

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADCIRCA 20 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 20 mg Tadalafil.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 233 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Orange und mandelförmige Filmtabletten, 12,09 mm x 7,37 mm, mit der Prägung "4467" auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

ADCIRCA ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklasse II und III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit (siehe Abschnitt 5.1).

Die Wirksamkeit wurde gezeigt bei idiopathischer PAH (IPAH) und bei PAH aufgrund einer Kollagenose.

Kinder und Jugendliche

ADCIRCA ist angezeigt zur Behandlung von Kindern ab 2 Jahren mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklasse II und III.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss von einem Arzt begonnen und überwacht werden, der über ein entsprechendes Fachwissen in der Behandlung der PAH verfügt.

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Dosis beträgt 40 mg (zwei x 20 mg Filmtabletten) einmal täglich.

Kinder und Jugendliche (im Alter von 2 bis 17 Jahren)

Die empfohlenen täglichen Einmaldosen basieren bei pädiatrischen Patienten auf der Alters- und Gewichtsklasse und sind untenstehend zu entnehmen.

Alter und/oder Gewicht pädiatrischer Patienten	Empfohlene tägliche Dosis und Dosierungsschema
Alter \geq 2 Jahre Körpergewicht \geq 40 kg Körpergewicht $<$ 40 kg	40 mg (zwei 20 mg Tabletten) einmal täglich 20 mg (eine 20 mg Tablette oder 10 ml Suspension zum Einnehmen (SUE), 2 mg/ml Tadalafil*) einmal täglich

* Die Suspension zum Einnehmen steht für die Verabreichung an pädiatrische Patienten zur Verfügung, die 20 mg einnehmen müssen oder nicht in der Lage sind, Tabletten zu schlucken.

Für Patienten im Alter $<$ 2 Jahren sind keine PK- oder Wirksamkeitsdaten von klinischen Studien verfügbar. Die am besten geeignete Dosis von ADCIRCA bei Kindern im Alter zwischen 6 Monaten und $<$ 2 Jahren wurde nicht ermittelt. Daher wird ADCIRCA in dieser Altersuntergruppe nicht empfohlen.

Verspätete Einnahme, vergessene Einnahme oder Erbrechen

Kommt es zu einer Verzögerung bei der Verabreichung von ADCIRCA, jedoch noch am selben Tag, sollte die Dosis eingenommen werden, ohne dass Änderungen des nachfolgenden Dosierungsplans erfolgen. Patienten sollten keine zusätzliche Dosis einnehmen, wenn eine Dosis vergessen wurde.

Patienten sollten keine zusätzliche Dosis einnehmen, falls Erbrechen auftritt.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten nicht erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Erwachsene, Kinder und Jugendliche (2 bis 17 Jahre, mindestens 40 kg Körpergewicht)

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung wird eine Startdosis von einmal täglich 20 mg empfohlen. Die Dosis kann unter Berücksichtigung der individuellen Wirksamkeit und Verträglichkeit auf einmal täglich 40 mg erhöht werden. Bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung wird die Anwendung von Tadalafil nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche (2 bis 17 Jahre, unter 40 kg Körpergewicht)

Bei Patienten $<$ 40 kg mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung wird eine Anfangsdosis von 10 mg einmal täglich empfohlen. Die Dosis kann je nach individueller Wirksamkeit und Verträglichkeit auf 20 mg einmal täglich erhöht werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wird die Anwendung von Tadalafil nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Erwachsene, Kinder und Jugendliche (2 bis 17 Jahre, mindestens 40 kg Körpergewicht)

Aufgrund begrenzter klinischer Erfahrung bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberzirrhose (Child-Pugh Klasse A und B), kann eine Startdosis von einmal täglich 20 mg in Betracht gezogen werden.

Kinder und Jugendliche (2 bis 17 Jahre, unter 40 kg Körpergewicht)

Bei Patienten $<$ 40 kg mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung kann eine Anfangsdosis von 10 mg einmal täglich in Erwägung gezogen werden.

Für Patienten aller Altersklassen gilt, wenn Tadalafil verschrieben wird, muss der verschreibende Arzt vor einer Verordnung eine sorgfältige, individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung vornehmen. Patienten mit einer schweren Leberzirrhose (Child-Pugh Klasse C) wurden nicht untersucht und daher wird die Anwendung von Tadalafil nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Pädiatrische Population (Alter < 2 Jahren)

Die Dosierung und Wirksamkeit von ADCIRCA bei Kindern im Alter von < 2 Jahren sind nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8 und 5.1 beschrieben.

Art der Anwendung

ADCIRCA ist zum Einnehmen.

Die Filmtabletten können unabhängig von Mahlzeiten unzerkaut mit Wasser geschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Herzinfarkt während der vorangegangenen 90 Tage.

Schwere Hypotonie (< 90/50 mm Hg).

- In klinischen Studien wurde gezeigt, dass Tadalafil die blutdrucksenkende Wirkung von Nitraten verstärkt. Dies wird auf eine gemeinsame Wirkung von Nitraten und Tadalafil auf den Stickstoff-monoxid / cGMP-Stoffwechsel zurückgeführt. Daher ist die Anwendung von Tadalafil bei Patienten kontraindiziert, die organische Nitrate in jeglicher Form einnehmen (siehe Abschnitt 4.5).

Die Begleittherapie von Phosphodiesterase Typ 5 (PDE5) Hemmern, inklusive Tadalafil, mit Guanylatcyclase-Stimulatoren wie Riociguat ist kontraindiziert, da es möglicherweise zu einer symptomatischen Hypotonie kommen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten, die aufgrund einer nicht arteriitischen anterioren ischämischen Optikusneuropathie (NAION) ihre Sehkraft auf einem Auge verloren haben, unabhängig davon, ob der Sehverlust mit einer vorherigen Einnahme eines PDE5-Hemmers in Zusammenhang stand oder nicht (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Die folgenden Gruppen von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen waren nicht in den klinischen Studien zu PAH eingeschlossen:

- Patienten mit klinisch signifikanten Aorten- und Mitralklappenerkrankungen
- Patienten mit restriktiver Perikarditis
- Patienten mit restriktiver oder kongestiver Kardiomyopathie
- Patienten mit signifikanter linksventrikulärer Dysfunktion
- Patienten mit lebensbedrohlichen Arrhythmien
- Patienten mit symptomatischer koronarer Herzkrankheit (KHK)
- Patienten mit unkontrollierter Hypertonie

Da es keine klinischen Daten zur Sicherheit von Tadalafil bei diesen Patienten gibt, wird die Einnahme von Tadalafil nicht empfohlen.

Pulmonale Vasodilatoren können den kardiovaskulären Zustand von Patienten mit pulmonal venookklusiver Erkrankung (Pulmonary Veno-Occlusive Disease – PVOD) signifikant verschlechtern. Da bisher keine klinischen Daten zur Tadalafil-Einnahme von Patienten mit pulmonal venookklusiver Erkrankung vorliegen, wird für diese Patienten die Einnahme von Tadalafil nicht empfohlen. Sollten während der Behandlung mit Tadalafil Anzeichen eines Lungenödems auftreten, sollte die Möglichkeit einer assoziierten PVOD in Betracht gezogen werden.

Tadalafil hat eine systemische gefäßerweiternde Wirkung, die zu vorübergehender Blutdrucksenkung führen kann. Ärzte sollen daher sorgfältig abwägen, ob Patienten mit bestimmten Grunderkrankungen durch eine solche gefäßerweiternde Wirkung beeinträchtigt werden könnten; hierzu zählen beispielsweise Patienten mit einer schweren Obstruktion des linksventrikulären Auswurftraktes, einer Dehydratation, einer autonomen Hypotonie oder Ruhe-Hypotonie.

Bei Patienten, die Alpha₁-Blocker einnehmen, kann die gleichzeitige Einnahme von Tadalafil zu symptomatischer Hypotonie führen (siehe Abschnitt 4.5). Die Kombination von Tadalafil und Doxazosin wird nicht empfohlen.

Visus

Sehstörungen, einschließlich der zentralen serösen Chorioretinopathie (ZSCR), und Fälle von NAION sind in Zusammenhang mit der Einnahme von Tadalafil und anderen PDE5-Hemmern berichtet worden. Die meisten Fälle von ZSCR klangen spontan nach Absetzen von Tadalafil wieder ab. In Bezug auf NAION deuten Analysen von Beobachtungsdaten darauf hin, dass bei Männern mit erektiler Dysfunktion, die Tadalafil oder andere PDE5-Hemmer einnehmen, ein erhöhtes Risiko für NAION besteht. Da dies relevant für alle Tadalafil-Patienten sein kann, müssen die Patienten darüber aufgeklärt werden, dass sie im Falle einer plötzlichen Sehstörung, einer Beeinträchtigung der Sehschärfe und/oder einer Verzerrung des Gesichtsfelds die Einnahme von Adcirca stoppen und sofort einen Arzt aufsuchen sollen (siehe Abschnitt 4.3). Patienten mit bekannten angeborenen degenerativen Netzhautveränderungen, einschließlich Retinopathia pigmentosa, waren nicht in den klinischen Studien eingeschlossen und die Anwendung wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Plötzliche Verschlechterung oder Verlust des Hörvermögens

Fälle von plötzlichem Hörverlust wurden nach Anwendung von Tadalafil berichtet. Auch wenn teilweise andere Risikofaktoren vorlagen (wie Alter, Diabetes, Hypertonie und früherer Hörverlust in der Anamnese verbunden mit einer Bindegewebserkrankung), sollten Patienten angewiesen werden, im Fall von plötzlicher Verschlechterung oder Verlust des Hörvermögens sofort ärztlichen Rat einzuholen.

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Aufgrund einer erhöhten Tadalafil Exposition (AUC), begrenzten klinischen Erfahrungen und der fehlenden Möglichkeit, die Clearance durch Dialyse zu beeinflussen, wird Tadalafil nicht für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung empfohlen.

Patienten mit schwerer Leberzirrhose (Child-Pugh Klasse C) wurden nicht untersucht und deshalb wird die Einnahme von Tadalafil nicht empfohlen.

Priapismus und anatomische Deformation des Penis

Bei Männern die mit PDE5-Inhibitoren behandelt wurden, wurde Priapismus berichtet. Patienten mit Erektionen, die länger als 4 Stunden andauern, sollten angewiesen werden, dringend ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen. Wird Priapismus nicht sofort behandelt, können Schädigungen des Penistgewebes und ein dauerhafter Potenzverlust die Folge sein.

Tadalafil darf bei Patienten mit anatomischer Deformation des Penis (z. B. Deviation, Fibrose im Bereich der Corpora cavernosa oder Induratio penis plastica) oder bei Patienten mit für Priapismus prädisponierenden Erkrankungen (z. B. Sichelzellenanämie, multiples Myelom oder Leukämie) nur mit Vorsicht angewendet werden.

Anwendung mit CYP3A4-Induktoren oder -Inhibitoren

Für Patienten, die über längere Zeit potente CYP3A4-Induktoren wie Rifampicin einnehmen, wird die Einnahme von Tadalafil nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Für Patienten, die gleichzeitig potente CYP3A4-Inhibitoren wie Ketoconazol oder Ritonavir einnehmen, wird die Einnahme von Tadalafil nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Behandlungsmethoden der erektilen Dysfunktion

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit einer Kombination von Tadalafil mit anderen PDE5-Inhibitoren oder anderen Behandlungsmethoden der erektilen Dysfunktion wurden nicht untersucht. Informieren Sie Ihre Patienten, dass sie ADCIRCA nicht mit diesen Arzneimitteln kombinieren sollen.

Prostacyclin und Analoga

Die Wirksamkeit und Sicherheit der gleichzeitigen Gabe von Tadalafil und Prostacyclin oder seinen Analoga wurde nicht in kontrollierten klinischen Studien untersucht. Daher ist im Fall der Kombinationsgabe Vorsicht geboten.

Bosentan

Die Wirksamkeit von Tadalafil bei Patienten, die bereits eine Bosentan-Therapie erhalten, wurde nicht endgültig gezeigt (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Lactose

ADCIRCA enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Tadalafil

Cytochrom P450 Inhibitoren

Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol)

Ketoconazol (200 mg täglich), erhöhte die AUC der Tadalafil-Einzeldosis (10 mg) auf das Doppelte und C_{max} um 15 % im Vergleich zu den AUC- und C_{max} -Werten bei alleiniger Gabe von Tadalafil. Ketoconazol (400 mg täglich) erhöhte die AUC der Tadalafil-Einzeldosis (20 mg) um das 4-fache und C_{max} um 22 %.

Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir)

Ritonavir (200 mg 2x täglich), ein Inhibitor von CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6, erhöhte die AUC der Tadalafil-Einzeldosis (20 mg) auf das Doppelte bei gleichzeitig unveränderter C_{max} . Ritonavir (500 mg oder 600 mg zweimal täglich) erhöhte die Exposition (AUC) einer Einzeldosis Tadalafil (20 mg) um 32 % und verminderte C_{max} um 30 %.

Cytochrom P450 Induktoren

Endothelin-1-Rezeptor-Antagonisten (z. B. Bosentan)

Bosentan (125 mg zweimal täglich), ein Substrat von CYP2C9 und CYP3A4 und ein mittelstarker Induktor von CYP3A4, CYP2C9 und möglicherweise CYP2C19, reduzierte nach mehreren kombinierten Verabreichungen die systemische Exposition von Tadalafil (einmal täglich 40 mg) um 42 % und C_{max} um 27 %. Die Wirksamkeit von Tadalafil bei Patienten die bereits eine Bosentan-Therapie erhalten, wurde nicht

endgültig gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Tadalafil beeinflusste die Exposition (AUC und C_{\max}) von Bosentan oder seiner Metabolite nicht.

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Kombination von Tadalafil und anderen Endothelin-1-Rezeptor-Antagonisten wurde nicht untersucht.

Antibiotische Arzneimittel gegen Mycobakterien (z. B. Rifampicin)

Rifampicin (600 mg täglich), ein CYP3A4-Induktor reduzierte die AUC von Tadalafil um 88 % und C_{\max} um 46%, verglichen mit den AUC- und C_{\max} -Werten bei alleiniger Gabe von Tadalafil (10 mg).

Wirkungen von Tadalafil auf andere Arzneimittel

Nitrate

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass Tadalafil (5, 10 und 20 mg) die blutdrucksenkende Wirkung von Nitraten verstärkt. Diese Wechselwirkung dauerte mehr als 24 Stunden an und war 48 Stunden nach der letzten Tadalafil-Gabe nicht mehr nachweisbar. Daher ist die Gabe von Tadalafil an Patienten kontraindiziert, die organische Nitrate in jeglicher Form einnehmen (siehe Abschnitt 4.3).

Antihypertensiva (einschließlich Calciumkanalblocker)

Die gleichzeitige Einnahme von Doxazosin (4 bzw. 8 mg täglich) und Tadalafil (5 mg tägliche Dosis bzw. 20 mg als Einzeldosis) erhöht die blutdrucksenkende Wirkung dieses Alpha-Blockers in erheblicher Weise. Dieser Effekt hält mindestens 12 Stunden an und Symptome, einschließlich einer Synkope, können auftreten. Daher wird diese Kombination nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Aus Wechselwirkungsstudien mit einer begrenzten Anzahl an gesunden Probanden wurde diese Wirkung bei Alfuzosin oder Tamsulosin nicht berichtet.

In klinisch-pharmakologischen Studien wurde untersucht, welches Potential Tadalafil (10 und 20 mg) besitzt, die blutdrucksenkende Wirkung antihypertensiver Arzneimittel zu verstärken. Wichtige Substanzklassen antihypertensiver Arzneimittel wurden entweder in Monotherapie oder als Teil einer Kombinationstherapie untersucht. Bei Patienten mit schlecht eingestellter Hypertonie, die verschiedene Antihypertensiva einnahmen, wurde eine stärkere Blutdrucksenkung beobachtet, verglichen mit Studienteilnehmern mit gut eingestelltem Blutdruck; bei diesen war die Blutdrucksenkung minimal und ähnlich der von gesunden Probanden. Bei Patienten, die gleichzeitig blutdrucksenkende Arzneimittel erhalten, können 20 mg Tadalafil eine Blutdrucksenkung hervorrufen, die (mit der Ausnahme von Doxazosin - siehe oben) im Allgemeinen geringfügig und wahrscheinlich nicht klinisch relevant ist.

