

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

ADCIRCA 20 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg tadalafil.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 233 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Appelsínugular og möndlulaga filmuhúðaðar töflur, merktar með ‚4467‘ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

ADCIRCA er ætlað að bæta áreynslugetu hjá fullorðnum sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting (PAH) sem er samkvæmt flokkun WHO af starfhæfnisflokki II og III (sjá kafla 5.1).

Sýnt hefur verið fram á árangur hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting af óþekkttri orsök (idiopathic PAH) og lungnaslagæðaháþrýsting í tengslum við bandvefsæðasjúkdóma.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Einungis lækni með reynslu af meðhöndlun lungnaslagæðaháþrýsings má hefja meðferð og hafa eftirlit með henni.

Skammtar

Ráðlagður dagsskammtur er 40 mg (2x20 mg) tekinn einu sinni á dag með eða án matar.

Aldraðir sjúklingar

Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir aldraða sjúklinga.

Skert nýrnastarfsemi

Ráðlagður upphafsskammtur hjá sjúklingum með væga til miðlungs skerta nýrnastarfsemi er 20 mg einu sinni á dag. Auka má skammtinn upp í 40 mg einu sinni á dag, byggt á einstaklingsbundnu þoli og verkun lyfsins. Notkun tadalafil er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Vegna takmarkaðrar reynslu hjá sjúklingum með væga til miðlungs mikið skerta lifrarstarfssemi (Child-Pugh Class A og B) í kjölfar stakra 10 mg skammta má íhuga 20 mg einu sinni á dag sem upphafsskammt. Ef tadalafili er ávísað skal lækurinn meta einstaklingsbundinn ávinning/áhættu. Ekki er ráðlagt að gefa sjúklingum með mikið skerta lifrarstarfssemi (Child-Pugh Class C) tadalafil þar sem ekki hafa verið gerðar rannsóknir á tadalafili hjá þeim hópi sjúklinga (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun ADCIRCA hjá börnum. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 5.1.

Lyfjagjöf

ADCIRCA er til inntöku.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Brátt hjartadrep innan síðustu 90 daga.

Alvarlegur lágþrýstingur (<90/50 mmHg).

- Klínískar rannsóknir hafa sýnt að tadalafil eykur blóðþrýstingslækkandi áhrif nítrata. Talið er að það stafi af samanlögðum áhrifum nítrata og tadalafils á nitur oxíð/cGMP ferilinn. Þess vegna má ekki nota tadalafil samhliða neinni tegund lífrænna nítrata. (Sjá kafla 4.5).

Ekki má gefa PDE5 hemla að meðtöldu tadalafili samhliða guanylatsýklasa-örvum (e. guanylate cyclase stimulators), svo sem riokígúati, þar sem það getur leitt til lágþrýstings með einkennum (sjá kafla 4.5).

Sjúklingar sem hafa tapað sjón á öðru auga vegna framlægs sjónaugarkvilla vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION)), hvort sem það er talið tengjast notkun PDE5 hemla eða ekki (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hjarta- og æðasjúkdómar

Eftirfarandi sjúklingahópar með hjarta og æðasjúkdóma voru ekki með í klínískum rannsóknum á PAH.

- Sjúklingar með klínískt alvarlega sjúkdóma í ósæðar og mítallokum.
- Sjúklingar með gollurhússþröng
- Sjúklingar með hjartabilun
- Sjúklingar með marktæka vanstarfssemi vinstri slegils
- Sjúklingar með lífshættulegar hjartsláttartruflanir
- Sjúklingar með kransæðasjúkdóma með einkennum
- Sjúklingar með háþrýsting sem hafa ekki svarað meðferð.

Notkun tadalafils er ekki ráðlögð fyrir þessa sjúklingahópa þar sem engar upplýsingar um öryggi lyfsins liggja fyrir.

Ástand hjarta og æðakerfis hjá sjúklingum með þrengingu í lungnabláæðum (pulmonary veno-occlusive disease (PVOD)) getur versnað marktækt við notkun lyfja sem víkka æðar í lungum. Þar sem engin gögn eru til um notkun tadalafils hjá sjúklingum með þennan sjúkdóm er ekki mælt með

notkun lyfsins hjá þessum sjúklingahópi. Ef einkenni um lungnabjúg koma upp meðan á notkun tadalafils stendur skal íhuga hvort þrenging í lungnabláæðum sé til staðar.

Tadalafil hefur æðavíkkandi áhrif sem getur leitt til skammvinnrar lækkunar á blóðþrýstingi. Læknar ættu að íhuga vandlega hvort líðan sjúklinga þeirra versni vegna æðavíkkandi áhrifa ef þeir eru með undirliggjandi sjúkdóma eins og alvarlega útstremishindrun í vinstri slegli, vökvatap (fluid depletion) eða lágþrýsting eða með lágþrýsting í hvíld vegna truflunar í ósjálfráða taugakerfinu.

Sumir sjúklingar, sem fá samhliða gjöf tadalafils ásamt alfa₁ blokka, geta fengið lágþrýsting með einkennum (sjá kafla 4.5). Þess vegna er ekki mælt með því að tadalafil sé gefið samhliða doxazósíni.

Sjón

Greint hefur verið frá sjónskerðingu og tilvikum um framlægan sjóntaugarkvilla vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION)), í tengslum við notkun tadalafils og annarra PDE5 hemla. Greining niðurstaðna úr áhorfsrannsókn bendir til aukinnar hættu á bráðum framlægum sjóntaugarkvilla vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu hjá körlum með stinningarvanda eftir útsetningu fyrir tadalafil eða öðrum PDE5 hemlum. Þar sem þetta getur átt við um alla sjúklinga sem eru útsettir fyrir tadalafil, skal ráðleggja sjúklingum að hætta að taka ADCIRCA og hafa strax samband við lækni ef þeir finna fyrir skyndilegri sjónskerðingu (sjá kafla 4.3). Sjúklingar með arfgenga hrörnunarsjúkdóma í sjónhimnu þar með talið sjónfreknur voru ekki hafðir með í klínískum rannsóknum og því er ekki mælt með notkun lyfsins handa þessum sjúklingum.

Skyndileg heyrnarskerðing eða heyrnartap

Greint hefur verið frá skyndilegu heyrnartapi eftir notkun tadalafils. Þó aðrir áhættuþættir hafi verið til staðar í sumum þessara tilvika (svo sem aldur, sykursýki, háþrýstingur og saga um heyrnartap) á að ráðleggja sjúklingum að hætta að taka tadalafil og leita tafarlaust til læknis ef þeir finna fyrir skyndilegri heyrnarskerðingu eða heyrnartapi.

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Ekki er mælt með notkun tadalafils fyrir sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfssemi vegna þess að þá er aukin útsetning fyrir taldafili (AUC), klínísk reynsla takmörkuð og útskilnaður með blóðskilun enginn.

