predhodno določena Hodges-Lehmanova metoda) (povprečna vrednost 33 metrov, 95 % interval zaupanja: 15,2, 50,3). Izboljšanje 6MWD je bilo opazno po 8 tednih zdravljenja. Signifikantno izboljšanje ($p<0,01$) pri 6MWD je bilo vidno v 12. tednu, ko je bilo bolnikom naročeno, naj počakajo z jemanjem naslednjega odmerka preučevanega zdravila, da bi se ugotovile najnižje koncentracije učinkovine. V večini primerov so bili rezultati med različnimi podskupinami glede na starost, spol, etiologijo PAH in začetni funkcijski razred po razvrstitvi SZO ter 6MWD skladni. Za placebo korigirano mediano povečanje 6MWD je bilo pri bolnikih, ki so prejemali 40 mg tadalafila sočasno z bosentanom ($n=39$), 17 metrov ($p=0,09$; 95 % interval zaupanja: -7,1, 43,0; predhodno določena Hodges-Lehmanova metoda) (povprečna vrednost 23 metrov, 95 % interval zaupanja: -2,4, 47,8) in pri bolnikih, ki so prejemali samo 40 mg tadalafila ($n=37$), 39 metrov ($p<0,01$; 95 % interval zaupanja: 13,0, 66,0; predhodno določena Hodges-Lehmanova metoda) (povprečna vrednost 44 metrov, 95 % interval zaupanja: 19,7, 69,0).

Delež bolnikov z izboljšanjem v funkcijskem razredu po razvrstitvi po SZO do 16. tedna je bil pri skupinah, ki so jemale tadalafil in placebo, podoben (23 % in 21 %). Pogostnost kliničnega poslabšanja do 16. tedna je bila nižja pri bolnikih, ki so dobivali 40 mg tadalafila (5 %; 4 od 79 bolnikov) kot pri bolnikih, ki so prejemali placebo (16 %; 13 od 82 bolnikov). Spremembe v rezultatu dispneje po Borgu so bile majhne in nepomembne, tako pri placebo kot pri 40 mg tadalafila.

Izboljšanje pri 40 mg tadalafila v primerjavi s placebom se je pokazalo tudi v naslednjih domenah SF-36: fizično funkcioniranje, fizična vloga, telesna bolečina, splošno zdravstveno stanje, vitalnost in socialna funkcija. V dveh domenah SF-36, čustvena vloga in duševno zdravje, izboljšanja niso opazili. Izboljšanje pri uporabi 40 mg tadalafila v primerjavi s placebom so opazili na lestvici EuroQol (EQ-5D), ki je ameriška in britanska lestvica za oceno mobilnosti, samooskrbe, rutinskih dejavnosti, bolečine/nelagodja in anksioznosti/depresije na vizualni analogni lestvici.

Srčno-pljučni pretok krvi je bil izmerjen pri 93 bolnikih. Tadalafil v odmerku 40 mg je povečal srčni iztok (0,6 L/min) in zmanjšal tlak v pljučni arteriji (-4,3 mmHg) ter pljučni žilni upor (-0,29 dyn.s/cm⁵) v primerjavi z osnovnim stanjem (p<0,05). Vendar so *post-hoc* analize pokazale, da se vrednosti parametrov srčno-pljučnega pretoka glede na osnovno vrednost pri skupini, ki se je zdravila s 40 mg tadalafila, v primerjavi s placebom niso pomembno razlikovale.

Dolgotrajno zdravljenje

357 bolnikov iz s placebom kontrolirane študije je bilo vključenih v dolgoročno podaljšano študijo. Od teh se je 311 bolnikov s tadalofilom zdravilo najmanj 6 mesecev, 293 pa 1 leto (mediana izpostavljenost je bila 365 dni, razpon od 2 dni do 415 dni). Pri bolnikih, pri katerih so bili podatki na voljo, je bilo preživetje po enem letu 96,4 %. Poleg tega sta bila 6MWD in funkcijski razred po razvrstitvi SZO pri bolnikih, ki so se zdravili 1 leto, stabilna.