Riociguat

Präklinische Studien zeigten einen additiven Effekt auf die Senkung des systemischen Blutdrucks, wenn PDE5-Inhibitoren mit Riociguat kombiniert wurden. In klinischen Studien zeigte sich, dass Riociguat den hypotensiven Effekt von PDE5-Hemmern verstärkt. Es gab keinen Hinweis auf einen positiven klinischen Effekt dieser Kombination in der untersuchten Studienpopulation. Die gleichzeitige Verwendung von Riociguat zusammen mit PDE5-Hemmern, inklusive Tadalafil, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

CYP1A2 Substrate (z. B. Theophyllin)

Bei der Einnahme von 10 mg Tadalafil zusammen mit Theophyllin (einem nichtselektiven Phosphodiesterase-Hemmer) zeigte sich keine pharmakokinetische Wechselwirkung. Die einzige pharmakodynamische Wirkung war eine geringfügige Erhöhung der Herzfrequenz (um 3,5 Schläge pro Minute [bpm]).

CYP2C9 Substrate (z. B. R-Warfarin)

Tadalafil (10 mg und 20 mg) hatte weder eine klinisch signifikante Wirkung auf die Exposition (AUC) von S-Warfarin oder R-Warfarin (CYP2C9 Substrat), noch hatte Tadalafil einen Einfluss auf eine mittels Warfarin eingestellte Prothrombin-Zeit.

Acetylsalicylsäure

Tadalafil (10 mg und 20 mg) hatte keinen Einfluss auf die durch Acetylsalicylsäure verlängerte Blutungszeit.

P-Glykoprotein Substrate (z. B. Digoxin)

Tadalafil (40 mg einmal täglich) hatte keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Digoxin.

Orale Kontrazeptiva

Tadalafil (40 mg einmal täglich) erhöhte die Ethinylestradiol Exposition (AUC) im *Steady-state* um 26 % und C_{max} um 70 % im Vergleich zu oralen Kontrazeptiva, die zusammen mit Placebo eingenommen wurden. Es gab keinen statistisch signifikanten Einfluss von Tadalafil auf Levonorgestrel, dies lässt vermuten, dass der Einfluss auf Ethinylestradiol durch die Hemmung der intestinalen Sulfatierung durch Tadalafil hervorgerufen wird. Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.

Terbutalin

Ein ähnlicher Anstieg der AUC und C_{max} , wie er bei Ethinylestradiol gesehen wurde, kann bei der oralen Gabe von Terbutalin erwartet werden, wahrscheinlich durch die Hemmung der intestinalen Sulfatierung durch Tadalafil. Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.

Alkohol

Alkohol-Konzentrationen wurden durch gleichzeitige Gabe von Tadalafil (10 oder 20 mg) nicht beeinflusst. Auch wurde nach gleichzeitiger Verabreichung von Alkohol keine Veränderung der Tadalafil-Konzentration beobachtet. Tadalafil (20 mg) verstärkte nicht den durch Alkoholkonsum (0,7 g/kg oder etwa 180 ml 40%iger Alkohol [Wodka] bei einem Mann mit 80 kg Körpergewicht) verursachten mittleren Blutdruckabfall, aber bei einigen Probanden wurde Schwindel nach dem Aufrichten und orthostatische Hypotonie beobachtet. Tadalafil (10 mg) verstärkte nicht die Alkoholwirkung auf kognitive Funktionen.

Kinder und Jugendliche

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Basierend auf PK-populations-Analysen sind die Schätzungen der scheinbaren Clearance (CL/F) und der Wirkung von Bosentan auf CL/F bei pädiatrischen Patienten ähnlich denen bei erwachsenen Patienten mit PAH. Eine Dosisanpassung von Tadalafil zusammen mit Bosentan wird nicht für notwendig erachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt begrenzte Daten zur Anwendung von Tadalafil bei schwangeren Frauen. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Als Vorsichtsmaßnahme sollte vorzugsweise auf die Anwendung von Tadalafil während der Schwangerschaft verzichtet werden.

Stillzeit

Verfügbare pharmakodynamische/toxikologische Daten zeigen eine Exkretion von Tadalafil in die Milch von Tieren. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. ADCIRCA sollte während der Stillzeit nicht eingenommen werden.

Fertilität

Bei Hunden wurden Effekte beobachtet, die möglicherweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität hindeuten. Zwei sich daran anschließende klinische Studien zeigen, dass dieser Effekt beim Menschen unwahrscheinlich ist, obwohl bei einigen Männern eine Abnahme der Spermienkonzentration beobachtet wurde (siehe Abschnitte 5.1 und 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

ADCIRCA hat einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Obwohl in klinischen Studien über Schwindel ähnlich häufig unter Placebo und Tadalafil berichtet wurde, sollten Patienten wissen, wie sie auf ADCIRCA reagieren, bevor sie Auto fahren oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, aufgetreten bei $\geq 10\%$ der Patienten im Tadalafil-40 mg-Behandlungsarm, waren Kopfschmerzen, Übelkeit, Rückenschmerzen, Dyspepsie, Hautrötung, Muskelschmerzen, Nasopharyngitis und Schmerzen in den Extremitäten. Die berichteten unerwünschten Reaktionen waren vorübergehend und im Allgemeinen leicht bis mäßig. Bei Patienten über 75 Jahre sind die Daten zu unerwünschten Reaktionen begrenzt.

In der Placebo-kontrollierten Zulassungsstudie von ADCIRCA zur Behandlung der PAH wurden insgesamt 323 Patienten mit ADCIRCA in einer Dosis zwischen 2,5 mg und 40 mg einmal täglich behandelt; 82 Patienten wurden mit Placebo behandelt. Die Behandlungsdauer betrug 16 Wochen. Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen war niedrig (ADCIRCA 11 %, Placebo 16 %). Dreihundertsiebenundfünfzig (357) Patienten, die die ausschlaggebende Studie abgeschlossen hatten, gingen in eine Folgestudie zur Langzeitbeobachtung über. Die verwendeten Dosen waren einmal täglich 20 mg und 40 mg.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle listet alle Nebenwirkungen auf, die während der Placebo-kontrollierten klinischen Studie mit PAH-Patienten, die ADCIRCA einnahmen, berichtet wurden. Außerdem sind in der Tabelle auch einige Nebenwirkungen enthalten, die aus klinischen Studien und/oder seit Markteinführung von Tadalafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion bei Männern berichtet wurden. Diese Ereignisse wurden entweder in ihrer Häufigkeit als "Nicht bekannt" eingestuft, da die Häufigkeit bei PAH-Patienten auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden kann oder wurden in ihrer Häufigkeit auf Grundlage der klinischen Studiendaten der pivotalen Placebo-kontrollierten Studie von ADCIRCA eingestuft.

Häufigkeitsangaben geschätzte: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$) und nicht bekannt (kann auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden).

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt¹
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlich- keitsreaktionen ⁵			Angioödem
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen ⁶	Ohnmacht, Migräne ⁵	Krampfanfälle ⁵ , vorübergehende Amnesie (Gedächtnis- störung) ⁵		Schlaganfall ² (einschließlich hämorrhagische Ereignisse)
Augenerkran- kungen		Verschwommene s Sehen			Nicht arteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION), Augenvenenver- schluss, Ge- sichtsfeldausfall, zentrale seröse Chorioretinopathie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus		Plötzliche Taubheit
Herzerkran- kungen		Palpitationen ^{2, 5}	Plötzlicher Herztod ^{2, 5} , Tachykardie ^{2, 5}		Instabile Angina pectoris, ventrikuläre Arrhythmien, Herzinfarkt ²
Gefäßerkran- kungen	Hautrötung	Hypotonie	Hypertonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nasopharyngitis (einschließlich Schleimhaut- schwellungen der Nase und Nasen- nebenhöhlen und Rhinitis)	Epistaxis (Nasenbluten)			
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	Übelkeit, Dyspepsie (einschließlich abdominale Schmerzen/ Beschwerden ³)	Erbrechen, gastroösopha- gealer Reflux			
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- gewebes		Hautausschlag (Rash)	Urtikaria ⁵ , Hyperhidrosis (Schwitzen) ⁵		Stevens-Johnson- Syndrom, exfoliative Dermatitis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskelschmerzen, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten (einschließlich anderer Beschwerden in den Extremitäten)				
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Hämaturie		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Vermehrte uterine Blutung ⁴	Priapismus ⁵ , Penishämorrhagie, Hämatospermie		Länger andauernde Erektionen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Gesichtsödem, Brustschmerz ²			

(1) Ereignisse, die nicht in den Zulassungsstudien berichtet wurden und die nicht auf Grundlage der verfügbaren Daten abgeschätzt werden können. Die unerwünschten Ereignisse wurden in die Tabelle aufgenommen, aufgrund von Meldungen nach der Anwendung von Tadalafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion seit der Markteinführung oder aus klinischen Studien.

(2) Bei den meisten Patienten, von denen diese Ereignisse berichtet wurden, waren vorbestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren bekannt.

(3) Die derzeitigen MedDRA Bezeichnungen schließen Bauchbeschwerden, Bauchschmerzen, Unter- und Oberbauchschmerzen sowie Magenbeschwerden ein.

(4) Klinische nicht-MedDRA Bezeichnung, einschließlich Berichte von veränderter/verstärkter Menstruationsblutung, wie Menorrhagie, Metrorrhagie, Menometrorrhagie oder vaginale Blutungen.

(5) Die unerwünschten Ereignisse wurden in die Tabelle aufgenommen, aufgrund von Meldungen nach der Anwendung von Tadalafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion seit der Markteinführung oder aus klinischen Studien und zusätzlich wurde die Häufigkeit abgeschätzt auf der Grundlage von nur 1 oder 2 Patienten, bei denen das unerwünschte Ereignis während der Placebo-kontrollierten Zulassungsstudie von ADCIRCA aufgetreten ist.

(6) Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen. Kopfschmerzen können zu Beginn der Behandlung auftreten. Sie nehmen auch bei fortgesetzter Behandlung mit der Zeit ab.

Kinder und Jugendliche

Insgesamt 51 pädiatrische Patienten mit PAH im Alter von 2,5 bis 17 Jahren wurden in klinischen Studien (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG) mit Tadalafil behandelt. Insgesamt 391 pädiatrische Patienten mit PAH vom Neugeborenen bis < 18 Jahre wurden in einer Beobachtungsstudie nach Markteinführung (H6D-JE-TD01) mit Tadalafil behandelt. Nach der Verabreichung von Tadalafil waren Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen ähnlich wie bei Erwachsenen. Aufgrund von Unterschieden im Studiendesign, in der Stichprobengröße, im Geschlecht, im Altersbereich und in den Dosierungen werden die Sicherheitsergebnisse dieser Studien im Folgenden gesondert aufgeführt.

Placebokontrollierte klinische Studie bei pädiatrischen Patienten (H6D-MC-LVHV)

In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie mit 35 Patienten mit PAH im Alter von 6,2 bis 17,9 Jahren (medianes Alter 14,2 Jahre) wurden insgesamt 17 Patienten einmal täglich mit ADCIRCA 20 mg behandelt (Kohorte mittleres Gewicht, ≥ 25 kg bis < 40 kg) oder 40 mg (Kohorte hohes Gewicht, ≥ 40 kg),

und 18 Patienten wurden 24 Wochen lang mit Placebo behandelt. Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei ≥ 2 mit Tadalafil behandelten Patienten auftraten, waren Kopfschmerzen (29,4 %), Infektionen der oberen Atemwege und Influenza (jeweils 17,6 %) sowie Arthralgie und Epistaxis (jeweils 11,8 %). Es wurden keine Todesfälle oder SUEs gemeldet. Von den 35 pädiatrischen Patienten, die in der placebokontrollierten Kurzzeitstudie behandelt wurden, traten 32 Patienten in die 24-monatige, offene Langzeit-Verlängerung ein und 26 Patienten schlossen die Nachbeobachtung ab. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

Unkontrollierte pharmakokinetische Studie bei pädiatrischen Patienten (H6D MC LVIG)

In einer pädiatrischen Studie mit mehreren ansteigenden Dosen erhielten 19 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 10,9 Jahren [Bereich 2,5 bis 17 Jahre] einmal täglich ADCIRCA für eine Behandlungsdauer von 10 Wochen (Phase 1) im offenen Studiendesign und für bis zu weitere 24 Monate eine Verlängerung (Periode 2). SUEs wurden bei 8 Patienten (42,1 %) berichtet. Diese waren pulmonale Hypertonie (21,0 %), Virusinfektionen (10,5 %) und Herzinsuffizienz, Gastritis, Fieber, Typ-1-Diabetes mellitus, Fieberkrampf, Präsynkope, Krampfanfall und Ovarialzyste (jeweils 5,3 %). Kein Patient wurde aufgrund von UE ausgeschlossen. Therapiebedingte Nebenwirkungen wurden bei 18 Patienten (94,7 %) berichtet. Die häufigsten therapiebedingten Nebenwirkungen (bei ≥ 5 Patienten) waren Kopfschmerzen, Fieber, virale Infektionen der oberen Atemwege und Erbrechen. Zwei Todesfälle wurden gemeldet.

Post-Marketing-Studie bei pädiatrischen Patienten (H6D-JE-TD01)

Sicherheitsdaten wurden während einer Beobachtungsstudie nach Markteinführung in Japan mit 391 pädiatrischen PAH-Patienten (maximale Beobachtungsdauer 2 Jahre) erhoben. Das Durchschnittsalter der Patienten in der Studie betrug $5,7 \pm 5,3$ Jahre, darunter 79 Patienten im Alter von < 1 Jahr, 41 im Alter von 1 bis < 2 Jahren, 122 im Alter von 2 bis 6 Jahren, 110 im Alter von 7 bis 14 Jahren und 39 im Alter von 15 bis 17 Jahren. UE wurden bei 123 Patienten (31,5 %) berichtet. Die Inzidenzen von UE (≥ 5 Patienten) waren pulmonale Hypertonie (3,6 %); Kopfschmerzen (2,8 %); Herzinsuffizienz und verminderte Thrombozytenzahl (jeweils 2,0 %); Epistaxis und Infektion der oberen Atemwege (jeweils 1,8 %); Bronchitis, Durchfall und Leberfunktionsstörungen (jeweils 1,5 %); und Gastroenteritis, Proteinverlust-Gastroenteropathie und erhöhte Aspartat-Aminotransferase (jeweils 1,3 %). Die Inzidenz von SUEs betrug 12,0 % (≥ 3 Patienten), einschließlich pulmonaler Hypertonie (3,6 %), Herzinsuffizienz (1,5 %) und Pneumonie (0,8%). Es wurden 16 Todesfälle (4,1 %) gemeldet; keiner war mit Tadalafil assoziiert.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über [das in Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Einzeldosen bis zu 500 mg wurden an gesunde Probanden und Mehrfachdosen bis zu 100 mg täglich an Patienten mit erektiler Dysfunktion gegeben. Die Nebenwirkungen waren mit denen vergleichbar, die bei niedrigeren Dosen gesehen werden.

Im Fall einer Überdosierung sollten je nach Bedarf die üblichen unterstützenden Maßnahmen ergriffen werden. Hämodialyse trägt nur unerheblich zur Tadalafil-Elimination bei.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologika, Arzneimittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion, ATC-Code: G04BE08.

Wirkmechanismus

Tadalafil ist ein starker und selektiver Inhibitor der PDE5, ein Enzym, das für den Abbau des zyklischen Guanosinmonophosphats (cGMP) verantwortlich ist. Die pulmonale arterielle Hypertonie ist mit einer verminderten Freisetzung von Stickstoffmonoxid aus dem Gefäßendothel und daraus resultierend mit einer Verminderung der cGMP-Konzentrationen innerhalb der glatten Lungengefäßmuskulatur assoziiert. PDE5 ist die in den Lungengefäßen überwiegend vorkommende Phosphodiesterase. Die Hemmung der PDE5 durch Tadalafil erhöht die Konzentration von cGMP, dies führt zu einer Relaxation der glatten Muskelzellen der Lungengefäße und einer Vasodilatation der Lungengefäßbahnen.