Sjúklingar með skorpulifur (mikið skerta lifrarstarfssemi (Child-Pugh Class C)) hafa ekki verið rannsakaðir og því er ekki mælt með notkun tadalafils.

Langvarandi stinning og afmyndaður getnaðarlimur

Tilkynnt hefur verið um langvarandi stinningu hjá mönnum sem eru meðhöndlaðir með PDE5 hemlum. Sjúklingar sem fá stinningu sem varir í 4 klst. eða lengur skal ráðlagt að leita samstundis eftir aðstoð læknis. Sé langvinn stinning ekki meðhöndluð strax, geta vefir í getnaðarlim skemmst, sem getur valdið varanlegu getuleysi.

Tadalafil skal notað með varúð hjá sjúklingum með vanskapaðan getnaðarlim (svo sem beygðan lim, bandvefshersli í lim (cavernosal fibrosis) eða Peyronies sjúkdóm) eða sjúklingum með sjúkdóma sem geta valdið sístöðu getnaðarlims (svo sem sigðfrumublóðleysi, mergæxlisger (multiple myeloma) eða hvítblæði).

Notkun með CYP3A4 örvum eða hemlum

Ekki er mælt með notkun tadalafils hjá sjúklingum sem taka öfluga CYP3A4 örva eins og rifampicin að staðaldri (sjá kafla 4.5).

Ekki er mælt með samhliða notkun tadalafils hjá sjúklingum sem taka öfluga CYP3A4 hemla eins og t.d. ketókonazól, ritonavír (sjá kafla 4.5).

Meðferð við rístruflunum

Öryggi og verkon af samhliða gjöf með tadalafil og öðrum PDE5 hemlum eða öðrum meðferðum við rístruflunum hefur ekki verið rannsökuð. Upplýsa skal sjúklinga um að ekki skuli taka ADCIRCA með þessum lyfjum.

Prostacyclin og hliðstæð lyf

Verkon og öryggi tadalafil gefið samhliða prostacyclini eða hliðstæðum lyfjum hefur ekki verið rannsökuð í klínískum samanburðarránsóknum. Þar af leiðandi er varúðar þörf við samhliða lyfjagjöf.

Bosentan

Ekki hefur endanlega verið sýnt fram á verkon tadalafils hjá sjúklingum sem þegar eru á bosentan meðferð (sjá kafla 4.5 og 5.1).

Laktósi

ADCIRCA inniheldur laktósa einhýdrat. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra efna á tadalafil

Cytókróm P450 hemlar

Azól sveppalyf (t.d. ketókónazól)

Ketókónazól (200 mg daglega) tvöfaldaði útsetningu (AUC) fyrir tadalafili (10 mg) í stökum skammti og jók C_{max} um 15% samanborið við AUC og C_{max} þegar tadalafil var gefið eitt sér.

Ketókónazól (400 mg daglega) fjórfaldaði útsetningu (AUC) tadalafils í stökum skammti (20 mg) og jók C_{max} um 22%.

Próteasa hemlar (t.d. ritonavír)

Ritonavír (200 mg tvisvar á dag), sem hemur CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6, tvöfaldaði útsetningu (AUC) eftir stakan skammt af tadalafili (20 mg) en hafði engin áhrif á C_{max} . Ritonavír (500 mg eða 600 mg tvisvar á dag) jók útsetningu (AUC) um 32% eftir stakan skammt af tadalafili (20 mg) og lækkaði C_{max} um 30%.

Cytókróm P450 örvar

Æðapels -viðtaka 1 hemill (t.d. bosentan)

Bosentan (125 mg tvisar á dag), hvarfefni fyrir CYP2C9 og CYP3A4 og miðlungs örvi fyrir CYP3A4, CYP2C9 og hugsanlega CYP2C19, minnkaði almenna útsetningu fyrir tadalafil (40 mg einu sinni á dag) um 42% og C_{max} um 27% í kjölfar endurtekinna samhliða lyfjagjafa. Verkun tadalafils hjá sjúklingum sem þegar eru á bosentan meðferð hefur ekki enn verið endanlega staðfest (sjá kafla 4.4. og 5.1). Tadalafil hafði ekki áhrif á útsetningu (AUC og C_{max}) fyrir bosentan eða hvarfefnum þess. Öryggi og verkun samhliða meðferðar með tadalafil og annarra æðapels- viðtaka-1 hemla hefur ekki verið rannsökuð.

Sýklalyf (t.d. rifampicín)

Rifampicín (600 mg á dag) sem örvar CYP3A4 minnkaði AUC tadalafils um 88% og C_{max} um 46% samanborið við AUC og C_{max} gildi þegar tadalafil er gefið eitt sér (10 mg).

Áhrif tadalafils á önnur lyf

Nítröt

Tadalafil (5, 10 og 20 mg) jók blóðþrýstingslækkandi áhrif nítrata í klínískum rannsóknum. Milliverkunin varði í meira en 24 klst. og ekki varð vart við þessa milliverkun 48 klst. eftir töku síðasta tadalafil skammts. Því má ekki gefa tadalafil samhliða neinum lífrænum nítrötum (sjá kafla 4.3).

Blóðþrýstingslækkandi lyf (þar með taldir kalsíumgangar lokar)

Samhliða gjöf af doxazósíni (4 mg og 8 mg á dag) og tadalafili (5 mg á dag og 20 mg sem stakur skammtur) eykur verulega blóðþrýstingslækkandi áhrif þessa alfa blokka. Áhrifin vara að minnsta kosti í 12 klst. og geta verið með einkennum, þar með talið yfirlíði. Því er ekki mælt með slíkri samhliða meðferð (sjá kafla 4.4).

Í rannsóknum á milliverkunum sem gerðar voru á takmörkuðum hópi heilbrigðra sjálfboðaliða var ekki tilkynnt um þessi áhrif við notkun á alfuzósíni eða tamsúlosíni.

Í lyfjafræðirannsóknum var kannað hvort tadalafil yki blóðþrýstingslækkandi áhrif blóðþrýstingslækkandi lyfja. Helstu flokkar blóðþrýstingslækkandi lyfja voru rannsakaðir annaðhvort sem einlyfjameðferð eða samsett meðferð. Meiri lækkun blóðþrýstings kom fram hjá einstaklingum í rannsókninni sem voru á fleiri en einu háþrýstingslyfi og ekki hafði náðst góð stjórn á háþrýstingnum samanborið við þá einstaklinga í rannsókninni þar sem náðst hafði góð blóðþrýstingsstjórn, en hjá þeim var blóðþrýstingslækkunin lítil og svipuð því sem sást hjá heilbrigðum einstaklingum. Tadalafil 20 mg samhliða meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfjum getur valdið blóðþrýstingslækkun, sem er venjulega væg og hefur líklega engin klínískt áhrif (undantekning doxazósín – sjá hér að ofan).