Tadalafil v odmerku 20 mg, ki so ga dali zdravim posameznikom, v primerjavi s placebom ni povzročil pomembne razlike sistoličnega oz. diastoličnega krvnega tlaka leže (povprečni maksimalni padec 1,6 mmHg oziroma 0,8 mm Hg), sistoličnega oz. diastoličnega krvnega tlaka stoje (povprečni maksimalni padec 0,2 mmHg oziroma 4,6 mm Hg) ter nobene pomembne spremembe srčne frekvence.

V študiji ugotavljanja učinkov tadalafila na vid z uporabo Farnsworth-Munsellovega testa s 100 odtenki niso zaznali nobene okvare razlikovanja barv (modro/zeleno). Ta ugotovitev je v skladu z nizko afiniteto tadalafila za PDE6 v primerjavi s PDE5. V vseh kliničnih študijah so bila poročila o spremembah barvnega vida redka (< 0,1 %).

Pri moških so izvedli tri študije za ugotavljanje možnega učinka tadalafila v odmerku 10 mg (ena 6-mesečna študija) in 20 mg (ena 6-mesečna in ena 9-mesečna študija), ki so ga dajali na dan, na spermatogenezo. V dveh od teh študij zdravljenja s tadalofilom so opazili zmanjšanje števila semenčic in koncentracije sperme, kar je klinično verjetno nepomembno. Ti učinki niso bili povezani s spremembami drugih parametrov, kot na primer gibljivost, morfologija in FSH.

Pediatrična populacija

S pediatričnimi bolniki z Duchennovo mišično distrofijo (DMD) so opravili eno samo študijo, v kateri niso opazili nobenih dokazov o učinkovitosti. Randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano paralelno študijo tadalafila s tremi skupinami preiskovancev so opravili s 331 fanti, starimi od 7 do 14 let, ki so imeli DMD in so prejeli sočasno zdravljenje s kortikosteroidi. Študija je vključevala 48-tedensko dvojno slepo obdobje, v katerem so bili bolniki randomizirani v skupine, ki so vsakodnevno prejemale tadalafil v odmerku 0,3 mg/kg, tadalafil v odmerku 0,6 mg/kg ali placebo. Tadalafil ni pokazal učinkovitosti pri upočasnevanju upada sposobnosti hoje, ki so jo merili s primarnim opazovanjem dogodkom – razdaljo, prehojeno v 6 minutah (6MWD): povprečna sprememba po metodi najmanjših kvadratov (*LS - least squares*) 6MWD v 48. tednu je v skupini s placebom znašala -51,0 metra (m), v primerjavi z -64,7 m v skupini s tadalofilom v odmerku 0,3 mg/kg (p = 0,307) in -59,1 m v skupini s tadalofilom v odmerku 0,6 mg/kg (p = 0,538). Poleg tega nobena sekundarna analiza podatkov v tej študiji ni pokazala dokazov o učinkovitosti. Skupni rezultati o varnosti so bili v tej študiji na splošno skladni z znanim varnostnim profilom tadalafila in z neželenimi učinki, pričakovanimi v pediatrični populaciji z DMD, ki prejema kortikosteroide.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom ADCIRCA za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Tadalafil se po peroralnem dajanju hitro absorbira, povprečna maksimalna opažena plazemska koncentracija (C_{max}) je dosežena ob medianem času 4 ure po odmerjanju. Absolutna biološka uporabnost tadalafila po peroralnem odmerjanju ni bila določena.

Ker hrana ne vpliva na stopnjo in obseg absorpcije tadalafila, se lahko zdravilo ADCIRCA vzame s hrano ali brez nje. Čas odmerjanja (zaužitje enkratnega odmerka 10 mg zjutraj v primerjavi z zvečer) ni imel klinično pomembnih učinkov na stopnjo in obseg absorpcije.

Porazdelitev

Povprečni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je približno 77 l, kar kaže, da se tadalafil razporeja po tkivih. Pri terapevtskih koncentracijah je 94 % tadalafila v plazmi vezanega na beljakovine. Okvarjeno delovanje ledvic ne vpliva na vezavo na beljakovine. Manj kot 0,0005 % danega odmerka se je pojavilo v spermi zdravih oseb.