Pharmakodynamische Wirkungen

In vitro Studien haben gezeigt, dass Tadalafil ein selektiver PDE5-Inhibitor ist. PDE5 ist ein Enzym, das sich in der glatten Muskulatur des Corpus Cavernosum, in der glatten Muskulatur der Gefäße und inneren Organe, im Skelettmuskel, in den Thrombozyten, in der Niere, Lunge und im Kleinhirn findet. Die Tadalafil-Wirkung ist auf PDE5 deutlich stärker als auf andere Phosphodiesterasen. Tadalafil wirkt mehr als 10 000-fach stärker auf PDE5 als auf PDE1, PDE2 und PDE4, Enzyme, die im Herz, im Hirn, in den Blutgefäßen, der Leber und weiteren Organen vorkommen. Tadalafil wirkt mehr als 10 000-fach stärker auf PDE5 als auf PDE3, ein Enzym, das im Herz und in Blutgefäßen vorkommt. Die im Vergleich zu PDE3 höhere Selektivität für PDE5 ist von Bedeutung, da das Enzym PDE3 die Kontraktionsfähigkeit des Herzens mit beeinflusst. Zusätzlich ist die Tadalafil-Wirkung auf PDE5 etwa 700-fach stärker als auf PDE6, ein Enzym, das in der Retina gefunden wird und für die Phototransduktion verantwortlich ist. Tadalafil wirkt ebenfalls mehr als 10 000-fach stärker auf PDE5 als auf PDE7 bis PDE10.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Pulmonale arterielle Hypertonie bei Erwachsenen

Es wurde eine randomisierte, doppel-blinde, Placebo kontrollierte Studie an 405 Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie durchgeführt. Als Begleitmedikation während der Studie waren z. B. Bosentan (stabile Erhaltungsdosis von bis zu 125 mg zweimal täglich), eine dauerhafte Antikoagulation, Digoxin, Diuretika und Sauerstoff erlaubt. Mehr als die Hälfte (53,3 %) der Patienten erhielten eine Begleittherapie mit Bosentan.

Die Patienten wurden auf eine der fünf Behandlungsgruppen (Tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg oder Placebo) randomisiert. Die Patienten waren mindestens 12 Jahre alt mit diagnostizierter idiopathischer oder assoziierter PAH aufgrund einer Kollagenose, aufgrund einer Anwendung von Anorektika, aufgrund einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV), in Verbindung mit einem Vorhofseptumdefekt oder in Verbindung mit einer operativen Behebung eines angeborenen systemisch-pulmonalen Shunts (z. B. Ventrikelseptumdefekt, persistierender Ductus arteriosus (offener Ductus botalli)), die seit mindestens 1 Jahr besteht. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 54 Jahre (Bereich 14 bis 90 Jahre), die Mehrzahl der Patienten waren Weiße (80,5 %) und weiblich (78,3 %). Die Ätiologien der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) waren vorwiegend idiopathische PAH (61,0 %) und PAH aufgrund von Kollagenosen (23,5 %). Die Mehrzahl der Patienten war eingestuft in die Weltgesundheitsorganisation (WHO)-Funktionsklasse III (65,2 %) und II (32,1 %). Bei der Basiserhebung betrug die durchschnittliche 6-Minuten-Gehstrecke (6-minute-walk-distance, 6MWD) 343,6 Meter.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke (6-minute-walk-distance, 6MWD) von der Basiserhebung bis zur Woche 16. Nur Tadalafil 40 mg erreichte den im Prüfplan definierten Wert für Signifikanz mit einem Placebo korrigierten medianen Anstieg der 6MWD von 26 Metern ($p = 0,0004$, 95 % CI: 9,5; 44,0; vordefiniertes Hodges-Lehman Verfahren) (Mittelwert 33 Meter, 95 % CI: 15,2; 50,3). Die Verbesserung der Gehstrecke war ab Behandlungswoche 8 sichtbar. Eine signifikante Verbesserung ($p < 0,01$) der 6MWD wurde in Woche 12 gezeigt, in der die Patienten die Einnahme der Studienmedikation verzögern sollten, um ein Tief der Wirkstoffkonzentration wider zu spiegeln. In den Subgruppen nach Alter, Geschlecht, PAH-Ätiologie, WHO-Funktionsklasse und 6MWD bei Basiserhebung waren die Ergebnisse im Allgemeinen konsistent. Bei den Patienten, die Tadalafil 40 mg zusätzlich zu einer Begleittherapie mit Bosentan ($n = 39$) erhalten hatten, betrug der Placebo korrigierte mediane Anstieg der 6MWD 17 Meter ($p = 0,09$; 95 % CI: -7,1; 43,0; vordefiniertes Hodges-Lehman Verfahren) (Mittelwert

23 Meter, 95 % CI: -2,4; 47,8). Bei den Patienten, die nur Tadalafil 40 mg erhalten hatten (n = 37) betrug der mediane Anstieg 39 Meter (p < 0,01, 95 % CI: 13,0; 66,0; vordefiniertes Hodges-Lehman Verfahren) (im Mittel 44 Meter, 95 % CI: 19,7, 69,0).

Der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der WHO-Funktionsklasse bis Woche 16 war in der 'Tadalafil 40 mg'- und Placebogruppe ähnlich (23 % vs. 21 %). Eine klinische Verschlechterung bis Woche 16 trat bei Tadalafil 40 mg behandelten Patienten (5 %; 4 von 79 Patienten) seltener auf als bei Placebo (16 %; 13 von 82 Patienten). Die Veränderungen des Borg-Dyspnoe-Index waren sowohl bei Placebo als auch bei Tadalafil 40 mg geringfügig und nicht signifikant.

Verglichen mit Placebo wurden mit Tadalafil 40 mg zusätzlich Verbesserungen in den Dimensionen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität und soziale Funktionsfähigkeit des SF-36 beobachtet. Keine Verbesserungen wurden in den Dimensionen emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden des SF-36 beobachtet. Verbesserungen im Vergleich zu Placebo wurden mit Tadalafil 40 mg bei den EuroQol (ED-5D) US und UK Indexwerten bzgl. Mobilität, Für-sich-selbst-sorgen, allgemeine Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit-Komponenten und auf der visuellen Analogskala (VAS) beobachtet.

Die kardiopulmonale Hämodynamik wurde bei 93 Patienten untersucht. Tadalafil 40 mg erhöhte die Herzpumpleistung (0,6 l/min) und reduzierte die pulmonalen Arteriendrucke (-4,3mmHg) und den pulmonalen Gefäßwiderstand (-209 dyn*s/cm⁵) im Vergleich zur Basiserhebung (p < 0,05). Allerdings, zeigen *post hoc* Analysen, dass sich die Veränderungen der kardiopulmonalen hämodynamischen Parameter seit Basiserhebung in der Tadalafil 40 mg Behandlungsgruppe nicht signifikant von Placebo unterschieden.

Langzeit-Behandlung

357 Patienten der Placebo kontrollierten Studie wurden in eine Langzeit-Verlängerungsstudie aufgenommen. Von diesen wurden 311 Patienten mindestens für 6 Monate mit Tadalafil behandelt, 293 Patienten für 1 Jahr (mediane Exposition 365 Tage; Bereich 2 Tage bis 415 Tage). Bei den Patienten, für die Daten verfügbar sind, liegt die 1-Jahres Überlebensrate bei 96,4 %. Bei denjenigen Patienten, die 1 Jahr mit Tadalafil behandelt wurden, erschienen die 6-Minutengestrecke und die WHO-Funktionsklasse unverändert.

Bei gesunden Probanden verursachte Tadalafil 20 mg verglichen mit Placebo keine signifikanten Veränderungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks im Liegen (mittlere maximale Abnahme 1,6 bzw. 0,8 mm Hg) sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks im Stehen (mittlere maximale Abnahme von 0,2 bzw. 4,6 mm Hg) und keine signifikante Änderung der Pulsfrequenz.

In einer Studie zur Untersuchung der Wirkung von Tadalafil auf die Sehfähigkeit wurde mit dem Farnsworth Munsell 100-hue Test keine Beeinträchtigung der Farbunterscheidung (blau / grün) festgestellt. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der geringen Affinität des Tadalafils für PDE6 verglichen mit PDE5. In allen klinischen Studien waren Berichte über Änderungen des Farbsehens selten (< 0,1 %).

Bei Männern wurden drei Studien durchgeführt, um den möglichen Effekt von Tadalafil 10 mg (eine 6-monatige Studie) und 20 mg (eine 6-monatige und eine 9-monatige Studie) bei einer täglichen Einnahme auf die Spermatogenese zu untersuchen. In zwei dieser Studien wurden eine Abnahme der Spermienzahl und der -konzentration im Zusammenhang mit der Tadalafil-Behandlung beobachtet, die wahrscheinlich nicht klinisch relevant sind. Diese Effekte standen nicht im Zusammenhang mit der Veränderung anderer Werte, wie z. B.: Motalität, Morphologie und FSH (follikelstimulierendes Hormon).

Kinder und Jugendliche

Pulmonale arterielle Hypertonie bei Kindern

Insgesamt wurden 35 pädiatrische Patienten mit PAH im Alter von 6 bis < 18 Jahren in einer 2-Phasen-Zusatzstudie (H6D-MC-LVHV) behandelt (zusätzlich zum aktuellen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten des Patienten), um die Wirksamkeit, Sicherheit und PK von Tadalafil zu bewerten. In der 6-monatigen doppelblinden Phase (Phase 1) erhielten 17 Patienten Tadalafil und 18 Patienten Placebo.

Die Tadalafil-Dosis wurde basierend auf dem Gewicht des Patienten beim Screening-Besuch verabreicht. Die Mehrheit der Patienten (25 [71,4 %]) war ≥ 40 kg und erhielt 40 mg, die übrigen (10 [28,6 %]) wogen ≥ 25 kg bis < 40 kg und erhielten 20 mg. An dieser Studie nahmen 16 männliche und 19 weibliche Patienten teil; das mediane Alter für die Gesamtbevölkerung betrug 14,2 Jahre (zwischen 6,2 und 17,9 Jahren). Es wurde kein Patient im Alter von < 6 Jahren in die Studie aufgenommen. Ätiologien der pulmonal-arteriellen Hypertonie waren überwiegend IPAH (74,3 %) und PAH im Zusammenhang mit persistierender oder rezidivierender pulmonaler Hypertonie nach Operation eines angeborenen systemisch-pulmonalen Shunts (25,7 %). Die Mehrzahl der Patienten gehörte zur WHO-Funktionsklasse II (80 %).

Das primäre Ziel von Phase 1 war die Bewertung der Wirksamkeit von Tadalafil im Vergleich zu Placebo bei der Verbesserung des 6 Minuten-Geh-Tests von der Baseline bis Woche 24, bewertet bei Patienten im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren, die entwicklungsgemäß in der Lage waren, einen 6 Minuten-Geh-Test durchzuführen. Für die primäre Analyse (Mixed Models for Repeated Measures) betrug die Veränderung des Kleinsten Quadrats Mittelwerts (Standardfehler: SE) vom Ausgangswert bis 24 Wochen im 6 Minuten-Geh-Test 60 (SE: 20,4) Meter für Tadalafil und 37 (SE: 20,8) Meter für Placebo.

Darüber hinaus wurde bei pädiatrischen Patienten mit PAH im Alter von ≥ 2 bis < 18 Jahren ein „exposure-response“ (ER) Modell verwendet, um die 6-Minuten-Gehstrecke vorherzusagen, basierend auf der Exposition pädiatrischer Patienten mit einer täglichen Dosis von 20 oder 40 mg, einer Schätzung anhand eines Populations-PK Modells und eines etablierten ER-Modells für Erwachsene (H6D-MC-LVGY). Das Modell zeigte bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren aus der Studie H6D-MC-LVHV eine Ähnlichkeit des Ansprechens zwischen der vom Modell vorhergesagten und der tatsächlich beobachteten 6 Minuten-Gehstrecke.

Es gab in keiner der Behandlungsgruppen bestätigte Fälle einer klinischen Verschlechterung in Phase 1. Der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der WHO-Funktionsklasse vom Ausgangswert bis Woche 24 betrug 40 % in der Tadalafil-Gruppe im Vergleich zu 20 % in der Placebo-Gruppe. Darüber hinaus wurde ein positiver Trend der potenziellen Wirksamkeit in der Tadalafil- versus Placebo-Gruppe auch bei Messungen beobachtet wie NT-Pro-BNP (Behandlungsunterschied: -127,4; 95 % KI, -247,05 bis -7,80), echokardiographische Parameter (TAPSE: Behandlungsunterschied 0,43; 95 % KI, 0,14 bis 0,71; linksventrikuläre EI-systolisch: Behandlungsunterschied -0,40; 95 % KI, -0,87 bis 0,07; linksventrikuläre EI-diastolisch: Behandlungsunterschied -0,17; 95 % KI, -0,43 bis 0,09; 2 Patienten mit berichtetem Perikarderguss aus der Placebo-Gruppe und keiner aus der Tadalafil-Gruppe) und CGI-I (Verbesserung bei Tadalafil 64,3 %; Placebo 46,7 %).

Langzeitdaten aus Verlängerungsstudie

Insgesamt 32 Patienten aus der placebokontrollierten Studie (H6D-MC-LVHV) traten in die unverblindete 2-jährige Verlängerungsphase (Phase 2) ein, wobei alle Patienten die Tadalafil Dosis erhielten, die sich anhand der zugehörigen Gewichtskohorte richtete. Das primäre Ziel von Phase 2 war die Bewertung der Langzeitsicherheit von Tadalafil.

Insgesamt schlossen 26 Patienten die Nachbeobachtung ab, während dieser Zeit wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Bei 5 Patienten kam es zu einer klinischen Verschlechterung; 1 hatte neu aufgetretene Synkopen, 2 hatten eine Erhöhung der Endothelin-Rezeptor-Antagonisten-Dosis, 1 hatte zusätzlich eine neue PAH-spezifische Begleittherapie und 1 wurde wegen PAH-Progression ins Krankenhaus eingeliefert. Die WHO-Funktionsklasse wurde bei der Mehrzahl der Patienten am Ende von Phase 2 beibehalten oder verbessert.

Pharmakodynamische Wirkungen bei Kindern < 6 Jahren

Aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit pharmakodynamischer Maßnahmen und des Fehlens eines geeigneten und zugelassenen klinischen Endpunkts bei Kindern unter 6 Jahren wird die Wirksamkeit in dieser Population basierend auf einer Expositionsanpassung an den wirksamen Dosisbereich für Erwachsene extrapoliert.

Dosierung und Wirksamkeit von ADCIRCA wurden für Kinder unter 2 Jahren nicht ermittelt.

Duchenne Muskeldystrophie

Eine einzelne Studie wurde bei Kindern und Jugendlichen mit Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) durchgeführt, in der sich keine Wirkung gezeigt hat. Die randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, 3-armige Studie mit Tadalafil wurde an 331 Jungen im Alter von 7-14 Jahren mit DMD und Begleittherapie mit Corticosteroiden durchgeführt. Die Studie beinhaltete eine 48-wöchige doppelblinde Periode, in der die Patienten auf eine tägliche Behandlung mit Tadalafil 0,3 mg/kg, Tadalafil 0,6 mg/kg oder Placebo randomisiert wurden. Tadalafil zeigte keinen Effekt in der Verlangsamung des Rückgangs der Mobilität, gemessen anhand des primären Endpunkts 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD, *6 minute walk distance*): die Veränderung der 6MWD nach 48 Wochen betrug nach der Methode der kleinsten Quadrate (LS, *least squares*) -51,0 Meter (m) in der Placebo-Gruppe, verglichen mit -64,7 m in der Gruppe Tadalafil 0,3 mg/kg ($p = 0,307$) und -59,1 m in der Gruppe Tadalafil 0,6 mg/kg ($p = 0,538$). Zusätzlich gab es keinen Wirksamkeitsnachweis bei den Sekundäranalysen der Studie. Die Gesamtsicherheitssergebnisse aus der Studie waren im Allgemeinen konsistent zu dem bekannten Sicherheitsprofil von Tadalafil und zu den unerwünschten Ereignissen (*Aes, adverse events*), die bei der pädiatrischen DMD-Population unter Corticosteroiden zu erwarten waren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetische Studien haben gezeigt, dass ADCIRCA Tabletten und Suspension zum Einnehmen basierend auf der AUC (0- ∞) im nüchternen Zustand bioäquivalent sind. Die t_{max} der Suspension zum Einnehmen liegt etwa 1 Stunde später als die der Tabletten, der Unterschied wurde jedoch nicht als klinisch relevant erachtet. Während die Tabletten unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden können, sollte die Suspension zum Einnehmen auf nüchternen Magen mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Resorption

Tadalafil wird nach oraler Gabe gut resorbiert und die mittlere maximale Plasmakonzentration (C_{max}) wird meist 4 Stunden nach Einnahme erreicht. Pharmakokinetische Studien haben gezeigt, dass ADCIRCA Tabletten und Suspension zum Einnehmen basierend auf der AUC (0- ∞) bioäquivalent sind. Die absolute Bioverfügbarkeit von Tadalafil nach oraler Gabe wurde nicht ermittelt.