Riokígúat

Í forklínískum rannsóknum hafa komið fram viðbótar blóðþrýstingslækkandi áhrif þegar PDE5 hemlar eru notaðir samhliða riokígúati. Í klínískum rannsóknum hefur komið í ljós að riokígúat eykur blóðþrýstingslækkandi áhrif PDE5 hemla. Engar vísbendingar komu fram sem bentu til að samhliða notkun lyfjanna hefði gagnleg klínísk áhrif hjá rannsóknarþýðinu. Ekki má nota riokígúat ásamt PDE5 hemlum, að meðtöldu tadalafili (sjá kafla 4.3).

Áfengi

Samhliða gjöf tadalafils (10 mg eða 20 mg) hafði engin áhrif á þéttni áfengis í blóði. Auk þess fundust engar breytingar á þéttni tadalafils eftir samhliða notkun áfengis. Tadalafil (20 mg) jók ekki meðaltals blóðþrýstingslækkandi áhrif áfengis (0,7 g/kg eða um 180 ml af 40% áfengi [vodka] í 80 kg karlmann) en sumir einstaklingar urðu varir við stöðubundinn svima og réttstöðu blóðþrýstingslækkun. Tadalafil (10 mg) jók ekki áhrif áfengis á skilvitlega starfsemi.

CYP1A2 hvarfefni (t.d. teófýllin)

Þegar tadalafil 10 mg var gefið samhliða teófýllíni (ósértækur fosfódíesterasa hemill) í rannsókn á lyfhrifum, fannst engin milliverkun við lyfjahvörf. Einungis varð vart við væga aukningu á hjartsláttarhraða (3,5 slög/mín.).

CYP2C9 hvarfefni (t.d. R-warfarin)

Tadalafil (10 mg og 20 mg) hafði engin klínísk marktæk áhrif á útsetningu (AUC) S-warfaríns, eða R-warfaríns (CYP2C9 hvarfefni) og tadalafil hafði engin áhrif á lengingu prótrombintíma sem warfarín veldur.

Acetylsalicýlsýra

Tadalafil (10 mg og 20 mg) hafði engin áhrif á lengingu blæðingartíma sem acetylsalicýlsýra veldur.

Hvarfefni fyrir P-glykóprótein (t.d. dígoxín)

Tadalafil (40 mg einu sinni á dag) hafði engin klínísk áhrif á lyfhrif digoxíns.

Getnaðarvarnartafla til inntöku

Við jafnvægi eykur tadalafil (40 mg einu sinni á dag) útsetningu etínýlestradíóls (AUC) um 26% og C_{max} um 70% samanborið við getnaðarvarnarlyf til inntöku gefið með lyfleysu. Ekki voru klínísk áhrif tadalafils marktæk á levonorgestrel sem bendir til þess að áhrif etínýlestradíóls sé tilkomið vegna hindrunar á sulfóneringu í meltingarvegi af völdum tadalafils. Klínísk mikilvægi þessa er ekki þekkt.

Terbútalín

Búast má við svipaðri aukning á AUC og C_{max} og sést hefur hjá etínýlestradíóli með terbútalín lyfjagjöf til inntöku, líklega vegna á sulfóneringu í meltingarvegi af völdum tadalafils. Klínísk mikilvægi þessa er ekki þekkt.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun tadalafils á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísi-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3). Sem varúðarráðstöfun er ekki ráðlegt að nota tadalafil á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Niðurstöður um lyfhrif/eiturverkanir úr dýrarannsóknum hafa sýnt að tadalafil skilst út í bróstamjólk. Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir barn á brjósti. ADCIRCA á ekki að nota á meðan brjóstgjöf stendur.

Frjósemi

Áhrif hafa sést hjá hundum sem gætu bent til þess að lyfið hafi áhrif á frjósemi. Tvær klínískar rannsóknir sem voru gerðar í kjölfarið benda til að þessi áhrif séu ólíkleg hjá mönnum, þó að fækkun sæðisfrumna hafi sést hjá sumum körlum (sjá kafla 5.1 og 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

ADCIRCA hefur óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Þrátt fyrir að tíðni tilkynninga um svima í lyfleysu- og tadalafilörmum klínískra rannsókna hafi verið svipuð, skulu sjúklingar vera meðvitandi um hvernig ADCIRCA verkar á þá, áður en þeir aka eða stjórna vélum.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um og komu fyrir hjá $\geq 10\%$ sjúklinga í meðferðarminum sem fékk 40 mg tadalafil voru höfuðverkur, ógleði, bakverkur, meltingarfæratruflanir, roði, vöðvaverkir, nefkoksbólga og verkir í útlimum. Þessar aukaverkanir voru skammvinnar og almennt vægar til miðlungs alvarlegar. Takmarkaðar upplýsingar eru um aukaverkanir hjá sjúklingum eldri en 75 ára.

Í lykil samanburðarrannsókn með lyfleysu á ADCIRCA sem meðferð við PAH, tóku þátt 323 sjúklingar sem fengu meðferð með ADCIRCA í skömmtum frá 2,5 mg til 40 mg einu sinni á sólarhring og 82 sjúklingar sem fengu lyfleysu. Meðferðarlengd var 16 vikur. Heildartíðni meðferðarofs vegna aukaverkana var lág (ADCIRCA 11%, lyfleysa 16%). Þrjúhundruð fimmtíu og sjö (357) sjúklingar sem luku lykilrannsókninni héldu áfram í langtíma framhaldsrannsókn. Skammtastærðirnar sem voru rannsakaðar voru 20 mg og 40 mg einu sinni á sólarhring.

Samantekt aukaverkana í töflu

Taflan hér fyrir neðan sýnir aukaverkanir sem tilkynntar voru meðan á samanburðarrannsókninni stóð á sjúklingum með PAH sem fengu meðferð með ADCIRCA. Í þessari töflu eru einnig taldar upp aukaverkanir sem tilkynntar hafa verið í klínískum rannsóknum og / eða eftir markaðssetningu tadalafils sem meðferð við stinningarvandamálum. Tíðni þessara aukaverkana hefur annaðhvort verið skilgreind sem „ekki þekkt“ þar sem ekki er hægt að áætla tíðni þessara aukaverkana hjá sjúklingum með PAH eða skilgreind út frá upplýsingum fengnum úr lykil samanburðarrannsókninni með lyfleysu á ADCIRCA.

