

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## **1. A GYÓGYSZER NEVE**

ADCIRCA 20 mg filmtabletta

## **2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

20 mg tadalafilt tartalmaz filmtablettánként.

### Ismert hatású segédanyag

233 mg laktózt tartalmaz (laktóz-monohidrát formájában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## **3. GYÓGYSZERFORMA**

Filmtabletta (tabletta).

Narancssárga színű és mandula alakú, 12,09 mm × 7,37 mm méretű filmtabletta, egyik oldalon „4467” jelzéssel.

## **4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

### **4.1 Terápiás javallatok**

#### Felnőttek

A WHO szerinti II. és III. funkcionális stádiumba sorolt pulmonalis artériás hypertonia (PAH) kezelésére javallott a fizikai állóképesség növelése érdekében (lásd 5.1 pont).

A hatásosságot igazolták mind az idiopathiás PAH (IPAH), mind a kollagén érbetegséghez társult PAH esetében.

#### Gyermekek és serdülők

A WHO szerinti II. és III. funkcionális stádiumba sorolt pulmonalis artériás hypertóniában (PAH) szenvedő 2 éves vagy annál idősebb gyermekek és serdülők kezelésére javallott.

### **4.2 Adagolás és alkalmazás**

A kezelést kizárólag a PAH kezelésében gyakorlott orvos indíthatja el és monitorozhatja.

#### Adagolás

#### Felnőttek

Javasolt adagja 40 mg (két 20 mg-os filmtabletta) naponta egyszer.

Gyermekek és serdülők (2 és betöltött 18. életév közötti korúak)

Gyermekeknek és serdülőknek az életkori és a testtömeg-kategóriák alapján javasolt napi egyszeri adag az alábbiakban látható:

| Gyermekek és serdülők életkora és/vagy testtömege   | Ajánlott napi adag és adagolási rend                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ≥2 éves kor<br>≥40 kg testtömeg<br><40 kg testtömeg | 40 mg (két 20 mg-os tabletta) naponta egyszer<br>20 mg (egy 20 mg-os tabletta vagy 10 ml belsőleges szuszpenzió, 2 mg/ml tadalafil*) naponta egyszer |

\* Belsőleges szuszpenzió is rendelkezésre áll olyan gyermekek és serdülők számára, akiknek 20 mg-os adagra van szükségük, és nem képesek lenyelni a tablettát.

A 2 évesnél fiatalabb betegek esetében a klinikai vizsgálatokból nem állnak rendelkezésre sem farmakokinetikai, sem hatásossági adatok. Az ADCIRCA legmegfelelőbb adagját 6 hónapos vagy annál idősebb, de 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem állapították meg. Az ADCIRCA alkalmazása ezért nem ajánlott ebben a korcsoportban.

Megkésve alkalmazott adag, kihagyott adag vagy hányás

Ha az ADCIRCA-t megkésve, de még ugyanazon a napon veszik be, akkor a további adagokat az adagolási rend módosítása nélkül kell bevenni. A betegek nem vehetnek be az előírton felül további adagot a kimaradt adag pótlására.

Hányás esetén a betegeknek nem szabad az előírton felül további adagot bevenniük.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Az adag módosítása idősek esetén nem szükséges.

Vesekárosodás

*Felnőttek, valamint gyermekek és serdülők (2 és betöltött 18. életév közötti korúak, legalább 40 kg testtömegűek)*

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek számára 20 mg kezdő adag javasolt, naponta egyszer. Az adag napi egyszeri 40 mg-ra növelhető az egyéni hatásosság és tolerabilitás szerint. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a tadalafil alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 és 5.2 pont).

*Gyermekek és serdülők (2 és betöltött 18. életév közötti korúak, 40 kg-nál kisebb testtömegűek)*

A 40 kg-nál kisebb testtömegű, enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek számára 10 mg kezdő adag javasolt, naponta egyszer. Az adag napi egyszeri 20 mg-ra növelhető az egyéni hatásosság és tolerabilitás szerint. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a tadalafil alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

*Felnőttek, valamint gyermekek és serdülők (2 és betöltött 18. életév közötti korúak, legalább 40 kg testtömegűek)*

Az enyhe és közepesen súlyos májcirrhosisban (Child–Pugh A és B stádium) szenvedő betegekkel szerzett korlátozott klinikai tapasztalat miatt a naponta egyszeri 20 mg kezdő adag mérlegelhető.

*Gyermekek és serdülők (2 és betöltött 18. életév közötti korúak, 40 kg-nál kisebb testtömegűek)*

A 40 kg-nál kisebb testtömegű, enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a naponta egyszeri 10 mg kezdő adag mérlegelhető.

A beteg életkorától függetlenül a tadalafil rendelésekor a felíró orvosnak egyénileg kell gondosan mérlegelnie a haszon/kockázat arányt. Súlyos májcirrhosisban (Child–Pugh C stádium) szenvedő betegeknel nem történtek vizsgálatok, ezért számukra a tadalafil adása nem javasolt (lásd 4.4 és 5.2 pont).

#### Gyermekek (2 évesnél fiatalabbak)

2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében az ADCIRCA adagolását nem határozták meg és hatásosságát nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8 és az 5.1 pontban található.

#### Az alkalmazás módja

Oralis alkalmazásra.

A filmtablettát egészben, vízzel kell lenyelni, étkezés közben vagy attól függetlenül.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Akut myocardialis infarctus az elmúlt 90 napon belül.

Súlyos hypotonia (<90/50 Hgmm).

A klinikai vizsgálatok során a tadalafil fokozta a nitrátok vérnyomáscsökkentő hatását, mely valószínűleg a nitrátok és a tadalafil nitrogén-monoxid/cGMP anyagszereúra gyakorolt közös hatásának következménye. Ezért a tadalafil alkalmazása ellenjavallt azoknál a betegeknel, akik bármilyen organikus nitrátot alkalmaznak (lásd 4.5 pont).

Foszfodiészteráz-5- (PDE-5) gátlók (beleértve a tadalafil is) együttes alkalmazása guanilat-cikláz stimulátorokkal (mint a riociguát) ellenjavallt, mivel ez potenciálisan szimptomatikus hypotóniához vezethet (lásd 4.5 pont).

Azon betegeknel, akiknek a féloldali látásvesztését nem arteritises elülső ischaemiás opticus neuropathia (NAION) okozta, függetlenül attól, hogy ez az esemény összefüggésben volt-e korábbi PDE-5-gátló-expozícióval vagy sem (lásd 4.4 pont).

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Kardiovaszkuláris betegségek

A PAH klinikai vizsgálataiba a következő kardiovaszkuláris betegségekben szenvedő betegcsoportokat nem vonták be:

- klinikailag jelentős aorta és mitrális billentyű betegségekben szenvedő betegek;
- pericardialis constrictióban szenvedő betegek;
- restrictiv és congestiv cardiomyopathiában szenvedő betegek;
- számottevő balkamra-működészavarban szenvedő betegek;
- életveszélyes arrhythmiákban szenvedő betegek;
- tüneteket okozó coronaria betegségben szenvedő betegek;
- nem kontrollált hypertóniában szenvedő betegek.

Mivel ezeknél a betegeknel nem állnak rendelkezésre klinikai adatok a tadalafil biztonságosságáról, számukra a tadalafil adása nem javasolt.

A pulmonalis vasodilatátorok lényegesen ronthatják a pulmonalis veno-occlusiv betegségben (PVOD) szenvedő betegek kardiovaszkuláris állapotát. Mivel a veno-occlusiv betegségben szenvedők tadalafil-kezeléséről nem állnak rendelkezésre klinikai adatok, esetükben a tadalafil alkalmazása nem javasolt. Amennyiben tadalafil alkalmazása mellett tüdőödéma jelei lépnek fel, társuló PVOD lehetőségét mérlegelni kell.

A tadalafil szisztémás vasodilatátor hatással rendelkezik, ami átmeneti vérnyomáscsökkenést okozhat. A kezelőorvosoknak gondosan mérlegelniük kell, hogy bizonyos alapbetegségekben, pl. súlyos balkamrai kiáramlási obstrukcióban, folyadékhiányban, vegetatív hypotóniában vagy nyugalmi hypotóniában szenvedő betegeiket befolyásolhatják-e kedvezőtlenül az ilyen értégitő hatások.

Alfa<sub>1</sub>-blokkolót szedő betegek esetében a tadalafillal való együttes alkalmazás némely betegeknél szimptomatikus hypotensióhoz vezethet (lásd 4.5 pont). Tadalafil és doxazozin kombinációja ezért nem ajánlott.

### Látás

Látászavarokat, beleértve a centralis serosus chorioretinopathiát (CSCR), és NAION eseteit jelentették a tadalafil és egyéb PDE-5-gátlók szedésével kapcsolatban. A legtöbb CSCR-eset a tadalafil alkalmazásának abbahagyása után spontán megszűnt. A NAION tekintetében, erectilis dysfunctióban szenvedő férfiak körében tadalafillal vagy egyéb PDE-5-gátlóval történt expozíciót követően a megfigyeléses adatok elemzése akut NAION megnövekedett kockázatára utal. Mivel ez minden tadalafilt alkalmazó betegnél releváns lehet, a beteg figyelmét fel kell hívni arra, hogy hirtelen fellépő látászavar, a látásélesség romlása és/vagy látástorzulás esetén abba kell hagynia az ADCIRCA szedését, és azonnal orvoshoz kell fordulnia (lásd 4.3 pont). Örökletes degeneratív retina betegségben, pl. retinitis pigmentosában szenvedő betegek nem vettek részt klinikai vizsgálatokban, a tadalafil adása számukra nem javasolt.

### Halláscsökkenés vagy hirtelen kialakuló hallásvesztés

A tadalafil használatát követő, hirtelen kialakuló hallásvesztés eseteiről számoltak be. Bár egyes esetekben egyéb kockázati tényezők is fennálltak (pl. életkor, diabetes, hypertonia, illetve korábbi hallásvesztés az anamnézisben és társuló kötőszöveti betegségek), a beteg figyelmét fel kell hívni arra, hogy hirtelen fellépő halláscsökkenés vagy hallásvesztés esetén azonnal forduljon orvoshoz.

### Vese- és májkárosodás

A megnövekedett tadalafil-expozíció (AUC) és a korlátozott klinikai tapasztalat következtében, valamint azért, mert a dialízis nem befolyásolja a clearance-t, a tadalafil alkalmazása nem javasolt súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

Súlyos májcirrhosisban (Child–Pugh C stádium) szenvedő betegeknél a gyógyszer alkalmazását nem vizsgálták, ezért a tadalafil-kezelés számukra nem javasolt.

### Priapismus és a penis anatómiai deformációja

PDE-5-gátlókkal kezelt férfiaknál beszámoltak priapismusról. A beteget utasítani kell, hogy 4 órán túl fennálló folyamatos erekció esetén sürgősen forduljon orvoshoz. Amennyiben a priapismust nem kezelik azonnal, a penis szövete károsodhat, és tartós potenciavesztés alakulhat ki.

A tadalafil csak kellő körültekintéssel alkalmazható azoknál a betegnél, akiknél a penis anatómiai deformációja (pl. a corpus cavernosum angulatioja, fibrosisa vagy Peyronie-betegség) vagy priapismusra hajlamosító betegség (pl. sarlósejtes anaemia, myeloma multiplex vagy leukaemia) áll fenn.

### Alkalmazás CYP3A4-induktorokkal vagy -inhibitorokkal

Erős hatású CYP3A4-induktorokat, pl. rifampicint tartósan szedő betegeknél a tadalafil alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Erős CYP3A4-inhibitorok, pl. ketokonazol vagy ritonavir egyidejű szedése mellett a tadalafil alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

### Erectilis dysfunctio kezelése

Tadalafil és egyéb PDE-5-gátlók vagy más, az erectilis dysfunctio kezelésére használt készítmények együttes alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták. A betegeket utasítani kell, hogy ne szedjék az ADCIRCA-t ezekkel a gyógyszerekkel együtt.

### Prosztaciklin és analógjai

A tadalafil és a prosztaciklin vagy prosztaciklin analógok együttes alkalmazásának hatásosságát és biztonságosságát kontrolllos klinikai vizsgálatokban nem vizsgálták. Együttes alkalmazásuk esetén ezért kellő körültekintés javasolt.

### Bozentán

A már bozentán-kezelésben részesülő betegeknél a tadalafil hatásosságát nem igazolták egyértelműen (lásd 4.5 és 5.1 pont).

### Laktóz

Az ADCIRCA laktóz-monohidrátot tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

### Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

### Más gyógyszerek hatása a tadalafilra

#### Citokróm P450-inhibitorok

*Azol típusú gombaellenes szerek (pl. ketokonazol)*

A (napi 200 mg) ketokonazol az egyszeri (10 mg) tadalafil-adag expozícióját (AUC) kétszeresére, a  $C_{max}$ -értéket 15%-kal növelte, a tadalafil-monoterápia esetén mért AUC- és  $C_{max}$ -értékhez képest. Napi 400 mg ketokonazol az egyszeri adag (20 mg) tadalafil-expozíciót (AUC) négyszeresére és a  $C_{max}$ -értéket 22%-kal növelte.

*Proteáz-inhibitorok (pl. ritonavir)*

A ritonavir (200 mg naponta kétszer), ami gátolja a CYP3A4-, a CYP2C9-, a CYP2C19- és a CYP2D6-aktivitást, az egyszeri adag (20 mg) tadalafil-expozíciót (AUC) kétszeresére növelte, míg a  $C_{max}$  nem változott. A ritonavir (500 mg vagy 600 mg naponta kétszer) az egyszeri (20 mg) tadalafil-expozíciót (AUC) 32%-kal növelte, a  $C_{max}$ -ot 30%-kal csökkentette.

### Citokróm P450-induktorok

#### *Endothelin-1-receptor-antagonisták (pl. bozentán)*

A bozentán (125 mg naponta kétszer), ami a CYP2C9 és a CYP3A4 szubsztrátja és a CYP3A4, a CYP2C9 és feltehetően a CYP2C19 közepesen erős induktora, a (napi egyszeri) 40 mg szisztémás tadalafil-expozíciót 42%-kal és a  $C_{\max}$ -ot 27%-kal csökkentette többszöri adag együttes adását követően. A már bozentán-kezelésben részesülő betegeknél a tadalafil hatásosságát nem igazolták egyértelműen (lásd 4.4 és 5.1 pont). A tadalafil nem befolyásolta a bozentán és metabolitjainak expozícióját (AUC és  $C_{\max}$ ).

A tadalafil és egyéb endothelin-1 receptor-antagonisták együttes alkalmazásának hatásosságát és biztonságosságát nem vizsgálták.

#### *Antimikobakteriális gyógyszerek (pl. rifampicin)*

A CYP3A4-induktor rifampicin (600 mg naponta) a tadalafil AUC-t 88%-kal, a  $C_{\max}$ -ot 46%-kal csökkentette a (10 mg) tadalafil-monoterápia esetén mért AUC- és  $C_{\max}$ -értékhez képest.

### A tadalafil hatásai más gyógyszerekre

#### Nitrátok

A klinikai vizsgálatok során a tadalafil (5, 10 és 20 mg) fokozta a nitrátok vérnyomáscsökkentő hatását. Ez az interakció több mint 24 órán át tartott, és az utolsó tadalafil-adag bevétele után 48 óra elteltével már nem volt észlelhető. Ezért a tadalafil alkalmazása ellenjavallt azoknál a betegeknél, akik bármilyen formában organikusnitrát-készítményt alkalmaznak (lásd 4.3 pont).

#### Vérnyomáscsökkentők (beleértve a kalciumcsatorna-blokkolókat is)

Doxazozin (naponta 4 és 8 mg) és tadalafil (5 mg-os napi adag és 20 mg-os egyszeri adag) együttes alkalmazása jelentősen növeli ennek az alfa-blokkolónak a vérnyomáscsökkentő hatását. Ez a hatás legalább 12 órán át tart, és tüneteket okozhat, beleértve az ájulást is. Ezért ez a kombináció nem javasolt (lásd 4.4 pont).

A korlátozott számú, egészséges önkéntessel végzett interakciós vizsgálatokban ezeket a hatásokat nem jelentették az alfuzozinnal vagy tamzulozinnal kapcsolatban.

Klinikai farmakológiai vizsgálatok során vizsgálták a tadalafil (10 mg és 20 mg) antihipertenzív gyógyszerek vérnyomáscsökkentő hatását fokozó potenciálját. Az antihipertenzív gyógyszerek főbb csoportjait vizsgálták mind monoterápiában, mind kombinált kezelés részeként alkalmazva. A több vérnyomáscsökkentő gyógyszert szedő, nem jól beállított vérnyomású betegek vérnyomása nagyobb mértékben csökkent, mint a jól beállított vérnyomású betegeké, akiknél a vérnyomáscsökkenés az egészséges személyekhez hasonlóan minimális volt. Azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg vérnyomáscsökkentő gyógyszereket kapnak, 20 mg tadalafil vérnyomáscsökkenést indukálhat, ami (a doxazozin kivételével – lásd fent) általában kismértékű, és valószínűleg nincs klinikai jelentősége.

#### Riociguát

A preklinikai vizsgálatok additív szisztémás vérnyomáscsökkentő hatást igazoltak PDE-5-gátlók és riociguát kombinációja esetén. A klinikai vizsgálatok során a riociguát fokozta a PDE-5-gátlók vérnyomáscsökkentő hatását. Az együttes alkalmazás esetében nem észleltek kedvező klinikai hatást a vizsgált populációban. Riociguát együttes adása PDE-5-gátlókkal (beleértve a tadalafilt is) ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

#### CYP1A2-szubsztrátok (pl. teofillin)

10 mg tadalafil (egy nem szelektív foszfodiészteráz-gátló) teofillinnel történt együttes adása mellett nem alakult ki farmakokinetikai interakció. Az egyedüli farmakodinámiás hatás a szívfrekvencia kismértékű (3,5 ütés/perc) növekedése volt.

#### CYP2C9-szubsztrátok (pl. R-warfarin)

A tadalafilnak (10 mg és 20 mg) nem volt klinikailag jelentős hatása az S-warfarin vagy az R-warfarin (CYP2C9-szubsztrát) expozíciójára (AUC), és nem befolyásolta a warfarin által indukált, protrombinidőben bekövetkező változásokat sem.

#### Acetilszalicilsav

A tadalafil (10 mg és 20 mg) nem fokozta a vérzési idő acetilszalicilsav által okozott megnyúlását.

#### P-glikoprotein-szubsztrátok (pl. digoxin)

A tadalafilnak (40 mg naponta egyszer) nem volt klinikailag jelentős hatása a digoxin farmakokinetikájára.

#### Oralis fogamzásgátlók

Dinamikus egyensúlyi állapotban a tadalafil (40 mg naponta egyszer) 26%-kal növelte az etinilösztadiol-expozíciót (AUC) és 70%-kal a  $C_{max}$ -ot, az orális fogamzásgátló placebóval történő alkalmazásához képest. A tadalafilnak nem volt statisztikailag szignifikáns hatása a levonorgesztrelre, ami arra utal, hogy az etinilösztadiolra kifejtett hatás a tadalafil bélben történő szulfatálásra kifejtett gátlásának következménye. A megfigyelés klinikai jelentősége bizonytalan.

#### Terbutalin

Az etinilösztadiol esetében megfigyelthez hasonló AUC- és  $C_{max}$ -növekedés várható a terbutalin orális alkalmazása mellett, feltehetően a tadalafil bélben történő szulfatálásra kifejtett gátló hatása miatt. A megfigyelés klinikai jelentősége bizonytalan.

#### Alkohol

A (10 mg vagy 20 mg) tadalafillal történő együttes alkalmazás nem befolyásolta az alkohol koncentrációját. Ezenfelül az alkohollal történő együttes alkalmazást követően nem észlelték a tadalafil-koncentrációk változását. A tadalafil (20 mg) nem fokozta az alkohol (0,7 g/ttkg vagy egy 80 kg-os férfinél kb. 180 ml 40%-os alkohol [vodka]) által előidézett átlagos vérnyomáscsökkenést, azonban néhány egyénnél posturalis szédülést és orthostaticus hypotensiót észleltek. A tadalafil (10 mg) nem fokozta az alkohol kognitív funkciókra gyakorolt hatását.

#### Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján gyermekeknél és serdülőknél a látszólagos clearance (CL/F) becsült értéke és a bozentán CL/F-re gyakorolt hatása hasonló a PAH-ban szenvedő felnőtt betegeknek tapasztaltakhoz. Dózismódosítás nem szükséges, ha a tadalafilt bozentánnal együtt alkalmazzák.

### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

#### Terhesség

A tadalafil terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Állatkísérletek nem igazoltak közvetlen vagy közvetett káros hatásokat terhesség, embrionális/magzati fejlődés, szülés vagy szülés utáni fejlődés tekintetében (lásd 5.3 pont). Elővigyázatosságból a tadalafil terhesség alatti alkalmazásának mellőzése javasolt.

#### Szoptatás

A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakodinámiás/toxikológiai adatok azt igazolták, hogy a tadalafil kiválasztódik az anyatejbe. A szoptatott csecsemőt érintő kockázat nem zárható ki. Az ADCIRCA nem alkalmazható a szoptatás ideje alatt.

