

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

ADCIRCA 20 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg tadalafil.

Pomožna snov z znanim učinkom

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Oranžne filmsko obložene tablete mandljeve oblike, velikosti 12,09 mm x 7,37 mm, z oznako "4467" na eni strani tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli

Zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH) v II. in III. funkcijskem razredu po razvrstitvi SZO za izboljšanje sposobnosti za telesno obremenitev (glejte poglavje 5.1).

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

Pediatrična populacija

Zdravljenje pediatričnih bolnikov, starih 2 leti in več, s pljučno arterijsko hipertenzijo (PAH) v II. in III. funkcijskem razredu po razvrstitvi SZO.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni odmerek je 40 mg (dve 20 mg filmsko obloženi tableti) enkrat na dan.

Pediatrična populacija (starost 2 leti do 17 let)

Priporočeni enkratni dnevni odmerki glede na starost in telesno maso pri pediatričnih bolnikih so prikazani spodaj.

Starost in/ali telesna masa pediatričnega bolnika	Priporočeni dnevni odmerek in režim odmerjanja
starost ≥ 2 let telesna masa ≥ 40 kg telesna masa < 40 kg	40 mg (dve 20 mg tableti) enkrat na dan 20 mg (ena 20 mg tableta ali 10 ml peroralne suspenzije (PS), 2 mg/ml tadalafil*) enkrat na dan

* Peroralna suspenzija je na voljo za uporabo pri pediatričnih bolnikih, ki potrebujejo odmerek 20 mg ali manj in ne morejo pogoltniti tablet.

Pri bolnikih, starih < 2 leti, podatki o farmakokinetiki ali učinkovitosti iz kliničnih preskušanj niso na voljo. Najprimernejši odmerek zdravila ADCIRCA pri otrocih, starih od 6 mesecev do < 2 let, ni bil določen. Zato se zdravilo ADCIRCA pri tej starostni skupini ne priporoča.

Zamujen odmerek, izpuščen odmerek ali bruhanje

Če pride do zamude pri uporabi zdravila ADCIRCA, vendar še znotraj istega dne, je treba odmerek vzeti brez sprememb v nadaljnjih razporedih odmerjanja. Bolniki ne smejo vzeti dodatnega odmerka, da bi nadomestili izpuščen odmerek.

Če se pojavi bruhanje, bolniki ne smejo vzeti dodatnega odmerka.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Odmerka pri starejših bolnikih ni potrebno prilagajati.

Okvara ledvic

Odrasli in pediatrična populacija (2 do 17 let, s telesno maso najmanj 40 kg)

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

Pediatrična populacija (2 do 17 let, s telesno maso manj kot 40 kg)

Pri bolnikih s telesno maso < 40 kg in blago do zmerno okvaro ledvic je priporočljiv začetni odmerek 10 mg enkrat na dan. Odmerek se lahko poveča na 20 mg enkrat na dan glede na individualno učinkovitost in prenašanje. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic uporaba tadalafila ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Odrasli in pediatrična populacija (2 do 17 let, s telesno maso najmanj 40 kg)

Zaradi omejenih kliničnih izkušenj pri bolnikih z blago do zmerno cirozo jeter (razred A in B po Child-Pughu), se lahko razmisli o začetnem odmerku 20 mg enkrat na dan.

Pediatrična populacija (2 do 17 let, s telesno maso manj kot 40 kg)

Pri bolnikih s telesno maso < 40 kg in blago do zmerno okvaro jeter se lahko razmisli o začetnem odmerku 10 mg enkrat na dan.

Če se bolniku, ne glede na starost, predpiše tadalafil, mora zdravnik, ki je bolniku tadalafil predpisal, skrbno ovrednoti razmerje med koristmi in tveganjem pri posamezniku. Študij na bolnikih s hudo cirozo jeter (razred C po Child-Pughu) niso izvedli, zato se pri njih uporaba tadalafila ne priporoča (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija (starost < 2 let)

Odmerjanje in učinkovitost zdravila ADCIRCA pri otrocih, starih < 2 let, nista bila dokazana. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8 in 5.1.

Način uporabe

Zdravilo ADCIRCA je za peroralno uporabo.

Filmsko obložene tablete je treba pogoltniti cele z vodo, s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

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

Akutni miokardni infarkt v zadnjih 90 dneh.

Huda hipotenzija (< 90/50 mm Hg)

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

Sočasno dajanje zaviralcev fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5), vključno s tadalafilom, skupaj s stimulatorji gvanilat-ciklaze, kot je riociguat, je kontraindicirano, saj lahko potencialno privede do simptomatske hipotenzije (glejte poglavje 4.5).

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Srčno-žilne bolezni

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

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

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

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

Tadalafil ima sistemsko vazodilatorno delovanje, kar lahko povzroči prehodna znižanja krvnega tlaka. Zdravnik naj skrbno ovrednoti, ali bi lahko vazodilacijski učinek negativno vplival na določena že

prisotna stanja, kot so huda zapora iztoka iz levega ventrikla, izguba tekočine, autonomna hipotenzija ali prikrita hipotenzija.

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

Vid

V povezavi z jemanjem tadalafila in drugih zaviralcev PDE5 so poročali o okvarah vida, vključno s centralno serozno horioretinopatijo (CSCR- Central Serous Chorioretinopathy), in primerih NAION. Večina primerov CSCR je spontano minila po prenehanju jemanja tadalafila. Kar zadeva NAION pa analize podatkov o opaženih učinkih kažejo na povečano tveganje za akutne primere NAION pri moških z erektilno disfunkcijo po izpostavljenosti tadalafilu ali drugim zaviralcem PDE5. Ker je to morda pomembno za vse bolnike, ki so izpostavljeni tadalafilu, je treba bolnika opozoriti, da naj v primeru nenadne okvare vida, poslabšanja ostrine vida in/ali popačenja vida preneha jemati zdravilo ADCIRCA in o tem nemudoma obvesti zdravnika (glejte poglavje 4.3). Bolniki z znano dedno degenerativno okvaro očesne mrežnice, vključno z *retinitis pigmentosa*, niso bili vključeni v klinične študije, zato se uporaba pri njih ne priporoča.

Poslabšanje sluha ali nenadna izguba sluha

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

Okvara ledvic in jeter

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

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

Priapizem in anatomska deformacija penisa

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

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

Uporaba z induktorji in zaviralci CYP3A4

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

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

Zdravljenje erektilne disfunkcije

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

Prostaciklin in njegovi analogi

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

Bosentan

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

Laktoza

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

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinki drugih zdravil na tadalafil

Zaviralci citokroma P450

Azolni antimikotiki (npr. ketokonazol)

Ketokonazol (200 mg na dan) je biološko uporabnost (AUC) tadalafila (10 mg) po enkratnem odmerku povečal za 2-krat in C_{max} za 15 % glede na vrednosti AUC in C_{max} za tadalafil sam. Ketokonazol (400 mg na dan) je povečal biološko uporabnost (AUC) tadalafila (20 mg) za 4-krat in C_{max} za 22 %.

Zaviralci proteaze (npr. ritonavir)

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

Induktorji citokroma P450

Antagonisti receptorja za endotelin –1 (npr. bosentan)

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

Antimikobakterijska zdravila (npr. rifampicin)

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

Učinki tadalafila na druga zdravila

Nitrati

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

Antihipertenzivi (vključno z antagonisti kalcijevih kanalčkov)

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

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

V študijah klinične farmakologije so preiskovali zmožnost tadalafila (10 mg in 20 mg), da okrepi hipotenzivne učinke antihipertenzivnih zdravil. V študijo so bili vključeni poglavitni razredi antihipertenzivnih zdravil; kot monoterapija in kot del kombinirane terapije. Pri bolnikih, ki so jemali več različnih antihipertenzivnih zdravil in pri katerih krvni tlak ni bil dobro nadzorovan, so opazili večje znižanje krvnega tlaka v primerjavi z bolniki, pri katerih je bil krvni tlak dobro nadzorovan. Pri teh je bilo znižanje minimalno in podobno znižanju pri zdravih prostovoljcih. Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo antihipertenzivna zdravila, lahko tadalafil 20 mg povzroči znižanje krvnega tlaka, ki je (z izjemo doksazocina – glejte zgoraj) v splošnem majhno in ni verjetno, da bi bilo klinično pomembno.

Riociguat

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

Substrati CYP1A2 (npr. teofilin)

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

Substrati CYP2C9 (npr. R-varfarin)

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

Acetilsalicilna kislina

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

Substrat P-glikoproteina (npr. digoksin)

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

Peroralni kontraceptivi

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

Terbutalin

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

Alkohol

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

Pediatrična populacija

Študije interakcij so izvedli le pri odraslih.

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize so ocene navideznega očistka (CL/F) in vpliva bosentana na CL/F pri pediatričnih bolnikih podobne kot pri odraslih bolnikih s PAH. Za tadalafil ob uporabi bosentana ni potrebna prilagoditev odmerka.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo ADCIRCA ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. Kljub temu, da so bile pogostnosti poročanja o omotici v skupinah, ki so prejemale placebo in tadalafil v kliničnih študijah podobne, naj bolniki pred vožnjo ali upravljanjem strojev preverijo, kako se odzovejo na zdravilo ADCIRCA.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

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

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

Seznam neželenih učinkov

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

Ocene pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost ¹
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivostne reakcije ⁵			angioedem
Bolezni živčevja	glavobol ⁶	sinkopa, migrena ⁵	epileptični napadi ⁵ , tranzitorna amnezija ⁵		možganska kap ² (vključno s krvavitvami)
Očesne bolezni		zamegljen vid			nearterična anteriorna ishemična optična nevropatija (NAION), zapora retinalnih žil, okvara vidnega polja, centralna serozna horioretinopatija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			tinitus		nenadna izguba sluha
Srčne bolezni		palpitacije ^{2,5}	nenadna srčna smrt ^{2,5} , tahikardija ^{2,5}		nestabilna angina pectoris, ventrikularna aritmija, miokardni infarkt ²
Žilne bolezni	zardevanje	hipotenzija	hipertenzija		

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	nazofaringitis (vključno s nosno kongestijo, sinusno kongestijo in rinitisom)	epistaksa			
Bolezni prebavil	navzea, dispepsija (vključno z bolečino/ nelagodjem v trebuhu ³)	bruhanje, gastroezofagealni refluks			
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj	koprivnica ⁵ , hiperhidroza (znojenje) ⁵		Stevens-Johnsonov sindrom, eksofoliativni dermatitis
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija, bolečina v hrbtu, bolečina v udih (vključno z nelagodjem v udih)				
Bolezni sečil			hematurija		
Motnje reprodukcije in dojk		podaljšano krvavenje iz maternice ⁴	priapizem ⁵ , krvavitev iz penisa, hematospermija		podaljšane erekcije
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		otečen obraz, bolečina v prsnem košu ²			

(1) O dogodkih v študijah za pridobitev dovoljenja za promet niso poročali in jih iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti. Neželeni učinki so bili vključeni v preglednico na osnovi podatkov iz obdobja trženja ali podatkov iz kliničnih študij o uporabi tadafila za zdravljenje erektilne disfunkcije.

(2) Večina bolnikov, pri katerih so poročali o teh dogodkih, je imela predhodno prisotne srčno-žilne dejavnike tveganja.

(3) Dejanski izrazi po MedDRA vključujejo izraze nelagodje v trebuhu, bolečina v trebuhu, bolečina v spodnjem delu trebuha, bolečina v zgornjem delu trebuha, nelagodje v želodcu.