Áætluð tíðni: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

<u>Mjög algengar</u>	<u>Algengar</u>	<u>Sjaldgæfar</u>	<u>Mjög sjaldgæfar</u>	<u>Tíðni ekki þekkt</u>
<i>Ónæmiskerfi</i>				
	Ofnæmis- viðbrögð ⁵			Ofsabjúgur
<i>Taugakerfi</i>				
Höfuðverkur ⁶	Yfirið Mígreni ⁵	Flog ⁵ Tímabundið minnisleysi ⁵		Heilablóðfall ² (þar með talin blæðingartilvik)
<i>Augu</i>				
	Þokusýn			Framlægur sjónkvilli vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu (Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION)) Æðaþrengingar í sjónhimnu Skert sjónsvið
<i>Eyru og vöndarhús</i>				
		Eyrnasuð		Skyndilegt heyrnartap
<i>Hjarta</i>				
	Hjartsláttarónot ^{2,5}	Skyndilegur hjartadauði ^{2,5} Hraðtaktur ^{2,5}		Hvikul hjartaöng, Óreglulegur sleglataktur Hjartadrep ²
<i>Æðar</i>				
Andlitsroði	Lágþrýstingur	Háþrýstingur		
<i>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</i>				
Nefkoxsbólga (þar með talið nefstíflur, stíflaðar ennisholur, nefslímubólga)	Blóðnasir			
<i>Meltingarfæri</i>				
Ógleði Meltingartruflanir (þar með talið kviðverkir og ópægindi í kvið ³)	Uppköst, Bakflæði			
<i>Húð og undirhúð</i>				
	Útbrot	Ofsakláði ⁵ , Ofsviti ⁵		Stevens-Johnson heilkenni, Skindflagnings- bólga
<i>Stoðkerfi og stoðvefur</i>				
Vöðvaverkur Bakverkur Verkir í útlimum				

(þar með talið óþægindi í útlimum)				
<i>Nýru og þvafæri</i>				
		Blóðmiga		
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>				
	Aukin blæðing frá legi ⁴	Sístaða reðurs ⁵ Reðurbleðing, Blóðsæði		Lengd stinning
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>				
	Þroti í andliti, Brjóstverkur ²			

- (1) Aukaverkanir sem ekki hafa verið tilkynntar í klínískum rannsóknum og ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum. Aukaverkanirnar sem hafa komið fram eftir markaðssetningu eða í klínískum rannsóknum á meðhöndlun við ristruflunum með tadalafili eru taldar með.
- (2) Flestir þeirra sjúklinga sem fengu þessar aukaverkanir voru með áhættuþætti tengda hjarta- og æðasjúkdómum.
- (3) Skilgreiningar samkvæmt MedDRA eru meðal annarra óþægindi í kvið, verkir í kvið, verkir í neðri hluta kviðs, verkir í efri hluta kviðs og magaóþægindi.
- (4) Skilgreiningar sem ekki eru samkvæmt MedDRA eru meðal annarra óeðlilegar/miklar tíðablæðingar, sjúkdómar eins og asatíðir, millitíðablæðingar, asamillitíðablæðingar eða blæðingar frá leggöngum.
- (5) Aukaverkanirnar sem hafa komið fram eftir markaðssetningu eða í klínískum rannsóknum á meðhöndlun við ristruflunum með tadalafili eru taldar með og að auki er tíðni þeirra metin út frá einungis 1 eða 2 sjúklingum sem hafa fengið aukaverkunina í lykil samanburðarrannsókn með lyfleysu á ADCIRCA.
- (6) Algengasta aukaverkunin sem tilkynnt var um er höfuðverkur. Höfuðverkur kemur oftast fyrir í upphafi meðferðar og dvínar með tímanum jafnvel þó meðferð sé haldið áfram.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)

4.9 Ofskömmun

Heilbrigðir einstaklingar hafa fengið allt að 500 mg einstaka skammta og sjúklingar með stinningarvandamál hafa fengið allt að 100 mg daglega í endurteknum skömmum. Aukaverkanir voru svipaðar eins og sést hafa með lægri skömmum.

Við ofskömmum skal veita viðeigandi stuðningsmeðferð eftir þörfum. Blóðskilun kemur að takmörkuðum notum við útskilnað tadalafils.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Þvafæralyf, lyf við stinningarvandamáli, ATC flokkur G04BE08.

Verkunarháttur

Tadalafil er öflugur og sértækur fosfódiesterasa hemill af tegund 5 (PDE5), ensím sem er ábyrgt fyrir niðurbroti hringlaga guanósíneinfosfats (cGMP). Lungnaslagæðaháþrýstingur tengist skertri getu til að losa nituroxíð frá æðapeli og leiðir til minnkunar á styrk cGMP í æða mjúkvæfjum öndunarfæra. PDE5

er ráðandi fofósdíesterasi í æðakerfi lungna. Hömlun á PDE5 með tadalafili eykur magn cGMP sem leiðir til slökunar í mjúkvæfjum lungna og æðavíkkandi áhrifum í æðakerfi lungna.

Lyfhrif

In vitro rannsóknir hafa sýnt að tadalafil er sértækur hemill á PDE5. PDE5 er ensím í mjúkvæf reðurgröppu, mjúkvæf í æðum og innyflum, vöðvavef, blóðflögum, nýrum, lungum og litla heila. Verkun tadalafils er meiri á PDE5 en aðra fosfodíesterasa. Tadalafil er > 10.000 sinnum sértækara á PDE5 en á PDE1, PDE2 og PDE4 ensímin, sem finnast í hjarta, heila, æðum, lifur og öðrum líffærum. Tadalafil er > 10.000 sinnum sértækara á PDE5 en á PDE3, sem eru ensím í hjarta og æðum. Þessi sértækni á PDE5 umfram PDE3 er mikilvæg vegna þess að PDE3 er ensím sem hefur áhrif á samdráttarhæfni hjartavöðva. Auk þess er tadalafil um 700 sinnum sértækara á PDE5 en á PDE6, sem er ensím í sjónhimnu sem hefur áhrif á skynjun ljóss. Tadalafil er einnig > 10.000 sinnum sértækara á PDE5 en á PDE7 til og með PDE10.

Verkun og öryggi

Verkun hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting (PAH)

Slembiröðuð, tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu var framkvæmd á 405 sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting. Leyfð bakgrunnsmeðferð var meðal annars bosentan (stöðugur viðhaldsskammtur allt upp í 125 mg tvisvar sinnum á dag) og langtíma blóðþynningarmeðferð, digoxín, þvagræsilyf og súrefni. Yfir helmingur sjúklinga í rannsókninni (53,3%) fengu bosentan samtímis.