Biotransformacija

Tadalafil se presnavlja predvsem s citokromom P450 (CYP), izoobliko 3A4. Poglavitni cirkulirajoči presnovek je metilkatehol-glukuronid. Ta presnovek je vsaj 13.000-krat manj učinkovit kot tadalafil za PDE5. Zato ne pričakujemo, da bi bil pri opazovanih koncentracijah presnovka klinično dejaven.

Izločanje

Povprečni peroralni očistek tadalafila v stanju dinamičnega ravnovesja je pri zdravih osebah 3,4 l/h, povprečni končni razpolovni čas pa 16 ur. Tadalafil se izloča predvsem v obliki neaktivnih presnovkov, večinoma z blatom (približno 61 % odmerka), v manjšem obsegu pa z urinom (približno 36 % odmerka).

Linearnost/nelinearnost

V razponu odmerkov od 2,5 mg do 20 mg izpostavljenost (AUC) tadalafilu pri zdravih osebah raste sorazmerno z odmerkom. Pri odmerkih od 20 mg do 40 mg so opazili manj sorazmerno rast. Stanje dinamičnega ravnovesja je pri odmerkih od 20 mg do 40 mg z odmerjanjem enkrat na dan doseženo v petih dneh, biološka uporabnost pa je približno 1,5-krat večja kot po enkratnem odmerku.

Populacijska farmakokinetika

Pri bolnikih s pljučno hipertenzijo, ki se sočasno niso zdravili z bosentanom, je bila povprečna izpostavljenost tadalafilu v stanju dinamičnega ravnovesja po prejetju odmerka 40 mg za 26 % višja v primerjavi z zdravimi prostovoljci. Pri vrednostih C_{max} ni prišlo so klinično pomembnih razlik v primerjavi z zdravimi prostovoljci. Rezultati kažejo na nižji očistek tadalafila pri bolnikih s pljučno hipertenzijo v primerjavi z zdravimi prostovoljci.

Posebne populacije

Starejši

Zdrave starejše osebe (65 let ali več) so imele nižji peroralni očistek tadalafila, kar je po odmerku 10 mg povzročilo 25 % višjo izpostavljenost (AUC) v primerjavi z zdravimi osebami, starimi od 19 do 45 let. Ta učinek starosti ni klinično pomemben in ne zahteva prilagoditve odmerka.

Insuficienca ledvic

V študijah klinične farmakologije z uporabo enkratnega odmerka tadalafila (5 mg do 20 mg) se je izpostavitve (AUC) tadalafilu pri osebah z blago (očistek kreatinina 51 do 80 ml/min) ali zmerno (očistek kreatinina 31 do 50 ml/min) okvarjenim delovanjem ledvic ter pri osebah z ledvičnim popuščanjem v zadnjem stadiju v programu dialize približno podvojila. Pri bolnikih v programu hemodialize je bila C_{max} 41 % višja kot opažana pri zdravih osebah. Hemodializa zanemarljivo prispeva z izločanju tadalafila.

Zaradi povečane biološke uporabnosti (AUC) tadalafila, malo kliničnih izkušenj in nezmožnosti vplivanja na očistek z dializo, se uporaba tadalafila pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ne priporoča.

Insuficienca jeter

Pri dajanju 10 mg odmerka je izpostavljenost tadalafilu (AUC) pri osebah z blago in zmerno okvarjenim delovanjem jeter (razreda A in B po Child-Pughu) primerljiva z izpostavljenostjo pri zdravih osebah. O varnosti tadalafila pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem jeter (razred C po Child-Pughu) obstajajo le omejeni klinični podatki. Če zdravnik predpiše tadalafil, mora skrbno

ovrednotiti razmerje med koristmi in tveganjem pri posamezniku. Podatkov o dajanju odmerkov tadalafila, večjih od 10 mg, bolnikom z okvarjenim delovanjem jeter ni. Pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem jeter (razred C po Child-Pughu) študij niso opravljali, zato se uporaba tadalafila pri teh bolnikih ne priporoča.

Bolniki s sladkorno boleznijo

Izpostavljenost tadalafilu (AUC) je bila pri bolnikih s sladkorno boleznijo približno 19 % nižja kot vrednost AUC za zdrave osebe po dajanju odmerka 10 mg. Ta razlika v izpostavljenosti ne zahteva prilagoditve odmerka.