(4) Klinični izrazi (ne po MedDRA) vključujejo poročila o nenormalnem/prekomernem krvavenju med menstruacijo kot so menoreja, metroragija, menometroragija in vaginalna krvavitev.

(5) Neželeni učinki so bili vključeni v preglednico kot posledica podatkov iz obdobja trženja ali podatkov iz kliničnih študij o uporabi tadafila za zdravljenje erektilne disfunkcije. Pogostnost je osnovana na enem ali dveh bolnikih, pri katerih se je pojavil neželeni učinek v ključni, s placebom kontrolirani študiji zdravila ADCIRCA.

(6) Najpogostejši neželeni učinek, o katerem so poročali, je bil glavobol. Glavobol se lahko pojavi na začetku zdravljenja in se sčasoma zmanjša, če bolnik nadaljuje z zdravljenjem.

Pediatrična populacija

V kliničnih preskušanjih (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG) je bilo s tadafilom zdravljenih 51 pediatričnih bolnikov s PAH, starih od 2,5 do 17 let. Skupaj 391 pediatričnih bolnikov s PAH, od novorojenčka do starosti < 18 let, je bilo zdravljenih s tadafilom v opazovalni študiji v obdobju trženja (H6D-JE-TD01). Po dajanju tadafila so bili pogostnost, vrsta in resnost neželenih učinkov pri otrocih in mladostnikih podobni kot pri odraslih. Zaradi razlik v zasnovi študije, velikosti vzorca,

spolu, starostnem razponu in odmerkih so ugotovitve o varnosti iz teh študij v nadaljevanju podrobno opisane ločeno.

S placebo nadzorovana klinična študija pri pediatričnih bolnikih (H6D-MC-LVHV)

V randomizirani, s placebo nadzorovani študiji pri 35 bolnikih s PAH, starih od 6,2 do 17,9 let (srednja starost 14,2 leta), je bilo skupno 17 bolnikov 24 tednov enkrat na dan zdravljenih z zdravilom ADCIRCA 20 mg (kohorta s srednjo telesno maso, ≥ 25 kg do < 40 kg) ali 40 mg (kohorta z višjo telesno maso, ≥ 40 kg), 18 bolnikov pa je bilo zdravljenih s placebo. Najpogostejši neželeni učinki, ki so se pojavili pri ≥ 2 bolnikih, zdravljenih s tadalafilom, so bili glavobol (29,4 %), okužba zgornjih dihal in gripa (vsak po 17,6 %) ter artralgijska in epistaksa (vsak po 11,8 %). O smrtnih primerih ali resnih neželenih učinkih niso poročali. Od 35 pediatričnih bolnikov, zdravljenih v kratkoročni, s placebo nadzorovani študiji, jih je 32 vstopilo v 24-mesečno dolgoročno odprto podaljšano študijo, spremljanje pa je zaključilo 26 bolnikov. Novih varnostnih signalov niso opazili.

Nenadzorovana farmakokinetična študija pri pediatričnih bolnikih (H6D MC LVIG)

V pediatrični študiji z več naraščajočimi odmerki je 19 bolnikov s srednjo starostjo 10,9 leta [razpon 2,5 – 17 let] prejelo zdravilo ADCIRCA enkrat na dan, pri čemer je odprto zdravljenje trajalo 10 tednov (prvo obdobje) in v podaljšani študiji do nadaljnjih 24 mesecev (drugo obdobje). O resnih neželenih učinkih je poročalo 8 bolnikov (42,1 %). To so bili pljučna hipertenzija (21,0 %), virusna okužba (10,5 %) in srčno popuščanje, gastritis, pireksija, sladkorna bolezen tipa 1, vročinski krči, presinkopa, epileptični napadi ter cista na jajčnikih (vsak po 5,3 %). Zaradi neželenih učinkov zdravljenje ni bilo prekinjeno pri nobenem bolniku. O neželenih dogodkih zdravljenja (TEAE - treatment-emergent adverse events) so poročali pri 18 bolnikih (94,7 %), najpogostejši TEAE (pojavili so se pri ≥ 5 bolnikih) pa so bili glavobol, pireksija, virusna okužba zgornjih dihalnih poti in bruhanje. Poročali so o dveh smrtnih primerih.

Študija v obdobju trženja pri pediatričnih bolnikih (H6D-JE-TD01)

Podatki o varnosti so bili zbrani v opazovalni študiji v obdobju trženja na Japonskem, ki je vključevala 391 pediatričnih bolnikov s PAH (obdobje opazovanja je trajalo največ 2 leti). Povprečna starost bolnikov v študiji je bila $5,7 \pm 5,3$ leta, od tega 79 bolnikov, starih < 1 leto, 41 bolnikov, starih od 1 do < 2 leti, 122 bolnikov, starih od 2 do 6 let, 110 bolnikov, starih od 7 do 14 let, in 39 bolnikov, starih od 15 do 17 let. O neželenih učinkih so poročali pri 123 bolnikih (31,5 %). Pogostnost neželenih učinkov (≥ 5 bolnikov) je bila pljučna hipertenzija (3,6 %), glavobol (2,8 %), srčno popuščanje in zmanjšano število trombocitov (vsak po 2,0 %), epistaksa in okužba zgornjih dihal (vsak po 1,8 %), bronhitis, diareja in nenormalno delovanje jeter (vsak po 1,5 %) ter gastroenteritis, gastroenteropatija z izgubo beljakovin in povečana aspartataminotransferaza (vsak po 1,3 %). Pojavnost resnosti neželenih učinkov je bila 12,0 % (≥ 3 bolniki), vključno s pljučno hipertenzijo (3,6 %), srčnim popuščanjem (1,5 %) in pljučnico (0,8 %). Poročali so o 16 smrtnih primerih (4,1 %); nobeden ni bil povezan s tadalafilom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

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

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezní sečil, zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije, Oznaka ATC: G04BE08.

Mehanizem delovanja

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

Farmakodinamični učinki

Študije *in vitro* so pokazale, da je tadalafil selektivni zaviralec PDE5. PDE5 je encim, ki se nahaja v gladki mišičnini kavernoznega telesa, žilni in visceralni gladki mišičnini, skeletnih mišicah, trombocitih, ledvicah, pljučih in malih možganih. Učinek tadalafila na PDE5 je močnejši kot njegov učinek na druge fosfodiesteraze. Tadalafil je > 10 000-krat močnejši za PDE5 kot za PDE1, PDE2 in PDE4, encime, ki se nahajajo v srcu, možganih, krvnih žilah, jetrih in drugih organih. Tadalafil je > 10 000-krat močnejši za PDE5 kot za PDE3, encim, ki se nahaja v srcu in krvnih žilah. Ta selektivnost za PDE5 pred PDE3 je pomembna, ker je PDE3 encim, povezan s kontraktiiliteto srca. Poleg tega je tadalafil približno 700-krat močnejši za PDE5 kot za PDE6, encim, ki se nahaja v mrežnici in je odgovoren za prevajanje svetlobnih dražljajev. Tadalafil je tudi > 10 000-krat močnejši za PDE5 kot za PDE7 preko PDE10.

Klinična učinkovitost in varnost

Pljučna arterijska hipertenzija pri odraslih

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

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

Glavni opazovani dogodek učinkovitosti je bila sprememba razdalje, prehojene na 6-minutnim testom hoje (6MWD), od začetka študije do 16. tedna. Samo pri tadalafilu 40 mg je bila dosežena v protokolu določena raven pomembnosti; za placebo korigirano mediano povečanje 6MWD je bilo 26 metrov. ($p = 0,0004$; 95 % interval zaupanja: 9,5, 44,0; predhodno določena Hodges-Lehmanova metoda) (povprečna vrednost 33 metrov, 95 % interval zaupanja: 15,2, 50,3). Izboljšanje 6MWD je bilo opazno

po 8 tednih zdravljenja. Signifikantno izboljšanje ($p < 0,01$) pri 6MWD je bilo vidno v 12. tednu, ko je bilo bolnikom naročeno, naj počakajo z jemanjem naslednjega odmerka preučevanega zdravila, da bi se ugotovila koncentracija učinkovine tik pred naslednjim odmerkom. V večini primerov so bili rezultati med različnimi podskupinami glede na starost, spol, etiologijo PAH in začetni funkcijski razred po razvrstitvi SZO ter 6MWD skladni. Za placebo korigirano mediano povečanje 6MWD je bilo pri bolnikih, ki so prejeli 40 mg tadalafila sočasno z bosentanom ($n = 39$), 17 metrov ($p = 0,09$; 95 % interval zaupanja: -7,1, 43,0; predhodno določena Hodges-Lehmanova metoda) (povprečna vrednost 23 metrov, 95 % interval zaupanja: -2,4, 47,8) in pri bolnikih, ki so prejeli samo 40 mg tadalafila ($n = 37$), 39 metrov ($p < 0,01$; 95 % interval zaupanja: 13,0, 66,0; predhodno določena Hodges-Lehmanova metoda) (povprečna vrednost 44 metrov, 95 % interval zaupanja: 19,7, 69,0).

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

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

Srčno-pljučni pretok krvi je bil izmerjen pri 93 bolnikih. Tadalafil v odmerku 40 mg je povečal srčni iztok (0,6 l/min) in zmanjšal tlak v pljučnih arterijah (-4,3 mmHg) ter pljučni žilni upor (-209 dyn.s/cm⁵) v primerjavi z osnovnim stanjem ($p < 0,05$). Vendar so *post-hoc* analize pokazale, da se vrednosti parametrov srčno-pljučnega pretoka glede na osnovno vrednost pri skupini, ki se je zdravila s 40 mg tadalafilu, v primerjavi s placebom niso pomembno razlikovale.

Dolgotrajno zdravljenje

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

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

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

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

Pediatrična populacija

Pljučna arterijska hipertenzija pri otrocih

Skupno 35 pediatričnih bolnikov s PAH, starih od 6 do <18 let, je bilo zdravljenih v dvo-periodni študiji dodajanja (poleg bolnikovega trenutnega antagonist endotelinskih receptorjev) (H6D-MC-LVHV) za oceno učinkovitosti, varnosti in farmakokinetike tadalafil. V 6-mesečnem dvojno slepem obdobju (prvo obdobje) je 17 bolnikov prejemalo tadalafil, 18 bolnikov pa placebo.

Odmerek tadalafil je bil izbran na podlagi bolnikove telesne mase ob presejalnem obisku. Večina bolnikov (25 [71,4 %]) je tehtala ≥ 40 kg in je prejela 40 mg tadalafil, preostali (10 [28,6 %]) pa so tehtali ≥ 25 kg do < 40 kg in so prejeli odmerek 20 mg. V tej študiji je bilo 16 pacientov moškega in 19 ženskega spola; mediana starosti celotne populacije je bila 14,2 leta (razpon od 6,2 do 17,9 leta). V študijo ni bil vključen noben bolnik, star < 6 let. Etiologija pljučne arterijske hipertenzije je bila večinoma IPAHA (74,3 %) in PAH, povezana z vztrajajočo ali ponavljajočo se pljučno hipertenzijo po popravi prirojenega sistemske-pljučnega spoja (25,7 %). Večina bolnikov je bila v funkcionalnem razredu II po razvrstitvi po SZO (80 %).