Rate und Ausmaß der Tadalafil-Resorption der Filmtabletten werden durch Nahrung nicht beeinflusst, daher können ADCIRCA Filmtabletten unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Auswirkung von Mahlzeiten auf die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption der Tadalafil-Suspension zum Einnehmen wurde nicht untersucht; Daher sollte die Tadalafil-Suspension mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit auf nüchternen Magen eingenommen werden. Der Zeitpunkt der Einnahme (Einzelgabe von 10 mg morgens oder abends) hat keine klinisch relevanten Auswirkungen auf Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption. Bei Kindern wurde Tadalafil in klinischen Studien und Post-Marketing-Studien unabhängig von Mahlzeiten verabreicht.

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen beträgt etwa 77 l im *Steady-state*; dies deutet darauf hin, dass Tadalafil im Gewebe verteilt wird. In therapeutischen Konzentrationen beträgt die Plasmaproteinbindung von Tadalafil 94 %. Die Proteinbindung wird durch eine gestörte Nierenfunktion nicht beeinträchtigt. Weniger als 0,0005 % der eingenommenen Dosis fand sich im Samen von gesunden Probanden.

Biotransformation

Tadalafil wird hauptsächlich durch die Cytochrom P450 (CYP) 3A4 Isoform metabolisiert. Der zirkulierende Hauptmetabolit ist das Methylcatecholglucuronid. Dieser Metabolit ist auf PDE5 mindestens 13 000-fach weniger wirksam als Tadalafil. Eine klinische Wirkung des Metaboliten ist, bei den ermittelten Konzentrationen daher nicht zu erwarten.

Elimination

Bei gesunden Probanden beträgt die mittlere Clearance für Tadalafil nach oraler Gabe 3,4 l/h im *Steady-state* und die mittlere terminale Halbwertszeit 16 Stunden. Tadalafil wird hauptsächlich in Form inaktiver Metaboliten ausgeschieden, vorwiegend über die Faeces (etwa 61 % der Dosis) und zu einem geringeren Teil über den Urin (etwa 36 % der Dosis).

Linearität/Nicht-Linearität

Bei gesunden Probanden steigt die Tadalafil Exposition (AUC) über einen Dosisbereich von 2,5 bis 20 mg proportional mit der Dosis an. Zwischen 20 mg und 40 mg war der beobachtete Anstieg der Exposition geringer als proportional. Während einer einmal täglichen Tadalafil 20 mg bzw. 40 mg Dosierung wurden die *steady-state* Plasmakonzentrationen innerhalb von 5 Tagen erreicht und die Exposition entsprach ca. der 1,5-fachen Exposition nach einer Einzeldosis.

Pharmakokinetik in der PAH-Population

Bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie, die keine Bosentan Begleittherapie erhalten hatten, war nach einer 40 mg Dosis die durchschnittliche Tadalafil Exposition im *Steady-state* 26 % höher im Vergleich zu der von gesunden Probanden. Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der C_{max} im Vergleich zu gesunden Probanden beobachtet. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass Patienten mit pulmonaler Hypertonie im Vergleich zu gesunden Probanden eine geringere Tadalafil Clearance aufweisen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Gesunde ältere Probanden (65 Jahre oder älter) zeigten nach oraler Gabe von 10 mg Tadalafil eine niedrigere Clearance, was zu einer 25 % höheren Exposition (AUC) im Verhältnis zu gesunden Probanden im Alter zwischen 19 bis 45 Jahren führte. Dieser Effekt des Alters ist klinisch nicht signifikant und erfordert keine Dosisanpassung.

Nierenfunktionsstörung

In klinisch-pharmakologischen Studien, in denen Einzeldosen Tadalafil (5 mg bis 20 mg) verabreicht wurden, war bei Studienteilnehmern mit leichter (Kreatinin Clearance 51 bis 80 ml/min) oder mäßiger (Kreatinin Clearance 31 bis 50 ml/min) Nierenfunktionsstörung sowie bei Dialyse-Patienten mit terminalem Niereninsuffizienz die Exposition (AUC) von Tadalafil ungefähr verdoppelt. C_{max} war bei dialysepflichtigen Patienten gegenüber dem bei gesunden Probanden gemessenen Wert um 41 % erhöht. Eine Hämodialyse trägt nur unerheblich zur Tadalafil-Elimination bei.

Aufgrund einer erhöhten Tadalafil Exposition (AUC), begrenzten klinischen Erfahrungen und der fehlenden Möglichkeit, die Clearance durch Dialyse zu beeinflussen, wird Tadalafil nicht für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung empfohlen.

Leberfunktionsstörung

Die Exposition (AUC) nach einer 10 mg Dosis Tadalafil ist bei Studienteilnehmern mit leichter und mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse A und B) vergleichbar mit der bei gesunden Probanden. Wenn Tadalafil verschrieben wird, muss der verschreibende Arzt vor einer Verordnung eine sorgfältige, individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung vornehmen. Für Patienten mit Leberfunktionsstörung liegen keine Daten über die Gabe höherer Dosen als 10 mg Tadalafil vor.

Patienten mit einer schweren Leberzirrhose (Child-Pugh Klasse C) wurden nicht untersucht und daher wird Tadalafil für diese Patienten nicht empfohlen.

Diabetiker

Die Exposition (AUC) von 10 mg Tadalafil war bei Diabetikern etwa 19 % niedriger, als der AUC-Wert von gesunden Probanden. Dieser Unterschied in der Exposition erfordert keine Dosisanpassung.

Ethnische Herkunft

Pharmakokinetische Studien haben Probanden und Patienten verschiedener ethnischer Gruppen eingeschlossen und es wurde kein Unterschied zu den üblichen Tadalafil Expositionen gesehen. Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig.

Geschlecht

Bei gesunden weiblichen und männlichen Probanden wurden nach Tadalafil Einzeldosen bzw. nach Mehrfachgaben keine klinisch relevanten Unterschiede in der Exposition beobachtet. Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig.

Kinder und Jugendliche

Basierend auf Daten von 36 pädiatrischen Patienten mit PAH im Alter von 2 bis < 18 Jahren hatte das Körpergewicht keinen Einfluss auf die Clearance von Tadalafil; die AUC-Werte in allen pädiatrischen Gewichtsgruppen sind ähnlich denen bei erwachsenen Patienten bei gleicher Dosis. Es wurde gezeigt, dass das Körpergewicht ein Prädiktor für die Spitzenexposition bei Kindern ist; Aufgrund dieses Gewichtseffekts beträgt die Dosis 20 mg täglich für pädiatrische Patienten ≥ 2 Jahre und mit einem Gewicht von < 40 kg, und die zu erwartende C_{max} ist ähnlich wie bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von ≥ 40 kg, die 40 mg täglich einnehmen. Die T_{max} der Tablette wurde auf ungefähr 4 Stunden geschätzt und war unabhängig vom Körpergewicht. Die Halbwertszeit von Tadalafil wurde für einen Bereich des Körpergewichts von 10 bis 80 kg auf 13,6 bis 24,2 Stunden geschätzt und zeigte keine klinisch relevanten Unterschiede.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potentialklassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Ratten oder Mäusen, die bis zu 1 000 mg/kg Tadalafil täglich erhielten, gab es keinen Hinweis auf Teratogenität, Embryotoxizität oder Fetotoxizität. Bei einer pränatalen und postnatalen Entwicklungsstudie an Ratten war die höchste Dosis, bei der keine toxikologischen Effekte beobachtet wurden, 30 mg/kg/Tag. Bei trächtigen Ratten war die AUC für den berechneten ungebundenen Wirkstoff bei dieser Dosis etwa 18-mal höher als die AUC beim Menschen bei einer 20 mg Dosis.

Die Fertilität bei männlichen und weiblichen Ratten wurde nicht beeinträchtigt. Bei Hunden, denen 6 bis 12 Monate lang Tadalafil in einer Dosis von 25 mg/kg/Tag und mehr gegeben wurde (und die dadurch einer zumindest 3-mal höheren Menge [Faktor 3,7 bis 18,6] ausgesetzt waren als Menschen nach einer 20 mg Einzeldosis), wurde eine Rückbildung des Epithels der Tubuli Seminiferi beobachtet, die zu einer Abnahme der Spermatogenese bei einigen Hunden führte. Siehe auch Abschnitt 5.1.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium
Hydroxypropylcellulose (Ph. Eur.)
mikrokristalline Cellulose
Natriumdodecylsulfat
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug

Lactose-Monohydrat

Hypromellose
Triacetin
Titandioxid (E171)
Eisen (III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Eisen (III)-oxid (E172)
Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/PVC/PE/PCTFE Blisterpackungen in Faltschachteln mit 28 und 56 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/476/005-006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 1. Oktober 2008
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. Mai 2013

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADCIRCA 2 mg/ml Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Suspension zum Einnehmen enthält 2 mg Tadalafil.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

2,1 mg Natriumbenzoat (E211)
110,25 mg Sorbitol (Ph. Eur.) (E420)
3,1 mg Propylenglycol (E1520)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Suspension zum Einnehmen

Weiß bis fast weiß Suspension

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

ADCIRCA ist angezeigt zur Behandlung mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklasse II und III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit (siehe Abschnitt 5.1).

Die Wirksamkeit wurde gezeigt bei idiopathischer PAH (IPAH) und bei PAH aufgrund einer Kollagenose.

Kinder und Jugendliche

ADCIRCA ist angezeigt zur Behandlung von Kindern ab 2 Jahren mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklasse II und III.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss von einem Arzt begonnen und überwacht werden, der über ein entsprechendes Fachwissen in der Behandlung der PAH verfügt.

Dosierung

Erwachsene

Die empfohlene Dosis beträgt 40 mg (zwei x 20 mg Filmtabletten) einmal täglich.

Kinder und Jugendliche (im Alter von 2 bis 17 Jahren)

Die empfohlenen täglichen Einmaldosen basieren bei pädiatrischen Patienten auf der Alters- und Gewichtsklasse und sind untenstehend zu entnehmen.

Alter und/oder Gewicht pädiatrischer Patienten	Empfohlene tägliche Dosis und Dosierungsschema
Alter \geq 2 Jahre Körpergewicht \geq 40 kg Körpergewicht $<$ 40 kg	40 mg (zwei 20 mg Tabletten*) einmal täglich 20 mg (eine 20 mg Tablette oder 10 ml Suspension zum Einnehmen (SUE), 2 mg/ml Tadalafil*) einmal täglich

* Tabletten sind für Patienten ohne Schluckbeschwerden, die eine Dosis von 20 oder 40 mg einnehmen, erhältlich.

Für Patienten im Alter $<$ 2 Jahren sind keine PK- oder Wirksamkeitsdaten von klinischen Studien verfügbar. Die am besten geeignete Dosis von ADCIRCA bei Kindern im Alter zwischen 6 Monaten und $<$ 2 Jahren wurde nicht ermittelt. Daher wird ADCIRCA in dieser Altersuntergruppe nicht empfohlen.

Verspätete Einnahme, vergessene Einnahme oder Erbrechen

Kommt es zu einer Verzögerung bei der Verabreichung von ADCIRCA, jedoch noch am selben Tag, sollte die Dosis eingenommen werden, ohne dass Änderungen des nachfolgenden Dosierungsplans erfolgen. Patienten sollten keine zusätzliche Dosis einnehmen, wenn eine Dosis vergessen wurde.

Patienten sollten keine zusätzliche Dosis einnehmen, falls Erbrechen auftritt.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten nicht erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Erwachsene, Kinder und Jugendliche (2 bis 17 Jahre, mindestens 40 kg Körpergewicht)

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung wird eine Startdosis von einmal täglich 20 mg empfohlen. Die Dosis kann unter Berücksichtigung der individuellen Wirksamkeit und Verträglichkeit auf einmal täglich 40 mg erhöht werden. Bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung wird die Anwendung von Tadalafil nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche (2 bis 17 Jahre, unter 40 kg Körpergewicht)

Bei Patienten $<$ 40 kg mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung wird eine Anfangsdosis von 10 mg einmal täglich empfohlen. Die Dosis kann je nach individueller Wirksamkeit und Verträglichkeit auf 20 mg einmal täglich erhöht werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wird die Anwendung von Tadalafil nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Erwachsene, Kinder und Jugendliche (2 bis 17 Jahre, mindestens 40 kg Körpergewicht)

Aufgrund begrenzter klinischer Erfahrung bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberzirrhose (Child-Pugh Klasse A und B), kann eine Startdosis von einmal täglich 20 mg in Betracht gezogen werden.

Kinder und Jugendliche (2 bis 17 Jahre, unter 40 kg Körpergewicht)

Bei Patienten $<$ 40 kg mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung kann eine Anfangsdosis von 10 mg einmal täglich in Erwägung gezogen werden.

Für Patienten aller Altersklassen gilt, wenn Tadalafil verschrieben wird, muss der verschreibende Arzt vor einer Verordnung eine sorgfältige, individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung vornehmen. Patienten mit einer schweren Leberzirrhose (Child-Pugh Klasse C) wurden nicht untersucht und daher wird die Anwendung von Tadalafil nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Pädiatrische Population (Alter < 2 Jahren)

Die Dosierung und Wirksamkeit von ADCIRCA bei Kindern im Alter von < 2 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8 und 5.1 beschrieben.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Suspension zum Einnehmen sollte mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit auf nüchternen Magen eingenommen werden.

Hinweise zur Zubereitung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

Die verschriebene Dosis der ADCIRCA-Suspension zum Einnehmen kann über eine nasogastrale Magensonde verabreicht werden. Befolgen Sie die Anweisungen des Herstellers für die nasogastrale Magensonde, um das Arzneimittel zu verabreichen. Um eine ausreichende Dosierung sicherzustellen, muss die enterale Ernährungssonde nach Verabreichung der Suspension zum Einnehmen mit mindestens 3 ml Wasser oder 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Infusionslösung gespült werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Herzinfarkt während der vorangegangenen 90 Tage.

Schwere Hypotonie (< 90/50 mm Hg).

- In klinischen Studien wurde gezeigt, dass Tadalafil die blutdrucksenkende Wirkung von Nitraten verstärkt. Dies wird auf eine gemeinsame Wirkung von Nitraten und Tadalafil auf den Stickstoff-monoxid / cGMP-Stoffwechsel zurückgeführt. Daher ist die Anwendung von Tadalafil bei Patienten kontraindiziert, die organische Nitrate in jeglicher Form einnehmen (siehe Abschnitt 4.5).

Die Begleittherapie von Phosphodiesterase Typ 5 (PDE5) Hemmern, inklusive Tadalafil, mit Guanylatcyclase-Stimulatoren wie Riociguat ist kontraindiziert, da es möglicherweise zu einer symptomatischen Hypotonie kommen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten, die aufgrund einer nicht arteriitischen anterioren ischämischen Optikusneuropathie (NAION) ihre Sehkraft auf einem Auge verloren haben, unabhängig davon, ob der Sehverlust mit einer vorherigen Einnahme eines PDE5-Hemmers in Zusammenhang stand oder nicht (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Die folgenden Gruppen von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen waren nicht in den klinischen Studien zu PAH eingeschlossen:

- Patienten mit klinisch signifikanten Aorten- und Mitralklappenerkrankungen
- Patienten mit konstriktiver Perikarditis
- Patienten mit restriktiver oder kongestiver Kardiomyopathie
- Patienten mit signifikanter linksventrikulärer Dysfunktion
- Patienten mit lebensbedrohlichen Arrhythmien
- Patienten mit symptomatischer koronarer Herzkrankheit (KHK)
- Patienten mit unkontrollierter Hypertonie

Da es keine klinischen Daten zur Sicherheit von Tadalafil bei diesen Patienten gibt, wird die Einnahme von Tadalafil nicht empfohlen.

Pulmonale Vasodilatoren können den kardiovaskulären Zustand von Patienten mit pulmonal venookklusiver Erkrankung (Pulmonary Veno-Occlusive Disease – PVOD) signifikant verschlechtern. Da bisher keine klinischen Daten zur Tadalafil-Einnahme von Patienten mit pulmonal venookklusiver Erkrankung vorliegen, wird für diese Patienten die Einnahme von Tadalafil nicht empfohlen. Sollten während der Behandlung mit Tadalafil Anzeichen eines Lungenödems auftreten, sollte die Möglichkeit einer assoziierten PVOD in Betracht gezogen werden.

Tadalafil hat eine systemische gefäßerweiternde Wirkung, die zu vorübergehender Blutdrucksenkung führen kann. Ärzte sollen daher sorgfältig abwägen, ob Patienten mit bestimmten Grunderkrankungen durch eine solche gefäßerweiternde Wirkung beeinträchtigt werden könnten; hierzu zählen beispielsweise Patienten mit einer schweren Obstruktion des linksventrikulären Auswurftraktes, einer Dehydratation, einer autonomen Hypotonie oder Ruhe-Hypotonie.