## Termékenység

Kutyáknál észleltek olyan hatásokat, amelyek a termékenység csökkenését jelezhetik. Két ezt követő klinikai vizsgálat eredményei arra utalnak, hogy ez a hatás embereknél nem valószínű, bár néhány férfinél a spermiumok koncentrációjának csökkenését észlelték (lásd 5.1 és 5.3 pont).

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az ADCIRCA elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A klinikai vizsgálatok során szédülést azonos gyakorisággal jeleztek a placebo csoportban és a tadalafil-kezelésben részesülőknél, azonban gépjárművezetés, illetve gépek kezelése előtt a betegnek tudnia kell azt, hogyan reagál az ADCIRCA-ra.

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások, melyek a tadalafil 40 mg-os kezelési karon a betegek  $\geq 10\%$ -ánál fordultak elő, a következők voltak: fejfájás, hányinger, hátfájás, dyspepsia, kipirulás, myalgia, nasopharyngitis és végtagfájdalom. A jelentett mellékhatások átmenetiek és általában enyhék vagy közepesen súlyosak voltak. A 75 éves kor feletti betegeknel jelentkező mellékhatásokról korlátozott számban állnak rendelkezésre adatok.

A PAH kezelésére alkalmazott ADCIRCA kulcsfontosságú (pivotális), placebokontrollos vizsgálatában összesen 323 beteget kezeltek napi egyszeri 2,5 mg–40 mg dózisú ADCIRCA-val, és 82 beteg kapott placebót. A kezelés időtartama 16 hét volt. A kezelés nemkívánatos hatások miatti leállításának gyakorisága összességében alacsony volt (ADCIRCA 11%, placebo 16%). 357 beteg, aki befejezte a pivotális vizsgálatot, részt vett a vizsgálat hosszú távú kiterjesztésében. A vizsgált adag napi egyszeri 20 mg és 40 mg volt.

#### A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázat a placebokontrollos klinikai vizsgálat során ADCIRCA-kezelésben részesülő PAH-betegeknel jelentett mellékhatásokat tünteti fel. A táblázatban szerepel néhány olyan mellékhatás is, amelyeket a férfiak erektilis dysfúnciójának kezelésére alkalmazott tadalafillal végzett klinikai vizsgálatok során és/vagy a forgalomba hozatal után jelentettek. Az ilyen mellékhatásoknál vagy a „Nem ismert” gyakoriság szerepel, mivel a rendelkezésre álló adatok alapján gyakoriságuk a PAH-betegeknel nem állapítható meg, vagy az ADCIRCA pivotális, placebokontrollos vizsgálatából származó klinikai vizsgálati adatok alapján állapították meg a gyakoriságot.

Becsült gyakoriság: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100$ – $<1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000$ – $<1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\,000$ – $<1/1000$ ), nagyon ritka ( $<1/10\,000$ ) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

| Szervrendszer                        | Nagyon gyakori        | Gyakori                               | Nem gyakori                                               | Ritka | Nem ismert <sup>1</sup>                             |
|--------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------------------|
| Immunrendszeri betegségek és tünetek |                       | túlérzékenységi reakciók <sup>5</sup> |                                                           |       | angiooedema                                         |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek  | fejfájás <sup>6</sup> | syncope, migrén <sup>5</sup>          | görcsrohamok <sup>5</sup> , átmeneti amnesia <sup>5</sup> |       | stroke <sup>2</sup> (beleértve a vérzéses eseteket) |

| Szervrendszer                                                          | Nagyon gyakori                                                                             | Gyakori                             | Nem gyakori                                                        | Ritka | Nem ismert <sup>1</sup>                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>                            |                                                                                            | homályos látás                      |                                                                    |       | nem arteritises elülső ischaemiás opticus neuropathia (NAION), retinális érelzáródás, látótérkiesés, centralis serosus chorioretinopathia |
| <b>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</b>      |                                                                                            |                                     | fülzúgás                                                           |       | hirtelen kialakuló hallásvesztés                                                                                                          |
| <b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>                 |                                                                                            | palpitatio <sup>2, 5</sup>          | hirtelen szívhalál <sup>2, 5</sup> , tachycardia <sup>2, 5</sup>   |       | instabil angina pectoris, ventricularis arrhythmia, myocardialis infarctus <sup>2</sup>                                                   |
| <b>Érbetegségek és tünetek</b>                                         | kipirulás                                                                                  | hypotensio                          | hypertensio                                                        |       |                                                                                                                                           |
| <b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b> | nasopharyngitis (beleértve az orrdugulást, váladékpangást a melléküregekben, és rhinitist) | orrvérzés                           |                                                                    |       |                                                                                                                                           |
| <b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>                          | hányinger, dyspepsia (beleértve a hasi fájdalmat/diszkomfortérzést <sup>3</sup> )          | hányás, gastro-oesophagealis reflux |                                                                    |       |                                                                                                                                           |
| <b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>              |                                                                                            | bőrkiütés                           | urticaria <sup>5</sup> , hyperhydrosis (verejtékezés) <sup>5</sup> |       | Stevens–Johnson-szindróma, exfoliatív dermatitis                                                                                          |
| <b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és</b>   | myalgia hátfájás végtagfájdalom (beleértve a végtagi                                       |                                     |                                                                    |       |                                                                                                                                           |

| Szervrendszer                                                      | Nagyon gyakori     | Gyakori                                      | Nem gyakori                                              | Ritka | Nem ismert <sup>1</sup> |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------|-------------------------|
| tünetei                                                            | diszkomfortot<br>) |                                              |                                                          |       |                         |
| Vese- és húgyúti betegségek és tünetek                             |                    |                                              | haematuria                                               |       |                         |
| A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek |                    | fokozott méhvérzés <sup>4</sup>              | priapismus <sup>5</sup><br>penis-vérzés,<br>haemospermia |       | tartós erekciók         |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók           |                    | arcoedema,<br>mellkasi fájdalom <sup>2</sup> |                                                          |       |                         |

(1) A regisztrációs vizsgálatok során nem jelentett események, gyakoriságuk a rendelkezésre álló adatok alapján nem állapítható meg. A táblázatba erectilis dysfunctio kezelésére alkalmazott tadalafilre vonatkozó forgalomba hozatalt követő, illetve klinikai vizsgálati adatok alapján kerültek be a mellékhatások.

(2) A legtöbb betegnek, akiknél ezeket az eseményeket jelentették, már korábban is volt kardiovaszkuláris rizikófaktor.

(3) Az eredeti MedDRA szakkifejezések a következők voltak: hasi diszkomfortérzés, hasi fájdalom, alhasi fájdalom, gyomortáji fájdalom és gyomorpanaszok.

(4) Nem MedDRA klinikai szakkifejezés a kóros/excessiv menstruációs vérzések, pl. menorrhagia, metrorrhagia, menometrorrhagia vagy vaginalis vérzés jelentéseinek bevonására.

(5) A táblázatba erectilis dysfunctio kezelésére alkalmazott tadalafilre vonatkozó forgalomba hozatalt követő, illetve klinikai vizsgálati adatok alapján kerültek be a mellékhatások. Ezenfelül a gyakoriságokat csak annak az 1 vagy 2 betegnek az adatai alapján állapították meg, akik az ADCIRCA pivotális, placebokontrollos vizsgálatában észlelték a mellékhatást.

(6) A leggyakrabban jelentett mellékhatás a fejfájás volt. Fejfájás előfordulhat a kezelés kezdetén és idővel csökken akkor is, ha a kezelést folytatják.

### Gyermekek és serdülők

A klinikai vizsgálatokban (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG) összesen 51 fő, 2,5–17 éves korú, PAH-ban szenvedő gyermeket és serdülőt kezeltek tadalafillal. Egy obszervációs, forgalomba hozatalt követő vizsgálatban (H6D-JE-TD01) összesen 391, újszülöttkor és betöltött 18. életév közötti, PAH-ban szenvedő gyermeket és serdülőt kezeltek tadalafillal. A tadalafil alkalmazását követően a mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága a gyermekeknél és serdülőknél hasonló volt a felnőtteknél tapasztaltakhoz. A vizsgálati elrendezés, a mintanagyság, a nemek, az életkori tartományok és az adagok közti különbségek miatt a fenti vizsgálatok biztonságossági eredményei az alábbiakban külön vannak részletezve.

#### Placebokontrollos klinikai vizsgálat gyermekeknél és serdülőknél (H6D-MC-LVHV)

35 PAH-ban szenvedő, 6,2–17,9 éves (medián életkor 14,2 év) betegnél végzett randomizált, placebokontrollos vizsgálatban 24 héten át összesen 17 beteg kapott napi egyszeri 20 mg-os (közepes testtömegű kohorsz,  $\geq 25$  kg– $<40$  kg), vagy 40 mg-os (nagy testtömegű kohorsz,  $\geq 40$  kg) ADCIRCA-kezelést, és 18 beteg kapott placebót. A leggyakoribb (2 vagy annál több, tadalafillal kezelt betegnél előforduló) nemkívánatos hatások a következők voltak: fejfájás (29,4%), felső légúti fertőzés és influenza (mindkettő 17,6%), valamint arthralgia és epistaxis (mindkettő 11,8%). Nem számoltak be halálesetről vagy súlyos nemkívánatos hatásról. A rövid távú, placebokontrollos

vizsgálatban kezelt 35 gyermek és serdülő közül 32 kezdte meg a vizsgálat 24 hónapig tartó, hosszú távú, nyílt elrendezésű kiterjesztését, és 26 beteg fejezte be az utánkövetést. Új biztonságossági szignált nem észleltek.

#### Kontrollcsoport nélküli farmakokinetikai vizsgálat gyermekeknél és serdülőknél (H6D-MC-LVIG)

Egy gyermekeknél és serdülőknél végzett, többszörösen emelkedő dózisú vizsgálatban, 10,9 év medián életkorú (tartomány: 2,5–17 év) 19 beteg kapott napi egyszeri ADCIRCA-kezelést egy 10 hetes nyílt elrendezésű időszak (1. periódus) alatt, majd egy kiterjesztés során további 24 hónapon át (2. periódus). 8 betegnél (42,1%) jelentettek súlyos nemkívánatos hatásokat. Ezek a következők voltak: pulmonalis hypertensio (21,0%), vírusfertőzés (10,5%), illetve szívelégtelenség, gastritis, láz, 1-es típusú diabetes mellitus, lázgörcs, ájulásérzés, görcsroham, és ovarium-cysta (mindegyik 5,3%). Egyetlen betegnél sem állították le a kezelést nemkívánatos hatások miatt. A kezeléssel összefüggő nemkívánatos eseményeket (*treatment emergent adverse events*, TEAE) 18 betegnél (94,7%) jelentettek, és a leggyakoribb (5 vagy annál több betegnél előforduló) TEAE-k a következők voltak: fejfájás, láz, felső légúti vírusfertőzés és hányás. Két halálesetről számoltak be.

#### Forgalomba hozatalt követő vizsgálat gyermekeknél és serdülőknél (H6D-JE-TD01)

Egy Japánban végzett, forgalomba hozatalt követő obszervációs vizsgálatban biztonságossági adatokat gyűjtöttek 391, PAH-ban szenvedő gyermek és serdülő bevonásával (maximum 2 éves obszervációs periódus). A vizsgálatban a betegek átlagéletkora  $5,7 \pm 5,3$  év volt, beleértve a 79 fő, 1 évesnél fiatalabb, a 41 fő, 1 éves vagy annál idősebb, de 2 évesnél fiatalabb, a 122 fő, 2–6 éves, a 110 fő, 7–14 éves, és a 39 fő, 15–17 éves beteget. 123 betegnél (31,5%) jelentettek nemkívánatos hatásokat. Az (5 vagy annál több betegnél előforduló) nemkívánatos hatások és incidenciájuk a következők voltak: pulmonalis hypertensio (3,6%); fejfájás (2,8%); szívelégtelenség és csökkent thrombocytaszám (mindkettő 2,0%); orrvérzés és felső légúti fertőzés (mindkettő 1,8%); bronchitis, hasmenés és kóros májműködés (mindegyik 1,5%); valamint gastroenteritis, fehérjevesztő gastroenteropathia és megnövekedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint (mindegyik 1,3%). A (3 vagy annál több betegnél előforduló) súlyos nemkívánatos hatások incidenciája 12,0% volt, beleértve a pulmonalis hypertenziót (3,6%), szívelégtelenséget (1,5%) és a pneumóniát (0,8%). 16 (4,1%) halálesetet jelentettek; egyik sem volt a tadalafilhez köthető.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

Egészséges önkénteseknél legfeljebb napi egyszeri 500 mg-os adagot, erectilis dysfunctióban szenvedő betegeknél napi többszöri 100 mg-os adagot alkalmaztak. A mellékhatások hasonlóak voltak az alacsonyabb dózis esetében leírtakhoz.

Túlادagolás esetén a szokásos támogató kezelést kell alkalmazni. Hemodialízis elhanyagolható mértékben járul hozzá a tadalafil eliminációjához.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Urológiai készítmények, erectilis dysfunctio gyógyszerei. ATC kód: G04BE08

## Hatásmechanizmus

A tadalafil a ciklikus guanozin-monofoszfát (cGMP) lebomlásáért felelős enzim, a PDE-5 erős és szelektív inhibitora. A pulmonalis artériás hypertóniához az ér-endothelium nitrogén-monoxid-felszabadításának csökkenése és ennek következtében a pulmonalis erek simaizomzatában a cGMP-koncentráció csökkenése társul. A pulmonalis érrendszer legfontosabb foszfodiészteráza a PDE-5. A PDE-5 tadalafillal történő gátlása növeli a cGMP-koncentrációkat, ami a pulmonalis erek simaizomzatának relaxációját és a pulmonalis erek vasodilatációját eredményezi.

## Farmakodinámiás hatások

Az *in vitro* vizsgálatok szerint a tadalafil a PDE-5 szelektív inhibitora. A PDE-5 enzim a corpus cavernosum simaizmában, a vascularis és visceralis simaizomban, a vázizomzatban, a vérlemezkékben, a vesében, a tüdőben és a cerebellumban található. A tadalafil nagyobb mértékben hat a PDE-5 enzimre, mint a többi foszfodiészterázra: több mint 10 000-szer erősebben hat a PDE-5-re, mint a PDE-1, PDE-2 és PDE-4 enzimekre, melyek a szívben, az agyban, az erekben, a májban és más szervekben találhatóak, valamint szintén több mint 10 000-szer erősebben hat a PDE-5-re, mint a PDE-3-ra, mely a szívben és az erekben található. Ez a PDE-3-hoz viszonyított PDE-5-szelektivitás azért lényeges, mert a PDE-3 enzim befolyásolja a szívizom kontraktilitását. Ezenfelül a tadalafil 700-szor erősebben hat a PDE-5-re, mint a PDE-6-ra, mely a retinában található és a fototransduktóban vesz részt. Ugyancsak több mint 10 000-szer erősebben hat a PDE-5-re, mint a PDE-7-re, a PDE-8-ra, a PDE-9-re és PDE-10-re.

## Klinikai hatásosság és biztonságosság

### *Pulmonalis artériás hypertonia felnőtteknél*

Pulmonalis artériás hypertóniában szenvedő 405 beteg bevonásával végeztek egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatot. A megengedett bázisterápia a következő volt: bozentán (maximum naponta kétszer 125 mg stabil fenntartó adagban) és tartós antikoaguláció, digoxin, diuretikumok és oxigén. A vizsgálatban részt vevő betegek több mint fele (53,3%) egyidejű bozentán-kezelésben részesült.

A betegeket random módon az öt kezelési csoport (2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg tadalafil vagy placebo) egyikébe vonták be. A betegek legalább 12 évesek voltak, és pulmonalis artériás hypertóniát diagnosztizáltak náluk. A PAH idiopathiás volt vagy kollagén érbetegséghez, anorexigén szerek használatához, humán immundeficiencia vírus- (HIV) fertőzéshez, atrialis septumdefectushoz, vagy a legalább 1 éve fennálló congenitalis szisztémás-pulmonalis sönt (pl. ventricularis septumdefectus, nyitott ductus arteriosus Botalli) miatti műtéthez társult. A többségében fehér (80,5%) és nőnemű (78,3%) betegek átlagos életkora 54 év (tartomány: 14–90 év) volt. Etiológiáját tekintve a pulmonalis artériás hypertonia (PAH) döntően idiopathiás (61,0%) és kollagén érbetegséghez társuló (23,5%) volt. A betegek többsége a WHO funkcionális beosztása szerinti III. (65,2%) vagy II. (32,1%) stádiumban volt. Kiinduláskor az átlagos 6 perces járástávolság (*6-minute-walk-distance*, 6MWD) 343,6 méter volt.

Az elsődleges hatásossági végpont a 6 perces járástávolságban (6MWD) a kiindulási értékhez képest a 16. hétre bekövetkezett változás volt. A 6MWD-ben bekövetkező, placebóra korrigált, átlagosan 26 méteres növekedéssel egyedül a 40 mg tadalafil érte el a protokollban meghatározott szignifikanciaszintet ( $p=0,0004$ ; 95%-os CI: 9,5; 44,0; előre meghatározott Hodges–Lehmann-módszer) (átlagosan 33 m, 95%-os CI: 15,2; 50,3). A járástávolság növekedése a kezelés 8. hetétől volt nyilvánvaló. A 6MWD szignifikáns javulását ( $p<0,01$ ) a 12. héten mutatták ki, amikor a hatóanyag-koncentráció mélypontjának megítéléséhez a vizsgálati gyógyszer bevételének elhalasztását kérték a betegektől. Az eredmények általában egybehangzóak voltak az életkor, a nem, a PAH-etiológia, a vizsgálat megkezdésekor a WHO szerinti funkcionális stádiumbeosztás és a 6MWD szerinti alcsoportokban. A 6MWD placebóra korrigált medián növekedése 17 méter volt ( $p=0,09$ ; 95%-os CI: -7,1; 43,0; előre meghatározott Hodges–Lehmann-módszer) (átlagosan 23 m, 95%-os CI: -2,4; 47,8) a bozentán mellett 40 mg tadalafilt szedő betegeknél ( $n=39$ ), és 39 méter ( $p<0,01$ , 95%-os

CI: 13,0; 66,0; előre meghatározott Hodges–Lehmann-módszer) (átlagosan 44 m, 95%-os CI: 19,7; 69,0) a tadalafil-monoterápiában részesülő betegekénél (n=37).

A WHO szerinti funkcionális stádiumbeosztásban a 16. hétre javulást mutató betegek aránya hasonló volt a 40 mg-os tadalafil- és a placebocsoportban (23% vs. 21%). A klinikai állapotromlás incidenciája a 16. héten a 40 mg tadalafillal kezelt betegekénél (5%; 79-ből 4 betegnél) kisebb volt, mint a placebocsoportban (16%; 82-ből 13 betegnél). A Borg-féle dyspnoe-score változása mind a placebo-, mind a 40 mg-os tadalafil-csoportban csekély volt, és nem volt szignifikáns.

Ezenfelül a 40 mg tadalafil adása mellett javulást figyeltek meg a placebohoz képest az SF-36 kérdőív fizikális funkcióra, a fizikális problémák miatti funkciókorlátozottságra (role-physical), a testi fájdalomra, az általános egészségi állapotra, a vitalitásra és a szociális funkcióra vonatkozó területein. Nem észleltek javulást az SF-36 kérdőív emocionális funkcióra és mentális egészségre vonatkozó területein. A placebohoz viszonyítva javulást figyeltek meg 40 mg tadalafil-kezelés mellett a mobilitás, önellátás, szokásos tevékenységek, fájdalom/diszkomfort, szorongás/depresszió komponensekből összetevődő EuroQol (EQ-5D) US és UK indexpontszámok és a vizuális analóg skála (VAS) vonatkozásában.

A cardiopulmonalis hemodinamikát 93 betegnél vizsgálták. A 40 mg tadalafil növelte a perctérfogatot (0,6 l/perc) és csökkentette a pulmonalis artériás nyomást (-4,3 Hgmm) és a pulmonalis vascularis rezisztenciát (-209 dyn×s/cm<sup>5</sup>) a kiindulási értékhez képest (p<0,05). A post hoc analízisek azonban kimutatták, hogy a 40 mg tadalafil hatására a kiindulási értékhez képest a cardiopulmonalis hemodinamikai paraméterekben bekövetkezett változások nem tértek el jelentős mértékben a placebo mellett észleltektől.

#### Tartós kezelés

A placebokontrollos vizsgálatból 357 beteg lépett be a vizsgálat hosszú távú kiterjesztésébe. Közülük 311 beteg legalább 6 hónapig és 293 egy évig részesült tadalafil-kezelésben (medián expozíció 365 nap; tartomány 2 nap–415 nap). Azok között a betegek között, akiktől az adatok származnak, az 1 éves túlélés aránya 96,4%. Ezenfelül a 6 perces járástávolság és a WHO funkcionális beosztás szerinti állapot az egy évig tadalafillal kezeltéknél stabilnak tűnt.