Glavni cilj prvega obdobja je bil oceniti učinkovitost tadalafil v primerjavi s placebom pri izboljšanju 6MWD od izhodiščne vrednosti do 24. tedna, kar je bilo ocenjeno pri bolnikih, starih od ≥ 6 do < 18 let, ki so bili razvojno sposobni opraviti test 6MW. Pri primarni analizi (MMRM) je bilo povprečje po metodi najmanjših kvadratov (standardna napaka; SN) spremembe 6MWD od izhodišča do 24. tedna 60 (SN: 20,4) metrov za tadalafil in 37 (SN: 20,8) metrov za placebo.

Poleg tega je bil pri pediatričnih bolnikih s PAH, starih od ≥ 2 do < 18 let, za napovedovanje 6MWD na podlagi pediatrične izpostavljenosti po dnevnih odmerkih 20 ali 40 mg, ocenjene z uporabo populacijskega farmakokinetičnega modela in uveljavljenega modela izpostavljenost-odziv (ER - exposure-response) za odrasle, uporabljen model ER (H6D-MC-LVGY). Model je pokazal podobnost odziva med modelno napovedanim in dejansko opaženim 6MWD pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 do < 18 let, iz študije H6D-MC-LVHV.

V prvem obdobju ni bilo potrjenih primerov kliničnega poslabšanja v nobeni od skupin zdravljenja. Delež bolnikov z izboljšanjem funkcionalnega razreda WHO od izhodiščne vrednosti do 24. tedna je bil 40 % v skupini s tadalafilom v primerjavi z 20 % v skupini s placebom. Poleg tega je bil pozitiven trend potencialne učinkovitosti v skupini s tadalafilom v primerjavi s skupino s placebom opažen tudi pri meritvah, kot so NT-Pro-BNP (razlika v zdravljenju: -127,4, 95 % interval zaupanja, -247,05 do -7,80), ehokardiografski parametri (TAPSE: razlika v zdravljenju 0,43, 95 % interval zaupanja, 0,14 do 0,71; EI levega prekata - sistolični: razlika v zdravljenju -0,40, 95 % interval zaupanja, -0,87 do 0,07; EI levega prekata - diastolični: razlika v zdravljenju -0,17, 95 % interval zaupanja, -0,43 do 0,09; 2 bolnika s perikardialnim izlivom iz skupine s placebom in nobeden iz skupine s tadalafilom) in CGI-I (izboljšanje pri tadalafilu 64,3 %, placebo 46,7 %).

Podatki o dolgoročnem podaljšanju

Skupno 32 bolnikov iz s placebom nadzorovane študije (H6D-MC-LVHV) je vstopilo v odprto dvoletno podaljšano obdobje (drugo obdobje), v katerem so vsi bolniki prejemali tadalafil v ustreznem odmerku glede na telesno maso. Primarni cilj drugega obdobja je bil oceniti dolgoročno varnost tadalafil.

Spremljanje je končalo 26 bolnikov, pri katerih niso opazili nobenih novih varnostnih signalov. Do kliničnega poslabšanja je prišlo pri 5 bolnikih; pri 1 se je na novo pojavila sinkopa, pri 2 se je povečal odmerek antagonist endotelinskih receptorjev, pri 1 je bilo dodano novo sočasno zdravljenje, specifično za PAH, 1 pa je bil hospitaliziran zaradi napredovanja PAH. Funkcionalni razred po razvrstitvi po SZO se je pri večini bolnikov ob koncu drugega obdobja ohranil ali izboljšal.

Farmakodinamični učinki pri otrocih, starih < 6 let

Zaradi omejene razpoložljivosti farmakodinamičnih meritev in pomanjkanja primerne in odobrenega kliničnega opazovanja dogodka pri otrocih, mlajših od 6 let, se učinkovitost pri tej

populaciji ekstrapolira na podlagi primerjave izpostavljenosti z razponom učinkovitih odmerkov za odrasle.

Odmerjanje in učinkovitost zdravila ADCIRCA nista bila določena za otroke, mlajše od 2 let.

Duchennova mišična distrofija

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične študije so pokazale, da sta tableta in peroralna suspenzija zdravila ADCIRCA bioekvivalentni glede na AUC(0-∞) na tešče. T_{max} peroralne suspenzije je približno 1 uro poznejši kot pri tabletah, vendar se razlika ni štela za klinično pomembno. Medtem ko se tablete lahko jemljejo s hrano ali brez nje, je treba peroralno suspenzijo jemati na prazen želodec vsaj 1 uro pred obrokom ali 2 uri po njem.

Absorpcija

Tadalafil se po peroralnem dajanju hitro absorbira, povprečna maksimalna opažena plazemska koncentracija (C_{max}) je dosežena ob medianem času 4 ure po odmerjanju. Farmakokinetične študije so pokazale, da so ADCIRCA tablete in peroralna suspenzija bioekvivalentne glede na AUC(0-∞). Absolutna biološka uporabnost tadalafila po peroralnem odmerjanju ni bila določena.

Ker hrana ne vpliva na stopnjo in obseg absorpcije filmsko obloženih tablet tadalafila, se lahko zdravilo ADCIRCA tablete vzame s hrano ali brez nje. Vpliv hrane na hitrost in obseg absorpcije tadalafila v peroralni suspenziji ni bil raziskan, zato je treba suspenzijo tadalafila vzeti na prazen želodec vsaj 1 uro pred obrokom ali 2 uri po njem. Čas odmerjanja (zaužitje enkratnega odmerka 10 mg zjutraj v primerjavi z zvečer) ni imel klinično pomembnih učinkov na stopnjo in obseg absorpcije. Pri otrocih so tadalafil v kliničnih preskušanjih in študijah v obdobju trženja odmerjali ne glede na hrano, pri čemer ni bilo nobenih pomislekov glede varnosti.

Porazdelitev

Povprečni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je približno 77 l, kar kaže, da se tadalafil razporeja po tkivih. Pri terapevtskih koncentracijah je 94 % tadalafila v plazmi vezanega na beljakovine. Okvarjeno delovanje ledvic ne vpliva na vezavo na beljakovine.

Manj kot 0,0005 % danega odmerka se je pojavilo v spermi zdravih oseb.

Biotransformacija

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

Izločanje

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

Linearnost/nelinearnost

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

Populacijska farmakokinetika

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

Posebne populacije

Starejši

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

Okvara ledvic

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

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

Okvara jeter

Pri dajanju 10 mg odmerka je izpostavljenost tadalafilu (AUC) pri osebah z blago in zmerno okvaro jeter (razreda A in B po Child-Pughu) primerljiva z izpostavljenostjo pri zdravih osebah. Če zdravnik predpiše tadalafil, mora skrbno ovrednotiti razmerje med koristmi in tveganjem pri posamezniku. Podatkov o dajanju odmerkov tadalafila, večjih od 10 mg, bolnikom z okvaro jeter ni.

Pri bolnikih s hudo cirozo jeter (razred C po Child-Pughu) študij niso opravljali, zato se uporaba tadalafila pri teh bolnikih ne priporoča.

Bolniki s sladkorno boleznijo

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

Rasa

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

Spol

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

Pediatrična populacija

Na podlagi podatkov 36 pediatričnih bolnikov s PAH, starih od 2 do < 18 let, telesna masa ni vplivala na očistek tadalafila; so vrednosti AUC v vseh skupinah pediatričnih bolnikov, razdeljenih glede na telesno maso, podobne kot pri odraslih bolnikih pri enakem odmerku. Pokazalo se je, da je telesna masa napovedni dejavnik največje izpostavljenosti pri otrocih; zaradi tega vpliva telesne mase je odmerek 20 mg na dan za pediatrične bolnike, stare ≥ 2 leti in težke < 40 kg, C_{max} pa naj bi bil podoben kot pri pediatričnih bolnikih, ki tehtajo ≥ 40 kg in jemljejo 40 mg na dan. T_{max} tablete je bil ocenjen na približno 4 ure in je bil neodvisen od telesne mase. Vrednosti razpolovnega časa tadalafila so bile ocenjene v razponu od 13,6 do 24,2 ure za razpon od 10 do 80 kg telesne mase in niso pokazale klinično pomembnih razlik.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

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

Filmska obloga

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

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

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

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

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

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/08/476/005-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 1. oktober 2008
Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 22. maj 2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

1. IME ZDRAVILA

ADCIRCA 2 mg/ml peroralna suspenzija

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml peroralne suspenzije vsebuje 2 mg tadalafil.

Pomožne snovi z znanim učinkom

En ml peroralne suspenzije vsebuje:

2,1 mg natrijevega benzoata (E211)

110,25 mg sorbitola (E420)

3,1 mg propilenglikola (E1520)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna suspenzija

bela do skoraj bela suspenzija

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli

Zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH) v II. in III. funkcijskem razredu po razvrstitvi SZO za izboljšanje sposobnosti za telesno obremenitev (glejte poglavje 5.1).

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

Pediatrična populacija

Zdravljenje pediatričnih bolnikov, starih 2 leti in več, s pljučno arterijsko hipertenzijo (PAH) v II. in III. funkcijskem razredu po razvrstitvi SZO.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Odmerjanje

Odrasli

Priporočeni odmerek je 40 mg (dve 20 mg filmsko obloženi tableti) enkrat na dan.

Pediatrična populacija (starost 2 leti do 17 let)

Priporočeni enkratni dnevni odmerki glede na starost in telesno maso pri pediatričnih bolnikih so prikazani spodaj.

Starost in/ali telesna masa pediatričnega bolnika	Priporočeni dnevni odmerek in režim odmerjanja
starost ≥ 2 let telesna masa ≥ 40 kg telesna masa < 40 kg	40 mg (dve 20 mg tableti*) enkrat na dan 20 mg (ena 20 mg tableta ali 10 ml peroralne suspenzije (PS), 2 mg/ml tadalafil) enkrat na dan

* Tablete so na voljo za bolnike, ki jih lahko pogoltnjejo in jemljejo odmerek 20 mg ali 40 mg.

Pri bolnikih, starih < 2 leti, podatki o farmakokinetiki ali učinkovitosti iz kliničnih preskušanj niso na voljo. Najprimernejši odmerek zdravila ADCIRCA pri otrocih, starih od 6 mesecev do < 2 let, ni bil določen. Zato se zdravilo ADCIRCA pri tej starostni skupini ne priporoča.

Zamujen odmerek, izpuščen odmerek ali bruhanje

Če pride do zamude pri uporabi zdravila ADCIRCA, vendar še znotraj istega dne, je treba odmerek vzeti brez sprememb v nadaljnjih razporedih odmerjanja. Bolniki ne smejo vzeti dodatnega odmerka, da bi nadomestili izpuščen odmerek.

Če se pojavi bruhanje, bolniki ne smejo vzeti dodatnega odmerka.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Odmerka pri starejših bolnikih ni potrebno prilagajati.

Okvara ledvic

Odrasli in pediatrična populacija (2 do 17 let, s telesno maso najmanj 40 kg)

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

Pediatrična populacija (2 do 17 let, s telesno maso manj kot 40 kg)

Pri bolnikih s telesno maso < 40 kg in blago do zmerno okvaro ledvic je priporočljiv začetni odmerek 10 mg enkrat na dan. Odmerek se lahko poveča na 20 mg enkrat na dan glede na individualno učinkovitost in prenašanje. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic uporaba tadalafila ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Odrasli in pediatrična populacija (2 do 17 let, s telesno maso najmanj 40 kg)

Zaradi omejenih kliničnih izkušenj pri bolnikih z blago do zmerno cirozo jeter (razred A in B po Child-Pughu), se lahko razmisli o začetnem odmerku 20 mg enkrat na dan.