Bei Patienten, die Alpha₁-Blocker einnehmen, kann die gleichzeitige Einnahme von Tadalafil zu symptomatischer Hypotonie führen (siehe Abschnitt 4.5). Die Kombination von Tadalafil und Doxazosin wird nicht empfohlen.

Visus

Sehstörungen, einschließlich der zentralen serösen Chorioretinopathie (ZSCR), und Fälle von NAION sind in Zusammenhang mit der Einnahme von Tadalafil und anderen PDE5-Hemmern berichtet worden. Die meisten Fälle von ZSCR klangen spontan nach Absetzen von Tadalafil wieder ab. In Bezug auf NAION deuten Analysen von Beobachtungsdaten darauf hin, dass bei Männern mit erektiler Dysfunktion, die Tadalafil oder andere PDE5-Hemmer einnehmen, ein erhöhtes Risiko für NAION besteht. Da dies relevant für alle Tadalafil-Patienten sein kann, müssen die Patienten darüber aufgeklärt werden, dass sie im Falle einer plötzlichen Sehstörung, einer Beeinträchtigung der Sehschärfe und/oder einer Verzerrung des Gesichtsfelds die Einnahme von Adcirca stoppen und sofort einen Arzt aufsuchen sollen (siehe Abschnitt 4.3). Patienten mit bekannten angeborenen degenerativen Netzhautveränderungen, einschließlich Retinopathia pigmentosa, waren nicht in den klinischen Studien eingeschlossen und die Anwendung wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Plötzliche Verschlechterung oder Verlust des Hörvermögens

Fälle von plötzlichem Hörverlust wurden nach Anwendung von Tadalafil berichtet. Auch wenn teilweise andere Risikofaktoren vorlagen (wie Alter, Diabetes, Hypertonie und früherer Hörverlust in der Anamnese verbunden mit einer Bindegewebserkrankung), sollten Patienten angewiesen werden, im Fall von plötzlicher Verschlechterung oder Verlust des Hörvermögens sofort ärztlichen Rat einzuholen.

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Aufgrund einer erhöhten Tadalafil Exposition (AUC), begrenzten klinischen Erfahrungen und der fehlenden Möglichkeit, die Clearance durch Dialyse zu beeinflussen, wird Tadalafil nicht für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung empfohlen.

Patienten mit schwerer Leberzirrhose (Child-Pugh Klasse C) wurden nicht untersucht und deshalb wird die Einnahme von Tadalafil nicht empfohlen.

Priapismus und anatomische Deformation des Penis

Bei Männern die mit PDE5-Inhibitoren behandelt wurden, wurde Priapismus berichtet. Patienten mit Erektionen, die länger als 4 Stunden andauern, sollten angewiesen werden, dringend ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen. Wird Priapismus nicht sofort behandelt, können Schädigungen des Penisgewebes und ein dauerhafter Potenzverlust die Folge sein.

Tadalafil darf bei Patienten mit anatomischer Deformation des Penis (z. B. Deviation, Fibrose im Bereich der Corpora cavernosa oder Induratio penis plastica) oder bei Patienten mit für Priapismus prädisponierenden

Erkrankungen (z. B. Sichelzellenanämie, multiples Myelom oder Leukämie) nur mit Vorsicht angewendet werden.

Anwendung mit CYP3A4-Induktoren oder -Inhibitoren

Für Patienten, die über längere Zeit potente CYP3A4-Induktoren wie Rifampicin einnehmen, wird die Einnahme von Tadalafil nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Für Patienten, die gleichzeitig potente CYP3A4-Inhibitoren wie Ketoconazol oder Ritonavir einnehmen, wird die Einnahme von Tadalafil nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Behandlungsmethoden der erektilen Dysfunktion

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit einer Kombination von Tadalafil mit anderen PDE5-Inhibitoren oder anderen Behandlungsmethoden der erektilen Dysfunktion wurden nicht untersucht. Informieren Sie Ihre Patienten, dass sie ADCIRCA nicht mit diesen Arzneimitteln kombinieren sollen.

Prostacyclin und Analoga

Die Wirksamkeit und Sicherheit der gleichzeitigen Gabe von Tadalafil und Prostacyclin oder seinen Analoga wurde nicht in kontrollierten klinischen Studien untersucht. Daher ist im Fall der Kombinationsgabe Vorsicht geboten.

Bosentan

Die Wirksamkeit von Tadalafil bei Patienten, die bereits eine Bosentan-Therapie erhalten, wurde nicht endgültig gezeigt (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Sonstige Bestandteile

Natriumbenzoat

Dieses Arzneimittel enthält 2,1 mg Natriumbenzoat pro ml Suspension zum Einnehmen.

Sorbitol (Ph. Eur.)

Dieses Arzneimittel enthält 110,25 mg Sorbitol (Ph. Eur.) pro ml. Sorbitol (Ph. Eur.) ist eine Fructosequelle. Die additive Wirkung von gleichzeitig angewendeter Sorbitol (oder Fructose) -haltiger Arzneimittel und die Einnahme von Sorbitol (oder Fructose) über die Nahrung ist zu berücksichtigen. Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) darf dieses Arzneimittel nicht verabreicht werden, es sei denn, dies ist unbedingt erforderlich.

Propylenglycol

Dieses Arzneimittel enthält 3,1 mg Propylenglycol pro ml.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Tadalafil

Cytochrom P450 Inhibitoren

Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol)

Ketoconazol (200 mg täglich), erhöhte die AUC der Tadalafil-Einzeldosis (10 mg) auf das Doppelte und C_{max} um 15 % im Vergleich zu den AUC- und C_{max} -Werten bei alleiniger Gabe von Tadalafil. Ketoconazol (400 mg täglich) erhöhte die AUC der Tadalafil-Einzeldosis (20 mg) um das 4-fache und C_{max} um 22 %.

Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir)

Ritonavir (200 mg 2x täglich), ein Inhibitor von CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6, erhöhte die AUC der Tadalafil-Einzeldosis (20 mg) auf das Doppelte bei gleichzeitig unveränderter C_{max} . Ritonavir (500 mg oder 600 mg zweimal täglich) erhöhte die Exposition (AUC) einer Einzeldosis Tadalafil (20 mg) um 32 % und verminderte C_{max} um 30 %.

Cytochrom P450 Induktoren

Endothelin-1-Rezeptor-Antagonisten (z. B. Bosentan)

Bosentan (125 mg zweimal täglich), ein Substrat von CYP2C9 und CYP3A4 und ein mittelstarker Induktor von CYP3A4, CYP2C9 und möglicherweise CYP2C19, reduzierte nach mehreren kombinierten Verabreichungen die systemische Exposition von Tadalafil (einmal täglich 40 mg) um 42 % und C_{max} um 27 %. Die Wirksamkeit von Tadalafil bei Patienten die bereits eine Bosentan-Therapie erhalten, wurde nicht endgültig gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Tadalafil beeinflusste die Exposition (AUC und C_{max}) von Bosentan oder seiner Metabolite nicht.

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Kombination von Tadalafil und anderen Endothelin-1-Rezeptor-Antagonisten wurde nicht untersucht.

Antibiotische Arzneimittel gegen Mycobakterien (z. B. Rifampicin)

Rifampicin (600 mg täglich), ein CYP3A4-Induktor reduzierte die AUC von Tadalafil um 88 % und C_{max} um 46%, verglichen mit den AUC- und C_{max} -Werten bei alleiniger Gabe von Tadalafil (10 mg).

Wirkungen von Tadalafil auf andere Arzneimittel

Nitrate

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass Tadalafil (5, 10 und 20 mg) die blutdrucksenkende Wirkung von Nitraten verstärkt. Diese Wechselwirkung dauerte mehr als 24 Stunden an und war 48 Stunden nach der letzten Tadalafil-Gabe nicht mehr nachweisbar. Daher ist die Gabe von Tadalafil an Patienten kontraindiziert, die organische Nitrate in jeglicher Form einnehmen (siehe Abschnitt 4.3).

Antihypertensiva (einschließlich Calciumkanalblocker)

Die gleichzeitige Einnahme von Doxazosin (4 bzw. 8 mg täglich) und Tadalafil (5 mg tägliche Dosis bzw. 20 mg als Einzeldosis) erhöht die blutdrucksenkende Wirkung dieses Alpha-Blockers in erheblicher Weise. Dieser Effekt hält mindestens 12 Stunden an und Symptome, einschließlich einer Synkope, können auftreten. Daher wird diese Kombination nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Aus Wechselwirkungsstudien mit einer begrenzten Anzahl an gesunden Probanden wurde diese Wirkung bei Alfuzosin oder Tamsulosin nicht berichtet.

In klinisch-pharmakologischen Studien wurde untersucht, welches Potential Tadalafil (10 und 20 mg) besitzt, die blutdrucksenkende Wirkung antihypertensiver Arzneimittel zu verstärken. Wichtige Substanzklassen antihypertensiver Arzneimittel wurden entweder in Monotherapie oder als Teil einer Kombinationstherapie untersucht. Bei Patienten mit schlecht eingestellter Hypertonie, die verschiedene Antihypertensiva einnahmen, wurde eine stärkere Blutdrucksenkung beobachtet, verglichen mit Studienteilnehmern mit gut eingestelltem Blutdruck; bei diesen war die Blutdrucksenkung minimal und ähnlich der von gesunden Probanden. Bei Patienten, die gleichzeitig blutdrucksenkende Arzneimittel erhalten, können 20 mg Tadalafil eine Blutdrucksenkung hervorrufen, die (mit der Ausnahme von Doxazosin - siehe oben) im Allgemeinen geringfügig und wahrscheinlich nicht klinisch relevant ist.

Riociguat

Präklinische Studien zeigten einen additiven Effekt auf die Senkung des systemischen Blutdrucks, wenn PDE5-Inhibitoren mit Riociguat kombiniert wurden. In klinischen Studien zeigte sich, dass Riociguat den hypotensiven Effekt von PDE5-Hemmern verstärkt. Es gab keinen Hinweis auf einen positiven klinischen Effekt dieser Kombination in der untersuchten Studienpopulation. Die gleichzeitige Verwendung von Riociguat zusammen mit PDE5-Hemmern, inklusive Tadalafil, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

CYP1A2 Substrate (z. B. Theophyllin)

Bei der Einnahme von 10 mg Tadalafil zusammen mit Theophyllin (einem nichtselektiven Phosphodiesterase-Hemmer) zeigte sich keine pharmakokinetische Wechselwirkung. Die einzige pharmakodynamische Wirkung war eine geringfügige Erhöhung der Herzfrequenz (um 3,5 Schläge pro Minute [bpm]).

CYP2C9 Substrate (z. B. R-Warfarin)

Tadalafil (10 mg und 20 mg) hatte weder eine klinisch signifikante Wirkung auf die Exposition (AUC) von S-Warfarin oder R-Warfarin (CYP2C9 Substrat), noch hatte Tadalafil einen Einfluss auf eine mittels Warfarin eingestellte Prothrombin-Zeit.

Acetylsalicylsäure

Tadalafil (10 mg und 20 mg) hatte keinen Einfluss auf die durch Acetylsalicylsäure verlängerte Blutungszeit.

P-Glykoprotein Substrate (z. B. Digoxin)

Tadalafil (40 mg einmal täglich) hatte keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Digoxin.

Orale Kontrazeptiva

Tadalafil (40 mg einmal täglich) erhöhte die Ethinylestradiol Exposition (AUC) im *Steady-state* um 26 % und C_{\max} um 70 % im Vergleich zu oralen Kontrazeptiva, die zusammen mit Placebo eingenommen wurden. Es gab keinen statistisch signifikanten Einfluss von Tadalafil auf Levonorgestrel, dies lässt vermuten, dass der Einfluss auf Ethinylestradiol durch die Hemmung der intestinalen Sulfatierung durch Tadalafil hervorgerufen wird. Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.

Terbutalin

Ein ähnlicher Anstieg der AUC und C_{\max} , wie er bei Ethinylestradiol gesehen wurde, kann bei der oralen Gabe von Terbutalin erwartet werden, wahrscheinlich durch die Hemmung der intestinalen Sulfatierung durch Tadalafil. Die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.

Alkohol

Alkohol-Konzentrationen wurden durch gleichzeitige Gabe von Tadalafil (10 oder 20 mg) nicht beeinflusst. Auch wurde nach gleichzeitiger Verabreichung von Alkohol keine Veränderung der Tadalafil-Konzentration beobachtet. Tadalafil (20 mg) verstärkte nicht den durch Alkoholkonsum (0,7 g/kg oder etwa 180 ml 40%iger Alkohol [Wodka] bei einem Mann mit 80 kg Körpergewicht) verursachten mittleren Blutdruckabfall, aber bei einigen Probanden wurde Schwindel nach dem Aufrichten und orthostatische Hypotonie beobachtet. Tadalafil (10 mg) verstärkte nicht die Alkoholwirkung auf kognitive Funktionen.

Kinder und Jugendliche

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Basierend auf PK-populations-Analysen sind die Schätzungen der scheinbaren Clearance (CL/F) und der Wirkung von Bosentan auf CL/F bei pädiatrischen Patienten ähnlich denen bei erwachsenen Patienten mit PAH. Eine Dosisanpassung von Tadalafil zusammen mit Bosentan wird nicht für notwendig erachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt begrenzte Daten zur Anwendung von Tadalafil bei schwangeren Frauen. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Als Vorsichtsmaßnahme sollte vorzugsweise auf die Anwendung von Tadalafil während der Schwangerschaft verzichtet werden.

Stillzeit

Verfügbare pharmakodynamische/toxikologische Daten zeigen eine Exkretion von Tadalafil in die Milch von Tieren. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. ADCIRCA sollte während der Stillzeit nicht eingenommen werden.

Fertilität

Bei Hunden wurden Effekte beobachtet, die möglicherweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität hindeuten. Zwei sich daran anschließende klinische Studien zeigen, dass dieser Effekt beim Menschen unwahrscheinlich ist, obwohl bei einigen Männern eine Abnahme der Spermienkonzentration beobachtet wurde (siehe Abschnitte 5.1 und 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

ADCIRCA hat einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Obwohl in klinischen Studien über Schwindel ähnlich häufig unter Placebo und Tadalafil berichtet wurde, sollten Patienten wissen, wie sie auf ADCIRCA reagieren, bevor sie Auto fahren oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, aufgetreten bei $\geq 10\%$ der Patienten im Tadalafil-40 mg-Behandlungsarm, waren Kopfschmerzen, Übelkeit, Rückenschmerzen, Dyspepsie, Hautrötung, Muskelschmerzen, Nasopharyngitis und Schmerzen in den Extremitäten. Die berichteten unerwünschten Reaktionen waren vorübergehend und im Allgemeinen leicht bis mäßig. Bei Patienten über 75 Jahre sind die Daten zu unerwünschten Reaktionen begrenzt.

In der Placebo-kontrollierten Zulassungsstudie von ADCIRCA zur Behandlung der PAH wurden insgesamt 323 Patienten mit ADCIRCA in einer Dosis zwischen 2,5 mg und 40 mg einmal täglich behandelt; 82 Patienten wurden mit Placebo behandelt. Die Behandlungsdauer betrug 16 Wochen. Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen war niedrig (ADCIRCA 11 %, Placebo 16 %). 357 Patienten, die die ausschlaggebende Studie abgeschlossen hatten, gingen in eine Folgestudie zur Langzeitbeobachtung über. Die verwendeten Dosen waren einmal täglich 20 mg und 40 mg.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle listet alle Nebenwirkungen auf, die während der Placebo-kontrollierten klinischen Studie mit PAH-Patienten, die ADCIRCA einnahmen, berichtet wurden. Außerdem sind in der Tabelle auch einige Nebenwirkungen enthalten, die aus klinischen Studien und/oder seit Markteinführung von Tadalafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion bei Männern berichtet wurden. Diese Ereignisse wurden entweder in ihrer Häufigkeit als "Nicht bekannt" eingestuft, da die Häufigkeit bei PAH-Patienten auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden kann oder wurden in ihrer Häufigkeit auf Grundlage der klinischen Studiendaten der pivotalen Placebo-kontrollierten Studie von ADCIRCA eingestuft.

Häufigkeitsangaben geschätzte: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$) und nicht bekannt (kann auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden).