Sjúklingum var slembiraðað í einn af fimm meðferðarhópunum (tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg eða lyfleysa). Sjúklingar voru minnst 12 ára og höfðu fengið greiningu á lungnaslagæðaháþrýsting af óþekktum uppruna í tengslum við bandvefsjúkdóm, í tengslum við notkun á anorexigen, í tengslum við HIV veiru sýkingu, í tengslum við gáttaskiptagalla, eða í tengslum við lagfæringu gerða með skurðaðgerð a.m.k. 1 ári fyrir á meðfæddri samtengingu stóru og litlu blóðrásarinnar (systemic-to-pulmonary shunt) (t.d. sleglaskiptargalli, opinn brjóstgangur (patent ductus arteriosus)). Meðalaldur allra sjúklinga var 54 ára (á bilinu 14 til 90 ára) þar sem meirihluti sjúklinga var af hvítum kynstofni (80,5%) og kvenkyns (78,3). Lungnaslagæðaháþrýstingur (PAH) var oftast af óþekktum orsökum (61,0%) og í tengslum við bandvefssjúkdóma í æðum (23,5%). Meirihluti sjúklinga voru með World Health Organisation (WHO) virkni flokk III (65,2%) eða II (32,1%). Meðaltals grunnildi 6 mínútna göngu lengdar (6-minute-walk-distance, 6MDW) var 343,6 metrar.

Aðal endapunktur verkunar var breyting frá grunnildi í viku 16 á 6 mínútna göngulengd. Aðeins tadalafil 40 mg náði fyrirfram skilgreindu markmiði samkvæmt rannsóknaráætlun með aðlagðri hækkun á miðgildi lyfleysu í 6MDW á 26 metrum ($p=0,0004$; 95% CI: 9,5; 44,0: fyrirframskilgreind Hodges-Lehman aðferð)(meðaltal 33 metrar, 95% CI: 15,2, 50,3). Framför í genginni vegalengd kom fram eftir 8 vikna meðferð. Sýnt var fram á marktæka framför ($p<0,01$) í 6MWD á 12 viku þegar sjúklingar voru beðnir um að seinka inntöku rannsóknarlyfsins til að endurspegla styrk virka efnisins. Niðurstöður voru almennt í samræmi milli undirhópa miðað við aldur, kyn, orsök PAH og grunnildi WHO virknihóp og 6MWD. Meðaltalshækkun á migildi fyrir lyfleysu var 17 metrar ($p=0,09$; 95% CI: -7,1, 43,0; fyrirframskilgreind Hodges-Lehman aðferð)(meðaltal 23 metrar, 95% CI: -2,4; 47,8) í þeim sjúklingum sem fengu tadalafil 40 mg til viðbótar við bosentan ($n=39$), og var 39 metrar ($p<0,01$, 95% CI: 13,0, 66,0: fyrirframskilgreind Hodges-Lehman aðferð) (meðaltal 44 metrar, 95% CI: 19,7, 69,0) hjá þeim sjúklingum sem fengu tadalafil eitt sér ($n=37$).

Hlutfall sjúklinga með framför í WHO virkniflokk í viku 16 var sambærileg hjá þeim sem fengu tadalafil og þeim sem fengu lyfleysu (23% miðað við 21%). Tíðni klínískrar versnunar í viku 16 var minni hjá sjúklingum sem fengu tadalafil 40 mg (5%; 4 af 79 sjúklingum) miðað við þá sem fengu lyfleysu (16%; 13 af 82 sjúklingum). Breytingar á Borg mæðis skala voru litlar og ekki marktækar í báðum hópum.

Til viðbótar var tekið eftir framförum á líkamsástandi, líkamsvirkni, líkamsverkjum, almennri heilsu, lífsþrótti og félagslegri virkni hjá hópnum sem fékk tadalafil 40 mg samanborið við lyfleysu í SF-36.

Ekki var tekið eftir framförum á tilfinningalegu og andlegu atgervi í SF-36. Tekið var eftir framförum með tadalafil 40 mg í EuroQol (EQ-5D) US og UK viðmiðunargildum sem saman standa af hreyfanleika, sjálfshjálp, hverdagslegum athöfnum, verkjum/óþægindum, þáttum sem tengjast kvíða/þunglyndi og á sjónrænum virkni skala (visual analogue scale VAS).

Blóðafllfræðilegar mælingar á hjarta og lungnakerfi voru gerðar á 93 sjúklingum. Tadalafil 40 mg jók afköst hjartans um (0,6 l/mín.) og minnkaði blóðþrýsing í lungum (-4,3 mmHG) og viðnám í lungnaæðum (-209 dyn.s/cm⁵) samanborið við grunnildi ($p < 0,05$). Samt sem áður, sýndu greiningar gerðar eftir á að grunnildi blóðafllfræðilegra mælinga á hjarta og lungu á hópnum sem fékk tadalafil 40 mg ekki marktækan mun miðað við hópinn sem fékk lyfleysu.

Langtímameðferð

357 sjúklingar úr samnaburðarrannsókninni með lyfleysu héldu áfram í langtímarannsókn. Af þeim höfðu 311 sjúklingar verið meðhöndlaðir með tadalafil í að minnsta kosti 6 mánuði og 293 í 1 ár (miðgildi útsetningar voru 365 dagar; á bilinu 2 dagar til 415 dagar). Fyrir þá sjúklinga sem til eru upplýsingar um, var tíðni lifunar í 1 ár 96,4%. Að auki, var 6 mínútna göngu lengd og WHO virkni flokkun stöðugur hjá þeim sem voru meðhöndlaðir með tadalafili í 1 ár.

Samanburður á tadalafili 20 mg við lyfleysu í heilbrigðum einstaklingum sýndi ekki marktækan mun á slagbils og þanbils blóðþrýstingi (meðal hámarks lækkun hvors um sig var 1,6/0,8 mmHg) í liggjandi stöðu, samsvarandi mælingar í standandi stöðu á slagbils og þanbils blóðþrýstingi (meðal hámarks lækkun hvors um sig var 0,2/4,6 mmHg) og engin áhrif á hjartsláttartíðni.

Í rannsókn til að meta áhrif tadalafils á sjón, fundust engin áhrif á hæfni til að greina á milli lita (blár/grænn) við mælingar með Farnsworth-Munsell 100-hue litaprófi. Þessar niðurstöður eru í samræmi við lága sækni tadalafils í PDE6 samanborið við PDE5. Tilkynningar um breytingar á hæfni til að greina á milli lita voru mjög sjaldgæfar ($< 0,1\%$) í klínískum rannsóknum.

Þrjár rannsóknir á karlmönnum voru settar upp til að meta hugsanleg áhrif á sæðisframleiðslu við daglega notkun tadalafils 10 mg (ein 6 mánaða rannsókn) og 20 mg (ein 6 mánaða og ein 9 mánaða rannsókn). Í tveimur af þessum rannsóknum varð vart við lækkun á fjölda og þéttni sæðisfrumna sem tengdist tadalafil meðferðinni en ólíklegt er að þetta hafi klíníska þýðingu. Þessi áhrif voru ekki tengd breytingum á öðrum breytum svo sem hreyfingu, útliti sæðisfrumna og FSH (follicle stimulating hormón).