Pediatrična populacija (2 do 17 let, s telesno maso manj kot 40 kg)

Pri bolnikih s telesno maso < 40 kg in blago do zmerno okvaro jeter se lahko razmisli o začetnem odmerku 10 mg enkrat na dan.

Če se bolniku, ne glede na starost, predpiše tadalafil, mora zdravnik, ki je bolniku tadalafil predpisal, skrbno ovrednoti razmerje med koristjo in tveganjem pri posamezniku. Študij na bolnikih s hudo cirozo jeter (razred C po Child-Pughu) niso izvedli, zato se pri njih uporaba tadalafila ne priporoča (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija (starost < 2 let)

Odmerjanje in učinkovitost zdravila ADCIRCA pri otrocih, starih < 2 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8 in 5.1.

Način uporabe

peroralna uporaba

Peroralno suspenzijo je treba vzeti na prazen želodec vsaj 1 uro pred obrokom ali 2 uri po njem.

Za navodila za pripravo zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6.

Predpisani odmerek zdravila ADCIRCA peroralna suspenzija se lahko daje po nazogastrični cevki. Pri dajanju zdravila upoštevajte navodila proizvajalca za nazogastrično cevko. Za zagotovitev ustreznega odmerjanja je treba po dajanju peroralne suspenzije enteralno cevko za hranjenje sprati z vsaj 3 ml vode ali raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje.

4.3 Kontraindikacije

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

Akutni miokardni infarkt v zadnjih 90 dneh.

Huda hipotenzija (< 90/50 mm Hg)

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

Sočasno dajanje zaviralcev fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5), vključno s tadalafilom, skupaj s stimulatorji gvanilat-ciklaze, kot je riociguat, je kontraindicirano, saj lahko potencialno privede do simptomatske hipotenzije (glejte poglavje 4.5).

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Srčno-žilne bolezni

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

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

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

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

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

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

Vid

V povezavi z jemanjem tadalafila in drugih zaviralcev PDE5 so poročali o okvarah vida, vključno s centralno serozno horioretinopatijo (CSCR- Central Serous Chorioretinopathy), in primerih NAION. Večina primerov CSCR je spontano minila po prenehanju jemanja tadalafila. Kar zadeva NAION pa analize podatkov o opaženih učinkih kažejo na povečano tveganje za akutne primere NAION pri moških z erektilno disfunkcijo po izpostavljenosti tadalofilu ali drugim zaviralcem PDE5. Ker je to morda pomembno za vse bolnike, ki so izpostavljeni tadalofilu, je treba bolnika opozoriti, da naj v primeru nenadne okvare vida, poslabšanja ostrine vida in/ali popačenja vida preneha jemati zdravilo ADCIRCA in o tem nemudoma obvesti zdravnika (glejte poglavje 4.3). Bolniki z znano dedno degenerativno okvaro očesne mrežnice, vključno z *retinitis pigmentosa*, niso bili vključeni v klinične študije, zato se uporaba pri njih ne priporoča.

Poslabšanje sluha ali nenadna izguba sluha

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

Okvara ledvic in jeter

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

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

Priapizem in anatomsko deformacija penisa

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

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

Uporaba z induktorji ali zaviralci CYP3A4

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

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

Zdravljenje erektilne disfunkcije

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

Prostaciklin in njegovi analogi

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

Bosentan

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

Pomožne snovi

Natrijev benzoat

To zdravilo vsebuje 2,1 mg natrijevega benzoata na ml peroralne suspenzije.

Sorbitol

To zdravilo vsebuje 110,25 mg sorbitola na ml. Sorbitol je vir fruktoze. Upoštevati je treba aditivni učinek sočasno uporabljenih izdelkov, ki vsebujejo sorbitol (ali fruktozo), in vnosa sorbitola (ali fruktoze) s hrano. Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne smejo dobiti tega zdravila, razen če je to nujno potrebno.

Propilenglikol

To zdravilo vsebuje 3,1 mg propilenglikola na ml.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na ml, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinki drugih zdravil na tadalafil

Zaviralci citokroma P450

Azolni antimikotiki (npr. ketokonazol)

Ketokonazol (200 mg na dan) je biološko uporabnost (AUC) tadalafila (10 mg) po enkratnem odmerku povečal za 2-krat in C_{max} za 15 % glede na vrednosti AUC in C_{max} za tadalafil sam. Ketokonazol (400 mg na dan) je povečal biološko uporabnost (AUC) tadalafila (20 mg) po enkratnem odmerku za 4-krat in C_{max} za 22 %.

Zaviralci proteaze (npr. ritonavir)

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

Induktorji citokroma P450

Antagonisti receptora za endotelin –1 (npr. bosentan)

Bosentan (125 mg dvakrat na dan), ki je substrat CYP2C9 in CYP3A4 in zmeren induktor CYP3A4, CYP2C9 in verjetno CYP2C19, je po večkratni sočasni uporabi sistemsko biološko uporabnost tadalafila (40 mg enkrat na dan) zmanjšal za 42 % in C_{max} za 27 %. Učinkovitost tadalafila pri

bolnikih, ki se zdravijo z bosentanom, ni bila dokončno dokazana (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Tadalafil ni vplival na biološko uporabnost (AUC in $C_{\max}$) bosentana in njegovih metabolitov. Varnost in učinkovitost kombinacij tadalafila z drugimi antagonisti receptorja za endotelin-1 nista bili preučevani.

Antimikobakterijska zdravila (npr. rifampicin)

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

Učinki tadalafila na druga zdravila

Nitrati

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

Antihipertenzivi (vključno z antagonisti kalcijevih kanalčkov)

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

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

V študijah klinične farmakologije so preiskovali zmožnost tadalafila (10 mg in 20 mg), da okrepi hipotenzivne učinke antihipertenzivnih zdravil. V študijo so bili vključeni poglavitni razredi antihipertenzivnih zdravil; kot monoterapija ali kot del kombinirane terapije. Pri bolnikih, ki so jemali več različnih antihipertenzivnih zdravil in pri katerih krvni tlak ni bil dobro nadzorovan, so opazili večje znižanje krvnega tlaka v primerjavi z bolniki, pri katerih je bil krvni tlak dobro nadzorovan. Pri teh je bilo znižanje minimalno in podobno znižanju pri zdravih prostovoljcih. Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo antihipertenzivna zdravila, lahko tadalafil 20 mg povzroči znižanje krvnega tlaka, ki je (z izjemo doksazosina – glejte zgoraj) v splošnem majhno in ni verjetno, da bi bilo klinično pomembno.

Riociguat

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

Substrati CYP1A2 (npr. teofilin)

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

Substrati CYP2C9 (npr. R-varfarin)

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

Acetilsalicilna kislina

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

Substrat P-glikoproteina (npr. digoksin)

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

Peroralni kontraceptivi

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

Terbutalin

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

Alkohol

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

Pediatrična populacija

Študije interakcij so izvedli le pri odraslih.

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize so ocene navideznega očistka (CL/F) in vpliva bosentana na CL/F pri pediatričnih bolnikih podobne kot pri odraslih bolnikih s PAH. Za tadalafil ob uporabi bosentana ni potrebna prilagoditev odmerka.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo ADCIRCA ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. Kljub temu, da so bile pogostnosti poročanja o omotici v skupinah, ki so prejemale placebo in tadalafil v kliničnih študijah podobne, naj bolniki pred vožnjo ali upravljanjem strojev preverijo, kako se odzovejo na zdravilo ADCIRCA.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

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

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

Seznam neželenih učinkov

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

Ocene pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost ¹
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivostne reakcije ⁵			angioedem
Bolezni živčevja	glavobol ⁶	sinkopa, migrena ⁵	epileptični napadi ⁵ , tranzitorna amnezija ⁵		možganska kap ² (vključno s krvavitvami)
Očesne bolezni		zamegljen vid			nearterična anteriorna ishemična optična nevropatija (NAION), zapora retinalnih žil, okvara vidnega polja, centralna serozna hiororetinopatija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			tinitus		nenadna izguba sluha

Srčne bolezni		palpitacije ^{2,5}	nenadna srčna smrt ^{2,5} , tahikardija ^{2,5}		nestabilna angina pectoris, ventrikularna aritmija, miokardni infarkt ²
Žilne bolezni	zardevanje	hipotenzija	hipertenzija		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	nazofaringitis (vključno s nosno kongestijo, sinusno kongestijo in rinitisom)	epistaksa			
Bolezni prebavil	navzea, dispepsija (vključno z bolečino/ nelagodjem v trebuhu ³)	bruhanje, gastroezofagealni refluks			
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj	koprivnica ⁵ , hiperhidroza (znojenje) ⁵		Stevens-Johnsonov sindrom, eksofoliativni dermatitis
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija, bolečina v hrbtu, bolečina v udih (vključno z nelagodjem v udih)				
Bolezni sečil			hematurija		
Motnje reprodukcije in dojk		podaljšano krvavenje iz maternice ⁴	priapizem ⁵ , krvavitev iz penisa, hematospermija		podaljšane erekcije
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		otečen obraz, bolečina v prsnem košu ²			

(1) O dogodkih v študijah za pridobitev dovoljenja za promet niso poročali in jih iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti. Neželeni učinki so bili vključeni v preglednico na osnovi podatkov iz obdobja trženja ali podatkov iz kliničnih študij o uporabi tadalafila za zdravljenje erektilne disfunkcije.

(2) Večina bolnikov, pri katerih so poročali o teh dogodkih, je imela predhodno prisotne srčno-žilne dejavnike tveganja.

(3) Dejanski izrazi po MedDRA vključujejo izraze nelagodje v trebuhu, bolečina v trebuhu, bolečina v spodnjem delu trebuha, bolečina v zgornjem delu trebuha, nelagodje v želodcu.

(4) Klinični izrazi (ne po MedDRA) vključujejo poročila o nenormalnem/prekomernem krvavenju med menstruacijo kot so menoragija, metroragija, menometroragija in vaginalna krvavitev.

(5) Neželeni učinki so bili vključeni v preglednico kot posledica podatkov iz obdobja trženja ali podatkov iz kliničnih študij o uporabi tadalafila za zdravljenje erektilne disfunkcije. Pogostnost je osnovana na enem ali dveh bolnikih, pri katerih se je pojavil neželeni učinek v ključni, s placebom kontrolirani študiji zdravila ADCIRCA.

(6) Najpogostejši neželeni učinek, o katerem so poročali, je bil glavobol. Glavobol se lahko pojavi na začetku zdravljenja in se sčasoma zmanjša, če bolnik nadaljuje z zdravljenjem.

Pediatrična populacija

V kliničnih preskušanjih (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG) je bilo s tadalafilom zdravljenih 51 pediatričnih bolnikov s PAH, starih od 2,5 do 17 let. Skupaj 391 pediatričnih bolnikov s PAH, od novorojenčka do starosti < 18 let, je bilo zdravljenih s tadalafilom v opazovalni študiji v obdobju trženja (H6D-JE-TD01). Po dajanju tadalafila so bili pogostnost, vrsta in resnost neželenih učinkov pri otrocih in mladostnikih podobni kot pri odraslih. Zaradi razlik v zasnovi študije, velikosti vzorca, spolu, starostnem razponu in odmerkih so ugotovitve o varnosti iz teh študij v nadaljevanju podrobno opisane ločeno.