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt ¹
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlich- keitsreaktionen ⁵			Angioödem
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen ⁶	Ohnmacht, Migräne ⁵	Krampfanfälle ⁵ , vorübergehende Amnesie (Gedächtnis- störung) ⁵		Schlaganfall ² (einschließlich hämorrhagische Ereignisse)
Augenerkran- kungen		Verschwommene s Sehen			Nicht arteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION), Augenvenenver- schluss, Ge- sichtsfeldausfall, zentrale seröse Chorioretinopathie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus		Plötzliche Taubheit
Herzerkran- kungen		Palpitationen ^{2, 5}	Plötzlicher Herztod ^{2, 5} , Tachykardie ^{2, 5}		Instabile Angina pectoris, ventrikuläre Arrhythmien, Herzinfarkt ²
Gefäßerkran- kungen	Hautrötung	Hypotonie	Hypertonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nasopharyngitis (einschließlich Schleimhaut- schwellungen der Nase und Nasen- nebenhöhlen und Rhinitis)	Epistaxis (Nasenbluten)			
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	Übelkeit, Dyspepsie (einschließlich abdominale Schmerzen/ Beschwerden ³)	Erbrechen, gastroösopha- gealer Reflux			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewe- bes		Hautausschlag (Rash)	Urtikaria ⁵ , Hyperhidrosis (Schwitzen) ⁵		Stevens-Johnson- Syndrom, exfoliative Dermatitis

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Muskelschmerzen, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten (einschließlich anderer Beschwerden in den Extremitäten)				
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Hämaturie		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Vermehrte uterine Blutung ⁴	Priapismus ⁵ , Penishämorrhagie, Hämatospermie		Länger andauernde Erektionen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Gesichtsödem, Brustschmerz ²			

(1) Ereignisse, die nicht in den Zulassungsstudien berichtet wurden und die nicht auf Grundlage der verfügbaren Daten abgeschätzt werden können. Die unerwünschten Ereignisse wurden in die Tabelle aufgenommen, aufgrund von Meldungen nach der Anwendung von Tadalafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion seit der Markteinführung oder aus klinischen Studien.

(2) Bei den meisten Patienten, von denen diese Ereignisse berichtet wurden, waren vorbestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren bekannt.

(3) Die derzeitigen MedDRA Bezeichnungen schließen Bauchbeschwerden, Bauchschmerzen, Unter- und Oberbauchschmerzen sowie Magenbeschwerden ein.

(4) Klinische nicht-MedDRA Bezeichnung, einschließlich Berichte von veränderter/verstärkter Menstruationsblutung, wie Menorrhagie, Metrorrhagie, Menometrorrhagie oder vaginale Blutungen.

(5) Die unerwünschten Ereignisse wurden in die Tabelle aufgenommen, aufgrund von Meldungen nach der Anwendung von Tadalafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion seit der Markteinführung oder aus klinischen Studien und zusätzlich wurde die Häufigkeit abgeschätzt auf der Grundlage von nur 1 oder 2 Patienten, bei denen das unerwünschte Ereignis während der Placebo-kontrollierten Zulassungsstudie von ADCIRCA aufgetreten ist.

(6) Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen. Kopfschmerzen können zu Beginn der Behandlung auftreten. Sie nehmen auch bei fortgesetzter Behandlung mit der Zeit ab.

Kinder und Jugendliche

Insgesamt 51 pädiatrische Patienten mit PAH im Alter von 2,5 bis 17 Jahren wurden in klinischen Studien (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG) mit Tadalafil behandelt. Insgesamt 391 pädiatrische Patienten mit PAH vom Neugeborenen bis < 18 Jahre wurden in einer Beobachtungsstudie nach Markteinführung (H6D-JE-TD01) mit Tadalafil behandelt. Nach der Verabreichung von Tadalafil waren Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen ähnlich wie bei Erwachsenen. Aufgrund von Unterschieden im Studiendesign, in der Stichprobengröße, im Geschlecht, im Altersbereich und in den Dosierungen werden die Sicherheitsergebnisse dieser Studien im Folgenden gesondert aufgeführt.

Placebokontrollierte klinische Studie bei pädiatrischen Patienten (H6D-MC-LVHV)

In einer randomisierten, placebokontrollierten Studie mit 35 Patienten mit PAH im Alter von 6,2 bis 17,9 Jahren (medianes Alter 14,2 Jahre) wurden insgesamt 17 Patienten einmal täglich mit ADCIRCA 20 mg behandelt (Kohorte mittleres Gewicht, ≥ 25 kg bis < 40 kg) oder 40 mg (Kohorte hohes Gewicht, ≥ 40 kg), und 18 Patienten wurden 24 Wochen lang mit Placebo behandelt. Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei

≥ 2 mit Tadalafil behandelten Patienten auftraten, waren Kopfschmerzen (29,4 %), Infektionen der oberen Atemwege und Influenza (jeweils 17,6 %) sowie Arthralgie und Epistaxis (jeweils 11,8 %). Es wurden keine Todesfälle oder SUEs gemeldet. Von den 35 pädiatrischen Patienten, die in der placebokontrollierten Kurzzeitstudie behandelt wurden, traten 32 Patienten in die 24-monatige, offene Langzeit-Verlängerung ein und 26 Patienten schlossen die Nachbeobachtung ab. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

Unkontrollierte pharmakokinetische Studie bei pädiatrischen Patienten (H6D MC LVIG)

In einer pädiatrischen Studie mit mehreren ansteigenden Dosen erhielten 19 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 10,9 Jahren [Bereich 2,5 bis 17 Jahre] einmal täglich ADCIRCA für eine Behandlungsdauer von 10 Wochen (Phase 1) im offenen Studiendesign und für bis zu weitere 24 Monate eine Verlängerung (Periode 2). SUEs wurden bei 8 Patienten (42,1 %) berichtet. Diese waren pulmonale Hypertonie (21,0 %), Virusinfektionen (10,5 %) und Herzinsuffizienz, Gastritis, Fieber, Typ-1-Diabetes mellitus, Fieberkrampf, Präsynkope, Krampfanfall und Ovarialzyste (jeweils 5,3 %). Kein Patient wurde aufgrund von UE ausgeschlossen. Therapiebedingte Nebenwirkungen wurden bei 18 Patienten (94,7 %) berichtet. Die häufigsten therapiebedingten Nebenwirkungen (bei ≥ 5 Patienten) waren Kopfschmerzen, Fieber, virale Infektionen der oberen Atemwege und Erbrechen. Zwei Todesfälle wurden gemeldet.

Post-Marketing-Studie bei pädiatrischen Patienten (H6D-JE-TD01)

Sicherheitsdaten wurden während einer Beobachtungsstudie nach Markteinführung in Japan mit 391 pädiatrischen PAH-Patienten (maximale Beobachtungsdauer 2 Jahre) erhoben. Das Durchschnittsalter der Patienten in der Studie betrug $5,7 \pm 5,3$ Jahre, darunter 79 Patienten im Alter von < 1 Jahr, 41 im Alter von 1 bis < 2 Jahren, 122 im Alter von 2 bis 6 Jahren, 110 im Alter von 7 bis 14 Jahren und 39 im Alter von 15 bis 17 Jahren. UE wurden bei 123 Patienten (31,5 %) berichtet. Die Inzidenzen von UE (≥ 5 Patienten) waren pulmonale Hypertonie (3,6 %); Kopfschmerzen (2,8 %); Herzinsuffizienz und verminderte Thrombozytenzahl (jeweils 2,0 %); Epistaxis und Infektion der oberen Atemwege (jeweils 1,8 %); Bronchitis, Durchfall und Leberfunktionsstörungen (jeweils 1,5 %); und Gastroenteritis, Proteinverlust-Gastroenteropathie und erhöhte Aspartat-Aminotransferase (jeweils 1,3 %). Die Inzidenz von SUEs betrug 12,0 % (≥ 3 Patienten), einschließlich pulmonaler Hypertonie (3,6 %), Herzinsuffizienz (1,5 %) und Pneumonie (0,8%). Es wurden 16 Todesfälle (4,1 %) gemeldet; keiner war mit Tadalafil assoziiert.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über [das in Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Einzeldosen bis zu 500 mg wurden an gesunde Probanden und Mehrfachdosen bis zu 100 mg täglich an Patienten mit erektiler Dysfunktion gegeben. Die Nebenwirkungen waren mit denen vergleichbar, die bei niedrigeren Dosen gesehen werden.

Im Fall einer Überdosierung sollten je nach Bedarf die üblichen unterstützenden Maßnahmen ergriffen werden. Hämodialyse trägt nur unerheblich zur Tadalafil-Elimination bei.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.2 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologika, Arzneimittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion, ATC-Code: G04BE08.

Wirkmechanismus

Tadalafil ist ein starker und selektiver Inhibitor der PDE5, ein Enzym, das für den Abbau des zyklischen Guanosinmonophosphats (cGMP) verantwortlich ist. Die pulmonale arterielle Hypertonie ist mit einer

verminderten Freisetzung von Stickstoffmonoxid aus dem Gefäßendothel und daraus resultierend mit einer Verminderung der cGMP-Konzentrationen innerhalb der glatten Lungengefäßmuskulatur assoziiert. PDE5 ist die in den Lungengefäßen überwiegend vorkommende Phosphodiesterase. Die Hemmung der PDE5 durch Tadalafil erhöht die Konzentration von cGMP, dies führt zu einer Relaxation der glatten Muskelzellen der Lungengefäße und einer Vasodilatation der Lungengefäßbahnen.

Pharmakodynamische Wirkungen

In vitro Studien haben gezeigt, dass Tadalafil ein selektiver PDE5-Inhibitor ist. PDE5 ist ein Enzym, das sich in der glatten Muskulatur des Corpus Cavernosum, in der glatten Muskulatur der Gefäße und inneren Organe, im Skelettmuskel, in den Thrombozyten, in der Niere, Lunge und im Kleinhirn findet. Die Tadalafil-Wirkung ist auf PDE5 deutlich stärker als auf andere Phosphodiesterasen. Tadalafil wirkt mehr als 10 000-fach stärker auf PDE5 als auf PDE1, PDE2 und PDE4, Enzyme, die im Herz, im Hirn, in den Blutgefäßen, der Leber und weiteren Organen vorkommen. Tadalafil wirkt mehr als 10 000-fach stärker auf PDE5 als auf PDE3, ein Enzym, das im Herz und in Blutgefäßen vorkommt. Die im Vergleich zu PDE3 höhere Selektivität für PDE5 ist von Bedeutung, da das Enzym PDE3 die Kontraktionsfähigkeit des Herzens mit beeinflusst. Zusätzlich ist die Tadalafil-Wirkung auf PDE5 etwa 700-fach stärker als auf PDE6, ein Enzym, das in der Retina gefunden wird und für die Phototransduktion verantwortlich ist. Tadalafil wirkt ebenfalls mehr als 10 000-fach stärker auf PDE5 als auf PDE7 bis PDE10.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Pulmonale arterielle Hypertonie bei Erwachsenen

Es wurde eine randomisierte, doppel-blinde, Placebo kontrollierte Studie an 405 Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie durchgeführt. Als Begleitmedikation während der Studie waren z. B. Bosentan (stabile Erhaltungsdosis von bis zu 125 mg zweimal täglich), eine dauerhafte Antikoagulation, Digoxin, Diuretika und Sauerstoff erlaubt. Mehr als die Hälfte (53,3 %) der Patienten erhielten eine Begleittherapie mit Bosentan.

Die Patienten wurden auf eine der fünf Behandlungsgruppen (Tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg oder Placebo) randomisiert. Die Patienten waren mindestens 12 Jahre alt mit diagnostizierter idiopathischer oder assoziierter PAH aufgrund einer Kollagenose, aufgrund einer Anwendung von Anorektika, aufgrund einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV), in Verbindung mit einem Vorhofseptumdefekt oder in Verbindung mit einer operativen Behebung eines angeborenen systemisch-pulmonalen Shunts (z. B. Ventrikelseptumdefekt, persistierender Ductus arteriosus (offener Ductus botalli)), die seit mindestens 1 Jahr besteht. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 54 Jahre (Bereich 14 bis 90 Jahre), die Mehrzahl der Patienten waren Weiße (80,5 %) und weiblich (78,3 %). Die Ätiologien der pulmonalen arteriellen Hypertonie (PAH) waren vorwiegend idiopathische PAH (61,0 %) und PAH aufgrund von Kollagenosen (23,5 %). Die Mehrzahl der Patienten war eingestuft in die Weltgesundheitsorganisation (WHO)-Funktionsklasse III (65,2 %) und II (32,1 %). Bei der Basiserhebung betrug die durchschnittliche 6-Minuten-Gehstrecke (6-minute-walk-distance, 6MWD) 343,6 Meter.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke von der Basiserhebung bis zur Woche 16. Nur Tadalafil 40 mg erreichte den im Prüfplan definierten Wert für Signifikanz mit einem Placebo korrigierten medianen Anstieg der 6-Minuten Gehstrecke von 26 Metern ($p = 0,0004$, 95 % CI: 9,5; 44,0; vordefiniertes Hodges-Lehman Verfahren) (Mittelwert 33 Meter, 95 % CI: 15,2; 50,3). Die Verbesserung der Gehstrecke war ab Behandlungswoche 8 sichtbar. Eine signifikante Verbesserung ($p < 0,01$) der 6-Minuten Gehstrecke wurde in Woche 12 gezeigt, in der die Patienten die Einnahme der Studienmedikation verzögern sollten, um ein Tief der Wirkstoffkonzentration wider zu spiegeln. In den Subgruppen nach Alter, Geschlecht, PAH-Ätiologie, WHO-Funktionsklasse und 6-Minuten Gehstrecke bei Basiserhebung waren die Ergebnisse im Allgemeinen konsistent. Bei den Patienten, die Tadalafil 40 mg zusätzlich zu einer Begleittherapie mit Bosentan ($n = 39$) erhalten hatten, betrug der Placebo korrigierte mediane Anstieg der 6-Minuten Gehstrecke 17 Meter ($p = 0,09$; 95 % CI: -7,1; 43,0; vordefiniertes Hodges-Lehman Verfahren) (Mittelwert 23 Meter, 95 % CI: -2,4; 47,8). Bei den Patienten, die nur Tadalafil 40 mg erhalten hatten ($n = 37$) betrug der mediane Anstieg 39 Meter ($p < 0,01$, 95 % CI: 13,0; 66,0; vordefiniertes Hodges-Lehman Verfahren) (im Mittel 44 Meter, 95 % CI: 19,7, 69,0).

Der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der WHO-Funktionsklasse bis Woche 16 war in der 'Tadalafil 40 mg'- und Placebogruppe ähnlich (23 % vs. 21 %). Eine klinische Verschlechterung bis Woche 16 trat bei Tadalafil 40 mg behandelten Patienten (5 %; 4 von 79 Patienten) seltener auf als bei Placebo (16 %; 13 von 82 Patienten). Die Veränderungen des Borg-Dyspnoe-Index waren sowohl bei Placebo als auch bei Tadalafil 40 mg geringfügig und nicht signifikant.

Verglichen mit Placebo wurden mit Tadalafil 40 mg zusätzlich Verbesserungen in den Dimensionen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität und soziale Funktionsfähigkeit des SF-36 beobachtet. Keine Verbesserungen wurden in den Dimensionen emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden des SF-36 beobachtet. Verbesserungen im Vergleich zu Placebo wurden mit Tadalafil 40 mg bei den EuroQol (ED-5D) US und UK Indexwerten bzgl. Mobilität, Für-sich-selbst-sorgen, allgemeine Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit-Komponenten und auf der visuellen Analogskala (VAS) beobachtet.

Die kardiopulmonale Hämodynamik wurde bei 93 Patienten untersucht. Tadalafil 40 mg erhöhte die Herzpumpleistung (0,6 l/min) und reduzierte die pulmonalen Arteriendrucke (-4,3mmHg) und den pulmonalen Gefäßwiderstand (-209 dyn*s/cm⁵) im Vergleich zur Basiserhebung (p < 0,05). Allerdings, zeigen *post hoc* Analysen, dass sich die Veränderungen der kardiopulmonalen hämodynamischen Parameter seit Basiserhebung in der Tadalafil 40 mg Behandlungsgruppe nicht signifikant von Placebo unterschieden.

Langzeit-Behandlung

357 Patienten der Placebo kontrollierten Studie wurden in eine Langzeit-Verlängerungsstudie aufgenommen. Von diesen wurden 311 Patienten mindestens für 6 Monate mit Tadalafil behandelt, 293 Patienten für 1 Jahr (mediane Exposition 365 Tage; Bereich 2 Tage bis 415 Tage). Bei den Patienten, für die Daten verfügbar sind, liegt die 1-Jahres Überlebensrate bei 96,4 %. Bei denjenigen Patienten, die 1 Jahr mit Tadalafil behandelt wurden, erschienen die 6-Minutengehstrecke und die WHO-Funktionsklasse unverändert.