A placebocsoporthoz képest 20 mg tadalafil alkalmazásakor egészséges egyéneknél nem találtak jelentős eltérést a fekvő és álló helyzetben mért systolés és diastolés vérnyomás értékekben (átlagos maximális csökkenés 1,6/0,8 Hgmm, illetve 0,2/4,6 Hgmm) és a szívfrekvenciában.

A tadalafil látásra gyakorolt hatását felmérő vizsgálat során a Farnsworth–Munsell 100 színárnyalat teszt alkalmazásával nem észlelték a színek megkülönböztetésének (kék/zöld) csökkenését. Ez az eredmény összhangban van azzal, hogy a tadalafil affinitása a PDE-6-hoz csupán kismértékű a PDE-5-tel összehasonlítva. A klinikai vizsgálatok során ritkán jelezték a színlátás változását (<0,1%).

Három vizsgálatot végeztek férfiaknál a tadalafil spermatogenesisre gyakorolt esetleges hatásának felmérésére, 10 mg (egy 6 hónapos vizsgálat), ill. 20 mg (egy 6 hónapos és egy 9 hónapos vizsgálat) napi alkalmazásával. Két vizsgálatban észlelték a spermiumok számának és koncentrációjának csökkenését a tadalafil-kezeléssel összefüggésben, melynek valószínűleg nincs klinikai jelentősége. Ezeket a hatásokat nem kísérték egyéb paraméterek, mint a motilitás, morfológia és FSH változásai.

#### Gyermekek és serdülők

##### Pulmonalis artériás hypertonia gyermekeknél és serdülőknél

Összesen 35 PAH-ban szenvedő, 6 éves vagy annál idősebb, de 18 évesnél fiatalabb gyermeket és serdülőt kezeltek egy kétperiódusos „add-on” (a beteg aktuális endothelinreceptor-antagonista-kezelése mellé adott tadalafillal végzett) vizsgálatban (H6D-MC-LVHV) a tadalafil hatásosságának, biztonságosságának és farmakokinetikájának értékelése céljából. A 6 hónapos kettős vak periódusban (1. periódus) 17 beteg kapott tadalafilt, 18 beteg pedig placebót.

A tadalafil dózisát a beteg szűrőviziten megállapított testtömege alapján határozták meg. A betegek többsége (25 fő [71,4%]) 40 kg vagy annál nagyobb testtömegű volt és 40 mg tadalafilt kapott, míg a többiek (10 fő [28,6%]) 25 kg vagy annál nagyobb, de 40 kg-nál kisebb testtömegűek voltak, és 20 mg tadalafilt kaptak. Ebben a vizsgálatban 16 fiú és 19 lány vett részt; a teljes betegcsoport medián életkora 14,2 év volt (6,2–17,9 évesek). 6 évesnél fiatalabb betegeket nem vontak be a vizsgálatba. Etiológiáját tekintve a pulmonalis artériás hypertonia (PAH) döntően idiopathiás (74,3%) volt, illetve congenitalis szisztémás-pulmonalis sönt helyreállítása után fennálló vagy visszatérő pulmonalis hypertóniával járó PAH (25,7%) volt. A betegek többsége a WHO szerinti II. funkcionális stádiumba volt sorolható (80%).

Az 1. periódus elsődleges célja a tadalafil hatásosságának értékelése volt a placebóval összehasonlítva a 6MWD javulásában a kiindulási értéktől a 24. hétig olyan 6 éves vagy annál idősebb, de 18 évesnél fiatalabb betegeknél, akik fejlődési szintjük alapján képesek voltak a 6MW teszt elvégzésre. Az elsődleges analízisben (ismételt méréses kevert modell, Mixed effect Model Repeat Measurement, MMRM) a legkisebb négyzetek módszere szerint a 6MWD átlagos változása (standard hiba: SE) a kiindulási értéktől a 24. hétig 60 (SE: 20,4) méter volt a tadalafil, és 37 (SE: 20,8) méter volt a placebo esetében.

Ezenfelül a 2 éves és annál idősebb, de 18 évesnél fiatalabb, PAH-ban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél egy expozíció-válasz (*exposure-response*, ER) modellt használtak a 6MWD előrejelzésére, amely a 20 vagy 40 mg-os napi adagokat követő gyermekkori expozíció alapján készült, egy populációs farmakokinetikai modell és egy megalapozott felnőtt ER-modell segítségével becsülve (H6D-MC-LVGY). A modell hasonló választ mutatott a modell által előre jelzett és a ténylegesen megfigyelt 6MWD között a H6D-MC-LVHV vizsgálatban a 6 éves vagy annál idősebb, de 18 évesnél fiatalabb gyermek és serdülők esetén.

Az 1. periódusban egyik kezelési csoportban sem volt klinikai állapotromlásra vonatkozó megerősített eset. Azon betegek aránya, akiknél a kiinduláshoz képest a 24. hétre javulás következett be a WHO szerinti funkcionális stádiumbeosztásban, a tadalafil-csoportban 40%, míg a placebocsoportban 20% volt. Ezen túlmenően a lehetséges hatásosságban pozitív trend volt megfigyelhető a tadalafil-csoportban a placebocsoporthoz képest az olyan mérésekben, mint az NT-Pro-BNP (különbség a kezelések között: -127,4; 95%-os CI: -247,05; -7,80), az echokardiográfias paraméterek (atricuspidalis anulus síkjának systolés előremozdulása: különbség a kezelések között: 0,43; 95%-os CI: 0,14; 0,71; bal kamrai systolés excentricitási index: különbség a kezelések között -0,40; 95%-os CI: -0,87; 0,07; bal kamrai systolés excentricitási index: különbség a kezelések között -0,17; 95%-os CI: -0,43; 0,09; pericardialis folyadékgyülemet 2 betegnél jelentettek a placebocsoportból, és egynél sem a tadalafil-csoportból), valamint a klinikai globális összbenyomás-javulásskála (CGI-I) (a tadalafil-csoportban 64,3%-os, a placebocsoportban 46,7%-os javulás).

#### A hosszú távú kiterjesztés adatai

A placebokontrollos vizsgálatból (H6D-MC-LVHV) összesen 32 beteg kezdte meg a nyílt elrendezésű, 2 éves kiterjesztett időszakot (2. periódus), amely során minden beteg a testtömegcsoportjának megfelelő tadalafil-adagot kapott. A 2. periódus elsődleges célja a tadalafil hosszú távú biztonságosságának értékelése volt.

Összesen 26 beteg fejezte be az utánkövetést, és ez idő alatt nem találtak új biztonságossági szignálokat. Klinikai állapotromlás 5 betegnél volt tapasztalható; 1 betegnél fordult elő új tünetként ájulás, 2 betegnél emelni kellett az endothelinreceptor-antagonista adagját, 1 betegnél új PAH-specifikus kiegészítő terápia hozzáadására volt szükség, és 1 beteg került kórházba a PAH progressziója miatt. A 2. periódus végére a betegek többségénél a WHO szerinti funkcionális stádium megtartott volt vagy javult.

#### Farmakodinamiai hatások 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél

Mivel a 6 évesnél fiatalabb gyermekek esetében a farmakodinamiai adatok csak korlátozottan állnak rendelkezésre, illetve nincs megfelelő és jóváhagyott klinikai végpont, ezért a hatásosságot

ebben a populációban a felnőttkori hatásos dózistartománynak megfelelő expozíció alapján extrapolálják.

2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében az ADCIRCA adagolását nem határozták meg és hatásosságát nem igazolták.

#### Duchenne-féle izomsorvadás

Duchenne-féle izomsorvadásban (*Duchenne Muscular Dystrophy*, DMD) szenvedő gyermekekkel és serdülőkkel egyetlen vizsgálatot folytattak le, melyben a hatásosság nem nyert bizonyítást. A randomizált, kettős vak, placebokontrollos, párhuzamos elrendezésű, 3 karú vizsgálatot a tadalafillal 331 fő, 7–14 éves, DMD-ben szenvedő fiúgyermekkel végezték, akik egyidejűleg kortikoszteroid-kezelésben is részesültek. A vizsgálat részét képezte egy 48 hetes kettős vak időszak, melyben a betegeket napi 0,3 mg/ttkg tadalafilra, 0,6 mg/ttkg tadalafilra vagy placebóra randomizálták. A tadalafil nem bizonyult hatásosnak a járás romlásának lassításában, melyet elsődleges végpontként a 6 perces járástávolsággal (6MWD) mértek: 6MWD a legkisebb négyzetek (LS) átlagos változása a 48. héten -51 méter (m) volt a placebocsoportban, míg a 0,3 mg/ttkg-os tadalafil-csoportban -64,7 m, ( $p=0,307$ ), a 0,6 mg/ttkg-os tadalafil-csoportban pedig -59,1 m ( $p=0,538$ ). A hatásosságot az ebben a vizsgálatban lefolytatott másodlagos értékelések egyike sem támasztotta alá. A vizsgálat teljes biztonságossági eredményei összességében konzisztensek voltak a tadalafil ismert biztonságossági profiljával, illetve a DMD-ben szenvedő, kortikoszteroiddal kezelt gyermekeknél és serdülőknél várható nemkívánatos hatásokkal.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

Farmakokinetikai vizsgálatok kimutatták, hogy az ADCIRCA tabletta és a belsőleges szuszpenzió bioekvivalens az  $AUC_{0-\infty}$  alapján éhgyomri állapotban. A belsőleges szuszpenzió  $t_{max}$ -értéke körülbelül 1 órával nagyobb, mint a tablettáé, azonban ez a különbség nem tekinthető klinikailag relevánsnak. Míg a tablettát étkezés közben vagy attól függetlenül is be lehet venni, a belsőleges szuszpenziót éhgyomorra, étkezés előtt legalább 1 órával vagy étkezés után 2 órával kell bevenni.

#### Felszívódás

A tadalafil az orális bevételt követően azonnal felszívódik, az átlagos maximális plazmakoncentráció ( $C_{max}$ ) a bevételt követően 4 óra medián időtartam elteltével alakul ki. A farmakokinetikai vizsgálatok kimutatták, hogy az  $AUC_{0-\infty}$  alapján az ADCIRCA tabletta és a belsőleges szuszpenzió bioekvivalensek. Az orálisan alkalmazott tadalafil abszolút biohasznosulásra nincs adat.

A tadalafil filmtabletta felszívódásának sebességét és mértékét az étkezés nem befolyásolja, ezért az ADCIRCA tabletta étkezéskor vagy attól függetlenül is bevehető. Az étkezés hatását a tadalafil belsőleges szuszpenzió felszívódásának sebességére és mértékére nem vizsgálták; ezért a tadalafil szuszpenziót éhgyomorra kell bevenni, legalább 1 órával étkezés előtt vagy 2 órával étkezés után. Az adagolás időzítése (egyszeri 10 mg-os adag alkalmazása reggel vagy este) nem befolyásolja klinikailag releváns módon a felszívódás sebességét és mértékét. A klinikai vizsgálatok és a forgalomba hozatalt követő vizsgálatok során a gyermekeket és serdülőket az étkezéstől függetlenül biztonságossági aggályok nélkül kezelték tadalafillal.

#### Eloszlás

Az átlagos eloszlási térfogat dinamikus egyensúlyi állapotban kb. 77 l, mely arra utal, hogy a tadalafil eloszlik a szövetekben. Terápiás koncentrációk mellett a tadalafil 94%-a kötődik plazmafehérjékhez. Csökkent veseműködés nem befolyásolja a fehérvérjékötődést.

Az alkalmazott adag kevesebb mint 0,0005%-a volt kimutatható egészséges önkéntesek spermájában.

## Biotranszformáció

A tadalafilt elsősorban a citokróm P450 (CYP) 3A4 izoenzim metabolizálja. A fő keringő metabolit a metilkatekol-glükuronid. A metabolit PDE-5-re való hatásának erőssége legfeljebb 13 000-ed része a tadalafilénak, ezért a megfigyelt metabolitkoncentráció mellett várhatóan nincs klinikai aktivitása.

## Elimináció

Egészséges alanyoknál a tadalafil átlagos orális clearance-e dinamikus egyensúlyi állapotban 3,4 l/óra, az átlagos terminalis felezési idő 16 óra. A tadalafil elsősorban inaktív metabolitok formájában, főként a széklettel (a dózis kb. 61%-a), és kisebb mértékben a vizelettel (a dózis kb. 36%-a) ürül.

## Linearitás/nonlinearitás

Egészséges alanyoknál a 2,5–20 mg dózistartományban a tadalafil-expozíció (AUC) az adaggal arányosan nő. 20 és 40 mg között az arányosnál kisebb növekedést figyeltek meg. 20 mg és 40 mg tadalafil napi egyszeri adagolása mellett a dinamikus egyensúlyi állapotbeli plazmakoncentráció 5 napon belül alakul ki, és az expozíció 1,5-szerese az egyetlen adag után mérhetőnek.

## Populációs farmakokinetika

Azoknál a pulmonalis hypertóniás betegeknél, akik nem részesültek egyidejű bozentán-kezelésben, az átlagos tadalafil-expozíció 40 mg alkalmazása után, dinamikus egyensúlyi állapotban 26%-kal nagyobb volt, mint az egészséges önkénteseknél. A  $C_{max}$ -értékekben nem voltak klinikailag jelentős különbségek az egészséges önkénteseknél mértékhez képest. Az eredmények arra utalnak, hogy pulmonalis hypertónia esetén a tadalafil-clearance kisebb az egészséges önkéntesekénél.

## Különleges betegcsoportok

### Idősek

Egészséges idős egyéneknél (65 évesek vagy annál idősebbek), a tadalafil orális clearance-e alacsonyabb, ami 10 mg-os adag esetén 25%-kal magasabb AUC-értéket eredményez, mint 19–45 éveseknél. Ez az eltérés klinikailag nem szignifikáns és nem indokolja az adagolás módosítását.

### Veseelégtelenség

Klinikai farmakológiai vizsgálatok során enyhe (kreatinin-clearance 51–80 ml/perc) vagy közepesen súlyos (kreatinin-clearance 31–50 ml/perc) veseelégtelenségben, illetve dialíziskezelést igénylő végstádiumú vesebetegségben szenvedő alanyoknál egyszeri (5–20 mg) dózis tadalafil bevitelét követően a tadalafil expozíciója (AUC-érték) megközelítőleg kétszeres volt az egészségesekhez képest. Hemodialízis esetén a  $C_{max}$  41%-kal magasabb volt, mint egészséges alanyoknál. A hemodialízis elhanyagolható mértékben járul hozzá a tadalafil eliminációjához.

A megnövekedett tadalafil-expozíció (AUC) és a korlátozott klinikai tapasztalat következtében, valamint mivel a dialízis nem befolyásolja a clearance-t, a tadalafil alkalmazása nem javasolt súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegek számára.

### Májelégtelenség

Enyhe és közepesen súlyos májelégtelenségben (Child–Pugh A és B stádium) 10 mg-os adag alkalmazását követően a tadalafil expozíciója (AUC) hasonló az egészséges egyénekéhez. Amennyiben a kezelőorvos tadalafilt ír fel, gondosan mérlegelnie kell az egyéni haszon/kockázat arányt. Májelégtelenségben szenvedő betegek esetében 10 mg tadalafilnál nagyobb dózis alkalmazásáról nincs adat.

Súlyos májcirrhosisban szenvedőknél (Child–Pugh C stádium) nem végeztek vizsgálatokat, ezért a tadalafil adagolása nem javasolt ennek a betegcsoportnak.

### Diabetesben szenvedő betegek

A diabeteses betegeknek a tadalafil AUC-értéke 10 mg-os adag után kb. 19%-kal alacsonyabb, mint az egészséges alanyoknál. Ez az eltérés nem indokolja a dózismódosítást.

### Rassz

A farmakokinetikai vizsgálatokban különböző etnikai csoportokba tartozó személyek és betegek vettek részt, és nem állapítottak meg eltéréseket a tadalafilra jellemző expozícióban. Dózismódosítás nem indokolt.

### Nem

Egészséges nők és férfiak egy vagy többszörös adaggal történő tadalafil-kezelésekor nem figyelték meg az expozíció klinikai jelentőségű eltérését. Dózismódosítás nem indokolt.

### Gyermekek és serdülők

A 36 fő, 2 éves vagy annál idősebb, de 18 évesnél fiatalabb, PAH-ban szenvedő gyermek és serdülő adatai alapján a testtömeg nem volt hatással a tadalafil-clearance-re; az AUC-értékek gyermekeknek és serdülőknek minden testtömegcsoportban hasonlóak voltak, mint az azonos adaggal kezelt felnőtt betegek esetében. Gyermekeknek a testtömeg a csúcsexpozíció előrejelző tényezőjének bizonyult; a testtömeg ezen hatása miatt a 2 éves vagy annál idősebb és 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők esetében az adag napi 20 mg, és a  $C_{max}$  várhatóan hasonló lesz, mint a napi 40 mg-ot szedő 40 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők esetében. A tabletta gyógyszerforma  $t_{max}$ -értéke a becslések szerint körülbelül 4 óra volt, és független volt a testtömegtől. A tadalafil felezési idejének értékeit a 10 kg és 80 kg testtömeg közötti tartományban 13,6–24,2 órára becsülték, és nem mutattak klinikailag releváns különbségeket.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási és reprodukcióra kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Patkányoknál és egereknél 1000 mg/ttkg/nap maximális adagolás mellett teratogenitásra, embriotoxicitásra vagy foetotoxicitásra utaló jelet nem észleltek. Egy, patkányokkal végzett pre- és postnatalis fejlődési vizsgálat során a megfigyelhető hatást még nem okozó dózis 30 mg/ttkg/nap volt. Ennél az adagolásnál a szabad hatóanyag vemhes patkányoknál mért AUC-értéke kb. 18-szorosa volt a 20 mg adag mellett mért humán AUC-értéknek.

Hím és nőstény patkányoknál nem károsodott a fertilitás. A tadalafilal kezelt kutyák esetében a 6-12 hónapon keresztül 25 mg/ttkg/nap és ezt meghaladó adagok (melyek az egyszeri 20 mg-os adagot követően embereknek mért expozíció legalább háromszorosát [3,7-18,6-szeresét] eredményezik) mellett a tubulus seminiferus epitheliumában regressio alakult ki, mely néhány kutya esetében csökkentette a spermatogenezist. Lásd 5.1 pont.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tablettamag

laktóz-monohidrát  
kroszkarmellóz-nátrium  
hidroxipropilcellulóz  
mikrokristályos cellulóz  
nátrium-lauril-szulfát  
magnézium-sztearát

## Filmbevonat

laktóz-monohidrát  
hipromellóz  
triacetin  
titán-dioxid (E171)  
sárga vas-oxid (E172)  
vörös vas-oxid (E172)  
talkum

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

28 db és 56 db filmtabletta alumínium/PVC/PE/PCTFE buboréksomagolásban és dobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht  
Hollandia

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/08/476/005-006

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2008. október 1.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2013. május 22.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

## **1. A GYÓGYSZER NEVE**

ADCIRCA 2 mg/ml belsőleges szuszpenzió

## **2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

A belsőleges szuszpenzió 2 mg tadalafilt tartalmaz milliliterenként.

### Ismert hatású segédanyagok

A belsőleges szuszpenzió:

2,1 mg nátrium-benzoátot (E211),

110,25 mg szorbitot (E420),

3,1 mg propilénglikolt (E1520)

tartalmaz milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## **3. GYÓGYSZERFORMA**

Belsőleges szuszpenzió

Fehér vagy csaknem fehér szuszpenzió.

## **4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

### **4.1 Terápiás javallatok**

#### Felnőttek

A WHO szerinti II. És III. Funkcionális stádiumba sorolt pulmonalis artériás hypertonia (PAH) kezelésére javallott a fizikai állóképesség növelése érdekében (lásd 5.1 pont).

A hatásosságot igazolták mind az idiopathiás PAH (IPAH), mind a kollagén érbetegséghez társult PAH esetében.

#### Gyermekek és serdülők

A WHO szerinti II. És III. Funkcionális stádiumba sorolt pulmonalis artériás hypertóniában (PAH) szenvedő 2 éves vagy annál idősebb gyermekek és serdülők kezelésére javallott.

### **4.2 Adagolás és alkalmazás**

A kezelést kizárólag a PAH kezelésében gyakorlott orvos indíthatja el és monitorozhatja.

#### Adagolás

#### Felnőttek

Javasolt adagja 40 mg (két 20 mg-os filmdoboz) naponta egyszer.

Gyermekek és serdülők (2 és betöltött 18. életév közötti korúak)

Gyermekeknek és serdülőknek az életkori és a testtömeg-kategóriák alapján javasolt napi egyszeri adag az alábbiakban látható:

| Gyermekek és serdülők életkora és/vagy testtömege   | Ajánlott napi adag és adagolási rend                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ≥2 éves kor<br>≥40 kg testtömeg<br><40 kg testtömeg | 40 mg (két 20 mg-os tabletta*) naponta egyszer<br>20 mg (egy 20 mg-os tabletta vagy 10 ml belsőleges szuszpenzió, 2 mg/ml tadalafil*) naponta egyszer |

\* Tabletta is rendelkezésre áll olyan betegek számára, akik képesek lenyelni a tablettát és akiknél 20 mg-os vagy 40 mg-os adagot alkalmaznak.