S placebom nadzorovana klinična študija pri pediatričnih bolnikih (H6D-MC-LVHV)

V randomizirani, s placebom nadzorovani študiji pri 35 bolnikih s PAH, starih od 6,2 do 17,9 let (mediana starosti 14,2 leta), je bilo skupno 17 bolnikov 24 tednov enkrat na dan zdravljenih z zdravilom ADCIRCA 20 mg (kohorta s srednjo telesno maso, ≥ 25 kg do < 40 kg) ali 40 mg (kohorta z višjo telesno maso, ≥ 40 kg), 18 bolnikov pa je bilo zdravljenih s placebom. Najpogostejši neželeni učinki, ki so se pojavili pri ≥ 2 bolnikih, zdravljenih s tadalafilom, so bili glavobol (29,4 %), okužba zgornjih dihal in gripa (vsak po 17,6 %) ter artralgijska in epistaksa (vsak po 11,8 %). O smrtnih primerih ali resnih neželenih učinkih niso poročali. Od 35 pediatričnih bolnikov, zdravljenih v kratkoročni, s placebom nadzorovani študiji, jih je 32 vstopilo v 24-mesečno dolgoročno odprto podaljšano študijo, spremljanje pa je zaključilo 26 bolnikov. Novih varnostnih signalov niso opazili.

Nenadzorovana farmakokinetična študija pri pediatričnih bolnikih (H6D MC LVIG)

V pediatrični študiji z več naraščajočimi odmerki je 19 bolnikov s srednjo starostjo 10,9 leta [razpon 2,5 – 17 let] prejelo zdravilo ADCIRCA enkrat na dan, pri čemer je odprto zdravljenje trajalo 10 tednov (prvo obdobje) in v podaljšani študiji do nadaljnjih 24 mesecev (drugo obdobje). O resnih neželenih učinkih je poročalo 8 bolnikov (42,1 %). To so bili pljučna hipertenzija (21,0 %), virusna okužba (10,5 %) in srčno popuščanje, gastritis, pireksija, sladkorna bolezen tipa 1, vročinski krči, presinkopa, epileptični napadi ter cista na jajčnikih (vsak po 5,3 %). Zaradi neželenih učinkov zdravljenje ni bilo prekinjeno pri nobenem bolniku. O neželenih dogodkih zdravljenja (TEAE - treatment-emergent adverse events) so poročali pri 18 bolnikih (94,7 %), najpogostejši TEAE (pojavili so se pri ≥ 5 bolnikih) pa so bili glavobol, pireksija, virusna okužba zgornjih dihalnih poti in bruhanje. Poročali so o dveh smrtnih primerih.

Študija v obdobju trženja pri pediatričnih bolnikih (H6D-JE-TD01)

Podatki o varnosti so bili zbrani v opazovalni študiji v obdobju trženja na Japonskem, ki je vključevala 391 pediatričnih bolnikov s PAH (obdobje opazovanja je trajalo največ 2 leti). Povprečna starost bolnikov v študiji je bila $5,7 \pm 5,3$ leta, od tega 79 bolnikov, starih < 1 leto, 41 bolnikov, starih od 1 do < 2 leti, 122 bolnikov, starih od 2 do 6 let, 110 bolnikov, starih od 7 do 14 let, in 39 bolnikov, starih od 15 do 17 let. O neželenih učinkih so poročali pri 123 bolnikih (31,5 %). Pogostnost neželenih učinkov (≥ 5 bolnikov) je bila pljučna hipertenzija (3,6 %), glavobol (2,8 %), srčno popuščanje in zmanjšano število trombocitov (vsak po 2,0 %), epistaksa in okužba zgornjih dihal (vsak po 1,8 %), bronhitis, diareja in nenormalno delovanje jeter (vsak po 1,5 %) ter gastroenteritis, gastroenteropatija z izgubo beljakovin in povečana aspartataminotransferaza (vsak po 1,3 %). Pojavnost resnih neželenih učinkov je bila 12,0 % (≥ 3 bolniki), vključno s pljučno hipertenzijo (3,6 %), srčnim popuščanjem (1,5 %) in pljučnico (0,8 %). Poročali so o 16 smrtnih primerih (4,1 %); nobeden ni bil povezan s tadalafilom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

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

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

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

Farmakodinamični učinki

Študije *in vitro* so pokazale, da je tadalafil selektivni zaviralec PDE5. PDE5 je encim, ki se nahaja v gladki mišičnini kavernoznega telesa, žilni in visceralni gladki mišičnini, skeletnih mišicah, trombocitih, ledvicah, pljučih in malih možganih. Učinek tadalafil na PDE5 je močnejši kot njegov učinek na druge fosfodiesteraze. Tadalafil je > 10 000-krat močnejši za PDE5 kot za PDE1, PDE2 in PDE4, encime, ki se nahajajo v srcu, možganih, krvnih žilah, jetrih in drugih organih. Tadalafil je > 10 000-krat močnejši za PDE5 kot za PDE3, encim, ki se nahaja v srcu in krvnih žilah. Ta selektivnost za PDE5 pred PDE3 je pomembna, ker je PDE3 encim, povezan s kontraktilnostjo srca. Poleg tega je tadalafil približno 700-krat močnejši za PDE5 kot za PDE6, encim, ki se nahaja v mrežnici in je odgovoren za prevajanje svetlobnih dražljajev. Tadalafil je tudi > 10 000-krat močnejši za PDE5 kot za PDE7 preko PDE10.

Klinična učinkovitost in varnost

Pljučna arterijska hipertenzija pri odraslih

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

Bolnike so naključno razporedili v eno od petih skupin zdravljenja: (2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg tadalafil ali placebo). Bolniki so bili stari vsaj 12 let in so imeli diagnozo PAH, ki je bila idiopatska, povezana s sistemsko boleznijo vezivnega tkiva, povezana z uporabo anoreksigena, povezana z okužbo s človeškim virusom imunske pomanjkljivosti (HIV), povezana z atrijskim septalnim defektom ali pa v povezavi s kirurško popravo kongenitalnega sistemsko-pljučnega šanta, ki je bila opravljena pred ne manj kot enim letom (npr. ventrikularni septalni defekt, *patent ductus arteriosus*). Srednja starost bolnikov je bila 54 let (od 14 do 90 let), večina je bila kavkaške rase (80,5 %) in ženskega spola (78,3 %). Etiologija pljučne arterijske hipertenzije (PAH) je bila po večini idiopatska (61,0 %) in povezana z vaskularno sistemsko boleznijo veziva (23,5 %). Večina bolnikov je bila v funkcijskem

razredu III (65,2 %) ali II (32,1 %) po razvrstitvi Svetovne zdravstvene organizacije (SZO). Povprečna izhodiščna vrednost, dosežena na 6-minutnem testu hoje (6MWD - *6-minute walk distance*), ob začetku študije je bila 343,6 metrov.

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

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

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

Srčno-pljučni pretok krvi je bil izmerjen pri 93 bolnikih. Tadalafil v odmerku 40 mg je povečal srčni iztok (0,6 l/min) in zmanjšal tlak v pljučnih arterijah (-4,3 mmHg) ter pljučni žilni upor (-209 dyn.s/cm⁵) v primerjavi z osnovnim stanjem ($p < 0,05$). Vendar so *post-hoc* analize pokazale, da se vrednosti parametrov srčno-pljučnega pretoka glede na osnovno vrednost pri skupini, ki se je zdravila s 40 mg tadalafila, v primerjavi s placebom niso pomembno razlikovale.

Dolgotrajno zdravljenje

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

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

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

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

Pediatrična populacija

Pljučna arterijska hipertenzija pri otrocih

Skupno 35 pediatričnih bolnikov s PAH, starih od 6 do <18 let, je bilo zdravljenih v dvo-periodni študiji dodajanja (poleg bolnikovega trenutnega antagonista endotelinskih receptorjev) (H6D-MC-LVHV) za oceno učinkovitosti, varnosti in farmakokinetike tadalafila. V 6-mesečnem dvojno slepem obdobju (prvo obdobje) je 17 bolnikov prejemalo tadalafil, 18 bolnikov pa placebo.

Odmerek tadalafila je bil izbran na podlagi bolnikove telesne mase ob presejalnem obisku. Večina bolnikov (25 [71,4 %]) je tehtala ≥ 40 kg in je prejela 40 mg tadalafila, preostali (10 [28,6 %]) pa so tehtali ≥ 25 kg do < 40 kg in so prejeli odmerek 20 mg. V tej študiji je bilo 16 pacientov moškega spola in 19 ženskega spola; mediana starosti celotne populacije je bila 14,2 leta (razpon od 6,2 do 17,9 leta). V študijo ni bil vključen noben bolnik, star < 6 let. Etiologija pljučne arterijske hipertenzije je bila večinoma IPAHA (74,3 %) in PAH, povezana z vztrajajočo ali ponavljajočo se pljučno hipertenzijo po popravilu prirojenega sistemsko-pljučnega spoja (25,7 %). Večina bolnikov je bila v funkcionalnem razredu II po razvrstitvi po SZO (80 %).

Glavni cilj prvega obdobja je bil oceniti učinkovitost tadalafila v primerjavi s placebom pri izboljšanju 6MWD od izhodiščne vrednosti do 24. tedna, kar je bilo ocenjeno pri bolnikih, starih od ≥ 6 do < 18 let, ki so bili razvojno sposobni opraviti test 6MW. Pri primarni analizi (MMRM) je bilopovprečje po metodi najmanjših kvadratov (standardna napaka; SN) spremembe 6MWD od izhodišča do 24. tedna 60 (SN: 20,4) metrov za tadalafil in 37 (SN: 20,8) metrov za placebo.

Poleg tega je bil pri pediatričnih bolnikih s PAH, starih od ≥ 2 do < 18 let, za napovedovanje 6MWD na podlagi pediatrične izpostavljenosti po dnevnih odmerkih 20 ali 40 mg, ocenjene z uporabo populacijskega farmakokinetičnega modela in uveljavljenega modela izpostavljenost-odziv (ER - exposure-response) za odrasle, uporabljen model ER (H6D-MC-LVGY). Model je pokazal podobnost odziva med modelno napovedanim in dejansko opaženim 6MWD pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 do < 18 let, iz študije H6D-MC-LVHV.

V prvem obdobju ni bilo potrjenih primerov kliničnega poslabšanja v nobeni od skupin zdravljenja. Delež bolnikov z izboljšanjem funkcionalnega razreda WHO od izhodiščne vrednosti do 24. tedna je bil 40 % v skupini s tadalafilom v primerjavi z 20 % v skupini s placebom. Poleg tega je bil pozitiven trend potencialne učinkovitosti v skupini s tadalafilom v primerjavi s skupino s placebom opažen tudi pri meritvah, kot so NT-Pro-BNP (razlika v zdravljenju: -127,4, 95 % interval zaupanja, -247,05 do -7,80), ehokardiografski parametri (TAPSE: razlika v zdravljenju 0,43, 95 % interval zaupanja, 0,14 do 0,71; EI levega prekata - sistolični: razlika v zdravljenju -0,40, 95 % interval zaupanja, -0,87 do 0,07; EI levega prekata - diastolični: razlika v zdravljenju -0,17, 95 % interval zaupanja, -0,43 do 0,09; 2 bolnika s perikardialnim izlivom iz skupine s placebom in nobeden iz skupine s tadalafilom) in CGI-I (izboljšanje pri tadalofilu 64,3 %, placebo 46,7 %).