Bei gesunden Probanden verursachte Tadalafil 20 mg verglichen mit Placebo keine signifikanten Veränderungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks im Liegen (mittlere maximale Abnahme 1,6 bzw. 0,8 mm Hg) sowie des systolischen und diastolischen Blutdrucks im Stehen (mittlere maximale Abnahme von 0,2 bzw. 4,6 mm Hg) und keine signifikante Änderung der Pulsfrequenz.

In einer Studie zur Untersuchung der Wirkung von Tadalafil auf die Sehfähigkeit wurde mit dem Farnsworth Munsell 100-hue Test keine Beeinträchtigung der Farbunterscheidung (blau / grün) festgestellt. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der geringen Affinität des Tadalafils für PDE6 verglichen mit PDE5. In allen klinischen Studien waren Berichte über Änderungen des Farbsehens selten (< 0,1 %).

Bei Männern wurden drei Studien durchgeführt, um den möglichen Effekt von Tadalafil 10 mg (eine 6-monatige Studie) und 20 mg (eine 6-monatige und eine 9-monatige Studie) bei einer täglichen Einnahme auf die Spermatogenese zu untersuchen. In zwei dieser Studien wurden eine Abnahme der Spermienzahl und der -konzentration im Zusammenhang mit der Tadalafil-Behandlung beobachtet, die wahrscheinlich nicht klinisch relevant sind. Diese Effekte standen nicht im Zusammenhang mit der Veränderung anderer Werte, wie z. B.: Motalität, Morphologie und FSH (follikelstimulierendes Hormon).

Kinder und Jugendliche

Pulmonale arterielle Hypertonie bei Kindern

Insgesamt wurden 35 pädiatrische Patienten mit PAH im Alter von 6 bis < 18 Jahren in einer 2-Phasen-Zusatzstudie (H6D-MC-LVHV) behandelt (zusätzlich zum aktuellen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten des Patienten), um die Wirksamkeit, Sicherheit und PK von Tadalafil zu bewerten. In der 6-monatigen doppelblinden Phase (Phase 1) erhielten 17 Patienten Tadalafil und 18 Patienten Placebo.

Die Tadalafil-Dosis wurde basierend auf dem Gewicht des Patienten beim Screening-Besuch verabreicht. Die Mehrheit der Patienten (25 [71,4 %]) war \geq 40 kg und erhielt 40 mg, die übrigen (10 [28,6 %]) wogen \geq 25 kg bis < 40 kg und erhielten 20 mg. An dieser Studie nahmen 16 männliche und 19 weibliche Patienten teil; das mediane Alter für die Population betrug 14,2 Jahre (zwischen 6,2 und 17,9 Jahren). Es wurde kein

Patient im Alter von < 6 Jahren in die Studie aufgenommen. Ätiologien der pulmonal-arteriellen Hypertonie waren überwiegend IPAH (74,3 %) und PAH im Zusammenhang mit persistierender oder rezidivierender pulmonaler Hypertonie nach Operation eines angeborenen systemisch-pulmonalen Shunts (25,7 %). Die Mehrzahl der Patienten gehörte zur WHO-Funktionsklasse II (80 %).

Das primäre Ziel von Phase 1 war die Bewertung der Wirksamkeit von Tadalafil im Vergleich zu Placebo bei der Verbesserung des 6 Minuten-Geh-Tests von der Baseline bis Woche 24, bewertet bei Patienten im Alter von ≥ 6 bis < 18 Jahren, die entwicklungsgemäß in der Lage waren, einen 6 Minuten-Geh-Test durchzuführen. Für die primäre Analyse (Mixed Models for Repeated Measures) betrug die Veränderung des Kleinsten Quadrats Mittelwerts (Standardfehler: SE) vom Ausgangswert bis 24 Wochen im 6 Minuten-Geh-Test 60 (SE: 20,4) Meter für Tadalafil und 37 (SE: 20,8) Meter für Placebo.

Darüber hinaus wurde bei pädiatrischen Patienten mit PAH im Alter von ≥ 2 bis < 18 Jahren ein „exposure-response“ (ER) Modell verwendet, um die 6-Minuten-Gehstrecke vorherzusagen, basierend auf der Exposition pädiatrischer Patienten mit einer täglichen Dosis von 20 oder 40 mg, einer Schätzung anhand eines Populations-PK Modells und eines etablierten ER-Modells für Erwachsene (H6D-MC-LVGY). Das Modell zeigte bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis < 18 Jahren aus der Studie H6D-MC-LVHV eine Ähnlichkeit des Ansprechens zwischen der vom Modell vorhergesagten und der tatsächlich beobachteten 6 Minuten-Gehstrecke.

Es gab in keiner der Behandlungsgruppen bestätigte Fälle einer klinischen Verschlechterung in Phase 1. Der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der WHO-Funktionsklasse vom Ausgangswert bis Woche 24 betrug 40 % in der Tadalafil-Gruppe im Vergleich zu 20 % in der Placebo-Gruppe. Darüber hinaus wurde ein positiver Trend der potenziellen Wirksamkeit in der Tadalafil- versus Placebo-Gruppe auch bei Messungen beobachtet wie NT-Pro-BNP (Behandlungsunterschied: -127,4; 95 % KI, -247,05 bis -7,80), echokardiographische Parameter (TAPSE: Behandlungsunterschied 0,43; 95 % KI, 0,14 bis 0,71; linksventrikuläre EI-systolisch: Behandlungsunterschied -0,40; 95 % KI, -0,87 bis 0,07; linksventrikuläre EI-diastolisch: Behandlungsunterschied -0,17; 95 % KI, -0,43 bis 0,09; 2 Patienten mit berichtetem Perikarderguss aus der Placebo-Gruppe und keiner aus der Tadalafil-Gruppe) und CGI-I (Verbesserung bei Tadalafil 64,3 %; Placebo 46,7 %).

Langzeitdaten aus Verlängerungsstudie

Insgesamt 32 Patienten aus der placebokontrollierten Studie (H6D-MC-LVHV) traten in die unverblindete 2-jährige Verlängerungsphase (Phase 2) ein, wobei alle Patienten die Tadalafil Dosis erhielten, die sich anhand der zugehörigen Gewichtskohorte richtete. Das primäre Ziel von Phase 2 war die Bewertung der Langzeitsicherheit von Tadalafil.

Insgesamt schlossen 26 Patienten die Nachbeobachtung ab, während dieser Zeit wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Bei 5 Patienten kam es zu einer klinischen Verschlechterung; 1 hatte neu aufgetretene Synkopen, 2 hatten eine Erhöhung der Endothelin-Rezeptor-Antagonisten-Dosis, 1 hatte zusätzlich eine neue PAH-spezifische Begleittherapie und 1 wurde wegen PAH-Progression ins Krankenhaus eingeliefert. Die WHO-Funktionsklasse wurde bei der Mehrzahl der Patienten am Ende von Phase 2 beibehalten oder verbessert.

Pharmakodynamische Wirkungen bei Kindern < 6 Jahren

Aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit pharmakodynamischer Maßnahmen und des Fehlens eines geeigneten und zugelassenen klinischen Endpunkts bei Kindern unter 6 Jahren wird die Wirksamkeit in dieser Population basierend auf einer Expositionsanpassung an den wirksamen Dosisbereich für Erwachsene extrapoliert.

Dosierung und Wirksamkeit von ADCIRCA wurden für Kinder unter 2 Jahren nicht ermittelt.

Duchenne Muskeldystrophie

Eine einzelne Studie wurde bei Kindern und Jugendlichen mit Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) durchgeführt, in der sich keine Wirkung gezeigt hat. Die randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte, 3-armige Studie mit Tadalafil wurde an 331 Jungen im Alter von 7-14 Jahren mit DMD und Begleittherapie mit Corticosteroiden durchgeführt. Die Studie beinhaltete eine 48-wöchige doppelblinde Periode, in der die

Patienten auf eine tägliche Behandlung mit Tadalafil 0,3 mg/kg, Tadalafil 0,6 mg/kg oder Placebo randomisiert wurden. Tadalafil zeigte keinen Effekt in der Verlangsamung des Rückgangs der Mobilität, gemessen anhand des primären Endpunkts 6-Minuten-Gehstrecke (6MWD, *6 minute walk distance*): die Veränderung der 6MWD nach 48 Wochen betrug nach der Methode der kleinsten Quadrate (LS, *least squares*) -51,0 Meter (m) in der Placebo-Gruppe, verglichen mit -64,7 m in der Gruppe Tadalafil 0,3 mg/kg ($p = 0,307$) und -59,1 m in der Gruppe Tadalafil 0,6 mg/kg ($p = 0,538$). Zusätzlich gab es keinen Wirksamkeitsnachweis bei den Sekundäranalysen der Studie. Die Gesamtsicherheitsergebnisse aus der Studie waren im Allgemeinen konsistent zu dem bekannten Sicherheitsprofil von Tadalafil und zu den unerwünschten Ereignissen (*Aes, adverse events*), die bei der pädiatrischen DMD-Population unter Corticosteroiden zu erwarten waren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetische Studien haben gezeigt, dass ADCIRCA Tabletten und Suspension zum Einnehmen basierend auf der AUC (0- ∞) im nüchternen Zustand bioäquivalent sind. Die t_{max} der Suspension zum Einnehmen liegt etwa 1 Stunde später als die der Tabletten, der Unterschied wurde jedoch nicht als klinisch relevant erachtet. Während die Tabletten unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden können, sollte die Suspension zum Einnehmen auf nüchternen Magen mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Resorption

Tadalafil wird nach oraler Gabe gut resorbiert und die mittlere maximale Plasmakonzentration (C_{max}) wird meist 4 Stunden nach Einnahme erreicht. Pharmakokinetische Studien haben gezeigt, dass ADCIRCA Tabletten und Suspension zum Einnehmen basierend auf der AUC (0- ∞) bioäquivalent sind. Die absolute Bioverfügbarkeit von Tadalafil nach oraler Gabe wurde nicht ermittelt.

Rate und Ausmaß der Tadalafil-Resorption der Filmtabletten werden durch Nahrung nicht beeinflusst, daher können ADCIRCA Filmtabletten unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Auswirkung von Mahlzeiten auf die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption der Tadalafil-Suspension zum Einnehmen wurde nicht untersucht; Daher sollte die Tadalafil-Suspension mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit auf nüchternen Magen eingenommen werden. Der Zeitpunkt der Einnahme (Einzelgabe von 10 mg morgens oder abends) hat keine klinisch relevanten Auswirkungen auf Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption. Bei Kindern wurde Tadalafil in klinischen Studien und Post-Marketing-Studien unabhängig von Mahlzeiten verabreicht.

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen beträgt etwa 77 l im *Steady-state*; dies deutet darauf hin, dass Tadalafil im Gewebe verteilt wird. In therapeutischen Konzentrationen beträgt die Plasmaproteinbindung von Tadalafil 94 %. Die Proteinbindung wird durch eine gestörte Nierenfunktion nicht beeinträchtigt. Weniger als 0,0005 % der eingenommenen Dosis fand sich im Samen von gesunden Probanden.

Biotransformation

Tadalafil wird hauptsächlich durch die Cytochrom P450 (CYP) 3A4 Isoform metabolisiert. Der zirkulierende Hauptmetabolit ist das Methylcatecholglucuronid. Dieser Metabolit ist auf PDE5 mindestens 13 000-fach weniger wirksam als Tadalafil. Eine klinische Wirkung des Metaboliten ist, bei den ermittelten Konzentrationen daher nicht zu erwarten.

Elimination

Bei gesunden Probanden beträgt die mittlere Clearance für Tadalafil nach oraler Gabe 3,4 l/h im *Steady-state* und die mittlere terminale Halbwertszeit 16 Stunden. Tadalafil wird hauptsächlich in Form inaktiver

Metaboliten ausgeschieden, vorwiegend über die Faeces (etwa 61 % der Dosis) und zu einem geringeren Teil über den Urin (etwa 36 % der Dosis).

Linearität/Nicht-Linearität

Bei gesunden Probanden steigt die Tadalafil Exposition (AUC) über einen Dosisbereich von 2,5 bis 20 mg proportional mit der Dosis an. Zwischen 20 mg und 40 mg war der beobachtete Anstieg der Exposition geringer als proportional. Während einer einmal täglichen Tadalafil 20 mg bzw. 40 mg Dosierung wurden die *steady-state* Plasmakonzentrationen innerhalb von 5 Tagen erreicht und die Exposition entsprach ca. der 1,5-fachen Exposition nach einer Einzeldosis.

Pharmakokinetik in der PAH-Population

Bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie, die keine Bosentan Begleittherapie erhalten hatten, war nach einer 40 mg Dosis die durchschnittliche Tadalafil Exposition im *Steady-state* 26 % höher im Vergleich zu der von gesunden Probanden. Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der C_{max} im Vergleich zu gesunden Probanden beobachtet. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass Patienten mit pulmonaler Hypertonie im Vergleich zu gesunden Probanden eine geringere Tadalafil Clearance aufweisen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Gesunde ältere Probanden (65 Jahre oder älter) zeigten nach oraler Gabe von 10 mg Tadalafil eine niedrigere Clearance, was zu einer 25 % höheren Exposition (AUC) im Verhältnis zu gesunden Probanden im Alter zwischen 19 bis 45 Jahren führte. Dieser Effekt des Alters ist klinisch nicht signifikant und erfordert keine Dosisanpassung.

Nierenfunktionsstörung

In klinisch-pharmakologischen Studien, in denen Einzeldosen Tadalafil (5 mg bis 20 mg) verabreicht wurden, war bei Studienteilnehmern mit leichter (Kreatinin Clearance 51 bis 80 ml/min) oder mäßiger (Kreatinin Clearance 31 bis 50 ml/min) Nierenfunktionsstörung sowie bei Dialyse-Patienten mit terminalem Niereninsuffizienz die Exposition (AUC) von Tadalafil ungefähr verdoppelt. C_{max} war bei dialysepflichtigen Patienten gegenüber dem bei gesunden Probanden gemessenen Wert um 41 % erhöht. Eine Hämodialyse trägt nur unerheblich zur Tadalafil-Elimination bei.

Aufgrund einer erhöhten Tadalafil Exposition (AUC), begrenzten klinischen Erfahrungen und der fehlenden Möglichkeit, die Clearance durch Dialyse zu beeinflussen, wird Tadalafil nicht für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung empfohlen.

Leberfunktionsstörung

Die Exposition (AUC) nach einer 10 mg Dosis Tadalafil ist bei Studienteilnehmern mit leichter und mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse A und B) vergleichbar mit der bei gesunden Probanden. Wenn Tadalafil verschrieben wird, muss der verschreibende Arzt vor einer Verordnung eine sorgfältige, individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung vornehmen. Für Patienten mit Leberfunktionsstörung liegen keine Daten über die Gabe höherer Dosen als 10 mg Tadalafil vor.

Patienten mit einer schweren Leberzirrhose (Child-Pugh Klasse C) wurden nicht untersucht und daher wird Tadalafil für diese Patienten nicht empfohlen.

Diabetiker

Die Exposition (AUC) von 10 mg Tadalafil war bei Diabetikern etwa 19 % niedriger, als der AUC-Wert von gesunden Probanden. Dieser Unterschied in der Exposition erfordert keine Dosisanpassung.

Ethnische Herkunft

Pharmakokinetische Studien haben Probanden und Patienten verschiedener ethnischer Gruppen eingeschlossen und es wurde kein Unterschied zu den üblichen Tadalafil Expositionen gesehen. Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig.

Geschlecht

Bei gesunden weiblichen und männlichen Probanden wurden nach Tadalafil Einzeldosen bzw. nach Mehrfachgaben keine klinisch relevanten Unterschiede in der Exposition beobachtet. Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig.