A 2 évesnél fiatalabb betegek esetében a klinikai vizsgálatokból nem állnak rendelkezésre sem farmakokinetikai, sem hatásossági adatok. Az ADCIRCA legmegfelelőbb adagját 6 hónapos vagy annál idősebb, de 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem állapították meg. Az ADCIRCA alkalmazása ezért nem ajánlott ebben a korcsoportban.

Megkésve alkalmazott adag, kihagyott adag vagy hányás

Ha az ADCIRCA-t megkésve, de még ugyanazon a napon veszik be, akkor a további adagokat az adagolási rend módosítása nélkül kell bevenni. A betegek nem vehetnek be az előírton felül további adagot a kimaradt adag pótlására.

Hányás esetén a betegeknek nem szabad az előírton felül további adagot bevenniük.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Az adag módosítása idősek esetén nem szükséges.

Vesekárosodás

Felnőttek, valamint gyermekek és serdülők (2 és betöltött 18. életév közötti korúak, legalább 40 kg testtömegűek)

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek számára 20 mg kezdő adag javasolt, naponta egyszer. Az adag napi egyszeri 40 mg-ra növelhető az egyéni hatásosság és tolerabilitás szerint. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a tadalafil alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők (2 és betöltött 18. életév közötti korúak, 40 kg-nál kisebb testtömegűek)

A 40 kg-nál kisebb testtömegű, enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek számára 10 mg kezdő adag javasolt, naponta egyszer. Az adag napi egyszeri 20 mg-ra növelhető az egyéni hatásosság és tolerabilitás szerint. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél a tadalafil alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Felnőttek, valamint gyermekek és serdülők (2 és betöltött 18. életév közötti korúak, legalább 40 kg testtömegűek)

Az enyhe és közepesen súlyos májcirrhosisban (Child–Pugh A és B stádium) szenvedő betegekkel szerzett korlátozott klinikai tapasztalat miatt a naponta egyszeri 20 mg kezdő adag mérlegelhető.

Gyermekek és serdülők (2 és betöltött 18. életév közötti korúak, 40 kg-nál kisebb testtömegűek)

A 40 kg-nál kisebb testtömegű, enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a naponta egyszeri 10 mg kezdő adag mérlegelhető.

A beteg életkorától függetlenül a tadalafil rendelésekor a felíró orvosnak egyénileg kell gondosan mérlegelnie a haszon/kockázat arányt. Súlyos májcirrhosisban (Child–Pugh C stádium) szenvedő betegeknel nem történtek vizsgálatok, ezért számukra a tadalafil adása nem javasolt (lásd 4.4 és 5.2 pont).

#### Gyermekek (2 évesnél fiatalabbak)

2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében az ADCIRCA adagolását nem határozták meg és hatásosságát nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8 és az 5.1 pontban található.

#### Az alkalmazás módja

Oralis alkalmazásra.

A belsőleges szuszpenziót éhgyomorra kell bevenni, legalább 1 órával étkezés előtt vagy 2 órával étkezés után.

A gyógyszer alkalmazás előtti előkészítésre vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

Az ADCIRCA belsőleges szuszpenzió felírt adagját nasogastricus (NG) szondán át is be lehet adni. A gyógyszer beadásához kövesse az NG szonda gyártójának utasításait. A megfelelő adagolás biztosítása érdekében a belsőleges szuszpenzió beadása után az enterális táplálószondát legalább 3 ml vízzel vagy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúzióval át kell öblíteni.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Akut myocardialis infarctus az elmúlt 90 napon belül.

Súlyos hypotonia (<90/50 Hgmm).

A klinikai vizsgálatok során a tadalafil fokozta a nitrátok vérnyomáscsökkentő hatását, mely valószínűleg a nitrátok és a tadalafil nitrogén-monoxid/cGMP anyagszereúra gyakorolt közös hatásának következménye. Ezért a tadalafil alkalmazása ellenjavallt azoknál a betegeknel, akik bármilyen organikus nitrátot alkalmaznak (lásd 4.5 pont).

Foszfodiészteráz-5- (PDE-5) gátlók (beleértve a tadalafilt is) együttes alkalmazása guanilat-cikláz stimulatorokkal (mint a riociguát) ellenjavallt, mivel ez potenciálisan szimptomatikus hypotoniához vezethet (lásd 4.5 pont).

Azon betegeknel, akiknek a féloldali látásvesztését nem arteritises elülső ischaemiás opticus neuropathia (NAION) okozta, függetlenül attól, hogy ez az esemény összefüggésben volt-e korábbi PDE-5-gátló-expozícióval vagy sem (lásd 4.4 pont).

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Kardiovaszkuláris betegségek

A PAH klinikai vizsgálataiba a következő kardiovaszkuláris betegségekben szenvedő betegcsoportokat nem vonták be:

- klinikailag jelentős aorta és mitrális billentyű betegségekben szenvedő betegek;
- pericardialis constrictióban szenvedő betegek;
- restrictiv és congestiv cardiomyopathiában szenvedő betegek;
- számottevő balkamra-működészavarban szenvedő betegek;
- életveszélyes arrhythmiákban szenvedő betegek;

- tüneteket okozó coronaria betegségben szenvedő betegek;
- nem kontrollált hypertóniában szenvedő betegek.

Mivel ezeknél a betegeknél nem állnak rendelkezésre klinikai adatok a tadalafil biztonságosságáról, számukra a tadalafil adása nem javasolt.

A pulmonalis vasodilatátorok lényegesen ronthatják a pulmonalis veno-occlusiv betegségben (PVOD) szenvedő betegek kardiovaszkuláris állapotát. Mivel a veno-occlusiv betegségben szenvedők tadalafil-kezeléséről nem állnak rendelkezésre klinikai adatok, esetükben a tadalafil alkalmazása nem javasolt. Amennyiben tadalafil alkalmazása mellett tüdőödéma jelei lépnek fel, társuló PVOD lehetőségét mérlegelni kell.

A tadalafil szisztémás vasodilatátor hatással rendelkezik, ami átmeneti vérnyomáscsökkenést okozhat. A kezelőorvosoknak gondosan mérlegelniük kell, hogy bizonyos alapbetegségekben, pl. súlyos balkamrai kiáramlási obstrukcióban, folyadékhiányban, vegetatív hypotóniában vagy nyugalmi hypotóniában szenvedő betegeket befolyásolhatják-e kedvezőtlenül az ilyen értágító hatások.

Alfa<sub>1</sub>-blokkolót szedő betegek esetében a tadalafillal való együttes alkalmazás némely betegeknél szimptomatikus hypotensióhoz vezethet (lásd 4.5 pont). Tadalafil és doxazozin kombinációja ezért nem ajánlott.

### Látás

Látászavarokat, beleértve a centralis serosus chorioretinopathiát (CSCR), és NAION eseteit jelentették a tadalafil és egyéb PDE-5-gátlók szedésével kapcsolatban. A legtöbb CSCR-eset a tadalafil alkalmazásának abbahagyása után spontán megszűnt. A NAION tekintetében, erectilis dysfunctióban szenvedő férfiak körében tadalafillal vagy egyéb PDE-5-gátlóval történt expozíciót követően a megfigyeléses adatok elemzése akut NAION megnövekedett kockázatára utal. Mivel ez minden tadalafilt alkalmazó betegnél releváns lehet, a beteg figyelmét fel kell hívni arra, hogy hirtelen fellépő látászavar, a látásélesség romlása és/vagy látástorzulás esetén abba kell hagynia az ADCIRCA szedését, és azonnal orvoshoz kell fordulnia (lásd 4.3 pont). Örökletes degeneratív retina betegségben, pl. retinitis pigmentosában szenvedő betegek nem vettek részt klinikai vizsgálatokban, a tadalafil adása számukra nem javasolt.

### Halláscsökkenés vagy hirtelen kialakuló hallásvesztés

A tadalafil használatát követő, hirtelen kialakuló hallásvesztés eseteiről számoltak be. Bár egyes esetekben egyéb kockázati tényezők is fennálltak (pl. életkor, diabetes, hypertonia, illetve korábbi hallásvesztés az anamnézisben és társuló kötőszöveti betegségek), a beteg figyelmét fel kell hívni arra, hogy hirtelen fellépő halláscsökkenés vagy hallásvesztés esetén azonnal forduljon orvoshoz.

### Vese- és májkárosodás

A megnövekedett tadalafil-expozíció (AUC) és a korlátozott klinikai tapasztalat következtében, valamint azért, mert a dialízis nem befolyásolja a clearance-t, a tadalafil alkalmazása nem javasolt súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

Súlyos májcirrhosisban (Child–Pugh C stádium) szenvedő betegeknél a gyógyszer alkalmazását nem vizsgálták, ezért a tadalafil-kezelés számukra nem javasolt.

### Priapismus és a penis anatómiai deformációja

PDE-5-gátlókkal kezelt férfiaknál beszámoltak priapismusról. A beteget utasítani kell, hogy 4 órán túl fennálló folyamatos erekció esetén sürgősen forduljon orvoshoz. Amennyiben a priapismust nem kezelik azonnal, a penis szövete károsodhat, és tartós potenciavesztés alakulhat ki.

A tadalafil csak kellő körültekintéssel alkalmazható azoknál a betegnél, akiknél a penis anatómiai deformációja (pl. a corpus cavernosum angulatioja, fibrosisa vagy Peyronie-betegség) vagy priapismusra hajlamosító betegség (pl. sarlósejtes anaemia, myeloma multiplex vagy leukaemia) áll fenn.

#### Alkalmazás CYP3A4-induktorokkal vagy -inhibitorokkal

Erős hatású CYP3A4-induktorokat, pl. rifampicint tartósan szedő betegeknél a tadalafil alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Erős CYP3A4-inhibitorok, pl. ketokonazol vagy ritonavir egyidejű szedése mellett a tadalafil alkalmazása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

#### Erectilis dysfunctio kezelések

Tadalafil és egyéb PDE-5-gátlók vagy más, az erectilis dysfunctio kezelésére használt készítmények együttes alkalmazásának biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták. A betegeket utasítani kell, hogy ne szedjék az ADCIRCA-t ezekkel a gyógyszerekkel együtt.

#### Prosztaciklin és analógjai

A tadalafil és a prosztaciklin vagy prosztaciklin analógok együttes alkalmazásának hatásosságát és biztonságosságát kontrollos klinikai vizsgálatokban nem vizsgálták. Együttes alkalmazásuk esetén ezért kellő körültekintés javasolt.

#### Bozentán

A már bozentán-kezelésben részesülő betegeknél a tadalafil hatásosságát nem igazolták egyértelműen (lásd 4.5 és 5.1 pont).

#### Segédanyagok

##### Nátrium-benzoát

Ez a gyógyszer 2,1 mg nátrium-benzoátot tartalmaz milliliterenként a belsőleges szuszpenzióban.

##### Szorbit

Ez a gyógyszer 110,25 mg szorbitot tartalmaz milliliterenként. A szorbit egy fruktózforrás. Az egyidejűleg alkalmazott szorbit (vagy fruktóz) tartalmú gyógyszerek vagy a szorbit (vagy fruktóz) táplálékkal történő bevitelének additív hatását figyelembe kell venni. Örökletes fruktózintoleranciában szenvedő betegeknél ez a gyógyszer nem alkalmazható, kivéve, ha az feltétlenül szükséges.

##### Propilénglikol

Ez a gyógyszer 3,1 mg propilénglikolt tartalmaz milliliterenként.

##### Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz milliliterenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók**

#### Más gyógyszerek hatása a tadalafilra

##### Citokróm P450-inhibitorok

##### *Azol típusú gombaellenes szerek (pl. ketokonazol)*

A (napi 200 mg) ketokonazol az egyszeri (10 mg) tadalafil-adag expozícióját (AUC) kétszeresére, a  $C_{\max}$ -értéket 15%-kal növelte, a tadalafil-monoterápia esetén mért AUC- és  $C_{\max}$ -értékhez képest. Napi

400 mg ketokonazol az egyszeri adag (20 mg) tadalafil-expozíciót (AUC) négyszeresére és a  $C_{max}$ -értéket 22%-kal növelte.

#### *Proteáz-inhibitorok (pl. ritonavir)*

A ritonavir (200 mg naponta kétszer), ami gátolja a CYP3A4-, a CYP2C9-, a CYP2C19- és a CYP2D6-aktivitást, az egyszeri adag (20 mg) tadalafil-expozíciót (AUC) kétszeresére növelte, míg a  $C_{max}$  nem változott. A ritonavir (500 mg vagy 600 mg naponta kétszer) az egyszeri (20 mg) tadalafil-expozíciót (AUC) 32%-kal növelte, a  $C_{max}$ -ot 30%-kal csökkentette.

#### Citokróm P450-induktorok

##### *Endothelin-1-receptor-antagonisták (pl. bozentán)*

A bozentán (125 mg naponta kétszer), ami a CYP2C9 és a CYP3A4 szubsztrátja és a CYP3A4, a CYP2C9 és feltehetően a CYP2C19 közepesen erős induktora, a (napi egyszeri) 40 mg szisztémás tadalafil-expozíciót 42%-kal és a  $C_{max}$ -ot 27%-kal csökkentette többszöri adag együttes adását követően. A már bozentán-kezelésben részesülő betegeknél a tadalafil hatásosságát nem igazolták egyértelműen (lásd 4.4 és 5.1 pont). A tadalafil nem befolyásolta a bozentán és metabolitjainak expozícióját (AUC és  $C_{max}$ ).

A tadalafil és egyéb endothelin-1 receptor-antagonisták együttes alkalmazásának hatásosságát és biztonságosságát nem vizsgálták.

##### *Antimikobakteriális gyógyszerek (pl. rifampicin)*

A CYP3A4-induktor rifampicin (600 mg naponta) a tadalafil AUC-t 88%-kal, a  $C_{max}$ -ot 46%-kal csökkentette a (10 mg) tadalafil-monoterápia esetén mért AUC- és  $C_{max}$ -értékhez képest.

#### A tadalafil hatásai más gyógyszerekre

##### Nitrátok

A klinikai vizsgálatok során a tadalafil (5, 10 és 20 mg) fokozta a nitrátok vérnyomáscsökkentő hatását. Ez az interakció több mint 24 órán át tartott, és az utolsó tadalafil-adag bevétele után 48 óra elteltével már nem volt észlelhető. Ezért a tadalafil alkalmazása ellenjavallt azoknál a betegeknél, akik bármilyen formában organikusnitrát-készítményt alkalmaznak (lásd 4.3 pont).

##### Vérnyomáscsökkentők (beleértve a kalciumcsatorna-blokkolókat is)

Doxazozin (naponta 4 és 8 mg) és tadalafil (5 mg-os napi adag és 20 mg-os egyszeri adag) együttes alkalmazása jelentősen növeli ennek az alfa-blokkolónak a vérnyomáscsökkentő hatását. Ez a hatás legalább 12 órán át tart, és tüneteket okozhat, beleértve az ájulást is. Ezért ez a kombináció nem javasolt (lásd 4.4 pont).

A korlátozott számú, egészséges önkéntessel végzett interakciós vizsgálatokban ezeket a hatásokat nem jelentették az alfuzozinnal vagy tamzulozinnal kapcsolatban.

Klinikai farmakológiai vizsgálatok során vizsgálták a tadalafil (10 mg és 20 mg) antihipertenzív gyógyszerek vérnyomáscsökkentő hatását fokozó potenciálját. Az antihipertenzív gyógyszerek főbb csoportjait vizsgálták mind monoterápiában, mind kombinált kezelés részeként alkalmazva. A több vérnyomáscsökkentő gyógyszert szedő, nem jól beállított vérnyomású betegek vérnyomása nagyobb mértékben csökkent, mint a jól beállított vérnyomású betegeké, akiknél a vérnyomáscsökkenés az egészséges személyekhez hasonlóan minimális volt. Azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg vérnyomáscsökkentő gyógyszereket kapnak, 20 mg tadalafil vérnyomáscsökkenést indukálhat, ami (a doxazozin kivételével – lásd fent) általában kismértékű, és valószínűleg nincs klinikai jelentősége.

##### Riociguát

A preklinikai vizsgálatok additív szisztémás vérnyomáscsökkentő hatást igazoltak PDE-5-gátlók és riociguát kombinációja esetén. A klinikai vizsgálatok során a riociguát fokozta a PDE-5-gátlók vérnyomáscsökkentő hatását. Az együttes alkalmazás esetében nem észleltek kedvező klinikai hatást a

vizsgált populációban. Riociguát együttes adása PDE-5-gátlókkal (beleértve a tadalafilt is) ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

#### CYP1A2-szubsztrátok (pl. teofillin)

10 mg tadalafil (egy nem szelektív foszfodiészteráz-gátló) teofillinnel történt együttes adása mellett nem alakult ki farmakokinetikai interakció. Az egyedüli farmakodinámiás hatás a szívfrekvencia kismértékű (3,5 ütés/perc) növekedése volt.

#### CYP2C9-szubsztrátok (pl. R-warfarin)

A tadalafilnak (10 mg és 20 mg) nem volt klinikailag jelentős hatása az S-warfarin vagy az R-warfarin (CYP2C9-szubsztrát) expozíciójára (AUC), és nem befolyásolta a warfarin által indukált, protrombinidőben bekövetkező változásokat sem.

#### Acetilszalicilsav

A tadalafil (10 mg és 20 mg) nem fokozta a vérzési idő acetilszalicilsav által okozott megnyúlását.

#### P-glikoprotein-szubsztrátok (pl. digoxin)

A tadalafilnak (40 mg naponta egyszer) nem volt klinikailag jelentős hatása a digoxin farmakokinetikájára.

#### Oralis fogamzásgátlók

Dinamikus egyensúlyi állapotban a tadalafil (40 mg naponta egyszer) 26%-kal növelte az etinilösztadiol-expozíciót (AUC) és 70%-kal a  $C_{max}$ -ot, az orális fogamzásgátló placebóval történő alkalmazásához képest. A tadalafilnak nem volt statisztikailag szignifikáns hatása a levonorgesztrelre, ami arra utal, hogy az etinilösztadiolra kifejtett hatás a tadalafil bélben történő szulfatálásra kifejtett gátlásának következménye. A megfigyelés klinikai jelentősége bizonytalan.

#### Terbutalin

Az etinilösztadiol esetében megfigyelthez hasonló AUC- és  $C_{max}$ -növekedés várható a terbutalin orális alkalmazása mellett, feltehetően a tadalafil bélben történő szulfatálásra kifejtett gátló hatása miatt. A megfigyelés klinikai jelentősége bizonytalan.

#### Alkohol

A (10 mg vagy 20 mg) tadalafillal történő együttes alkalmazás nem befolyásolta az alkohol koncentrációját. Ezenfelül az alkohollal történő együttes alkalmazást követően nem észlelték a tadalafil-koncentrációk változását. A tadalafil (20 mg) nem fokozta az alkohol (0,7 g/ttkg vagy egy 80 kg-os férfinél kb. 180 ml 40%-os alkohol [vodka]) által előidézett átlagos vérnyomáscsökkentést, azonban néhány egyénnél posturalis szédülést és orthostaticus hypotensiót észleltek. A tadalafil (10 mg) nem fokozta az alkohol kognitív funkciókra gyakorolt hatását.

#### Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján gyermekeknél és serdülőknél a látszólagos clearance (CL/F) becsült értéke és a bozentán CL/F-re gyakorolt hatása hasonló a PAH-ban szenvedő felnőtt betegeknek tapasztaltakhoz. Dózismódosítás nem szükséges, ha a tadalafilt bozentánnal együtt alkalmazzák.

### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

#### Terhesség

A tadalafil terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Állatkísérletek nem igazoltak közvetlen vagy közvetett káros hatásokat terhesség,

embrionális/magzati fejlődés, szülés vagy szülés utáni fejlődés tekintetében (lásd 5.3 pont). Elővigyázatosságból a tadalafil terhesség alatti alkalmazásának mellőzése javasolt.

### Szoptatás

A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakodinámiás/toxikológiai adatok azt igazolták, hogy a tadalafil kiválasztódik az anyatejbe. A szoptatott csecsemőt érintő kockázat nem zárható ki. Az ADCIRCA nem alkalmazható a szoptatás ideje alatt.

### Termékenység

Kutyáknál észleltek olyan hatásokat, amelyek a termékenység csökkenését jelezhetik. Két ezt követő klinikai vizsgálat eredményei arra utalnak, hogy ez a hatás embereknél nem valószínű, bár néhány férfinél a spermiumok koncentrációjának csökkenését észlelték (lásd 5.1 és 5.3 pont).

## **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az ADCIRCA elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A klinikai vizsgálatok során szédülést azonos gyakorisággal jeleztek a placebocsoportban és a tadalafil-kezelésben részesülőknél, azonban gépjárművezetés, illetve gépek kezelése előtt a betegnek tudnia kell azt, hogyan reagál az ADCIRCA-ra.

## **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

### A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások, melyek a tadalafil 40 mg-os kezelési karon a betegek  $\geq 10\%$ -ánál fordultak elő, a következők voltak: fejfájás, hányinger, hátfájás, dyspepsia, kipirulás, myalgia, nasopharyngitis és végtagfájdalom. A jelentett mellékhatások átmenetiek és általában enyhék vagy közepesen súlyosak voltak. A 75 éves kor feletti betegeknél jelentkező mellékhatásokról korlátozott számban állnak rendelkezésre adatok.