Börn

Ein rannsókn hefur verið gerð hjá börnum með Duchenne vöðvarýrnun (Duchenne muscular dystrophy) og sáust engar vísbendingar um verkun í henni. Slembiröðuð, tvíblind rannsókn á notkun tadalafils hjá þremur samhlíða hópum, með samanburði við lyfleysu, var gerð hjá 331 dreng á aldrinum 7-14 ára með Duchenne vöðvarýrnun, sem fengu samhlíða meðferð með barksterum. Í rannsókninni var 48-vikna tvíblint tímabil þar sem þátttakendum var slembiraðað til að fá daglega 0,3 mg/kg af tadalafili, 0,6 mg/kg af tadalafili eða lyfleysu. Tadalafil sýndi enga virkni við að hægja á hrörnun hreyfingu, sem var aðalendapunktur rannsóknarinnar, mæld með 6 mínútna gönguvegalengd (6MWD): breyting á 6MWD eftir 48 vikur var að meðaltali -51,0 metrar (m) í hópnum sem fékk lyfleysu, borið saman við -64,7 m í hópnum sem fékk 0,3 mg/kg af tadalafili ($p=0,307$) og -59,1 m í hópnum sem fékk 0,6 mg/kg af tadalafili ($p=0,538$) (aðferð minnstu fervika (least squares)). Ekki voru heldur neinar vísbendingar um verkun í neinni af viðbótargreiningunum sem gerðar voru í rannsókninni. Heildarniðurstöður varðandi öryggi í þessari rannsókn voru í góðu samræmi við þekkt öryggissnið tadalafils og þær aukaverkanir sem búast má við hjá börnum með Duchenne vöðvarýrnun sem fá barkstera.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á ADCIRCA hjá einum eða fleiri undirhópum barna við lungnaslagæðaháþrýstingi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Tadalafil frásogast skjótt eftir inntöku og nær hámarksþéttni í plasma (C_{max}) að miðgildi 4 klst. eftir inntöku. Aðgengi eftir inntöku samanborið við stungulyf hefur ekki verið mælt.

Frásogshraði og heildarfrásog er óháð fæðuinntöku, því má taka ADCIRCA án tillits til máltíða.

Tímasetning skömmtunar (að morgni samanborið við að kvöldi eftir inntöku af stökum skammti af 10 mg) hafði engin klínísk marktæk áhrif á frásogshraða eða heildarfrásog.

Dreifing

Meðaldreifirúmmál er um 77 l við jafnvægi sem bendir til þess að tadalafil dreifist um vefi. Við lækningalega þéttni í plasma eru 94% tadalafils próteinbundin. Próteinbinding er óháð skerðingu á nýrnastarfsemi.

Minna en 0,0005% af innteknum skammti finnst í sæðisvökva heilbrigðra einstaklinga.

Umbrot

Tadalafil er að mestu leyti umbrotið af cýtókróm P450. Aðalumbrotsefnið er metýlcatechol glúkúróníð. Það er að minnsta kosti 13.000 sinnum minna virkt en tadalafil á PDE5. Með hliðsjón af þéttni umbrotsefnisins er því ekki gert ráð fyrir að það hafi nein klínísk áhrif.

Brotthvarf

Meðal úthreinsun tadalafils eftir inntöku er 3,4 l/klst. í jafnvægi og meðal loka helmingunartími er 16 klst. hjá heilbrigðum einstaklingum. Tadalafil er skilið að mestu út sem óvirk umbrotsefni, einkum með hægðum (um 61% af skammtinum) og í minna mæli með þvagi (um 36% af skammtinum).

Línulegt/ólínulegt samband

Hjá heilbrigðum einstaklingum eykst útsetning tadalafils (AUC) í hlutfalli við skammt á skammtabilinu 2,5 til 20 mg. Tekið var eftir minni hlutfallslegri aukningu milli 20 mg og 40 mg á dag. Meðan á töku 20 mg og 40 mg einu sinni á dag stendur, nær plasmabéttni jafnvægi innan 5 daga, og útsetning er 1,5 föld eftir stakan skammt.

Þýðisgreining á lyfjahvörfum

Hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting sem ekki fá bosentan samhliða er meðal útsetning fyrir tadalafili í jafnvægisfasa eftir 40 mg 26% hærrí en þegar borið saman við heilbrigða sjálfboðaliða. Engin klínísk marktækur munur var á C_{max} samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða. Niðurstöðurnar benda til minni útskilnaðar tadalafils hjá sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Heilbrigðir aldraðir einstaklingar (65 ára og eldri), höfðu hægari úthreinsun eftir inntöku tadalafils, sem leiddi til 25% meiri útsetningar (AUC) samanborið við heilbrigða einstaklinga á aldrinum 19 til 45 ára eftir 10 mg skammt. Þessi áhrif aldurs eru ekki klínískt marktæk og gefa ekki tilefni til skammtabreytinga.

Skert nýrnastarfsemi

Í klínískum lyfjafræðilegum rannsóknum hjá einstaklingum með væga (kreatínín úthreinsun 51 til 80 ml/mín.) eða miðlungs (kreatínín úthreinsun 31 til 50 ml/mín.) skerðingu á nýrnastarfsemi og hjá einstaklingum með nýrnabilun á lokastigi sem voru í blóðskilun, var útsetning (AUC) tadalafils um tvöfalt meiri en hjá heilbrigðum einstaklingum eftir gjöf á einum tadalafil skammti (5 til 20 mg). Hjá

sjúklingum í blóðskilun var C_{max} 41% hærra en hjá heilbrigðum einstaklingum. Blóðskilun kemur að takmörkuðum notum við útskilnað tadalafil.

Vegna aukinnar útsetningar á tadalafil (AUC), takmarkaðrar klínískrar reynslu og skort á getu til að hafa áhrif á útskilnað með blóðskilun er ekki mælt með tadalafil fyrir sjúklinga með mikið skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Hjá einstaklingum með væga og miðlungs skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh Class A og B) er útsetning (AUC) tadalafil sambærileg við útsetningu hjá heilbrigðum einstaklingum eftir gjöf 10 mg skammts. Ef tadalafil er ávísað skal lækningin meta einstaklingsbundinn ávinning/áhættu áður en lyfinu er ávísað. Ekki eru fyrirbyggjandi upplýsingar um notkun stærri skammta en 10 mg af tadalafili hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Sjúklingar með skorpulífur (mikið skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh Class C)) hafa ekki verið rannsakaðir og því er ekki mælt með notkun tadalafil fyrir þessa sjúklinga.

Sjúklingar með sykursýki

Sjúklingar með sykursýki hafa um 19% minni útsetningu (AUC) eftir inntöku tadalafil samanborið við heilbrigða einstaklinga eftir 10 mg skammt. Þessi munur gefur ekki tilefni til skammtabreytinga.