Podatki o dolgoročnem podaljšanju

Skupno 32 bolnikov iz s placebom nadzorovane študije (H6D-MC-LVHV) je vstopilo v odprto dvoletno podaljšano obdobje (drugo obdobje), v katerem so vsi bolniki prejemali tadalafil v ustreznem odmerku glede na telesno maso. Primarni cilj drugega obdobja je bil oceniti dolgoročno varnost tadalafila.

Spremljanje je končalo 26 bolnikov, pri katerih niso opazili nobenih novih varnostnih signalov. Do kliničnega poslabšanja je prišlo pri 5 bolnikih; pri 1 se je na novo pojavila sinkopa, pri 2 se je povečal odmerek antagonista endotelinskih receptorjev, pri 1 je bilo dodano novo sočasno zdravljenje,

specifično za PAH, 1 pa je bil hospitaliziran zaradi napredovanja PAH. Funkcionalni razred po razvrstitvi po SZO se je pri večini bolnikov ob koncu drugega obdobja ohranil ali izboljšal.

Farmakodinamični učinki pri otrocih, starih < 6 let

Zaradi omejene razpoložljivosti farmakodinamičnih meritev in pomanjkanja primerne in odobrenega kliničnega opazovanega dogodka pri otrocih, mlajših od 6 let, se učinkovitost pri tej populaciji ekstrapolira na podlagi primerjave izpostavljenosti z razponom učinkovitih odmerkov za odrasle.

Odmerjanje in učinkovitost zdravila ADCIRCA nista bila ugotovljena za otroke, mlajše od 2 let.

Duchennova mišična distrofija

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične študije so pokazale, da sta tableta in peroralna suspenzija zdravila ADCIRCA bioekvivalentni glede na $AUC(0-\infty)$ na tešče. T_{max} peroralne suspenzije je približno 1 uro poznejši kot pri tabletah, vendar se razlika ni štela za klinično pomembno. Medtem ko se tablete lahko jemljejo s hrano ali brez nje, je treba peroralno suspenzijo jemati na prazen želodec vsaj 1 uro pred obrokom ali 2 uri po njem.

Absorpcija

Tadalafil se po peroralnem dajanju hitro absorbira, povprečna maksimalna opažena plazemska koncentracija (C_{max}) je dosežena ob medianem času 4 ure po odmerjanju. Farmakokinetične študije so pokazale, da so ADCIRCA tablete in peroralna suspenzija bioekvivalentne glede na $AUC(0-\infty)$. Absolutna biološka uporabnost tadalafil po peroralnem odmerjanju ni bila določena.

Ker hrana ne vpliva na stopnjo in obseg absorpcije filmsko obloženih tablet tadalafil, se lahko zdravilo ADCIRCA tablete vzame s hrano ali brez nje. Vpliv hrane na hitrost in obseg absorpcije tadalafil v obliki peroralne suspenzije ni bil raziskan, zato je treba suspenzijo tadalafil vzeti na prazen želodec vsaj 1 uro pred obrokom ali 2 uri po njem. Čas odmerjanja (zaužitje enkratnega odmerka 10 mg zjutraj v primerjavi z zvečer) ni imel klinično pomembnih učinkov na stopnjo in obseg absorpcije. Pri otrocih so tadalafil v kliničnih preskušanjih in študijah v obdobju trženja odmerjali ne glede na hrano, pri čemer ni bilo nobenih pomislekov glede varnosti.

Porazdelitev

Povprečni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je približno 77 l, kar kaže, da se tadalafil razporeja po tkivih. Pri terapevtskih koncentracijah je 94 % tadalafila v plazmi vezanega na beljakovine. Okvarjeno delovanje ledvic ne vpliva na vezavo na beljakovine.

Manj kot 0,0005 % danega odmerka se je pojavilo v spermi zdravih oseb.

Biotransformacija

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

Izločanje

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

Linearnost/nelinearnost

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

Populacijska farmakokinetika

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

Posebne populacije

Starejši

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

Okvara ledvic

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

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

Okvara jeter

Pri dajanju 10 mg odmerka je izpostavljenost tadalafilu (AUC) pri osebah z blago in zmerno okvaro jeter (razreda A in B po Child-Pughu) primerljiva z izpostavljenostjo pri zdravih osebah. Če zdravnik predpiše tadalafil, mora skrbno ovrednotiti razmerje med koristmi in tveganjem pri posamezniku. Podatkov o dajanju odmerkov tadalafila, večjih od 10 mg, bolnikom z okvaro jeter ni.

Pri bolnikih s hudo cirozo jeter (razred C po Child-Pughu) študij niso opravljali, zato se uporaba tadalafila pri teh bolnikih ne priporoča.

Bolniki s sladkorno boleznijo

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

Rasa

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

Spol

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

Pediatrična populacija

Na podlagi podatkov 36 pediatričnih bolnikov s PAH, starih od 2 do < 18 let, telesna masa ni vplivala na očistek tadalafila; so vrednosti AUC v vseh skupinah pediatričnih bolnikov, razdeljenih glede na telesno maso, podobne kot pri odraslih bolnikih pri enakem odmerku. Pokazalo se je, da je telesna masa napovedni dejavnik največje izpostavljenosti pri otrocih; zaradi tega vpliva telesne mase je oderek 20 mg na dan za pediatrične bolnike, stare ≥ 2 leti in težke < 40 kg, C_{max} pa naj bi bil podoben kot pri pediatričnih bolnikih, ki tehtajo ≥ 40 kg in jemljejo 40 mg na dan. T_{max} tablete je bil ocenjen na približno 4 ure in je bil neodvisen od telesne mase. Vrednosti razpolovnega časa tadalafila so bile ocenjene v razponu od 13,6 do 24,2 ure za razpon od 10 do 80 kg telesne mase in niso pokazale klinično pomembnih razlik.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

ksantanski gumi
mikrokristalna celuloza
natrijev karmelozat

citronska kislina
natrijev citrat
natrijev benzoat (E211)
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni
sorbitol (E420) tekoči (kristalizirajoči)
polisorbat 80
sukraloza
emulzija simetikona, 30 % (vsebuje simetikon, metilcelulozo, sorbinsko kislino, prečiščeno vodo)
umetna aroma česnje (vsebuje propilenglikol (E1520))
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Po prvem odprtju plastenke: 110 dni

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Plastenko shranjujte v pokončnem položaju. Zdravilo ne zahteva posebnih pogojev shranjevanja. Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka iz polietilen tereftalata (PET) s pečatom, ki ga je mogoče odlepiti, in z za otroke varno zaporko iz polipropilena (PP), z 220 ml peroralne suspenzije, v škatli.

Vsaka škatla vsebuje eno plastenko in dve 10 ml graduirani brizgi iz polietilena nizke gostote (LDPE) z 1-mililitrskimi intervali ter nastavek iz LDPE za pritrditev na plastenko.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Priprava: Pred prvo uporabo je treba nastavek za pritrditev na plastenko (PIBA- press-in-bottle adaptor), ki je priložen v škatli z zdravilom, trdno vstaviti v vrat plastenke in ga tam obdržati ves čas uporabe plastenke. Pred vsako uporabo plastenko dobro stresajte vsaj 10 sekund. Če plastenka stoji dlje kot 15 minut, jo ponovno pretresite. Brizgo za peroralno dajanje je treba vstaviti v nastavek za pritrditev na plastenko in odvzeti odmerek iz obrnjene plastenke, tako da je merilna oznaka mL poravnana z dnom prirobnice. Po vsaki uporabi je treba pokrovček zamenjati. Brizgo izperite tako, da v skodelico natočite vodo, napolnite brizgo z vodo in jo izstisnete iz brizge.

Povrnitev odmerka tadalafila je bila dosežena z nazogastričnimi cevkami iz silikona in poliuretana v dolžini 60 cm in z velikostjo cevi 8 Fr. Za zagotovitev ustreznega odmerjanja je treba po dajanju peroralne suspenzije nazogastrično cevko vsaj enkrat sprati s 3 ml vode ali raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infundiranje.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/08/476/007

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 1. oktober 2008

Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 22. maj 2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

PRILOGA II

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

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serije

Filmsko obložene tablete ali peroralna suspenzija

Lilly S.A.

Avda de la Industria 30

28108 Alcobendas (Madrid)

Španija

Peroralna suspenzija

Delpharm Huningue SAS

26 rue de la Chapelle

Huningue, 68330

Francija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

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

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

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

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

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

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

Posodobljen RMP je treba predložiti:

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

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI – FILMSKO OBLOŽENE TABLETE

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

ADCIRCA 20 mg filmsko obložene tablete
tadalafil

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg tadalafila.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

laktoza

Opozorila in druge pomožne snovi so navedene v navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložene tablete

28 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/08/476/005-006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

ADCIRCA 20 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

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

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

ADCIRCA 20 mg tablete
tadalafil

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lilly

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PON
TOR
SRE
ČET
PET
SOB
NED

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI – PERORALNA SUSPENZIJA

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

ADCIRCA 2 mg/ml peroralna suspenzija
tadalafil

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml peroralne suspenzije vsebuje 2 mg tadalafila

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

natrijev benzoat (E211), tekoči (kristalizirajoči) sorbitol (E420), propilenglikol (E1520)
Opozorila in druge pomožne snovi so navedene v navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

peroralna suspenzija
220 ml

Vsaka škatla vsebuje 1 platenko, 2 brizgi in 1 nastavek za pritrditev na platenko.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred vsako uporabo platenko z zdravilom dobro stresajte vsaj 10 sekund, da se suspenzija popolnoma premeša. Če platenka stoji dlje kot 15 minut, jo ponovno pretresite.
enkrat dnevno

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po prvem odprtju: porabite v 110 dneh. Datum odprtja: _____

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Plastenko shranjujte v pokončnem položaju.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

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

EU/1/08/476/007

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ADCIRCA 2 mg/ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVIDIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA PLASTENKE****1. IME ZDRAVILA**

ADCIRCA 2 mg/ml peroralna suspenzija
tadalafil

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml peroralne suspenzije vsebuje 2 mg tadalafila.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

natrijev benzoat (E211), tekoči (kristalizirajoči) sorbitol (E420), propilenglikol (E1520)
Opozorila in druge pomožne snovi so navedene v navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

peroralna suspenzija
220 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo dobro stresajte 10 sekund.
enkrat dnevno
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP
Po prvem odprtju: porabite v 110 dneh.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Plastenko shranjujte v pokončnem položaju.

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/08/476/007

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

ADCIRCA 20 mg filmsko obložene tablete tadalafil

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

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

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo ADCIRCA in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo ADCIRCA vsebuje učinkovino tadalafil.

Zdravilo ADCIRCA je indicirano za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije pri odraslih in otrocih, starih 2 leti in več.

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

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo ADCIRCA

Ne jemljite zdravila ADCIRCA

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

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila ADCIRCA se posvetujte z zdravnikom.

Pred jemanjem zdravila se pogovorite z zdravnikom, če imate:

- poleg pljučne hipertenzije še kakšno drugo težavo s srcem,

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

Če med jemanjem zdravila ADCIRCA doživite nenadno poslabšanje ali izgubo vida ali če imate popačen, nejasen vid, prenehajte jemati zdravilo ADCIRCA in se takoj obrnite na zdravnika.

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

Otroci in mladostniki

Zdravilo ADCIRCA se ne priporoča za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije pri otrocih, mlajših od 2 let, ker ga v tej starostni skupini niso preučevali.

Druga zdravila in zdravilo ADCIRCA

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

Če se zdravite z nitrati, teh tablet NE jemljite.