A PAH kezelésére alkalmazott ADCIRCA kulcsfontosságú (pivotális), placebokontrollos vizsgálatában összesen 323 beteget kezeltek napi egyszeri 2,5 mg–40 mg dózisú ADCIRCA-val, és 82 beteg kapott placebót. A kezelés időtartama 16 hét volt. A kezelés nemkívánatos hatások miatti leállításának gyakorisága összességében alacsony volt (ADCIRCA 11%, placebo 16%). 357 beteg, aki befejezte a pivotális vizsgálatot, részt vett a vizsgálat hosszú távú kiterjesztésében. A vizsgált adag napi egyszeri 20 mg és 40 mg volt.

### A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázat a placebokontrollos klinikai vizsgálat során ADCIRCA-kezelésben részesülő PAH-betegeknél jelentett mellékhatásokat tünteti fel. A táblázatban szerepel néhány olyan mellékhatás is, amelyeket a férfiak erektilis dysfúnciójának kezelésére alkalmazott tadalafillal végzett klinikai vizsgálatok során és/vagy a forgalomba hozatal után jelentettek. Az ilyen mellékhatásoknál vagy a „Nem ismert” gyakoriság szerepel, mivel a rendelkezésre álló adatok alapján gyakoriságuk a PAH-betegeknél nem állapítható meg, vagy az ADCIRCA pivotális, placebokontrollos vizsgálatából származó klinikai vizsgálati adatok alapján állapították meg a gyakoriságot.

Becsült gyakoriság: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100$ – $<1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000$ – $<1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\,000$ – $<1/1000$ ), nagyon ritka ( $<1/10\,000$ ) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

| Szervrendszer                                                                | Nagyon gyakori                                                                             | Gyakori                               | Nem gyakori                                                        | Ritka | Nem ismert <sup>1</sup>                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>                                  |                                                                                            | túlérzékenységi reakciók <sup>5</sup> |                                                                    |       | angioedema                                                                                                                                |
| <b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>                                   | fejfájás <sup>6</sup>                                                                      | syncope, migrén <sup>5</sup>          | görcsrohamok <sup>5</sup> , átmeneti amnesia <sup>5</sup>          |       | stroke <sup>2</sup> (beleértve a vérzéses eseteket)                                                                                       |
| <b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>                                  |                                                                                            | homályos látás                        |                                                                    |       | nem arteritises elülső ischaemiás opticus neuropathia (NAION), retinális érelzáródás, látótérkiesés, centralis serosus chorioretinopathia |
| <b>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</b>            |                                                                                            |                                       | fülzúgás                                                           |       | hirtelen kialakuló hallásvesztés                                                                                                          |
| <b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>                       |                                                                                            | palpitatio <sup>2, 5</sup>            | hirtelen szívhalál <sup>2, 5</sup> , tachycardia <sup>2, 5</sup>   |       | instabil angina pectoris, ventricularis arrhythmia, myocardialis infarctus <sup>2</sup>                                                   |
| <b>Érbetegségek és tünetek</b>                                               | kipirulás                                                                                  | hypotensio                            | hypertensio                                                        |       |                                                                                                                                           |
| <b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>       | nasopharyngitis (beleértve az orrdugulást, váladékpangást a melléküregekben, és rhinitist) | orrvérzés                             |                                                                    |       |                                                                                                                                           |
| <b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>                                | hányinger, dyspepsia (beleértve a hasi fájdalmat/diszkomfortérzést <sup>3</sup> )          | hányás, gastro-oesophagealis reflux   |                                                                    |       |                                                                                                                                           |
| <b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>                    |                                                                                            | bőrkütés                              | urticaria <sup>5</sup> , hyperhidrosis (verejtékezés) <sup>5</sup> |       | Stevens–Johnson-szindróma, exfoliatív dermatitis                                                                                          |
| <b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b> | myalgia<br>hátfájás<br>végtagfájdalom (beleértve a végtagi diszkomfortot)                  |                                       |                                                                    |       |                                                                                                                                           |

| Szervrendszer                                                      | Nagyon gyakori | Gyakori                                      | Nem gyakori                                                | Ritka | Nem ismert <sup>1</sup> |
|--------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------|-------------------------|
| Vese- és húgyúti betegségek és tünetek                             |                |                                              | haematuria                                                 |       |                         |
| A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek |                | fokozott méhvérzés <sup>4</sup>              | priapismus <sup>5</sup><br>penis-vérzés,<br>haematospermia |       | tartós erekciók         |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók           |                | arcoedema,<br>mellkasi fájdalom <sup>2</sup> |                                                            |       |                         |

(1) A regisztrációs vizsgálatok során nem jelentett események, gyakoriságuk a rendelkezésre álló adatok alapján nem állapítható meg. A táblázatba erectilis dysfunctio kezelésére alkalmazott tadalafilre vonatkozó forgalomba hozatalt követő, illetve klinikai vizsgálati adatok alapján kerültek be a mellékhatások.

(2) A legtöbb betegnek, akiknél ezeket az eseményeket jelentették, már korábban is volt kardiovaszkuláris rizikófaktor.

(3) Az eredeti MedDRA szakkifejezések a következők voltak: hasi diszkomfortérzés, hasi fájdalom, alhasi fájdalom, gyomortáji fájdalom és gyomorpanaszok.

(4) Nem MedDRA klinikai szakkifejezés a kóros/excessiv menstruációs vérzések, pl. menorrhagia, metrorrhagia, menometrorrhagia vagy vaginalis vérzés jelentéseinek bevonására.

(5) A táblázatba erectilis dysfunctio kezelésére alkalmazott tadalafilre vonatkozó forgalomba hozatalt követő, illetve klinikai vizsgálati adatok alapján kerültek be a mellékhatások. Ezenfelül a gyakoriságokat csak annak az 1 vagy 2 betegnek az adatai alapján állapították meg, akik az ADCIRCA pivotális, placebokontrollos vizsgálatában észlelték a mellékhatást.

(6) A leggyakrabban jelentett mellékhatás a fejfájás volt. Fejfájás előfordulhat a kezelés kezdetén és idővel csökken akkor is, ha a kezelést folytatják.

### Gyermekek és serdülők

A klinikai vizsgálatokban (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG) összesen 51 fő, 2,5–17 éves korú, PAH-ban szenvedő gyermeket és serdülőt kezeltek tadalafillal. Egy obszervációs, forgalomba hozatalt követő vizsgálatban (H6D-JE-TD01) összesen 391, újszülöttkor és betöltött 18. életév közötti, PAH-ban szenvedő gyermeket és serdülőt kezeltek tadalafillal. A tadalafil alkalmazását követően a mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága a gyermekeknél és serdülőknél hasonló volt a felnőtteknél tapasztaltakhoz. A vizsgálati elrendezés, a mintanagyság, a nemek, az életkori tartományok és az adagok közti különbségek miatt a fenti vizsgálatok biztonságossági eredményei az alábbiakban külön vannak részletezve.

#### Placebokontrollos klinikai vizsgálat gyermekeknél és serdülőknél (H6D-MC-LVHV)

35 PAH-ban szenvedő, 6,2–17,9 éves (medián életkor 14,2 év) betegnél végzett randomizált, placebokontrollos vizsgálatban 24 héten át összesen 17 beteg kapott napi egyszeri 20 mg-os (közepes testtömegű kohorsz,  $\geq 25$  kg– $<40$  kg), vagy 40 mg-os (nagy testtömegű kohorsz,  $\geq 40$  kg) ADCIRCA-kezelést, és 18 beteg kapott placebót. A leggyakoribb (2 vagy annál több, tadalafillal kezelt betegnél előforduló) nemkívánatos hatások a következők voltak: fejfájás (29,4%), felső légúti fertőzés és influenza (mindkettő 17,6%), valamint arthralgia és epistaxis (mindkettő 11,8%). Nem számoltak be halálesetről vagy súlyos nemkívánatos hatásról. A rövid távú, placebokontrollos vizsgálatban kezelt 35 gyermek és serdülő közül 32 kezdte meg a vizsgálat 24 hónapig tartó, hosszú

távú, nyílt elrendezésű kiterjesztését, és 26 beteg fejezte be az utánkövetést. Új biztonságossági szignált nem észlelték.

#### Kontrollcsoport nélküli farmakokinetikai vizsgálat gyermekeknél és serdülőknél (H6D-MC-LVIG)

Egy gyermekeknél és serdülőknél végzett, többszörösen emelkedő dózisú vizsgálatban, 10,9 év medián életkorú (tartomány: 2,5–17 év) 19 beteg kapott napi egyszeri ADCIRCA-kezelést egy 10 hetes nyílt elrendezésű időszak (1. periódus) alatt, majd egy kiterjesztés során további 24 hónapon át (2. periódus). 8 betegnél (42,1%) jelentettek súlyos nemkívánatos hatásokat. Ezek a következők voltak: pulmonalis hypertensio (21,0%), vírusfertőzés (10,5%), illetve szívelégtelenség, gastritis, láz, 1-es típusú diabetes mellitus, lázgörcs, ájulásérzés, görcsroham, és ovarium-cysta (mindegyik 5,3%). Egyetlen betegnél sem állították le a kezelést nemkívánatos hatások miatt. A kezeléssel összefüggő nemkívánatos eseményeket (*treatment emergent adverse events*, TEAE) 18 betegnél (94,7%) jelentettek, és a leggyakoribb (5 vagy annál több betegnél előforduló) TEAE-k a következők voltak: fejfájás, láz, felső légúti vírusfertőzés és hányás. Két halálesetről számoltak be.

#### Forgalomba hozatalt követő vizsgálat gyermekeknél és serdülőknél (H6D-JE-TD01)

Egy Japánban végzett, forgalomba hozatalt követő obszervációs vizsgálatban biztonságossági adatokat gyűjtöttek 391, PAH-ban szenvedő gyermek és serdülő bevonásával (maximum 2 éves obszervációs periódus). A vizsgálatban a betegek átlagéletkora  $5,7 \pm 5,3$  év volt, beleértve a 79 fő, 1 évesnél fiatalabb, a 41 fő, 1 éves vagy annál idősebb, de 2 évesnél fiatalabb, a 122 fő, 2–6 éves, a 110 fő, 7–14 éves, és a 39 fő, 15–17 éves beteget. 123 betegnél (31,5%) jelentettek nemkívánatos hatásokat. Az (5 vagy annál több betegnél előforduló) nemkívánatos hatások és incidenciájuk a következők voltak: pulmonalis hypertensio (3,6%); fejfájás (2,8%); szívelégtelenség és csökkent thrombocytaszám (mindkettő 2,0%); orrvérzés és felső légúti fertőzés (mindkettő 1,8%); bronchitis, hasmenés és kóros májműködés (mindegyik 1,5%); valamint gastroenteritis, fehérjevesztő gastroenteropathia és megnövekedett glutamát-oxálacetát-transzamináz-szint (mindegyik 1,3%). A (3 vagy annál több betegnél előforduló) súlyos nemkívánatos hatások incidenciája 12,0% volt, beleértve a pulmonalis hypertenziót (3,6%), szívelégtelenséget (1,5%) és a pneumóniát (0,8%). 16 (4,1%) halálesetet jelentettek; egyik sem volt a tadalafilhez köthető.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túladagolás**

Egészséges önkénteseknél legfeljebb napi egyszeri 500 mg-os adagot, erectilis dysfunctióban szenvedő betegeknél napi többszöri 100 mg-os adagot alkalmaztak. A mellékhatások hasonlóak voltak az alacsonyabb dózis esetében leírtakhoz.

Túladagolás esetén a szokásos támogató kezelést kell alkalmazni. Hemodialízis elhanyagolható mértékben járul hozzá a tadalafil eliminációjához.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Urológiai készítmények, erectilis dysfunctio gyógyszerei. ATC kód: G04BE08

## Hatásmechanizmus

A tadalafil a ciklikus guanozin-monofoszfát (cGMP) lebomlásáért felelős enzim, a PDE-5 erős és szelektív inhibitora. A pulmonalis artériás hypertóniához az ér-endothelium nitrogén-monoxid-felszabadításának csökkenése és ennek következtében a pulmonalis erek simaizomzatában a cGMP-koncentráció csökkenése társul. A pulmonalis érrendszer legfontosabb foszfodiészteráza a PDE-5. A PDE-5 tadalafillal történő gátlása növeli a cGMP-koncentrációkat, ami a pulmonalis erek simaizomzatának relaxációját és a pulmonalis erek vasodilatációját eredményezi.

## Farmakodinámiás hatások

Az *in vitro* vizsgálatok szerint a tadalafil a PDE-5 szelektív inhibitora. A PDE-5 enzim a corpus cavernosum simaizomában, a vascularis és visceralis simaizomban, a vázizomzatban, a vérlemezkékben, a vesében, a tüdőben és a cerebellumban található. A tadalafil nagyobb mértékben hat a PDE-5 enzimre, mint a többi foszfodiészterázra: több mint 10 000-szer erősebben hat a PDE-5-re, mint a PDE-1, PDE-2 és PDE-4 enzimekre, melyek a szívben, az agyban, az erekben, a májban és más szervekben találhatóak, valamint szintén több mint 10 000-szer erősebben hat a PDE-5-re, mint a PDE-3-ra, mely a szívben és az erekben található. Ez a PDE-3-hoz viszonyított PDE-5-szelektivitás azért lényeges, mert a PDE-3 enzim befolyásolja a szívizom kontraktilitását. Ezenfelül a tadalafil 700-szor erősebben hat a PDE-5-re, mint a PDE-6-ra, mely a retinában található és a fototransdukciónban vesz részt. Ugyancsak több mint 10 000-szer erősebben hat a PDE-5-re, mint a PDE-7-re, a PDE-8-ra, a PDE-9-re és PDE-10-re.

## Klinikai hatásosság és biztonságosság

### *Pulmonalis artériás hypertonia felnőtteknél*

Pulmonalis artériás hypertóniában szenvedő 405 beteg bevonásával végeztek egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatot. A megengedett bázisterápia a következő volt: bozentán (maximum naponta kétszer 125 mg stabil fenntartó adagban) és tartós antikoaguláció, digoxin, diuretikumok és oxigén. A vizsgálatban részt vevő betegek több mint fele (53,3%) egyidejű bozentán-kezelésben részesült.

A betegeket random módon az öt kezelési csoport (2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg tadalafil vagy placebo) egyikébe vonták be. A betegek legalább 12 évesek voltak, és pulmonalis artériás hypertóniát diagnosztizáltak náluk. A PAH idiopathiás volt vagy kollagén érbetegséghez, anorexigén szerek használatához, humán immundeficiencia vírus- (HIV) fertőzéshez, atrialis septumdefectushoz, vagy a legalább 1 éve fennálló congenitalis szisztémás-pulmonalis sönt (pl. ventricularis septumdefectus, nyitott ductus arteriosus Botalli) miatti műtéthez társult. A többségében fehér (80,5%) és nőnemű (78,3%) betegek átlagos életkora 54 év (tartomány: 14–90 év) volt. Etiológiáját tekintve a pulmonalis artériás hypertonia (PAH) döntően idiopathiás (61,0%) és kollagén érbetegséghez társuló (23,5%) volt. A betegek többsége a WHO funkcionális beosztása szerinti III. (65,2%) vagy II. (32,1%) stádiumban volt. Kiinduláskor az átlagos 6 perces járástávolság (6-minute-walk-distance, 6MWD) 343,6 méter volt.

Az elsődleges hatásossági végpont a 6 perces járástávolságban (6MWD) a kiindulási értékhez képest a 16. hétre bekövetkezett változás volt. A 6MWD-ben bekövetkező, placebóra korrigált, átlagosan 26 méteres növekedéssel egyedül a 40 mg tadalafil érte el a protokollban meghatározott szignifikanciaszintet ( $p=0,0004$ ; 95%-os CI: 9,5; 44,0; előre meghatározott Hodges–Lehmann-módszer) (átlagosan 33 m, 95%-os CI: 15,2; 50,3). A járástávolság növekedése a kezelés 8. hetétől volt nyilvánvaló. A 6MWD szignifikáns javulását ( $p<0,01$ ) a 12. héten mutatták ki, amikor a hatóanyag-koncentráció mélypontjának megítéléséhez a vizsgálati gyógyszer bevételének elhalasztását kérték a betegektől. Az eredmények általában egybehangzóak voltak az életkor, a nem, a PAH-etiológia, a vizsgálat megkezdésekor a WHO szerinti funkcionális stádiumbeosztás és a 6MWD szerinti alcsoportokban. A 6MWD placebóra korrigált medián növekedése 17 méter volt ( $p=0,09$ ; 95%-os CI: -7,1; 43,0; előre meghatározott Hodges–Lehmann-módszer) (átlagosan 23 m, 95%-os CI: -2,4; 47,8) a bozentán mellett 40 mg tadalafilt szedő betegeknél ( $n=39$ ), és 39 méter ( $p<0,01$ , 95%-os

CI: 13,0; 66,0; előre meghatározott Hodges–Lehmann-módszer) (átlagosan 44 m, 95%-os CI: 19,7; 69,0) a tadalafil-monoterápiában részesülő betegekénél (n=37).

A WHO szerinti funkcionális stádiumbeosztásban a 16. hétre javulást mutató betegek aránya hasonló volt a 40 mg-os tadalafil- és a placebocsoportban (23% vs. 21%). A klinikai állapotromlás incidenciája a 16. héten a 40 mg tadalafillal kezelt betegekénél (5%; 79-ből 4 betegnél) kisebb volt, mint a placebocsoportban (16%; 82-ből 13 betegnél). A Borg-féle dyspnoe-score változása mind a placebo-, mind a 40 mg-os tadalafil-csoportban csekély volt, és nem volt szignifikáns.

Ezenfelül a 40 mg tadalafil adása mellett javulást figyeltek meg a placebohoz képest az SF-36 kérdőív fizikális funkcióra, a fizikális problémák miatti funkciókorlátozottságra (role-physical), a testi fájdalomra, az általános egészségi állapotra, a vitalitásra és a szociális funkcióra vonatkozó területein. Nem észleltek javulást az SF-36 kérdőív emocionális funkcióra és mentális egészségre vonatkozó területein. A placebohoz viszonyítva javulást figyeltek meg 40 mg tadalafil-kezelés mellett a mobilitás, önellátás, szokásos tevékenységek, fájdalom/diszkomfort, szorongás/depresszió komponensekből összetevődő EuroQol (EQ-5D) US és UK indexpontszámok és a vizuális analóg skála (VAS) vonatkozásában.

A cardiopulmonalis hemodinamikát 93 betegnél vizsgálták. A 40 mg tadalafil növelte a perctérfogatot (0,6 l/perc) és csökkentette a pulmonalis artériás nyomást (-4,3 Hgmm) és a pulmonalis vascularis rezisztenciát (-209 dyn×s/cm<sup>5</sup>) a kiindulási értékhez képest (p<0,05). A post hoc analízisek azonban kimutatták, hogy a 40 mg tadalafil hatására a kiindulási értékhez képest a cardiopulmonalis hemodinamikai paraméterekben bekövetkezett változások nem tértek el jelentős mértékben a placebo mellett észleltektől.

#### Tartós kezelés

A placebokontrollos vizsgálatból 357 beteg lépett be a vizsgálat hosszú távú kiterjesztésébe. Közülük 311 beteg legalább 6 hónapig és 293 egy évig részesült tadalafil-kezelésben (medián expozíció 365 nap; tartomány 2 nap–415 nap). Azok között a betegek között, akiktől az adatok származnak, az 1 éves túlélés aránya 96,4%. Ezenfelül a 6 perces járástávolság és a WHO funkcionális beosztás szerinti állapot az egy évig tadalafillal kezeltéknél stabilnak tűnt.

A placebocsoporthoz képest 20 mg tadalafil alkalmazásakor egészséges egyéneknél nem találtak jelentős eltérést a fekvő és álló helyzetben mért systolés és diastolés vérnyomás értékekben (átlagos maximális csökkenés 1,6/0,8 Hgmm, illetve 0,2/4,6 Hgmm) és a szívfrekvenciában.

A tadalafil látásra gyakorolt hatását felmérő vizsgálat során a Farnsworth–Munsell 100 színárnyalat teszt alkalmazásával nem észlelték a színek megkülönböztetésének (kék/zöld) csökkenését. Ez az eredmény összhangban van azzal, hogy a tadalafil affinitása a PDE-6-hoz csupán kismértékű a PDE-5-tel összehasonlítva. A klinikai vizsgálatok során ritkán jelezték a színlátás változását (<0,1%).

Három vizsgálatot végeztek férfiaknál a tadalafil spermatogenesisre gyakorolt esetleges hatásának felmérésére, 10 mg (egy 6 hónapos vizsgálat), ill. 20 mg (egy 6 hónapos és egy 9 hónapos vizsgálat) napi alkalmazásával. Két vizsgálatban észlelték a spermiumok számának és koncentrációjának csökkenését a tadalafil-kezeléssel összefüggésben, melynek valószínűleg nincs klinikai jelentősége. Ezeket a hatásokat nem kísérték egyéb paraméterek, mint a motilitás, morfológia és FSH változásai.