Rasa

Farmakokinetične študije so vključevale osebe in bolnike različnih etničnih skupin; opazili niso nobenih razlik v izpostavljenosti tadalafilu. Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Spol

Pri zdravih moških in ženskah po dajanju enkratnega in večkratnega odmerku tadalafila klinično pomembnih sprememb v izpostavljenosti niso opazili. odmerka Prilagoditev odmerka ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri podganah ali miših, ki so prejemale do 1000 mg/kg/dan tadalafila, ni bilo dokazov teratogenosti, embriotoksičnosti ali fetotoksičnosti. V študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja pri podganah je bil odmerek brez opaženega učinka 30 mg/kg/dan. Pri breji podgani je bila AUC za izračunano prosto učinkovino pri tem odmerku približno 18-kratna AUC človeka pri 20 mg odmerku.

Pri samcih in samicah podgan plodnost ni bila okvarjena. Pri psih, ki so tadalafil prejeli na dan 6 do 12 mesecev v odmerkih 25 mg/kg/dan (kar pomeni vsaj 3-krat večjo izpostavljenost [razpon 3,7–18,6]), kot je bila opažena pri ljudeh pri enkratnem odmerku 20 mg) in več, je prišlo do regresije epitela semenskih cevok, kar je pri nekaterih psih povzročilo zmanjšanje spermatogeneze. Glejte tudi poglavje 5.1.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro filmsko obložene tablete

laktoza monohidrat
natrijev karmelozat, premreženi
hidroksipropilceluloza
mikrokristalna celuloza
natrijev lavrilsulfat
magnezijev stearat

Filmska obloga

laktoza monohidrat
hipromeloza
triacetin
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)
smukec

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti aluminij/PVC/PE/ PCTFE v škatlah s po 28 ali 56 filmsko obloženimi tabletami.

V vsaki državi na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ UtrechtNizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/476/005-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 1. oktober 2008
Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 1. oktober 2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalcev, odgovornih za sproščanje serije

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitve PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se ju lahko predloži istočasno.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

ADCIRCA 20 mg filmsko obložene tablete
tadalafil

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg tadalafila.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

laktoza

Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo!

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/08/476/005-006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

ADCIRCA 20 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

1. IME ZDRAVILA

ADCIRCA 20 mg tablete
tadalafil

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lilly

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PON, TOR, SRE, ČET, PET, SOB, NED

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

ADCIRCA 20 mg filmsko obložene tablete tadalafil

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo ADCIRCA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo ADCIRCA
3. Kako jemati zdravilo ADCIRCA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila ADCIRCA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo ADCIRCA in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo ADCIRCA vsebuje učinkovino tadalafil.

Zdravilo ADCIRCA je indicirano za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije pri odraslih.

Spada v skupino zdravil, imenovanih zaviralci fosfodiesteraze tipa 5 (zaviralci PDE5), ki delujejo tako, da pomagajo pri sproščanju (širjenju) krvnih žil okoli pljuč, kar izboljša pretok krvi v pljuča. Posledica je izboljšanje sposobnosti za telesno dejavnost.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo ADCIRCA

Ne jemljite zdravila ADCIRCA, če:

- ste alergični na tadalafil ali katero koli sestavino zdravila ADCIRCA (glejte poglavje 6),
- jemljete kakršno koli obliko nitratov, kot je amilnitrit, ki se uporabljajo pri zdravljenju "bolečine za prsnico". Za zdravilo ADCIRCA je bilo namreč ugotovljeno, da učinke teh zdravil poveča. Če jemljete kako obliko nitrata ali o tem niste prepričani, povejte zdravniku,
- ste kadar koli izgubili vid - stanje, ki je opisano kot "očesna kap" (neareritična anteriorna ishemična optična nevropatija - NAION),
- ste v zadnjih treh mesecih preboleli srčni infarkt,
- imate nizek krvni tlak,
- jemljete riociguat. To zdravilo se uporablja za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (tj. visokega pljučnega tlaka v pljučih) in kronične trombembolične pljučne hipertenzije (tj. visokega krvnega tlaka v pljučih, ki nastane zaradi krvnih strdkov). Zaviralci PDE5, kot je zdravilo ADCIRCA, dokazano povečujejo hipotenzivne učinke tega zdravila. Če jemljete riociguat ali če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila ADCIRCA se posvetujte s svojim zdravnikom.