Kynþáttur

Rannsóknir á lyfhrifum hafa gerð gerðar með sjúklingum af mismunandi kynþáttum og ekki hefur komið fram mismunur á lyfhrifum eftir hefðbundna útsetningu fyrir tadalafil. Engrar skammtaöðlgunar er þörf.

Kyn

Engin mismunur er á lyfhrifum hjá heilbrigðum körlum og konum eftir staka eða endurtekna skammta af tadalafili og ekki sást marktækur munur á útsetningu. Engrar skammtaöðlgunar er þörf.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun.

Engar vísbendingar hafa fundist um stökkbreytingar, eituráhrif á fósturvísu eða fóstur í rottum eða músnum sem fengu allt að 1.000 mg/kg/dag af tadalafili. Í rannsóknum á þroska afkvæma rottna fyrir fæðingu og eftir fæðingu var skammturinn 30 mg/kg/dag ákvarðaður óvirkur. Við þennan skammt var reiknað AUC fyrir frítt virkt efni í rottu á meðgöngu um 18 sinnum hærra en AUC hjá mönnum við 20 mg skammt.

Engin merki fundust um skerta frjósemi hjá karl- og kvenkyns rottum. Hjá hundum sem fengu frá 25 mg/kg/dag tadalafil skammta daglega (eða meira) í 6 til 12 mánuði (samsvarandi að minnsta kosti þrefalt meiri útsetningu [spannar 3,7 – 18,6] en sést hjá mönnum eftir einn 20 mg skammt) fundust breytingar á þekjuvef í sáðpíplum sem leiddi til minni sæðisframleiðslu hjá fáeinum hundum. Sjá einnig kafla 5.1.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Kjarni filmuhúðaðrar töflu

laktósa einhýdrat
kroskarmellosa natríum
hýdroxýpropýlsellulósi
örkristölluð sellulósa

natríum laurilsúlfat
magnesiumsterat.

Filmuhúð

laktósa einhýdrat
hypromellósa
triacetin
títantvíoxíð (E171)
gult járnoxíð (E172)
rautt járnoxíð (E172)
talkúm.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum. Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Al/PVC/PE/PCTFE þynnupakkningar í pökkum sem innihalda 28 og 56 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðsettar í öllum löndum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/476/005-006

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. október 2008
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 1. október 2013

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyf sem eingöngu má nota eftir ávísun tiltekinna sérfræðilækna (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafli 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

ADCIRCA 20 mg filmhúðaðar töflur
tadalafil

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 20 mg tadalafil

3. HJÁLPAEFNI

laktósi

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 filmhúðaðar töflur
56 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/08/476/005-006

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

ADCIRCA 20 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUM**

1. HEITI LYFS

ADCIRCA 20 mg töflur
tadalafil

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Lilly

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNÐ

Má
Þri
Mi
Fi
Fö
Lau
Su

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

ADCIRCA 20 mg filmuhúðaðar töflur tadalafil

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um ADCIRCA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota ADCIRCA
3. Hvernig nota á ADCIRCA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á ADCIRCA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um ADCIRCA og við hverju það er notað

ADCIRCA inniheldur virka efnið tadalafil.

ADCIRCA er meðferð við háþrýstingi í lungnaslagæðum hjá fullorðnum.

Það tilheyrir flokki lyfja sem eru kölluð fosfódiesterasahemlar af gerð 5 (PDE5) sem hjálpa lungnæðum að slaka á og bæta þannig blóðflæði til lungna. Afleiðingin er bætt líkamleg áreynslugeta.

2. Áður en byrjað er að nota ADCIRCA

Ekki má nota ADCIRCA

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir tadalafili eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú tekur einhver nítrot eins og amýlnítít, notað sem meðferð við brjóstverk. Sýnt hefur verið fram á að ADCIRCA eykur áhrif þessara lyfja. Ef þú tekur einhver nítrot eða ert ekki viss skaltu segja læknum frá því.
- ef þú hefur einhvern tímunn verið með sjónskerðingu sem er ástand sem kalla má augn-slag (framlægur sjónaugarkvilli vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu).
- ef þú hefur fengið hjartaáfall innan síðustu 3 mánaða.
- ef þú hefur lágan blóðþrýsting.
- ef þú tekur riokígúat. Lyfið er notað til að meðhöndla lungnaháþrýsting (þ.e. háan blóðþrýsting í lungum) og langvarandi blóðrekslungnaháþrýsting (e. chronic thromboembolic pulmonary hypertension) (þ.e. hár blóðþrýstingur í lungum vegna blóðtappamyndunar). Komið hefur fram að PDE5 hemlar svo sem ADCIRCA, auka blóðþrýstingslækkandi áhrif lyfsins. Láttu lækninn vita ef þú ert að nota riokígúat eða ert ekki viss um að svo sé.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en ADCIRCA er notað

Láttu lækninn vita ef þú ert með eitthvert eftirtalinna atriða áður en þú tekur lyfið:

- einhver vandamál tengd hjarta önnur en lungnaháþrýsting
- blóðþrýstingsvandamál
- einhverja arfgenga augnsjúkdóma

- óeðlileg rauð blóðkorn (sigðkornablóðleysi)
- krabbamein í beinberg (mergæxli)
- krabbamein í blóðfrumum (hvítblæði)
- aflögun á getnaðarlim eða óæskilegar langvarandi stinningar sem vara í meira en 4 klukkustundir.
- alvarleg lifrарvandanámál
- alvarleg nýrnavandanámál.

Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú verður var við skyndilegt sjóntap eða blindu.

Vart hefur orðið við skyndilega heyrnarskerðingu eða heyrnartap hjá sumum sjúklingum sem hafa tekið tadalafil. Þó ekki sé vitað hvort slík tilvik tengist tadalafili beint skaltu hætta að taka CIALIS og hafa tafarlaust samband við lækni ef þú finnur fyrir skyndilegri heyrnarskerðingu eða heyrnartapi.

Börn og unglingar

ADCIRCA er ekki ætlað til notkunar fyrir börn og unglunga undir 18 ára aldri.

Notkun annarra lyfja samhliða ADCIRCA

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. EKKI taka þessar töflur ef þú ert þegar að taka nítröt.

ADCIRCA getur haft áhrif á verkun sumra lyfja eða önnur lyf geta haft áhrif á hversu vel ADCIRCA verkar. Látið lækni eða lyfjafræðing vita ef þú ert þegar að taka:

- bosentan (annað lyf við lungna slagæðaháþrýstingi)
- nítröt (við brjóstverk)
- alfa blokka sem notaðir eru til að meðhöndla háan blóðþrýsting eða vandamál tengd blöðruhálskirtli
- riokígúat
- rifampicín (til að meðhöndla bakteríusýkingar)
- ketókónazól (til að meðhöndla sveppasýkingar)
- ritonavir (til að meðhöndla HIV)
- töflur við stinningarvandanámálum (PDE5 hemla)

Notkun ADCIRCA með áfengi

Notkun áfengis getur lækkað blóðþrýsting tímabundið. Forðist mikla notkun áfengis (meira en 5 einingar af alkóhóli) ef þú hefur tekið eða áætlað að taka ADCIRCA, þar sem þetta getur aukið hættuna á svima þegar staðið er upp.