#### Gyermekek és serdülők

##### Pulmonalis artériás hypertonia gyermekeknél és serdülőknél

Összesen 35 PAH-ban szenvedő, 6 éves vagy annál idősebb, de 18 évesnél fiatalabb gyermeket és serdülőt kezeltek egy kétperiódusos „add-on” (a beteg aktuális endothelinreceptor-antagonista-kezelése mellé adott tadalafillal végzett) vizsgálatban (H6D-MC-LVHV) a tadalafil hatásosságának, biztonságosságának és farmakokinetikájának értékelése céljából. A 6 hónapos kettős vak periódusban (1. periódus) 17 beteg kapott tadalafilt, 18 beteg pedig placebót.

A tadalafil dózisát a beteg szűrőviziten megállapított testtömege alapján határozták meg. A betegek többsége (25 fő [71,4%]) 40 kg vagy annál nagyobb testtömegű volt és 40 mg tadalafilt kapott, míg a többiek (10 fő [28,6%]) 25 kg vagy annál nagyobb, de 40 kg-nál kisebb testtömegűek voltak, és 20 mg tadalafilt kaptak. Ebben a vizsgálatban 16 fiú és 19 lány vett részt; a teljes betegcsoport medián életkora 14,2 év volt (6,2–17,9 évesek). 6 évesnél fiatalabb betegeket nem vontak be a vizsgálatba. Etiológiáját tekintve a pulmonalis artériás hypertonia (PAH) döntően idiopathiás (74,3%) volt, illetve congenitalis szisztémás-pulmonalis sönt helyreállítása után fennálló vagy visszatérő pulmonalis hypertóniával járó PAH (25,7%) volt. A betegek többsége a WHO szerinti II. funkcionális stádiumba volt sorolható (80%).

Az 1. periódus elsődleges célja a tadalafil hatásosságának értékelése volt a placebóval összehasonlítva a 6MWD javulásában a kiindulási értéktől a 24. hétig olyan 6 éves vagy annál idősebb, de 18 évesnél fiatalabb betegeknél, akik fejlődési szintjük alapján képesek voltak a 6MW teszt elvégzésre. Az elsődleges analízisben (ismételt méréses kevert modell, Mixed effect Model Repeat Measurement, MMRM) a legkisebb négyzetek módszere szerint a 6MWD átlagos változása (standard hiba: SE) a kiindulási értéktől a 24. hétig 60 (SE: 20,4) méter volt a tadalafil, és 37 (SE: 20,8) méter volt a placebo esetében.

Ezenfelül a 2 éves és annál idősebb, de 18 évesnél fiatalabb, PAH-ban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél egy expozíció-válasz (*exposure-response*, ER) modellt használtak a 6MWD előrejelzésére, amely a 20 vagy 40 mg-os napi adagokat követő gyermekkori expozíció alapján készült, egy populációs farmakokinetikai modell és egy megalapozott felnőtt ER-modell segítségével becsülve (H6D-MC-LVGY). A modell hasonló választ mutatott a modell által előre jelzett és a ténylegesen megfigyelt 6MWD között a H6D-MC-LVHV vizsgálatban a 6 éves vagy annál idősebb, de 18 évesnél fiatalabb gyermek és serdülők esetén.

Az 1. periódusban egyik kezelési csoportban sem volt klinikai állapotromlásra vonatkozó megerősített eset. Azon betegek aránya, akiknél a kiinduláshoz képest a 24. hétre javulás következett be a WHO szerinti funkcionális stádiumbeosztásban, a tadalafil-csoportban 40%, míg a placebocsoportban 20% volt. Ezen túlmenően a lehetséges hatásosságban pozitív trend volt megfigyelhető a tadalafil-csoportban a placebocsoporthoz képest az olyan mérésekben, mint az NT-Pro-BNP (különbség a kezelések között: -127,4; 95%-os CI: -247,05; -7,80), az echokardiográfias paraméterek (atricuspidalis anulus síkjának systolés előremozdulása: különbség a kezelések között: 0,43; 95%-os CI: 0,14; 0,71; bal kamrai systolés excentricitási index: különbség a kezelések között -0,40; 95%-os CI: -0,87; 0,07; bal kamrai systolés excentricitási index: különbség a kezelések között -0,17; 95%-os CI: -0,43; 0,09; pericardialis folyadékgyülemet 2 betegnél jelentettek a placebocsoportból, és egynél sem a tadalafil-csoportból), valamint a klinikai globális összbenyomás-javulásskála (CGI-I) (a tadalafil-csoportban 64,3%-os, a placebocsoportban 46,7%-os javulás).

#### A hosszú távú kiterjesztés adatai

A placebokontrollos vizsgálatból (H6D-MC-LVHV) összesen 32 beteg kezdte meg a nyílt elrendezésű, 2 éves kiterjesztett időszakot (2. periódus), amely során minden beteg a testtömegcsoportjának megfelelő tadalafil-adagot kapott. A 2. periódus elsődleges célja a tadalafil hosszú távú biztonságosságának értékelése volt.

Összesen 26 beteg fejezte be az utánkövetést, és ez idő alatt nem találtak új biztonságossági szignálokat. Klinikai állapotromlás 5 betegnél volt tapasztalható; 1 betegnél fordult elő új tünetként ájulás, 2 betegnél emelni kellett az endothelinreceptor-antagonista adagját, 1 betegnél új PAH-specifikus kiegészítő terápia hozzáadására volt szükség, és 1 beteg került kórházba a PAH progressziója miatt. A 2. periódus végére a betegek többségénél a WHO szerinti funkcionális stádium megtartott volt vagy javult.

#### Farmakodinamiai hatások 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél

Mivel a 6 évesnél fiatalabb gyermekek esetében a farmakodinamiai adatok csak korlátozottan állnak rendelkezésre, illetve nincs megfelelő és jóváhagyott klinikai végpont, ezért a hatásosságot

ebben a populációban a felnőttkori hatásos dózistartománynak megfelelő expozíció alapján extrapolálják.

2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében az ADCIRCA adagolását nem határozták meg és hatásosságát nem igazolták.

#### Duchenne-féle izomsorvadás

Duchenne-féle izomsorvadásban (*Duchenne Muscular Dystrophy*, DMD) szenvedő gyermekekkel és serdülőkkel egyetlen vizsgálatot folytattak le, melyben a hatásosság nem nyert bizonyítást. A randomizált, kettős vak, placebokontrollos, párhuzamos elrendezésű, 3 karú vizsgálatot a tadalafillal 331 fő, 7–14 éves, DMD-ben szenvedő fiúgyermekkel végezték, akik egyidejűleg kortikoszteroid-kezelésben is részesültek. A vizsgálat részét képezte egy 48 hetes kettős vak időszak, melyben a betegeket napi 0,3 mg/ttkg tadalafilra, 0,6 mg/ttkg tadalafilra vagy placebóra randomizálták. A tadalafil nem bizonyult hatásosnak a járás romlásának lassításában, melyet elsődleges végpontként a 6 perces járástávolsággal (6MWD) mértek: 6MWD a legkisebb négyzetek (LS) átlagos változása a 48. héten -51 méter (m) volt a placebocsoportban, míg a 0,3 mg/ttkg-os tadalafil-csoportban -64,7 m, ( $p=0,307$ ), a 0,6 mg/ttkg-os tadalafil-csoportban pedig -59,1 m ( $p=0,538$ ). A hatásosságot az ebben a vizsgálatban lefolytatott másodlagos értékelések egyike sem támasztotta alá. A vizsgálat teljes biztonságossági eredményei összességében konzisztensek voltak a tadalafil ismert biztonságossági profiljával, illetve a DMD-ben szenvedő, kortikoszteroiddal kezelt gyermekeknél és serdülőknél várható nemkívánatos hatásokkal.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

Farmakokinetikai vizsgálatok kimutatták, hogy az ADCIRCA tabletta és a belsőleges szuszpenzió bioekvivalens az  $AUC_{0-\infty}$  alapján éhgyomri állapotban. A belsőleges szuszpenzió  $t_{max}$ -értéke körülbelül 1 órával nagyobb, mint a tablettáé, azonban ez a különbség nem tekinthető klinikailag relevánsnak. Míg a tablettát étkezés közben vagy attól függetlenül is be lehet venni, a belsőleges szuszpenziót éhgyomorral, étkezés előtt legalább 1 órával vagy étkezés után 2 órával kell bevenni.

#### Felszívódás

A tadalafil az orális bevételt követően azonnal felszívódik, az átlagos maximális plazmakoncentráció ( $C_{max}$ ) a bevételt követően 4 óra medián időtartam elteltével alakul ki. A farmakokinetikai vizsgálatok kimutatták, hogy az  $AUC_{0-\infty}$  alapján az ADCIRCA tabletta és a belsőleges szuszpenzió bioekvivalensek. Az orálisan alkalmazott tadalafil abszolút biohasznosulásra nincs adat.

A tadalafil filmtabletta felszívódásának sebességét és mértékét az étkezés nem befolyásolja, ezért az ADCIRCA tabletta étkezéskor vagy attól függetlenül is bevehető. Az étkezés hatását a tadalafil belsőleges szuszpenzió felszívódásának sebességére és mértékére nem vizsgálták; ezért a tadalafil szuszpenziót éhgyomorral kell bevenni, legalább 1 órával étkezés előtt vagy 2 órával étkezés után. Az adagolás időzítése (egyszeri 10 mg-os adag alkalmazása reggel vagy este) nem befolyásolja klinikailag releváns módon a felszívódás sebességét és mértékét. A klinikai vizsgálatok és a forgalomba hozatalt követő vizsgálatok során a gyermekeket és serdülőket az étkezéstől függetlenül biztonságossági aggályok nélkül kezelték tadalafillal.

#### Eloszlás

Az átlagos eloszlási térfogat dinamikus egyensúlyi állapotban kb. 77 l, mely arra utal, hogy a tadalafil eloszlik a szövetekben. Terápiás koncentrációk mellett a tadalafil 94%-a kötődik plazmafehérjékhez. Csökkent veseműködés nem befolyásolja a fehérvérjékötődést.

Az alkalmazott adag kevesebb mint 0,0005%-a volt kimutatható egészséges önkéntesek spermájában.

## Biotranszformáció

A tadalafilt elsősorban a citokróm P450 (CYP) 3A4 izoenzim metabolizálja. A fő keringő metabolit a metilkatekol-glükuronid. A metabolit PDE-5-re való hatásának erőssége legfeljebb 13 000-ed része a tadalafilénak, ezért a megfigyelt metabolitkoncentráció mellett várhatóan nincs klinikai aktivitása.

## Elimináció

Egészséges alanyoknál a tadalafil átlagos orális clearance-e dinamikus egyensúlyi állapotban 3,4 l/óra, az átlagos terminális felezési idő 16 óra. A tadalafil elsősorban inaktív metabolitok formájában, főként a széklettel (a dózis kb. 61%-a), és kisebb mértékben a vizelettel (a dózis kb. 36%-a) ürül.

## Linearitás/nonlinearitás

Egészséges alanyoknál a 2,5–20 mg dózistartományban a tadalafil-expozíció (AUC) az adaggal arányosan nő. 20 és 40 mg között az arányosnál kisebb növekedést figyeltek meg. 20 mg és 40 mg tadalafil napi egyszeri adagolása mellett a dinamikus egyensúlyi állapotbeli plazmakoncentráció 5 napon belül alakul ki, és az expozíció 1,5-szerese az egyetlen adag után mérhetőnek.

## Populációs farmakokinetika

Azoknál a pulmonalis hypertóniás betegeknél, akik nem részesültek egyidejű bozentán-kezelésben, az átlagos tadalafil-expozíció 40 mg alkalmazása után, dinamikus egyensúlyi állapotban 26%-kal nagyobb volt, mint az egészséges önkénteseknél. A  $C_{\max}$ -értékekben nem voltak klinikailag jelentős különbségek az egészséges önkénteseknél mértékhez képest. Az eredmények arra utalnak, hogy pulmonalis hypertónia esetén a tadalafil-clearance kisebb az egészséges önkéntesekénél.

## Különleges betegcsoportok

### Idősek

Egészséges idős egyéneknél (65 évesek vagy annál idősebbek), a tadalafil orális clearance-e alacsonyabb, ami 10 mg-os adag esetén 25%-kal magasabb AUC-értéket eredményez, mint 19–45 éveseknél. Ez az eltérés klinikailag nem szignifikáns és nem indokolja az adagolás módosítását.

### Veseelégtelenség

Klinikai farmakológiai vizsgálatok során enyhe (kreatinin-clearance 51–80 ml/perc) vagy közepesen súlyos (kreatinin-clearance 31–50 ml/perc) veseelégtelenségben, illetve dialíziskezelést igénylő végstádiumú vesebetegségben szenvedő alanyoknál egyszeri (5–20 mg) dózis tadalafil bevitelét követően a tadalafil expozíciója (AUC-értéke) megközelítőleg kétszeres volt az egészségesekhez képest. Hemodialízis esetén a  $C_{\max}$  41%-kal magasabb volt, mint egészséges alanyoknál. A hemodialízis elhanyagolható mértékben járul hozzá a tadalafil eliminációjához.

A megnövekedett tadalafil-expozíció (AUC) és a korlátozott klinikai tapasztalat következtében, valamint mivel a dialízis nem befolyásolja a clearance-t, a tadalafil alkalmazása nem javasolt súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegek számára.

### Májelégtelenség

Enyhe és közepesen súlyos májelégtelenségben (Child–Pugh A és B stádium) 10 mg-os adag alkalmazását követően a tadalafil expozíciója (AUC) hasonló az egészséges egyénekéhez. Amennyiben a kezelőorvos tadalafilt ír fel, gondosan mérlegelnie kell az egyéni haszon/kockázat arányt. Májelégtelenségben szenvedő betegek esetében 10 mg tadalafilnál nagyobb dózis alkalmazásáról nincs adat.

Súlyos májcirrhosisban szenvedőknél (Child–Pugh C stádium) nem végeztek vizsgálatokat, ezért a tadalafil adagolása nem javasolt ennek a betegcsoportnak.

### Diabetesben szenvedő betegek

A diabeteses betegeknek a tadalafil AUC-értéke 10 mg-os adag után kb. 19%-kal alacsonyabb, mint az egészséges alanyoknál. Ez az eltérés nem indokolja a dózismódosítást.

### Rassz

A farmakokinetikai vizsgálatokban különböző etnikai csoportokba tartozó személyek és betegek vettek részt, és nem állapítottak meg eltéréseket a tadalafilra jellemző expozícióban. Dózismódosítás nem indokolt.

### Nem

Egészséges nők és férfiak egy vagy többszörös adaggal történő tadalafil-kezelésekor nem figyelték meg az expozíció klinikai jelentőségű eltérését. Dózismódosítás nem indokolt.

### Gyermekek és serdülők

A 36 fő, 2 éves vagy annál idősebb, de 18 évesnél fiatalabb, PAH-ban szenvedő gyermek és serdülő adatai alapján a testtömeg nem volt hatással a tadalafil-clearance-re; az AUC-értékek gyermekeknek és serdülőknek minden testtömegcsoportban hasonlóak voltak, mint az azonos adaggal kezelt felnőtt betegek esetében. Gyermekeknek a testtömeg a csúcsexpozíció előrejelző tényezőjének bizonyult; a testtömeg ezen hatása miatt a 2 éves vagy annál idősebb és 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők esetében az adag napi 20 mg, és a  $C_{max}$  várhatóan hasonló lesz, mint a napi 40 mg-ot szedő 40 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők esetében. A tabletta gyógyszerforma  $t_{max}$ -értéke a becslések szerint körülbelül 4 óra volt, és független volt a testtömegtől. A tadalafil felezési idejének értékeit a 10 kg és 80 kg testtömeg közötti tartományban 13,6–24,2 órára becsülték, és nem mutattak klinikailag releváns különbségeket.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási és reprodukcióra kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Patkányoknál és egereknél 1000 mg/ttkg/nap maximális adagolás mellett teratogenitásra, embriotoxicitásra vagy foetotoxicitásra utaló jelet nem észleltek. Egy, patkányokkal végzett pre- és postnatalis fejlődési vizsgálat során a megfigyelhető hatást még nem okozó dózis 30 mg/ttkg/nap volt. Ennél az adagolásnál a szabad hatóanyag vemhes patkányoknál mért AUC-értéke kb. 18-szorosa volt a 20 mg adag mellett mért humán AUC-értéknek.

Hím és nőstény patkányoknál nem károsodott a fertilitás. A tadalafillal kezelt kutyák esetében a 6-12 hónapon keresztül 25 mg/ttkg/nap és ezt meghaladó adagok (melyek az egyszeri 20 mg-os adagot követően embereknek mért expozíció legalább háromszorosát [3,7-18,6-szeresét] eredményezik) mellett a tubulus seminiferus epitheliumában regressio alakult ki, mely néhány kutya esetében csökkentette a spermatogenezist. Lásd 5.1 pont.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

xantángumi  
mikrokristályos cellulóz  
karmellóz-nátrium  
citromsav  
nátrium-citrát  
nátrium-benzoát (E211)  
vízmentes kolloid szilícium-dioxid  
folyékony szorbit (E420) (kristályosodó)

poliszorbát 80  
szukralóz  
30%-os szimetikon-emulzió (szimetikont, metilcellulózt, szorbinsavat, tisztított vizet tartalmaz)  
mesterséges cseresznye aroma (propilén-glikolt [E1520] tartalmaz)  
tisztított víz

## **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

## **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

2 év

A palack első felbontása után: 110 nap

## **6.4 Különleges tárolási előírások**

A palackot állítva kell tárolni. Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást. A gyógyszer első felbontás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

220 ml belsőleges szuszpenziót tartalmazó, lehúzható zárófóliával és gyermekbiztos polipropilén (PP) kupakkal lezárt polietilén-tereftalát (PET) palack dobozban.

Dobozonként egy palackot, két 1 ml-es beosztással ellátott 10 ml-es, alacsony sűrűségű polietilén (LDPE) fecskendő és egy palackba nyomható LDPE adaptert tartalmaz.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

Előkészítés: A gyógyszer dobozában található, palackba nyomható adaptert az első használat előtt teljesen bele kell nyomni a palack szájába, és a palack tartalmának felhasználása során mindvégig benne kell hagyni. A palackot minden egyes használat előtt legalább 10 másodpercig alaposan fel kell rázni. Ha a palack 15 percnél tovább áll, újból fel kell rázni. Az adagolófecskendőt az adapterbe kell illeszteni, és a felfordított palackból kell felszívni az adagot, a ml beosztást a perem aljához igazítva. A kupakot minden használat után vissza kell helyezni. A fecskendőt át kell öblíteni úgy, hogy vizet kell önteni egy pohárba, a vizet fel kell szívni a fecskendőbe, majd ki kell nyomni a vizet.

A megfelelő tadalafil-adag szilikon és poliuretán anyagú, 60 cm hosszú és 8 Fr szondaméretű nasogastricus (NG) szonda segítségével is biztosítható volt. A megfelelő adagolás biztosítása érdekében a belsőleges szuszpenzió beadása után a nasogastricus szondát legalább 3 ml vízzel vagy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos infúzióval át kell öblíteni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht  
Hollandia

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/08/476/007

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2008. október 1.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2013. május 22.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ  
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT  
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY  
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY  
KORLÁTOZÁSOK**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

*Filmtabletta és belsőleges szuszpenzió*

Lilly S.A.

Avda de la Industria 30

28108 Alcobendas (Madrid)

Spanyolország

*Belsőleges szuszpenzió*

Delpharm Huningue SAS

26 rue de la Chapelle

Huningue, 68330

Franciaország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer. (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. Cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

### **• Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK – FILMTABLETTA****KÜLSŐ DOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

ADCIRCA 20 mg filmtabletta  
tadalafil

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

20 mg tadalafilt tartalmaz filmtablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

laktóz

További információkért lásd a betegtájékoztatót.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

filmtabletta

28 db filmtabletta

56 db filmtabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht  
Hollandia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/08/476/005-006

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

ADCIRCA 20 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

ADCIRCA 20 mg tableta  
tadalafil

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Lilly

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

H.  
K.  
Sze.  
Csüt.  
P.  
Szo.  
Vas.

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK – BELSŐLEGES SZUSZPENZIÓ**

**KÜLSŐ DOBOZ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

ADCIRCA 2 mg/ml belsőleges szuszpenzió  
tadalafil

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

A belsőleges szuszpenzió 2 mg tadalafilt tartalmaz milliliterenként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Nátrium-benzoát (E211); folyékony szorbit (E420) (kristályosodó); propilénlikol (E1520). További információkért lásd a betegtájékoztatót.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

belsőleges szuszpenzió

220 ml

1 db palackot, 2 db fecskendőt és 1 db palackba nyomható adaptert tartalmaz dobozonként.

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

A gyógyszeres palackot minden egyes alkalmazás előtt legalább 10 másodpercig alaposan rázza fel, hogy a szuszpenzió teljesen elkeveredjen.

Ha a palack 15 percnél tovább áll, újból rázza fel.