Pred jemanjem zdravila se pogovorite s svojim zdravnikom, če imate:

- poleg pljučne hipertenzije še kakšno drugo težavo s srcem,
- težave s krvnim tlakom,
- katero koli dedno očesno bolezen,

- nepravilnost rdečih krvnih celic (srpastocelično anemijo),
- rakavo obolenje kostnega mozga (multipli mielom),
- raka krvnih celic (levkemijo),
- deformacijo spolnega uda ali neželene ali podaljšane erekcije, ki trajajo več kot 4 ure,
- resne težave z jetri,
- resne težave z ledvicami.

Če doživite nenadno poslabšanje ali izgubo vida, se takoj obrnite na zdravnika.

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali tadalafil, so opazili poslabšanje ali nenadno izgubo sluha. Čeprav ni znano, ali je ta dogodek neposredno povezan s tadalafilom, se morate v primeru poslabšanja ali nenadne izgube sluha takoj obrniti na zdravnika.

Otroci in mladostniki

Zdravilo ADCIRCA ni namenjeno zdravljenju otrok in mladostnikov, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo ADCIRCA

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Če se zdravite z nitrati, teh tablet NE jemljite.

Zdravilo ADCIRCA lahko vpliva na nekatera zdravila ali pa lahko zdravila vplivajo na delovanje zdravila ADCIRCA. Povejte zdravniku ali farmacevtu, če že jemljete:

- bosentan (drugo zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije),
- nitrata (za zdravljenje bolečine v prsnem košu)
- antagoniste adrenergičnih receptorjev alfa za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali težav s prostato,
- riociguat,
- rifampicin (za zdravljenje bakterijskih okužb),
- ketokonazol (za zdravljenje glivičnih okužb),
- ritonavir (za zdravljenje okužbe z virusom HIV),
- tablete za erektilno disfunkcijo (zaviralce PDE5).

Zdravilo ADCIRCA skupaj z alkoholom

Pitje alkohola lahko začasno zniža vaš krvni tlak. Če ste vzeli ali nameravate vzeti zdravilo ADCIRCA, se izogibajte prekomernemu pitju (več kot 5 enot alkohola), saj lahko to vpliva na tveganje za omotico pri vstajanju.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte s svojim zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Če ste noseči, zdravila ADCIRCA ne uporabljajte, razen če je to nujno potrebno in ste se o tem pogovorili s svojim zdravnikom.

Med jemanjem tablet ne dojite, saj ni znano, ali zdravilo prehaja v mleko. Če ste noseči ali dojite, se po nasvet o uporabi katerega koli zdravila obrnite na zdravnika ali farmacevta.

Ko so zdravilo dajali psom, so opazili zmanjšano nastajanje sperme v modih. Zmanjšanje koncentracije sperme so opazili tudi pri nekaterih moških. Malo verjetno je, da bi ti učinki povzročili zmanjšanje plodnosti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Poročali so o omotici. Pred vožnjo ali upravljanjem s stroji skrbno preverite, kako reagirate na zdravila.

Zdravilo ADCIRCA vsebuje laktozo

Če veste, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred jemanjem tega zdravila obrnite na zdravnika.

3. Kako jemati zdravilo ADCIRCA

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

Zdravilo ADCIRCA je na voljo kot 20 mg tableta. **Običajni odmerek** sta dve 20 mg tableti enkrat na dan. Obe tableti vzemite ob istem času, eno za drugo. Če imate blage ali zmerne težave z jetri ali ledvicami, vam bo zdravnik morda svetoval, da vzamete le eno 20 mg tableto na dan.

Pogoltnite celi tableti z nekaj vode. Zdravilo ADCIRCA lahko vzamete s hrano ali brez nje.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila ADCIRCA, kot bi smeli

Če vi ali kdor koli drug zaužije več tablet, kot bi morali, to takoj povejte zdravniku ali pojdite v bolnišnico. S sabo vzemite zdravilo ali njegovo ovojnino. Lahko se pojavijo kateri koli neželeni učinki, opisani v poglavju 4.