Meðganga, brjóstagiöf og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstagiöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Ekki taka ADCIRCA á meðgöngu nema það sé nauðsynlegt og þú hefur rætt það við lækinn.

Ekki hafa barn á brjósti meðan á töku taflnanna stendur þar sem ekki er vitað hvort lyfið berst yfir í brjóstamjólki hjá mönnum. Leitið ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi áður en lyf eru tekin meðan á þungun stendur eða ef þú ert með barn á brjósti.

Þegar hundum var gefið lyfið dró úr sæðismyndun í eistum. Fækkun sæðisfrumna hefur sést hjá sumum körlum. Ólíklegt þykir að þessi áhrif geti leitt til ófrjósemi.

Akstur og notkun véla

Tilkynnt hefur verið um svima. Áður en þú ekur bifreið eða stjórnar vélum skaltu athuga vel hvernig lyfið verkar á þig.

ADCIRCA inniheldur laktósa:

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

ADCIRCA inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á ADCIRCA

Notið lyfið ávallt eins og læknirinn hefur sagt fyrir um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

ADCIRCA fæst sem 20 mg töflur. **Venjulegur skammtur** eru tvær 20 mg töflur einu sinni á dag. Báðar töflurnar á að taka á sama tíma, hverja á eftir annarri. Ef þú ert með væg til miðlungs mikil lifrar- eða nýrnvandamál, getur verið að læknirinn ráðleggi þér að taka aðeins eina 20 mg töflu á sólarhring.

Gleyptu töflurnar heilar með hæfilegu magni af vatni. Þú mátt taka töflurnar með eða án matar.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú eða einhver annar tekur fleiri töflur en mælt er fyrir um, látið lækninn vita eða farið samstundis á sjúkrahús, taktu lyfjapakningarnar með þér. Þú getur fundið fyrir einhverjum af þeim aukaverkunum sem lýst er í kafla 4.

Ef gleymist að taka ADCIRCA

Taktu skammtinn eins fljótt og þú manst eftir því ef liðnar eru innan við 8 klukkustundir frá því að þú hefðir átt að taka skammtinn. EKKI taka tvöfaldan skammt í stað skammts sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota ADCIRCA

Ekki hætta að taka töflurnar nema læknirinn hafi sagt til um það.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Þær eru yfirleitt vægar eða miðlungs miklar.

Hættu að nota þetta lyf og leitaðu samstundis til læknis ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi aukaverkunum:

- ofnæmisviðbrögð þar meðtalin húðútbrot (algeng aukaverkun).
- brjóstverkur – ekki má nota nítröt, en hafa samstundis samband við lækninn (algeng aukaverkun).
- standþína, lengd og hugsanlega sársaukafull reisin eftir töku ADCIRCA (sjaldgæf aukaverkun). Ef þú færð slíka reisin og hún stendur samfelld í yfir 4 klst. skaltu samstundis hafa samband við lækni.
- skyndileg skerðing á sjón (mjög sjaldan tilkynnt).

Mjög algengt er að tilkynnt sé um eftirfarandi aukaverkanir hjá sjúklingum sem taka ADCIRCA (geta komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum): höfuðverkur, roði, nefstífla og kinnholustífla (stíflað nef), ógleði, meltingartruflanir (þ.m.t. kviðverkir eða óþægindi), vöðvaverkir, bakverkur og verkur í útlimum (að meðöldum óþægindum í útlimum).

Tilkynnt hefur verið um aðrar aukaverkanir:

Algengar (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Þokusýn, lækkaður blóðþrýstingur, blóðnasir, uppköst, aukin eða óeðlileg blæðing frá leggöngum, þroti í andliti, vélindabakflæði, migreni, óreglulegur hjartsláttur og yfirlið.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Flog, tímabundið minnisleysi, ofsakláði, aukin svitamyndun, blæðing úr getnaðarlim, blóð í sæði og/eða þvagi, hækkaður blóðþrýstingur, hraður hjartsláttur, skyndilegur hjartadauði og suð í eyrum.

PDE5 hemlar eru einnig notaðir til að meðhöndla stinningarvandamál hjá karlmönnum. Örsjaldan hefur verið tilkynnt um sumar aukaverkanir:

- Að hluta til, tímabundin eða varanleg minnkun eða tap á sjón að hluta í öðru auga eða báðum og alvarleg ofnæmisðbrögð sem orsaka bólgu í andliti og koki. Einnig hefur verið greint frá skyndilegri heyrnarskerðingu eða heyrnarleysi.

Nokkrar aukaverkanir hafa verið tilkynntar hjá mönnum sem taka tadalafil vegna stinningarvandamála. Þessar aukaverkanir hafa ekki sést í klínískum rannsóknum á lungnaslagæðaháþrýstingi og því er tíðni þeirra óþekkt.

- þroti í augnlokum, augnverkur, blóðhlaupin augu, hjartaáfall og heilablóðfall.

Í flestum tilvikum en þó ekki öllum hafa þeir karlmenn sem tilkynnt hafa hraðan hjartslátt, óreglulegan hjartslátt, hjartaáfall, heilablóðfall eða skyndilegan hjartadauða verið með undirliggjandi hjartasjúkdóma áður en þeir byrjuðu að taka tadalafil. Ekki er hægt að ákveða hvort tengsl séu á milli þessara aukaverkana og tadalafil.

Tilkynning aukaverkana

Látid lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á ADCIRCA

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnu á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim í heimilissorp. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

ADCIRCA inniheldur

- Virka innihaldsefnið er tadalafil. Hver tafla inniheldur 20 mg tadalafil.
- Önnur innihaldsefni eru:
Töflukjarni: Laktósa einhýdrat, kroskarmellosa natríum, hýdroxýpropýlsellulósi, örkristölluð sellulósa, natríum laurilsúlfat, magnesíumsterat, sjá kafla 2 „ADCIRCA inniheldur laktósa“.
Filmuhúð: Laktósa einhýdrat, hypromellósa, triacetin, títantvíoxíð (E171), gult járnoxíð (E172), rautt járnoxíð (E172), talkúm.

Lýsing á útliti ADCIRCA og pakkningastærðir

ADCIRCA 20 mg eru appelsínugular filmuhúðaðar töflur. Þær eru möndlulaga og eru auðkenndar með „4467“ á annarri hliðinni.

ADCIRCA 20 mg er fáanlegt í þynnupakkningum sem innihalda 28 eða 56 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holland.

Framleiðandi: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spánn.

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6441100

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija

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

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) 8 737 88 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.