Naponta egyszer.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

A palack első felbontása után: 110 napon belül fel kell használni. Felbontás dátuma: \_\_\_\_\_

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

A palackot állítva tárolja.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht  
Hollandia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/08/476/007

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

ADCIRCA 2 mg/ml

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK – BELSŐLEGES SZUSZPENZIÓ**

**TARTÁLYCÍMKE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

ADCIRCA 2 mg/ml belsőleges szuszpenzió  
tadalafil

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

A belsőleges szuszpenzió 2 mg tadalafilt tartalmaz milliliterenként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Nátrium-benzoát (E211); folyékony szorbit (E420) (kristályosodó); propilénlikol (E1520). További információkért lásd a betegtájékoztatót.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

belsőleges szuszpenzió  
220 ml

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Alkalmazás előtt 10 másodpercig alaposan rázza fel.  
Naponta egyszer.  
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP  
A palack első felbontása után: 110 napon belül fel kell használni.

|                                         |
|-----------------------------------------|
| <b>9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK</b> |
|-----------------------------------------|

A palackot állítva tárolja.

|                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| <b>11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME</b> |
|----------------------------------------------------------------------|

Eli Lilly Nederland B.V.  
Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht  
Hollandia

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)</b> |
|----------------------------------------------------|

EU/1/08/476/007

|                                   |
|-----------------------------------|
| <b>13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA</b> |
|-----------------------------------|

Lot

|                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL</b> |
|-------------------------------------------------------------------------|

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK</b> |
|-------------------------------------------------|

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| <b>16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK</b> |
|-----------------------------------------------------|

|                                           |
|-------------------------------------------|
| <b>17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD</b> |
|-------------------------------------------|

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA</b> |
|-------------------------------------------------|

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

### ADCIRCA 20 mg filmdoboz

tadalafil

**Mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az ADCIRCA és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az ADCIRCA alkalmazása előtt
3. Hogyan kell szedni az ADCIRCA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az ADCIRCA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer az ADCIRCA és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az ADCIRCA a tadalafil nevű hatóanyagot tartalmazza.

Az ADCIRCA-t a pulmonális artériás hipertónia (a tüdő ereiben kialakuló magas vérnyomás) kezelésére használják felnőtteknél és 2 éves vagy annál idősebb gyermekeknél és serdülőknél.

Az 5-ös típusú foszfodiészteráz- (PDE-5) gátlók csoportjába tartozik, amelyek hatásuk révén segítik a tüdőerek kitágulását, ezáltal javítják a tüdőbe irányuló véráramlást. Ennek eredményeként javítják a fizikai terhelhetőséget.

#### 2. Tudnivalók az ADCIRCA alkalmazása előtt

##### Ne szedje az ADCIRCA-t,

- ha allergiás a tadalafilra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha bármilyen nitrát hatóanyagú készítményt, például a mellkasi fájdalom kezelésére használt amid-nitrit-tartalmú készítményt szed. Az ADCIRCA fokozza e gyógyszerek hatását. Ha bármilyen nitrát-készítményt szed vagy bizonytalan ezzel kapcsolatban, közölje kezelőorvosával.
- ha valaha előfordult Önél látásvesztés – a „szem sztrókjának” nevezett állapot (úgynevezett nem arteritiszes elülső iszkémiás optikus neuropátia – NAION) miatt.
- ha 3 hónapon belül szívroham volt.
- ha alacsony vérnyomása van.
- ha riociguátot szed. Ezt a gyógyszert pulmonális artériás hipertónia (a tüdő ereiben kialakuló magas vérnyomás) és krónikus tromboembóliás pulmonális hipertónia (a tüdő ereiben vérrögök következtében kialakuló magas vérnyomás) kezelésére alkalmazzák. PDE-5-gátlók, mint az ADCIRCA, fokozzák ennek a gyógyszernek a vérnyomáscsökkentő hatását. Amennyiben riociguátot szed vagy bizonytalan ezzel kapcsolatban, forduljon kezelőorvosához.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Az ADCIRCA szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.

A tabletta bevétele előtt tájékoztassa kezelőorvosát, ha fennáll Önnél:

- a pulmonális artériás hipertónián kívül bármilyen más szívbetegség;
- vérnyomásprobléma;
- bármilyen örökletes szembetegség;
- a vörösvértestek rendellenessége (sarlósejtes vérszegénység);
- csontvelődaganat (mielóma multiplex);
- a vérsejtek rosszindulatú betegsége (leukémia);
- a hímvesztő bármilyen elváltozása, vagy nem kívánt, illetve 4 óránál hosszabb ideig tartó merevedés;
- súlyos májbetegség;
- súlyos vesebetegség.

Ha látása hirtelen romlik, vagy látásvesztést tapasztal, vagy a látása torzul, elhomályosodik az ADCIRCA szedése közben, hagyja abba az ADCIRCA szedését és azonnal forduljon kezelőorvosához.

Néhány, tadalaft szedő betegnél halláscsökkenés vagy hirtelen kialakuló hallásvesztés előfordulását figyelték meg. Bár nem ismert, hogy ez az esemény közvetlen kapcsolatban áll-e a tadalaft alkalmazásával, ha hallása romlik vagy hirtelen kialakuló hallásvesztést tapasztal, azonnal forduljon kezelőorvosához.

### **Gyermekek és serdülők**

Az ADCIRCA alkalmazása 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem ajánlott a pulmonális artériás hipertónia kezelésére, mivel a gyógyszert ennél a korcsoportnál nem vizsgálták.

### **Egyéb gyógyszerek és az ADCIRCA**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

NE szedje be a tablettákat, ha már szed nitrátokat.

Az ADCIRCA befolyásolhat bizonyos gyógyszereket vagy azok befolyásolhatják az ADCIRCA hatását. Közölje kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha Ön az alábbiak közül bármelyiket szedi:

- bozentán (a pulmonális artériás hipertónia kezelésére alkalmazott másik gyógyszer);
- nitrátok (mellkasi fájdalom esetén);
- a magas vérnyomás vagy prosztataproblémák kezelésére alkalmazott alfa-blokkolók;
- riociguát;
- rifampicin (bakteriális fertőzések kezelésére);
- ketokonazol tabletták (gombás fertőzések kezelésére);
- ritonavir (HIV-fertőzés kezelésére);
- a merevedési zavar kezelésére szolgáló tabletták (PDE-5-gátlók).

### **Az alkohol hatása az ADCIRCA-ra**

Az alkoholfogyasztás átmenetileg csökkentheti a vérnyomást. Ha ADCIRCA-t vett be vagy azt szándékozik bevenni, kerülje a túlzott alkoholfogyasztást (5 egység alkohol felett), mivel emiatt nőhet a felálláskor fellépő szédülés kockázata.

### **Terhesség, szoptatás és termékenység**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával. Terhesség esetén ne szedje az ADCIRCA-t, kivéve, ha az feltétlenül szükséges és megbeszélte kezelőorvosával.

A gyógyszer szedésének ideje alatt ne szoptasson, mert nem ismert, hogy a hatóanyag bejut-e az emberi anyatejbe. Terhesség vagy szoptatás idején beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni.

Kutyák kezelésekor a hímivarsejtek termelése csökkent a herékben. Néhány férfinél észleltek hímivarsejtszám-csökkenést. Nem valószínű, hogy ez a hatás a termékenység elvesztéséhez vezet.

**A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**  
Szédülésről beszámoltak. Gondosan ellenőrizze, hogyan reagál erre a gyógyszerre, mielőtt gépjárművet vezetne vagy bármilyen gépet kezelne.

#### **Az ADCIRCA laktózt tartalmaz**

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

#### **Az ADCIRCA nátriumot tartalmaz**

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

### **3. Hogyan kell szedni az ADCIRCA-t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát.

Az ADCIRCA 20 mg-os filmtabletta formájában kapható. A tablettákat egészben, egy pohár vízzel vegye be. A tablettát bevehető étkezéskor vagy attól függetlenül is.

#### Pulmonális artériás hipertónia felnőtteknél

A **szokásos adag** két 20 mg-os tablettát, naponta egyszer. Mindkét tablettát egyidőben kell bevennie, egyiket a másik után. Ha Önnek enyhe vagy közepesen súlyos májbetegsége vagy vesebetegsége van, kezelőorvosa javasolhatja, hogy naponta csak egy 20 mg-os tablettát vegyen be.

#### Pulmonális artériás hipertónia legalább 40 kg-os (és 2 éves vagy annál idősebb) gyermekeknél és serdülőknél

Az ajánlott adag két 20 mg-os tablettát, naponta egyszer. Mindkét tablettát egyidőben kell bevennie, egyiket a másik után. Ha a gyermek vagy serdülő enyhe vagy közepesen súlyos májbetegségben vagy vesebetegségben szenved, kezelőorvosa javasolhatja, hogy naponta csak egy 20 mg-os tablettát vegyen be.

#### Pulmonális artériás hipertónia 40 kg-nál kisebb testtömegű (és 2 éves vagy annál idősebb) gyermekeknél és serdülőknél

Az ajánlott adag egy 20 mg-os tablettát, naponta egyszer. Ha a gyermek vagy serdülő enyhe vagy közepesen súlyos májbetegségben vagy vesebetegségben szenved, kezelőorvosa javasolhatja, hogy naponta csak 10 mg-ot vegyen be.

A gyógyszer egyéb gyógyszerformái megfelelőbbek lehetnek gyermekek számára; kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

#### **Ha az előírtnál több ADCIRCA-t vett be**

Ha az előírtnál több tablettát vett be, haladéktalanul forduljon orvoshoz vagy menjen kórházba, és vigye magával a gyógyszert vagy a csomagolást. Bármelyik, a 4. pontban leírt mellékhatást észlelheti.

#### **Ha elfelejtette bevenni az ADCIRCA-t**

Vegye be az adagot, amint eszébe jut, ha ez 8 órán belül van az esedékes időponthoz képest. NE vegyen be kétszeres adagot a kimaradt adag pótlására.

#### **Ha idő előtt abbahagyja az ADCIRCA szedését**

A gyógyszer szedését csak kezelőorvosa utasítására hagyja abba.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

#### 4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ezek a hatások általában enyhék vagy közepesen súlyosak.

**Ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli, hagyja abba a gyógyszer alkalmazását, és azonnal forduljon orvoshoz:**

- allergiás reakció, beleértve a bőrkiütést (gyakorisága „gyakori”: 10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet);
- mellkasi fájdalom – ne vegyen be nitrát-készítményt, hanem azonnal forduljon orvoshoz (gyakorisága „gyakori”);
- priapizmus, hosszasan fennálló és esetleg fájdalmas merevedés az ADCIRCA bevitelét követően (gyakorisága „nem gyakori”: 100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet). Amennyiben 4 órán túl fennálló folyamatos merevedést észlel, azonnal forduljon orvoshoz.
- hirtelen kialakuló látásvesztés (ritkán jelentették), torzított, tompa, homályos központi látás vagy hirtelen látáscsökkenés (gyakorisága „nem ismert”).

A következő mellékhatásokat nagyon gyakran jelentették ADCIRCA-t alkalmazó betegeknél (10 betegből több mint 1 beteget érinthet): fejfájás, kipirulás, orrdugulás és váladékpangás a melléküregekben, hányinger, emésztési zavar (beleértve a hasi fájdalmat vagy kellemetlen érzést), izomfájdalmak, hátfájás és végtagfájdalom (beleértve a kellemetlen érzést a végtagokban).

Egyéb jelentett mellékhatások:

**Gyakori** (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- homályos látás, alacsony vérnyomás, orrvérzés, hányás, fokozott vagy kóros méhvérzés, az arc feldagadása, a savas gyomortartalom visszafolyása a nyelőcsőbe (reflux), migrén, szabálytalan szívverés és ájulás.

**Nem gyakori** (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- görcsrohamok, átmeneti emlékezetkiesés, csalánkiütés, fokozott verejtékezés, hímveszővérzés, vér jelenléte az ondóban és/vagy a vizeletben, magas vérnyomás, szapora szívverés, hirtelen szívhalál és fülzúgás.

A **PDE-5-gátlókat** férfiaknál a merevedési zavar kezelésére is alkalmazzák. Néhány ritkán jelentett mellékhatás:

- Az egyik vagy mindkét szemet érintő részleges, átmeneti vagy végleges látáscsökkenés vagy látásvesztés, és súlyos allergiás reakció, mely az arc és a torok duzzanatát okozza. Hirtelen kialakuló halláscsökkenésről vagy hallásvesztésről is beszámoltak.

Bizonyos mellékhatásokat a merevedési zavar miatt tadalafíllal kezelt férfiak körében észleltek. A pulmonális artériás hipertónia klinikai vizsgálataiban ezek a mellékhatások nem fordultak elő, ezért gyakoriságuk nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- szemhéjduzzanat, szemfájdalom, szemvörösség, szívroham és sztrók.

Néhány olyan egyéb ritka mellékhatásról számoltak be tadalafíllal szedő férfiaknál, melyeket nem észleltek a klinikai vizsgálatok során. Ezek közé tartozik:

- torzított, tompa, homályos központi látás vagy hirtelen látáscsökkenés (gyakorisága „nem ismert”).

A szapora szívverésről, szabálytalan szívverésről, szívrohamról, sztrókról beszámoló, illetve hirtelen szívhalálban elhunyt férfiak többségének, de nem mindegyikének a tadalafíll szedése előtt már voltak szívproblémái. Nem dönthető el, hogy ezek a mellékhatások közvetlen kapcsolatban voltak-e a tadalafíll alkalmazásával.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell az ADCIRCA-t tárolni?**

A gyógyszer gyermektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz az ADCIRCA?**

A készítmény hatóanyaga a tadalafil. 20 mg tadalafilt tartalmaz filmtablettánként.

Egyéb összetevők:

Tablettamag: laktóz-monohidrát, kroszkarmellóz-nátrium, hidroxipropilcellulóz, mikrokristályos cellulóz, nátrium-lauril-szulfát, magnézium-sztearát, lásd a 2. pontban „Az ADCIRCA laktózt tartalmaz” és „Az ADCIRCA nátriumot tartalmaz” részeket.

Filmbevonat: laktóz-monohidrát, hipromellóz, triacetin, titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172), talkum.

### **Milyen az ADCIRCA külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

Az ADCIRCA 20 mg filmtabletta narancssárga színű tabletták. Mandula alakú filmtabletták egyik oldalán „4467” jelzéssel.

Az ADCIRCA 20 mg filmtabletta 28 db vagy 56 db tablettát tartalmazó buboréksomagolásban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Hollandia

Gyártó: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spanyolország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**Belgique/België/Belgien**

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

**Lietuva**

Eli Lilly Lietuva  
Tel. +370 (5) 2649600

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**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 Nederland B.V.  
Tel: +372 6 817 280

**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 50 00

**Polska**

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

**France**

Lilly France  
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.  
Sími: + 354 540 8000

**Slovenská republika**

Eli Lilly Slovakia s.r.o.  
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 7378800

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

## Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

### ADCIRCA 2 mg/ml belsőleges szuszpenzió

tadalafil

**Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az ADCIRCA és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az ADCIRCA alkalmazása előtt
3. Hogyan kell szedni az ADCIRCA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az ADCIRCA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer az ADCIRCA és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az ADCIRCA a tadalafil nevű hatóanyagot tartalmazza.

Az ADCIRCA-t a pulmonális artériás hipertónia (a tüdő ereiben kialakuló magas vérnyomás) kezelésére használják felnőtteknél és 2 éves vagy annál idősebb gyermekeknél és serdülőknél. A belsőleges szuszpenzió olyan gyermekek és serdülők számára megfelelő, akik nem képesek lenyelni a tablettát, és akiknek az adagjuk 20 mg.

Az 5-ös típusú foszfodiészteráz- (PDE-5) gátlók csoportjába tartozik, amelyek hatásuk révén segítik a tüdőerek kitágulását, ezáltal javítják a tüdőbe irányuló véráramlást. Ennek eredményeként javítják a fizikai terhelhetőséget.

#### 2. Tudnivalók az ADCIRCA alkalmazása előtt

##### Ne szedje az ADCIRCA-t,

- ha allergiás a tadalafilra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha bármilyen nitrát hatóanyagú készítményt, például a mellkasi fájdalom kezelésére használt amid-nitrit-tartalmú készítményt szed. Az ADCIRCA fokozza e gyógyszerek hatását. Ha bármilyen nitrát-készítményt szed vagy bizonytalan ezzel kapcsolatban, közölje kezelőorvosával.
- ha valaha előfordult Önél látásvesztés – a „szem sztrókjának” nevezett állapot (úgynevezett nem arteritiszes elülső iszkémiás optikus neuropátia – NAION) miatt.
- ha 3 hónapon belül szívrohama volt.
- ha alacsony vérnyomása van.
- ha riociguátot szed. Ezt a gyógyszert pulmonális artériás hipertónia (a tüdő ereiben kialakuló magas vérnyomás) és krónikus tromboembóliás pulmonális hipertónia (a tüdő ereiben vérrögök következtében kialakuló magas vérnyomás) kezelésére alkalmazzák. PDE-5-gátlók,

mint az ADCIRCA, fokozzák ennek a gyógyszernek a vérnyomáscsökkentő hatását.  
Amennyiben riociguátot szed vagy bizonytalan ezzel kapcsolatban, forduljon kezelőorvosához.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Az ADCIRCA szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.

Az ADCIRCA bevétel előtt tájékoztassa kezelőorvosát, ha fennáll Önnél:

- a pulmonális artériás hipertónián kívül bármilyen más szívbetegség;
- vérnyomásprobléma;
- bármilyen örökletes szembetegség;
- a vörösvértestek rendellenessége (sarlósejtes vérszegénység);
- csontvelődaganat (mielóma multiplex);
- a vörösvértestek rosszindulatú betegsége (leukémia);
- a hímvesztő bármilyen elváltozása, vagy nem kívánt, illetve 4 óránál hosszabb ideig tartó merevedés;
- súlyos májbetegség;
- súlyos vesebetegség.

Ha látása hirtelen romlik, vagy látásvesztést tapasztal, vagy a látása torzul, elhomályosodik az ADCIRCA szedése közben, hagyja abba az ADCIRCA szedését és azonnal forduljon kezelőorvosához.

Néhány, tadalafilt szedő betegnél halláscsökkenés vagy hirtelen kialakuló hallásvesztés előfordulását figyelték meg. Bár nem ismert, hogy ez az esemény közvetlen kapcsolatban áll-e a tadalafil alkalmazásával, ha hallása romlik vagy hirtelen kialakuló hallásvesztést tapasztal, azonnal forduljon kezelőorvosához.

### **Gyermekek és serdülők**

Az ADCIRCA alkalmazása 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem ajánlott a pulmonális artériás hipertónia kezelésére, mivel a gyógyszert ennél a korcsoportnál nem vizsgálták.

### **Egyéb gyógyszerek és az ADCIRCA**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

NE alkalmazza a belsőleges szuszpenziót, ha már szed nitrátokat.

Az ADCIRCA befolyásolhat bizonyos gyógyszereket vagy azok befolyásolhatják az ADCIRCA hatását. Közölje kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha Ön az alábbiak közül bármelyiket szedi:

- bozentán (a pulmonális artériás hipertónia kezelésére alkalmazott másik gyógyszer);
- nitrátok (mellkasi fájdalom esetén);
- a magas vérnyomás vagy prosztataproblémák kezelésére alkalmazott alfa-blokkolók;
- riociguát;
- rifampicin (bakteriális fertőzések kezelésére);
- ketokonazol tabletták (gombás fertőzések kezelésére);
- ritonavir (HIV-fertőzés kezelésére);
- a merevedési zavar kezelésére szolgáló tabletták (PDE-5-gátlók).

### **Az alkohol hatása az ADCIRCA-ra**

Az alkoholfogyasztás átmenetileg csökkentheti a vérnyomást. Ha ADCIRCA-t vett be vagy azt szándékozik bevenni, kerülje a túlzott alkoholfogyasztást (5 egység alkohol felett), mivel emiatt nőhet a felálláskor fellépő szédülés kockázata.

### **Terhesség, szoptatás és termékenység**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával. Terhesség esetén ne szedje az ADCIRCA-t, kivéve, ha az feltétlenül szükséges és megbeszélte kezelőorvosával.

A belsőleges szuszpenzió alkalmazásának ideje alatt ne szoptasson, mert nem ismert, hogy a hatóanyag bejut-e az emberi anyatejbe. Terhesség vagy szoptatás idején beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni.

Kutyák kezelésekor a hímivarsejtek termelése csökkent a herékben. Néhány férfinél észleltek hímivarsejtszám-csökkenést. Nem valószínű, hogy ez a hatás a termékenység elvesztéséhez vezet.

**A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**  
Szédülésről beszámoltak. Gondosan ellenőrizze, hogyan reagál erre a gyógyszerre, mielőtt gépjárművet vezetne vagy bármilyen gépet kezelne.

#### **Az ADCIRCA nátrium-benzoátot (E211) tartalmaz**

Ez a gyógyszer 2,1 mg nátrium-benzoátot tartalmaz milliliterenként.

#### **Az ADCIRCA szorbitot (E420) tartalmaz**

Ez a gyógyszer 110,25 mg szorbitot tartalmaz milliliterenként. A szorbit egy gyümölcscukor- (fruktóz) forrás. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette, hogy Ön (vagy gyermeke) bizonyos cukrokra érzékeny, vagy az örökletes fruktóztoleranciának nevezett ritka genetikai betegséget állapították meg Önnél (vagy gyermekénél), amely során szervezete nem tudja lebontani a fruktózt, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt Ön (vagy gyermeke) bevenné vagy Önnél (vagy gyermekénél) alkalmaznák ezt a gyógyszert.