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

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

Zdravilo ADCIRCA skupaj z alkoholom

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

Nosečnost, dojenje in plodnost

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

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

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Poročali so o omotici. Pred vožnjo ali upravljanjem strojev skrbno preverite, kako reagirate na to zdravilo.

Zdravilo ADCIRCA vsebuje laktozo

Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo ADCIRCA vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo ADCIRCA

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

Zdravilo ADCIRCA je na voljo kot 20 mg tablete. Tableto pogoltnite celo, z nekaj vode. Zdravilo ADCIRCA se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Pljučna arterijska hipertenzija pri odraslih

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

Pljučna arterijska hipertenzija pri otrocih (starost 2 leti in več) s telesno maso vsaj 40 kg

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

Pljučna arterijska hipertenzija pri otrocih (starost 2 leti in več) s telesno maso manj kot 40 kg

Priporočeni odmerek je ena 20 mg tableta enkrat na dan. Če imate blage ali zmerne težave z jetri ali ledvicami, vam bo zdravnik morda svetoval, da vzamete 10 mg enkrat na dan.

Druge oblike tega zdravila so morda primernejše za otroke; vprašajte zdravnika ali farmacevta.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila ADCIRCA, kot bi smeli

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

Če ste pozabili vzeti zdravilo ADCIRCA

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

Če ste prenehali jemati zdravilo ADCIRCA

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

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

4. Možni neželeni učinki

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

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

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

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

Poročali so o tudi o drugih neželenih učinkih:

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

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

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

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

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

- delno, začasno ali stalno poslabšanje ali izguba vida na eno ali obe očesi in resna alergijska reakcija, ki povzroči otekanje obraza ali grla. Poročali so tudi o nenadnem poslabšanju ali izgubi sluha.

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

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

Pri moških, ki so jemali tadalafil, so poročali o nekaterih dodatnih redkih neželenih učinkih, ki jih niso opazili v kliničnih preskušanjih. Ti vključujejo:

- popačen, nejasen, zamegljen centralni vid ali nenadno poslabšanje vida (pojavijo se z neznano pogostnostjo).

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

Poročanje o neželenih učinkih

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

5. Shranjevanje zdravila ADCIRCA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

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

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo ADCIRCA

Učinkovina je tadalafil. Ena tableta vsebuje 20 mg tadalafila.

Druge sestavine zdravila so:

Jedro tablete: laktoza monohidrat, premreženi natrijev karmelozat, hidroksipropilceluloza, mikrokristalna celuloza, natrijev lavrilsulfat, magnezijev stearat (glejte poglavje 2 »Zdravilo ADCIRCA vsebuje laktozo« in »Zdravilo ADCIRCA vsebuje natrij«).

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

Izgled zdravila ADCIRCA in vsebina pakiranja

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

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

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

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

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

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

ТП "Ели Лили Нидерланд" 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

Eesti

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

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΑΛΥ A.E.B.E
Τηλ: +30 210 629 4600

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: + 357 22 715000

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: +421 220 663 111

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

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

Navodilo za uporabo

ADCIRCA 2 mg/ml peroralna suspenzija tadalafil

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

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

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo ADCIRCA in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo ADCIRCA vsebuje učinkovino tadalafil.

Zdravilo ADCIRCA je indicirano za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije pri odraslih in otrocih, starih 2 leti in več. Peroralna suspenzija je namenjena pediatričnim bolnikom, ki ne morejo pogoltniti tablet in ki potrebujejo odmerke 20 mg.

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

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo ADCIRCA

Ne jemljite zdravila ADCIRCA

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

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila ADCIRCA se posvetujte z zdravnikom.

Pred jemanjem zdravila se pogovorite z zdravnikom, če imate:

- poleg pljučne hipertenzije še kakšno drugo težavo s srcem,
- težave s krvnim tlakom,
- katero koli dedno očesno bolezen,
- nepravilnost rdečih krvnih celic (srpastocelično anemijo),
- rakavo obolenje kostnega mozga (multipli mielom),
- raka krvnih celic (levkemijo),
- deformacijo spolnega uda ali neželene ali podaljšane erekcije, ki trajajo več kot 4 ure,
- resne težave z jetri,
- resne težave z ledvicami.

Če med jemanjem zdravila ADCIRCA doživite nenadno poslabšanje ali izgubo vida ali če imate popačen, nejasen vid, prenehajte jemati zdravilo ADCIRCA in se takoj obrnite na zdravnika.

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

Otroci in mladostniki

Zdravilo ADCIRCA se ne priporoča za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije pri otrocih, mlajših od 2 let, ker ga v tej starostni skupini niso preučevali.

Druga zdravila in zdravilo ADCIRCA

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

Če se zdravite z nitrati, te peroralne suspenzije NE jemljite.

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

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

Zdravilo ADCIRCA skupaj z alkoholom

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

Nosečnost, dojenje in plodnost

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

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

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Poročali so o omotici. Pred vožnjo ali upravljanjem strojev skrbno preverite, kako reagirate na to zdravilo.

Zdravilo ADCIRCA vsebuje natrijev benzoat (E211)

To zdravilo vsebuje 2,1 mg natrijevega benzoata na ml.

Zdravilo ADCIRCA vsebuje sorbitol (E420)

To zdravilo vsebuje 110,25 mg sorbitola na ml. Sorbitol je vir fruktoze. Če vam je zdravnik povedal, da vi (ali vaš otrok) ne prenašate nekaterih sladkorjev ali če so pri vas ugotovili dedno intoleranco za fruktozo, redko genetsko bolezen, pri kateri ne morete razgraditi fruktoze, se posvetujte z zdravnikom preden vi (ali vaš otrok) vzamete ali dobite to zdravilo.

Zdravilo ADCIRCA vsebuje propilenglikol (E1520)

To zdravilo vsebuje 3,1 mg propilenglikola na ml.

Zdravilo ADCIRCA vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na ml, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo ADCIRCA

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

ADCIRCA peroralna suspenzija je na voljo v plastenki. Ta je del pakiranja, ki vključuje tudi pripomoček za odmerjanje, ki vsebuje dve 10 ml brizgi za peroralno dajanje z 1-mililitrskimi intervali, in nastavki za pritrditev na plastenko. Preberite priročnik za uporabo, ki je priložen škatli, v katerem so navodila za uporabo nastavka in brizge.

Priporočeni odmerek je 10 ml peroralne suspenzije enkrat na dan za otroke, stare 2 leti in več ter težke manj kot 40 kg.

Če imate blage ali zmerne težave z jetri ali ledvicami, vam lahko zdravnik predpiše manjši odmerek.

Peroralno suspenzijo je treba jemati na prazen želodec vsaj eno uro pred obrokom ali dve uri po njem.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila ADCIRCA, kot bi smeli

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

Če ste pozabili vzeti zdravilo ADCIRCA

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

Če ste prenehali jemati zdravilo ADCIRCA

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

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

4. Možni neželeni učinki

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

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

- alergijske reakcije, vključno s kožnimi izpuščaji (pojavijo se pogosto),
- bolečina v prsnem košu – ne uporabljajte nitratov, ampak poiščite zdravniško pomoč (pojavijo se pogosto),
- priapizem, podaljšana in morda boleča erekcija po jemanju zdravila ADCIRCA (pojavijo se redko). Če dobite takšno erekcijo, ki traja neprestano več kot 4 ure, takoj kontaktirajte zdravnika;
- nenadna izguba vida (o tej so redko poročali), popačen, nejasen, zamegljen centralni vid ali nenadno poslabšanje vida (pojavijo se z neznano pogostnostjo).

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

Poročali so o tudi o drugih neželenih učinkih:

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

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

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

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

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

- delno, začasno ali stalno poslabšanje ali izguba vida na eno ali obe oči in resno alergijsko reakcijo, ki povzroči otekanje obraza ali grla. Poročali so tudi o nenadnem poslabšanju ali izgubi sluha.

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

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

Pri moških, ki so jemali tadalafil, so poročali o nekaterih dodatnih redkih neželenih učinkih, ki jih niso opazili v kliničnih preskušanjih. Ti vključujejo:

- popačen, nejasen, zamegljen centralni vid ali nenadno poslabšanje vida (pojavijo se z neznano pogostnostjo).

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

Poročanje o neželenih učinkih

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

5. Shranjevanje zdravila ADCIRCA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Ne uporabljajte zdravila, če je plastenka odprta več kot 110 dni. Zdravilo ne zahteva posebnih pogojev shranjevanja.

Shranjujte v originalni ovojnini. Platenko shranjujte v pokončnem položaju.

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo ADCIRCA

Učinkovina je tadalafil. 1 ml vsebuje 2 mg tadalafila.

Druge sestavine so ksantanski gumi, mikrokristalna celuloza, natrijev karmelozat, citronska kislina, natrijev citrat, natrijev benzoat (E211), silicijev dioksid (koloidni, brezvodni), sorbitol (E420) (tekoči, kristalizirajoči), polisorbit 80, sukraloza, emulzija simetikona (simetikon, metilceluloza, sorbinska kislina, prečiščena voda), umetna aroma češnje (vsebuje propilenglikol (E1520)) in voda. Za več informacij o sorbitolu, natrijevem benzoatu, propilenglikolu in natriju glejte poglavje 2 "Zdravilo ADCIRCA vsebuje".

Izgled zdravila ADCIRCA in vsebina pakiranja

ADCIRCA 2 mg/ml je bela do skoraj bela peroralna suspenzija.

Zdravilo ADCIRCA je pakirano v plastenki z 220 ml peroralne suspenzije, s pečatom, ki ga je mogoče odlepiti in z za otroke varno zaporko, v kartonski škatli. Vsaka škatla vsebuje eno plastenko, dve 10 ml graduirani brizgi z 1-mililitrskimi intervali in nastavek za pritrditev na plastenko.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Proizvajalec:

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

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

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly 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.

Magyarország

Lilly Hungária Kft.

Tel: + 420 234 664 111

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S

Tlf: +45 45 26 60 00

Deutschland

Lilly Deutschland GmbH

Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.

Tel: +372 6441100

Ελλάδα

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε

Τηλ: +30 210 629 4600

España

Lilly S.A.

Tel: + 34 91 663 5000

France

Lilly France

Tél.: +33-(0)1 55 49 34 34

Hrvatska

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 2350 999

Ireland

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited.

Tel: +353-(0) 1 661 4377

Ísland

Icepharma hf.

Sími: + 354 540 8000

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.

Tel: + 39 055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd

Τηλ: + 357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā

Tel: +371 67364000

Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.

Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.

Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge

Eli Lilly Norge A.S.

Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich

Eli Lilly Ges.m.b.H.

Tel: +43-(0) 1 711 780

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal

Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.

Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.

Tel: + 386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.

Tel: +421 220 663 111

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab.

Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB

Tel: +46(0) 8 737 88 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>

PRIROČNIK ZA UPORABO
ADCIRCA 2mg/ml peroralna suspenzija
tadalafil

Pred uporabo zdravila ADCIRCA peroralna suspenzija preberite in natančno upoštevajte vsa navodila po korakih.

Ta "Priročnik za uporabo" vsebuje informacije o uporabi zdravila ADCIRCA peroralna suspenzija.



POMEMBNE INFORMACIJE, KI JIH MORATE VEDETI PRED UPORABO ZDRAVILA ADCIRCA PERORALNA SUSPENZIJA



Nastavek predstavlja NEVARNOST ZADUŠITVE - majhni deli. Ne pritrujete brizge za peroralno dajanje na nastavek, dokler nastavek ni popolnoma vstavljen v plastenko. Za varno uporabo mora biti nastavek popolnoma vstavljen v plastenko. Samo za uporabo pod nadzorom odrasle osebe.