Če ste pozabili vzeti zdravilo ADCIRCA

Odmerek vzemite čim prej, ko se spomnite, če je minilo manj kot 8 ur, odkar bi morali vzeti svoj odmerek. NE vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo ADCIRCA

Zdravila ne nehajte jemati, če vam tega ne naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Ti učinki so običajno blage do zmerne narave.

Če se pojavijo kateri koli od naslednjih neželenih učinkov, prenehajte jemati zdravilo in takoj poiščite zdravniško pomoč:

- alergijske reakcije, vključno s kožnimi izpuščaji (pojavijo se pogosto).
- bolečina v prsih – ne uporabljajte nitratov, ampak poiščite zdravniško pomoč (pojavi se pogosto).
- priapizem, podaljšana in morda boleča erekcija po jemanju zdravila ADCIRCA (pojavi se redko). Če dobite takšno erekcijo, ki traja neprestano več kot 4 ure, takoj kontaktirajte zdravnika.
- nenadna izguba vida (o tej so redko poročali).

Zelo pogosto so pri bolnikih, ki so jemali zdravilo ADCIRCA, poročali o naslednjih neželenih učinkih (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov): glavobol, zardevanje, nosna in sinusna kongestija (zamašen nos), siljenje na bruhanje, slaba prebava (vključno z bolečino in nelagodjem v trebuhu), bolečina v mišicah, bolečina v hrbtu in bolečina v udih (vključno z nelagodjem v udih).

Poročali so o tudi o drugih neželenih učinkih:

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- zamegljen vid, nizek krvni tlak, krvavitev iz nosu, bruhanje, povečano ali nenormalno krvavenje iz maternice, otekanje obraza, kislinski refluks, migrena, neenakomerno bitje srca in omedlevica.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- epileptični napadi, začasna izguba spomina, koprivnica, prekomerno potenje, krvavitev iz penisa, prisotnost krvi v spermi in/ali v urinu, zvišan krvni tlak, hitro bitje srca, nenadna srčna smrt in zvonjenje v ušesih.

Zaviralci PDE5 se uporabljajo tudi za zdravljenje erektilne disfunkcije pri moških. Redko so poročali o neželenih učinkih:

- delna, začasna ali stalna izguba vida na eno ali obe očesi in resno alergijsko reakcijo, ki povzroči otekanje obraza ali grla. Poročali so tudi o nenadnem poslabšanju ali izgubi sluha.

O nekaterih neželenih učinkih so poročali pri moških, ki so jemali tadalafil za zdravljenje erektilne disfunkcije. Teh učinkov v kliničnih študijah za pljučno arterijsko hipertenzijo niso opazili, zato je pogostnost neznana:

- otekanje vek, bolečina v očesu, rdeče oči, srčni infarkt in možganska kap

Večina, a ne vsi moški, pri katerih so poročali o hitrem bitju srca, neenakomernem bitju srca, srčnem infarktu, možganski kapi in nenadni srčni smrti, so imeli težave s srcem že pred jemanjem tadalafila. Ni možno ugotoviti, ali so bili ti učinki neposredno povezani s tadalafilom.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila ADCIRCA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake 'EXP'. Rok uporabnosti se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo ADCIRCA

Zdravilna učinkovina je tadalafil. Ena tableta vsebuje 20 mg tadalafila.

Druge sestavine zdravila so:

Jedro tablete: laktoza monohidrat, premreženi natrijev karmelozat, hidroksipropilceluloza, mikrokristalna celuloza, natrijev lavrilsulfat, magnezijev stearat.

Filmska obloga: laktoza monohidrat, hipromeloza, triacetin, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172), smukec.

Izgled zdravila ADCIRCA in vsebina pakiranja

Zdravilo ADCIRCA 20 mg so oranžne filmsko obložene tablete. So v obliki mandlja in imajo na eni strani oznako "4467".

Zdravilo ADCIRCA 20 mg je na voljo v pretisnih omotih z 28 ali 56 tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nizozemska

Izdelovalec: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Španija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited. Eesti filiaal
Tel: +372 6441100

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf.

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.

Sími: + 354 540 8000

Tel: +421 220 663 111

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: + 357 22 715000

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: +46(0) 8 737 88 00

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited
pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

United Kingdom

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>