#### **Az ADCIRCA propilénglikolt (E1520) tartalmaz**

Ez a gyógyszer 3,1 mg propilénglikolt tartalmaz milliliterenként.

#### **Az ADCIRCA nátriumot tartalmaz**

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz milliliterenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

### **3. Hogyan kell szedni az ADCIRCA-t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát.

Az ADCIRCA belsőleges szuszpenzió palackban kerül forgalomba. A gyógyszer csomagolása adagolórendszerrel is tartalmaz, ami két 1 ml-es beosztással ellátott 10 ml-es szájfecskendőből és egy palackba nyomható adapterből áll. Az adapter és a fecskendő használatára vonatkozó utasításokért olvassa el a dobozban található használati útmutatót.

Az ajánlott adag 2 éves vagy annál idősebb és 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknek és serdülőknek 10 ml belsőleges szuszpenzió naponta egyszer.

Ha a gyermek vagy serdülő enyhe vagy közepesen súlyos májbetegségben vagy vesebetegségben szenved, kezelőorvosa alacsonyabb adagot javasolhat.

A belsőleges szuszpenziót éhgyomorral kell bevenni, legalább 1 órával étkezés előtt vagy 2 órával étkezés után.

#### **Ha az előírtnál több ADCIRCA-t vett be**

Ha az előírtnál több szuszpenziót vett be, haladéktalanul forduljon orvoshoz vagy menjen kórházba, és vigye magával a gyógyszer palackját. Bármelyik, a 4. pontban leírt mellékhatást észlelheti.

#### **Ha elfelejtette bevenni az ADCIRCA-t**

Vegye be az adagot, amint eszébe jut, ha ez 8 órán belül van az esedékes időponthoz képest. NE vegyen be kétszeres adagot a kimaradt adag pótlására.

### **Ha idő előtt abbahagyja az ADCIRCA szedését**

A gyógyszer szedését csak kezelőorvosa utasítására hagyja abba.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ezek a hatások általában enyhék vagy közepesen súlyosak.

### **Ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli, hagyja abba a gyógyszer alkalmazását, és azonnal forduljon orvoshoz:**

- allergiás reakció, beleértve a bőrkiütést (gyakorisága „gyakori”: 10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet);
- mellkasi fájdalom – ne vegyen be nitrát-készítményt, hanem azonnal forduljon orvoshoz (gyakorisága „gyakori”);
- priapizmus, hosszasan fennálló és esetleg fájdalmas merevedés az ADCIRCA bevitelét követően (gyakorisága „nem gyakori”: 100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet). Amennyiben 4 órán túl fennálló folyamatos merevedést észlel, azonnal forduljon orvoshoz.
- hirtelen kialakuló látásvesztés (ritkán jelentették), torzított, tompa, homályos központi látás vagy hirtelen látáscsökkenés (gyakorisága „nem ismert”).

A következő mellékhatásokat nagyon gyakran jelentették ADCIRCA-t alkalmazó betegeknél (10 betegből több mint 1 beteget érinthet): fejfájás, kipirulás, orrdugulás és váladékpangás a melléküregekben, hányinger, emésztési zavar (beleértve a hasi fájdalmat vagy kellemetlen érzést), izomfájdalmak, hátfájás és végtagfájdalom (beleértve a kellemetlen érzést a végtagokban).

Egyéb jelentett mellékhatások:

#### **Gyakori** (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- homályos látás, alacsony vérnyomás, orrvérzés, hányás, fokozott vagy kóros méhvérvzés, az arc feldagadása, a savas gyomortartalom visszafolyása a nyelőcsőbe (reflux), migrén, szabálytalan szívverés és ájulás.

#### **Nem gyakori** (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- görcsrohamok, átmeneti emlékezetkiesés, csalánkiütés, fokozott verejtékezés, hímveszövérzés, vér jelenléte az ondóban és/vagy a vizeletben, magas vérnyomás, szapora szívverés, hirtelen szívhalál és fülzúgás.

A **PDE-5-gátlókat** férfiaknál a merevedési zavar kezelésére is alkalmazzák. Néhány ritkán jelentett mellékhatás:

- Az egyik vagy mindkét szemet érintő részleges, átmeneti vagy végleges látáscsökkenés vagy látásvesztés, és súlyos allergiás reakció, mely az arc és a torok duzzanatát okozza. Hirtelen kialakuló halláscsökkenésről vagy hallásvesztésről is beszámoltak.

Bizonyos mellékhatásokat a merevedési zavar miatt tadalafíllal kezelt férfiak körében észleltek. A pulmonális artériás hipertónia klinikai vizsgálataiban ezek a mellékhatások nem fordultak elő, ezért gyakoriságuk nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- szemhéjduzzanat, szemfájdalom, szemvörösség, szívroham és sztrók.

Néhány olyan egyéb ritka mellékhatásról számoltak be tadalafíllal szedő férfiaknál, melyeket nem észleltek a klinikai vizsgálatok során. Ezek közé tartozik:

- torzított, tompa, homályos központi látás vagy hirtelen látáscsökkenés (gyakorisága „nem ismert”).

A szapora szívverésről, szabálytalan szívverésről, szívrohamról, sztrókról beszámoló, illetve hirtelen szívhalálban elhunyt férfiak többségének, de nem mindegyikének a tadalafil szedése előtt már voltak szívproblémái. Nem dönthető el, hogy ezek a mellékhatások közvetlen kapcsolatban voltak-e a tadalafil alkalmazásával.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell az ADCIRCA-t tárolni?**

A gyógyszer gyermektől elzárva tartandó!

A dobozon és a palackon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ne alkalmazza a gyógyszert, ha a palackot több mint 110 napja bontotta fel. Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Az eredeti csomagolásban tárolandó. A palackot állítva tárolja.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz az ADCIRCA?**

A készítmény hatóanyaga a tadalafil. 20 mg tadalafilt tartalmaz milliliterenként.

Egyéb összetevők: xantángumi, mikrokristályos cellulóz, karmellóz-nátrium, citromsav, nátrium-citrát, nátrium-benzoát (E211), vízmentes koloid szilícium-dioxid, folyékony szorbit (E420) (kristályosodó), poliszorbát 80, szukralóz, szimetikon-emulzió (szimetikon, metilcellulóz, szorbinsav, tisztított víz), mesterséges cseresznyearoma (propilénlglikolt [E1520] tartalmaz) és víz. További információkért lásd a 2. pontban: „Az ADCIRCA szorbitot tartalmaz”, „Az ADCIRCA nátrium-benzoátot tartalmaz”, „Az ADCIRCA propilénlglikolt tartalmaz” és „Az ADCIRCA nátriumot tartalmaz” részeket.

### **Milyen az ADCIRCA külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

Az ADCIRCA 2 mg/ml belsőleges szuszpenzió egy fehér vagy csaknem fehér szuszpenzió.

Az ADCIRCA 220 ml belsőleges szuszpenziót tartalmazó, lehúzható zárófóliával és gyermekbiztos kupakkal lezárt palackban és dobozban van csomagolva. Dobozonként egy palackot, két 1 ml-es beosztással ellátott 10 ml-es fecskendőt és egy palackba nyomható adaptert tartalmaz.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Eli Lilly Nederland B.V., Orteliuslaan 1000, 3528 BD Utrecht, Hollandia

Gyártó:

- Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spanyolország
- Delpharm Huningue SAS, 26 rue de la Chapelle, Huningue, 68330, Franciaország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**Belgique/België/Belgien**

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

**Lietuva**

Eli Lilly Lietuva  
Tel. +370 (5) 2649600

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**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 Nederland B.V.  
Tel: +372 6 817 280

**Norge**

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

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΑΙΑΛΥ 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 50 00

**Polska**

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

**France**

Lilly France  
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.  
Sími: + 354 540 8000

**Slovenská republika**

Eli Lilly Slovakia s.r.o.  
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 7378800

**Latvija**

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

## HASZNÁLATI ÚTMUTATÓ ADCIRCA 2 mg/ml belsőleges szuszpenzió tadalafil

Mielőtt elkezdni alkalmazni az ADCIRCA belsőleges szuszpenziót, olvassa el és gondosan kövesse a részletes utasításokat.

Ez a „Használati útmutató” az ADCIRCA belsőleges szuszpenzió használatával kapcsolatos információkat tartalmaz.



### FONTOS INFORMÁCIÓK AZ ADCIRCA BELSŐLEGES SZUSZPENZIÓ ALKALMAZÁSA ELŐTT



**Az adapter egy apró alkatrész – FULLADÁST OKOZHAT. Ne csatlakoztassa a szájfecskendőt az adapterhez, amíg az adaptert nem illesztette be teljesen a palackba. A biztonságos használathoz az adaptert teljesen be kell nyomni a palackba. Kizárólag felnőtt felügyelete mellett használható.**

Ne engedje, hogy gyermeke az Ön segítsége nélkül vegye be a gyógyszert.

Ne alkalmazza a gyógyszert, ha a palack, a zárófólia, az adapter, vagy a szájfecskendő sérült.

Ne alkalmazza a gyógyszert, ha a palackot több mint **110 napja** bontotta fel. A fel nem használt gyógyszerre vonatkozó további teendőkről lásd „A gyógyszer megsemmisítése” részt.

**Írja fel ide a palack első felbontásának dátumát:** \_\_\_\_\_

Ne mossa el a szájfecskendőt szappannal vagy mosogatószerrel. A tisztításra vonatkozó utasításokat lásd a 4b-4c lépésekben.

Ne tegye a szájfecskendőt mosogatógépbe. Előfordulhat, hogy a fecskendő nem fog megfelelően működni.

**30 nap elteltével** használjon új szájfecskendőt.

A gyógyszert nem ajánlott ételmiszerrel vagy vízzel keverni. Ez megváltoztathatja az ízét vagy megakadályozhatja a teljes adag bevitelét.

Az **ADCIRCA** belsőleges szuszpenziót csak a gyógyszerhez mellékelt szájfecskendő segítségével adja be.

A gyógyszer fehér színű. Az adag előkészítéskor a szájfecskendőben a légbuborék nehezen észrevehető, és ez nem megfelelő adag beadását okozhatja.



Túladagolás esetén haladéktalanul vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával, gyógyszerészével, vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel. A gyors orvosi ellátás a felnőttek, a gyermekek és a serdülők esetében is fontos, még akkor is, ha nem észlel semmilyen jelet vagy tünetet.

#### Az ADCIRCA belsőleges szuszpenzió adagolórendszerének részei



#### 1. LÉPÉS: A PALACK ELŐKÉSZÍTÉSE

1a



Készítse elő a gyógyszeres palackot és az adaptert. Mosson kezet szappannal és vízzel.

1b



Távolítsa el a palack kupakját.

Nyomja le erősen a kupakot, és közben csavarja az óramutató járásával ellentétes irányba. Vegye le a palack kupakját.

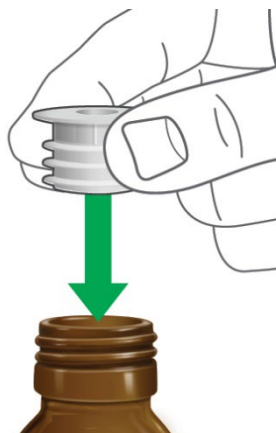
1c



**Csak az első használat előtt: távolítsa el a lehúzható zárófóliát.**

Győződjön meg arról, hogy teljesen eltávolította a zárófóliát.

1d



**Csak az első használat előtt: nyomja be teljesen az adaptert a palack szájába, amennyire csak tudja.**



**Az adapter egy apró alkatrész – FULLADÁST OKOZHAT. A biztonságos használathoz az adaptert teljesen be kell nyomni a palackba.**

Ne csatlakoztassa a szájfecskendőt az adapterhez, amíg az adaptert nem illesztette be teljesen a palackba.

Ne csavargassa az adaptert.

1e



**Szorosan csavarja vissza a kupakot a palackra.**

A kupak rá fog illeszkedni az adapterre.

## 2. LÉPÉS: AZ ADAG ELŐKÉSZÍTÉSE

2a



**Készítse elő a gyógyszeres palackot a beleillesztett adapterrel és a szájfecskendőt.**

Győződjön meg arról, hogy a kupak szorosan rá van csavarva a palackra.

**Mosson kezet szappannal és vízzel!**

2b



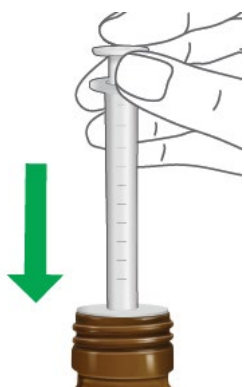
**Rázza fel a palackot.**

A gyógyszeres palackot **minden egyes használat előtt** legalább 10 másodpercig alaposan rázza fel, hogy a szuszpenzió teljesen elkeveredjen.  
Ha a palack 15 percnél tovább áll, újból rázza fel.

2c

**Távolítsa el a palack kupakját.**

2d



**Szorosan illessze be a szájfecskendőt az adapter nyílásába.**

Győződjön meg arról, hogy a fecskendő vége teljesen benne van az adapterben, és a dugattyú egészen be van tolva a fecskendő végéig.

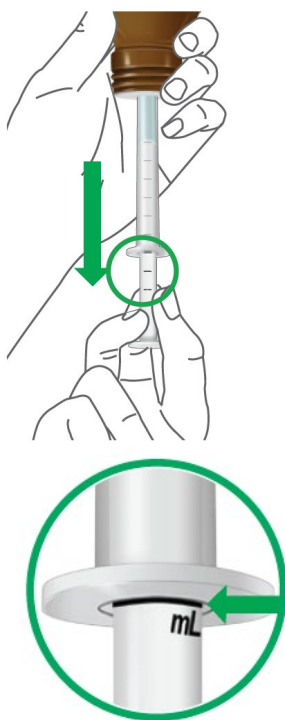
2e



**Fordítsa a palackot a szájfecskendővel együtt fejjel lefelé úgy, hogy közben a fecskendőt a helyén tartja.**

Győződjön meg arról, hogy a palack fejjel lefelé van.  
Győződjön meg arról, hogy a szájfecskendő teljesen az adapterbe helyezve maradt.

2f

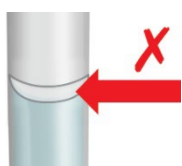
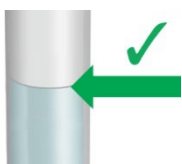


**Szívja fel az adagot.**

**Lassan húzza lefelé a dugattyút addig, amíg a perem alatt a gyermeke számára előírt adagnak megfelelő milliliter beosztás láthatóvá nem válik.**

A beosztásjel a szájfecskendő dugattyúján található. Győződjön meg arról, hogy a beosztásjel felső széle közvetlenül a perem alsó szélénél van.

2g



**Fordítsa talpra a palackot, és alaposan ellenőrizze, hogy lát-e légbuborékot a szájfecskendőben.**



**A légbuborék jelenléte nem megfelelő adag alkalmazását okozhatja.**

A gyógyszer fehér, a színe megegyezik a szájfecskendő színével, ezért a légbuborék nehezen észrevehető.

**Ha légbuborék van a szájfecskendőben, nyomja vissza a gyógyszert a palackba, és ismételje meg a 2e–2g lépéseket.**

2h



**Vegye ki a szájfecskendőt a palackból.**

Ne érintse meg a dugattyút.

### 3. LÉPÉS: ADJA BE A GYÓGYSZERADAGOT



**Helyezze a szájfecskendőt gyermeke szájának sarkába. Mondja meg gyermekének, hogy ne harapjon rá a fecskendőre.**

**Ne fecskendezze a gyógyszert hátra a torokba.**

Lassan és óvatosan nyomja be a dugattyút a fecskendő végéig, hogy a teljes gyógyszeradag a gyermek szájába kerüljön. Győződjön meg arról, hogy gyermeke lenyelte a teljes gyógyszeradagot.

#### 4. LÉPÉS: TISZTÍTÁS

4a



**Szorosan csavarja vissza a kupakot a palackra.**

**Ne távolítsa el az adaptert. A kupak így is rá fog illeszkedni.**

4b



**Töltse fel a szájfecskendőt tiszta vízzel.**



**Ne mossa el a szájfecskendőt szappannal vagy mosogatószerrel.**



**Ne vegye ki a dugattyút a szájfecskendőből.**

Töltsön meg egy poharat tiszta vízzel, helyezze bele a szájfecskendőt, és a dugattyú meghúzásával **töltse meg a fecskendőt vízzel.**

4c



**Nyomja le a dugattyút, és fecskendezze a vizet vissza a pohárba vagy a lefolyóba.**

Győződjön meg róla, hogy eltávolította a vizet a szájfecskendőből.

Rázza le a felesleges vizet a fecskendőről, és szárítsa meg egy papírtörülővel.

A szájfecskendőt és a palackot tárolja az eredeti dobozban.

**Mosson kezet szappannal és vízzel!**

#### A GYÓGYSZER MEGSEMMISÍTÉSE

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

#### A FECSEKENDŐ MEGSEMMISÍTÉSE

Kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, hogyan semmisítheti meg a fecskendőt.

#### HOGYAN KELL A GYÓGYSZERT TÁROLNI?

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A palackot állítva tárolja.

A palack és a szájfecskendő gyermekektől elzárva tartandó!

## GYAKRAN ISMÉTELT KÉRDÉSEK

**K. Mi a teendő, ha légbuborékot látok a szájfecskendőben?**

- V.** Ne adja be a gyógyszert. A légbuborék nem megfelelő adag alkalmazását okozhatja. Nyomja vissza a gyógyszert a palackba, és ismételje meg a 2e–2g lépéseket.

**K. Mi a teendő, ha túl sok gyógyszer került a szájfecskendőbe?**

- V.** Tartsa a fecskendő végét a palackban. Állítsa talpra a palackot. Nyomja le a dugattyút addig, amíg a megfelelő adag nem marad a szájfecskendőben.

**K. Mi a teendő, ha túl kevés gyógyszer került a szájfecskendőbe?**

- V.** Tartsa a fecskendő végét a palackban. Tartsa fejfelé a palackot. Húzza a dugattyút addig, amíg a megfelelő adag nem kerül a szájfecskendőbe.

**K. Mi a teendő, ha a gyógyszer a szemembe vagy a gyermekem szemébe kerül?**

- V.** Haladéktalanul ki kell öblíteni a szemet vízzel, majd hívja fel kezelőorvosát, gyógyszerészét, vagy a gondozást végző egészségügyi szakembert. Amilyen gyorsan csak lehet, mossa meg a kezét, és mosson le minden olyan felületet, ami a gyógyszerrel érintkezhetett.

**K. Mi a teendő utazás során a gyógyszerrel?**

- V.** Győződjön meg arról, hogy elegendő gyógyszere van a teljes utazásra. A szájfecskendőt és a gyógyszert az eredeti dobozban szállítsa. A gyógyszert biztonságos helyen, álló helyzetben tárolja.

**K. Belekeverhetem a gyógyszert élelmiszerbe vagy vízbe, mielőtt beadom a gyermekemnek?**

- V.** A gyógyszert nem ajánlott élelmiszerrel vagy vízzel keverni. Ez megváltoztathatja a gyógyszer ízét vagy megakadályozhatja a teljes adag beadását. Adhat egy pohár vizet inni a gyermekének, miután bevette a teljes gyógyszeradagot.

**K. Mit tegyek, ha a gyermekem kiköpi a gyógyszert?**

- V.** Ne adjon újabb adag gyógyszert a gyermekének. Forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozást végző egészségügyi szakemberhez.

**K. Mit tegyek, ha a gyermekem nem nyeli le a teljes gyógyszeradagot?**

- V.** Forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozást végző egészségügyi szakemberhez.

**K. Mit tegyek, ha gyermekem túl sok gyógyszert nyelt le?**

- V.** Azonnal forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozást végző egészségügyi szakemberhez.

## AZ ADCIRCA BELSŐLEGES SZUSZPENZIÓVAL KAPCSOLATOS KÉRDÉSEK VAGY TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

### Az ADCIRCA-val kapcsolatos kérdésekkel vagy további információkért

- Hívja fel kezelőorvosát, gyógyszerészét, vagy a gondozást végző egészségügyi szakembert
- Hívja fel a **Lilly-t**

**A további információkért olvassa végig az ADCIRCA dobozban található betegájékoztatóját.**

**Az ADCIRCA belsőleges szuszpenzióval kapcsolatos kérdések vagy további információk**

Amennyiben bármilyen kérdése vagy problémája van a belsőleges szuszpenzió szájfecskendőjével kapcsolatban, vegye fel a kapcsolatot a Lilly-vel vagy kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozást végző egészségügyi szakemberrel. Kérjük jelentsen minden ORVOSTECHNIKAI ESZKÖZZEL KAPCSOLATOS PANASZT vagy NEMKÍVÁNATOS MELLÉKHATÁST, beleértve a FELTÉTELEZETT SÚLYOS VÁRATLAN ESEMÉNYT a Lilly-nek.