Ne dovolite otroku, da zdravilo vzame brez vaše pomoči.

Ne uporabljajte, če so plastenka, pečat, nastavek ali brizga za peroralno dajanje poškodovani.

Zdravila **ne** uporabljajte, če je bila plastenka odprta več kot **110 dni**. Glejte poglavje **Odstranjevanje**, da bi izvedeli, kaj storiti z zdravilom, ki ga ne uporabljate.

Zabeležite datum prvega odprtja plastenke tukaj: _____

Brizge za peroralno dajanje **ne** umivajte z milom ali detergentom. Za navodila glede čiščenja glejte koraka 4b in 4c.

Brizge za peroralno dajanje **ne** dajajte v pomivalni stroj. Brizga morda ne bo delovala tako dobro, kot bi morala.

Po **30 dneh** uporabite novo brizgo za peroralno dajanje.

Zdravila ni priporočljivo mešati s hrano ali vodo. To lahko vpliva na okus ali prepreči prejem polnega odmerka.

Zdravilo **ADCIRCA** peroralna suspenzija lahko dajete samo z brizo za peroralno dajanje, ki je priložena zdravilu.

Zdravilo je bele barve. Pri pripravi odmerka je v brizgi za peroralno dajanje težko opaziti zračne mehurčke, kar lahko povzroči nepravilen odmerek.



V primeru prevelikega odmerjanja se takoj obrnite na zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro. Hitra zdravniška pomoč je pomembna za odrasle in otroke, tudi če ne opazite nobenih znakov ali simptomov.

Sestavni deli sistema za dajanje zdravila ADCIRCA peroralna suspenzija



1. KORAK: PRIPRAVITE PLASTENKO

1a



Pripravite si plastenko z zdravilom in nastavek.
Umijte si roke z milom in vodo.

1b



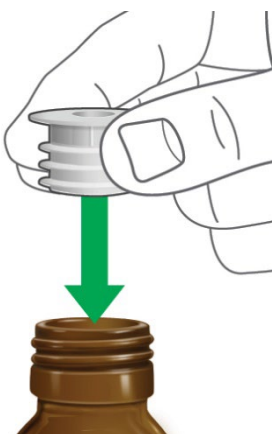
S plastenke odstranite pokrovček.
Pokrovček močno potisnite navzdol in ga zavrtite v nasprotni smeri urinega kazalca.
Odstranite pokrovček s plastenke.

1c



Pred prvo uporabo odstranite dvijni pečat.
Prepričajte se, da je pečat popolnoma odstranjen.

1d



Pred prvo uporabo potisnite nastavek popolnoma navzdol v odprtino plastenke.



Nastavek predstavlja NEVARNOST ZADUŠITVE - majhni deli. Za varno uporabo mora biti nastavek popolnoma vstavljen v plastenko.

Ne pritrjujte brizge za peroralno dajanje na nastavek, dokler nastavek ni popolnoma vstavljen v plastenko.
Nastavka **ne** vrtite.

1e



Pokrovček tesno privijte nazaj na plastenko.
Pokrovček se bo prilegal nastavku.

2. KORAK: PRIPRAVITE ODMEREK

2a



Pripravite si plastenko z vstavljenim nastavkom ter brizgo za peroralno dajanje.

Prepričajte se, da je pokrovček tesno privit.

Umijte si roke z milom in vodo.

2b



Plastenko pretresite.

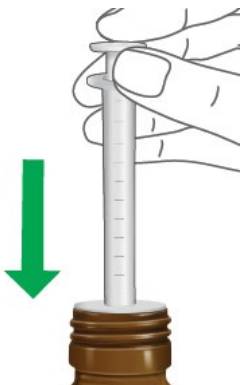
Pred vsako uporabo plastenko dobro stresajte vsaj 10 sekund, da se suspenzija popolnoma premeša.

Če plastenka stoji dlje kot 15 minut, jo ponovno pretresite.

2c

S plastenke odstranite pokrovček.

2d



V odprtino nastavka trdno vstavite brizgo za peroralno dajanje.

Prepričajte se, da je konica brizge popolnoma v notranjosti nastavka in da je bat potisnjen do konice brizge.

2e

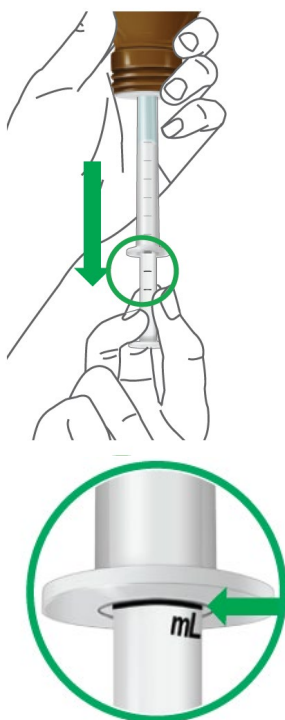


Plastenko skupaj z brizgo za peroralno dajanje obrnite navzdol, medtem ko brizgo držite na mestu.

Prepričajte se, da je plastenka obrnjena navzdol.

Prepričajte se, da je brizga za peroralno dajanje popolnoma vstavljena v nastavek.

2f

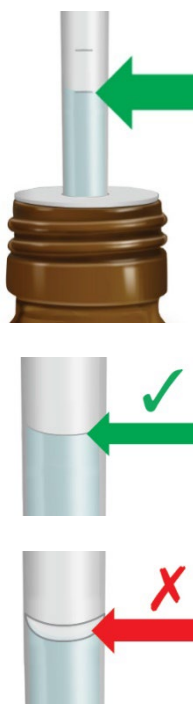


Odmerite odmerek.

Počasi povlecite bat navzdol, dokler pod dnom prirobnice ni vidna merilna oznaka mL za odmerek, predpisan za vašega otroka.

Merilna oznaka se nahaja na batu brizge za peroralno dajanje. Prepričajte se, da je zgornji rob merilne oznake poravnan z dnom prirobnice.

2g



Obrnite plastenko v pokončen položaj in natančno preverite, ali so v brizgi za peroralno dajanje zračni mehurčki.



Zračni mehurček lahko povzroči nepravilen odmerek.

Zdravilo je bele barve, tako kot brizga za peroralno dajanje. Zračni mehurčki so lahko težko vidni.

Če opazite zračni mehurček, izpraznite zdravilo nazaj v plastenko in ponovite korake od 2e do 2g.

2h



Brizgo za peroralno dajanje odstranite iz plastenke.

Ne dotikajte se bata.

3. KORAK: DAJTE ODMEREK



Brizgo za peroralno dajanje vstavite v kotiček otrokovih ust. Otroku naročite, naj brizge ne grize.

Zdravila **ne** brizgajte v zadnji del žrela.

Počasi in nežno potisnite bat do konca brizge, tako da bo v otrokovih ustih vso zdravilo.

Prepričajte se, da otrok pogoltne vso zdravilo.

4. KORAK: POČISTITE

4a



Pokrovček tesno privijte nazaj na plastenko.
Ne odstranjajte nastavka. Pokrovček se mu bo prilegal.

4b



Brizgo za peroralno dajanje napolnite s čisto vodo.



Brizge za peroralno dajanje **ne** umivajte z milom ali detergentom.



Z brizge za peroralno dajanje **ne** odstranjajte bata. Napolnite skodelico s čisto vodo, vstavite brizgo za peroralno dajanje in potegnite bat navzgor, da **napolnite brizgo z vodo.**

4c



Potisnite bat navzdol in brizgnite vodo v skodelico ali v umivalnik.

Prepričajte se, da ste odstranili vodo iz brizge za peroralno dajanje.

Iz brizge stresite odvečno vodo in brizgo osušite s papirnato brisačo.

Brizgo za peroralno dajanje in plastenko shranjujte v originalni škatli.

Umijte si roke z milom in vodo.

ODSTRANJEVANJE ZDRAVILA

Zdravila ne smete odvreči v odpadno ali gospodinjsko vodo. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

ODSTRANJEVANJE BRIZGE

O načinu odstranjevanja brizge vprašajte zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

SHRANJEVANJE ZDRAVILA

Zdravilo ne zahteva posebnih pogojev shranjevanja.

Plastenko shranjujte v pokončnem položaju.

Plastenko in brizgo za peroralno dajanje shranjujte nedosegljivo otrokom!

POGOSTA VPRAŠANJA

V. Kaj storiti, če v brizgi za peroralno dajanje opazim zračne mehurčke?

- O.** Zdravila **ne dajte**. Zračni mehurčki lahko povzročijo nepravilen odmerek. Izpraznite zdravilo nazaj v plastenko in ponovite korake od 2e do 2g.

V. Kaj storiti, če je v brizgi za peroralno dajanje preveč zdravila?

- O.** Konico brizge obdržite v plastenki. Platenko držite v pokončnem položaju. Potiskajte bat navzdol, dokler v brizgi za peroralno dajanje ni ustreznega odmerka.

V. Kaj storiti, če v brizgi za peroralno dajanje ni dovolj zdravila?

- O.** Konico brizge obdržite v plastenki. Platenko držite obrnjeno navzdol. Potegnite bat navzdol, dokler v brizgi za peroralno odmerjanje ni ustreznega odmerka.

V. Kaj storiti, če nekaj zdravila zaide v moje ali otrokovo oko?

- O.** Oko takoj sperite z vodo in pokličite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro. Čim prej si umijte roke in površine, ki so morda prišle v stik z zdravilom.

V. Kako potovati s tem zdravilom?

- O.** Poskrbite, da boste imeli dovolj zdravila za celotno potovanje. S seboj vzemite brizgo za peroralno dajanje in zdravilo v originalni embalaži. Zdravilo shranjujte na varnem mestu v pokončnem položaju.

V. Lahko zdravilo zmešam s hrano ali vodo, preden ga dam otroku?

- O.** Tega zdravila ni priporočljivo mešati s hrano ali vodo. To lahko vpliva na okus zdravila ali prepreči poln odmerek. Otrok lahko spiže kozarec vode po tem, ko vzame celoten odmerek zdravila.

V. Kaj storiti, če moj otrok zdravilo izpljune?

- O.** Otroku **ne** dajajte dodatnega odmerka. Obrnite se na zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

V. Kaj storiti, če moj otrok ne pogoltne vsega zdravila?

- O.** Obrnite se na zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

V. Kaj storiti, če moj otrok pogoltne preveč zdravila?

- O.** Nemudoma se obrnite na zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

ZA VPRAŠANJA ALI VEČ INFORMACIJ O ZDRAVILU ADCIRCA PERORALNA SUSPENZIJA

Za vprašanja ali več informacij o zdravilu ADCIRCA

- pokličite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro
- pokličite **lokalno podružnico družbe Lilly**

Če želite izvedeti več o zdravilu, preberite celotno Navodilo za uporabo zdravila ADCIRCA, ki se nahaja v škatli zdravila.

Za vprašanja ali več informacij o zdravilu ADCIRCA peroralna suspenzija

Če imate kakršna koli vprašanja ali težave z brizgo za peroralno suspenzijo, se za pomoč obrnite na **družbo Lilly** ali na zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro. O vseh REKLAMACIJAH v zvezi z uporabo medicinskega pripomočka ali NEŽELENIH UČINKIH, vključno z DOMNEVNIMI RESNIMI ZAPLETI, poročajte **družbi Lilly**.