Kinder und Jugendliche

Basierend auf Daten von 36 pädiatrischen Patienten mit PAH im Alter von 2 bis < 18 Jahren hatte das Körpergewicht keinen Einfluss auf die Clearance von Tadalafil; die AUC-Werte in allen pädiatrischen Gewichtsgruppen sind ähnlich denen bei erwachsenen Patienten bei gleicher Dosis. Es wurde gezeigt, dass das Körpergewicht ein Prädiktor für die Spitzenexposition bei Kindern ist; Aufgrund dieses Gewichtseffekts beträgt die Dosis 20 mg täglich für pädiatrische Patienten ≥ 2 Jahre und mit einem Gewicht von < 40 kg, und die zu erwartende C_{max} ist ähnlich wie bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von ≥ 40 kg, die 40 mg täglich einnehmen. Die T_{max} der Tablette wurde auf ungefähr 4 Stunden geschätzt und war unabhängig vom Körpergewicht. Die Halbwertszeit von Tadalafil wurde für einen Bereich des Körpergewichts von 10 bis 80 kg auf 13,6 bis 24,2 Stunden geschätzt und zeigte keine klinisch relevanten Unterschiede.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potentialklassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Ratten oder Mäusen, die bis zu 1 000 mg/kg Tadalafil täglich erhielten, gab es keinen Hinweis auf Teratogenität, Embryotoxizität oder Fetotoxizität. Bei einer pränatalen und postnatalen Entwicklungsstudie an Ratten war die höchste Dosis, bei der keine toxikologischen Effekte beobachtet wurden, 30 mg/kg/Tag. Bei trächtigen Ratten war die AUC für den berechneten ungebundenen Wirkstoff bei dieser Dosis etwa 18-mal höher als die AUC beim Menschen bei einer 20 mg Dosis.

Die Fertilität bei männlichen und weiblichen Ratten wurde nicht beeinträchtigt. Bei Hunden, denen 6 bis 12 Monate lang Tadalafil in einer Dosis von 25 mg/kg/Tag und mehr gegeben wurde (und die dadurch einer zumindest 3-mal höheren Menge [Faktor 3,7 bis 18,6] ausgesetzt waren als Menschen nach einer 20 mg Einzeldosis), wurde eine Rückbildung des Epithels der Tubuli Seminiferi beobachtet, die zu einer Abnahme der Spermatogenese bei einigen Hunden führte. Siehe auch Abschnitt 5.1.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Xanthangummi
Mikrokristalline Cellulose
Carmellose-Natrium (Ph. Eur.)
Citronensäure
Natriumcitrat (Ph. Eur.)
Natriumbenzoat (E211)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Sorbitol-Lösung 70% (kristallisierend) (Ph. Eur.) (E420)
Polysorbat 80
Sucralose
Simeticon-Emulsion 30 % (enthält Simeticon, Methylcellulose, Sorbinsäure (Ph. Eur.), gereinigtes Wasser)
Künstliches Kirscharoma (enthält Propylenglycol (E1520)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Haltbarkeit nach Anbruch der Flasche: 110 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Flasche aufrecht lagern. Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Polyethylenterephthalat (PET) mit abziehbarem Siegel und kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen (PP) mit 220 ml Suspension zum Einnehmen in einer Packung.

Jede Packung enthält eine Flasche und eine graduierte 10-ml-Spritze aus Polyethylen niedriger Dichte (LDPE) mit 1-ml-Markierung und einem LDPE-Verbindungsstück.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vorbereitung: Das in der Produktverpackung enthaltene Verbindungsstück zum Eindrücken in die Flasche sollte vor dem ersten Gebrauch fest in den Flaschenhals eingesetzt werden und für die Dauer der Verwendung der Flasche dort verbleiben. Flasche vor jedem Gebrauch mindestens 10 Sekunden kräftig schütteln. Schütteln Sie erneut, wenn die Flasche länger als 15 Minuten steht. Die Applikationsspritze sollte in das Verbindungsstück eingeführt und die Dosis aus der umgedrehten Flasche entnommen werden, wobei die ml-Graduierungsmarkierung mit der Unterseite der Fingerauflage der Applikationsspritze ausgerichtet sein sollte. Die Schutzkappe sollte nach jedem Gebrauch wiederaufgesetzt werden. Spülen Sie die Spritze, indem Sie Wasser in ein Gefäß geben, die Spritze mit Wasser füllen und das Wasser herausdrücken.

Die Dosisfindung von Tadalafil wurde mit nasogastralen Magensonden aus Silikon und Polyurethan mit einer Länge von 60 cm und einer Sondengröße von 8 Fr erreicht. Um eine ausreichende Dosierung sicherzustellen, muss das nasogastrale Magensonden nach Verabreichung der Suspension zum Einnehmen mit 3 ml Wasser oder 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Infusionslösung gespült werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/476/007

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 1. Oktober 2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. Mai 2013

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Lilly S.A.
Avda de la Industria 30
E-28108 Alcobendas (Madrid)
Spanien

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN FÜR DIE GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG – FILMTABLETTEN

ÄUSSERER UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADCIRCA 20 mg Filmtabletten
Tadalafil

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 20 mg Tadalafil

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Lactose

Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

28 Filmtabletten

56 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/476/005-006

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ADCIRCA 20 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADCIRCA 20 mg Tabletten
Tadalafil

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Lilly

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

Mo
Di
Mi
Do
Fr
Sa
So

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG – SUSPENSION ZUM EINNEHMEN

ÄUSSERER UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADCIRCA 2 mg/ml Suspension zum Einnehmen
Tadalafil

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml Suspension zum Einnehmen enthält 2 mg Tadalafil.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumbenzoat (E211); Sorbitol-Lösung 70% (kristallisierend) (Ph. Eur.) (E420); Propylenglycol (E1520).
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Suspension zum Einnehmen
220 ml
Jeder Packung enthält 1 Flasche, 1 Spritze und 1 Verbindungsstück zum Eindrücken in die Flasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Arzneimittelflasche vor jedem Gebrauch mindestens 10 Sekunden lang kräftig schütteln, um die Suspension vollständig zu mischen.
Schütteln Sie erneut, wenn die Flasche länger als 15 Minuten steht.
Einmal täglich.
Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis
Nach Anbruch: Innerhalb von 110 Tagen aufbrauchen. Anbruch Datum:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Flasche aufrecht lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/476/007

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ADCIRCA 2 mg/ml

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG – SUSPENSION ZUM EINNEHMEN
ETIKETTIERUNG AUF DER FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADCIRCA 2 mg/ml Suspension zum Einnehmen
Tadalafil

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml Suspension zum Einnehmen enthält 2 mg Tadalafil.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumbenzoat (E211); Sorbitol-Lösung 70% (kristallisierend) (Ph. Eur.) (E420); Propylenglycol (E1520).
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Suspension zum Einnehmen
220 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Vor Gebrauch 10 Sekunden lang kräftig schütteln.
Einmal täglich
Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis
Nach Anbruch: Innerhalb von 110 Tagen aufbrauchen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Flasche aufrecht lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/08/476/007

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

ADCIRCA 20 mg Filmtabletten Tadalafil

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist ADCIRCA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von ADCIRCA beachten?
3. Wie ist ADCIRCA einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ADCIRCA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist ADCIRCA und wofür wird es angewendet?

ADCIRCA enthält den Wirkstoff Tadalafil.

ADCIRCA wird zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (hoher Blutdruck in den Blutgefäßen der Lunge oder auch Lungenhochdruck genannt) bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren eingesetzt.

Es gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die "Phosphodiesterase 5 Hemmstoffe" (PDE5-Inhibitor) genannt werden, diese helfen dabei, dass sich Ihre Blutgefäße im Lungenbereich weiten und sich dadurch der Blutfluss in Ihre Lungen verbessert. Dies führt zu einem verbesserten Leistungsvermögen bei der Ausübung körperlicher Aktivitäten.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von ADCIRCA beachten?

ADCIRCA darf nicht eingenommen werden

- wenn Sie allergisch gegen Tadalafil oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie Nitrate jeglicher Form wie z. B. Amylnitrit einnehmen, die zur Behandlung von Brustschmerzen (Herzschmerzen) eingesetzt werden. Es wurde gezeigt, dass ADCIRCA die Wirkung dieser Arzneimittel verstärkt. Wenn Sie irgendeine Form von Nitraten einnehmen, oder sich unsicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.
- wenn Sie jemals einen Sehverlust – eine Erkrankung, die manchmal auch als "Schlaganfall des Auges" (nicht-arteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie – NAION) bezeichnet wird, hatten.
- wenn Sie in den vergangenen 3 Monaten einen Herzinfarkt hatten.
- wenn Sie einen niedrigen Blutdruck haben.
- wenn Sie Riociguat einnehmen. Dieses Arzneimittel wird verwendet zur Behandlung von pulmonaler arterieller Hypertonie (d. h. hoher Blutdruck in der Lunge) und chronischer thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (d. h. hoher Blutdruck in der Lunge zusätzlich zu Blutgerinnseln). PDE5-Hemmer, wie ADCIRCA, haben gezeigt, dass sie den blutdrucksenkenden Effekt dieses Arzneimittels verstärken. Wenn Sie Riociguat einnehmen oder unsicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie ADCIRCA einnehmen.

Bitte teilen Sie Ihrem Arzt vor der Einnahme der Tabletten mit, wenn Sie:

- irgendwelche Herzprobleme außer Ihrer pulmonalen Hypertonie (Lungenhochdruck) haben
- Probleme mit Ihrem Blutdruck haben
- irgendeine angeborene Augenerkrankung haben
- eine Veränderung der roten Blutzellen (Sichelzellanämie) haben
- Knochenmarkkrebs (Multiples Myelom) haben
- Krebs der Blutzellen (Leukämie) haben
- irgendeine Verformung Ihres Penis haben oder unerwünschte oder mehr als 4 Stunden lang anhaltende Erektionen haben
- eine schwere Lebererkrankung haben
- eine schwerwiegende Nierenerkrankung haben

Wenn Sie eine plötzliche Abnahme oder einen Verlust der Sehkraft bemerken oder die Sicht verzerrt oder trüb ist, während Sie ADCIRCA einnehmen, brechen Sie die Einnahme von ADCIRCA ab und benachrichtigen Sie sofort einen Arzt.

Bei einigen Patienten wurde unter Tadalafil-Einnahme eine plötzliche Verschlechterung oder ein Verlust des Hörvermögens bemerkt. Auch wenn nicht bekannt ist, ob diese Ereignisse ursächlich mit Tadalafil zusammenhängen, kontaktieren Sie bei plötzlicher Verschlechterung oder Verlust des Hörvermögens sofort einen Arzt.

Kinder und Jugendliche

ADCIRCA wird zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie bei Kindern unter 2 Jahren nicht empfohlen, da es in dieser Altersklasse nicht untersucht wurde.

Einnahme von ADCIRCA zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Nehmen Sie diese Tabletten NICHT ein, wenn Sie schon Nitrate einnehmen.

Einige Arzneimittel können von ADCIRCA beeinflusst werden oder diese beeinflussen wie gut ADCIRCA wirken wird. Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie bereits eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Bosentan (anderes Arzneimittel zur Behandlung des Lungenhochdrucks)
- Nitrate (gegen Brustenge/Herzschmerzen)
- Alpha-Blocker zur Behandlung eines hohen Blutdrucks oder bei Prostataproblemen
- Riociguat
- Rifampicin (zur Behandlung von Erkrankungen durch Bakterien)
- Ketoconazol Tabletten (zur Behandlung von Pilzkrankungen)
- Ritonavir (zur HIV Behandlung)
- Tabletten (PDE5-Hemmstoffe) gegen erektile Dysfunktion

Einnahme von ADCIRCA zusammen mit Alkohol

Das Trinken von Alkohol kann zeitweise Ihren Blutdruck senken. Wenn Sie ADCIRCA eingenommen haben oder wenn Sie planen ADCIRCA einzunehmen, vermeiden Sie übermäßiges Trinken (Blutalkoholspiegel von 0,8 ‰ und mehr), weil hierdurch das Risiko von Schwindel beim Aufstehen erhöht werden kann.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Nehmen Sie

ADCIRCA nicht ein, wenn Sie schwanger sind, es sei denn, Sie haben dies mit Ihrem Arzt besprochen und es ist unbedingt notwendig.

Solange Sie die Tabletten einnehmen, dürfen Sie nicht stillen, da nicht bekannt ist, ob das Arzneimittel in die Muttermilch gelangt. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, bevor Sie irgendwelche Arzneimittel während der Schwangerschaft oder Stillzeit einnehmen.

Bei behandelten Hunden kam es zu einer Verringerung des Spermas in den Hoden. Eine Abnahme des Spermas wurde bei einigen Männern beobachtet. Es ist unwahrscheinlich, dass dies zu einer Einschränkung der Zeugungsfähigkeit führt.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Schwindel wurde berichtet. Überprüfen Sie sorgfältig, wie Sie auf dieses Arzneimittel reagieren, bevor Sie Auto fahren oder Maschinen bedienen.

ADCIRCA enthält Lactose

Wenn Sie von Ihrem Arzt mitgeteilt bekommen haben, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden, nehmen Sie dieses Arzneimittel bitte erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein.

ADCIRCA enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist ADCIRCA einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

ADCIRCA ist verfügbar als 20 mg Tablette. Schlucken Sie die unzerkaute(n) Tablette(n) mit einem Glas Wasser. Die Tablette(n) kann/können unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden.

Pulmonale arterielle Hypertonie bei Erwachsenen

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich zwei 20 mg Tabletten. Nehmen Sie beide Tabletten unmittelbar nacheinander ein. Wenn Sie leichte oder mittelschwere Leber- oder Nierenprobleme haben, wird Ihnen Ihr Arzt vielleicht nur eine 20 mg Tablette pro Tag verordnen.

Pulmonale arterielle Hypertonie bei Kindern (ab 2 Jahren) mit einem Körpergewicht über 40 kg

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich zwei 20 mg Tabletten. Beide Tabletten sollten zur gleichen Zeit nacheinander eingenommen werden. Wenn Sie ein leichtes oder mittelschweres Leber- oder Nierenproblem haben, kann Ihr Arzt Ihnen raten, nur eine 20 mg Tablette pro Tag einzunehmen.

Pulmonale arterielle Hypertonie bei Kindern (ab 2 Jahren) mit einem Körpergewicht unter 40 kg

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich eine 20 mg Tablette. Wenn Sie ein leichtes oder mittelschweres Leber- oder Nierenproblem haben, kann Ihr Arzt Ihnen raten, einmal täglich 10 mg einzunehmen.

Andere Darreichungsformen dieses Arzneimittels können für Kinder besser geeignet sein; fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie eine größere Menge von ADCIRCA eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie oder jemand anderes mehr Tabletten eingenommen hat, als er sollte, dann informieren Sie Ihren Arzt oder suchen Sie direkt ein Krankenhaus auf und nehmen Sie die Tablettenpackung mit. Es könnten bei Ihnen die Nebenwirkungen auftreten, die im Abschnitt 4. beschrieben sind.

Wenn Sie die Einnahme von ADCIRCA vergessen haben

Wenn Ihnen dies innerhalb von 8 Stunden nach der versäumten Dosis einfällt, dann nehmen Sie die versäumte Dosis noch ein. Aber nehmen Sie NICHT die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von ADCIRCA abbrechen

Brechen Sie die Einnahme des Arzneimittels nicht ab, es sei denn, Ihr Arzt rät Ihnen dazu.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Diese sind normalerweise von leichter bis mäßiger Ausprägung.

Stoppen Sie die Behandlung und benachrichtigen Sie sofort einen Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

- allergische Reaktionen, einschließlich Hautausschlägen (Häufigkeit häufig).
- Brustschmerzen - wenden Sie keine Nitrats an, sondern nehmen Sie unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch (Häufigkeit häufig).
- Priapismus, eine verlängerte und möglicherweise schmerzhafte Erektion nach Einnahme von ADCIRCA (Häufigkeit gelegentlich). Sollten Sie eine Erektion haben, die über mehr als 4 Stunden anhält, setzen Sie sich unverzüglich mit einem Arzt in Verbindung.
- plötzlicher Verlust der Sehfähigkeit (Häufigkeit selten), verzerrtes, trübes, unscharfes zentrales Sehvermögen oder plötzliche Abnahme des Sehvermögens (Häufigkeit nicht bekannt).

Bei Patienten, die ADCIRCA einnehmen, wurden die folgenden Nebenwirkungen sehr häufig berichtet (kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen): Kopfschmerzen, Hautrötung, Schleimhautschwellungen der Nase und der Nasennebenhöhlen (verstopfte Nase), Übelkeit, Verdauungsstörungen (einschließlich Bauchschmerzen oder -Beschwerden), Muskelschmerzen, Rückenschmerzen und Schmerzen in den Armen und Beinen (einschließlich Arm- und Beinbeschwerden).

Weitere Nebenwirkungen wurden berichtet:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Verschwommenes Sehen, niedriger Blutdruck, Nasenbluten, Erbrechen, verstärkte oder veränderte Regelblutung, Schwellungen im Gesicht, Sodbrennen und Aufstoßen, Migräne, unregelmäßiger Herzschlag und Ohnmacht.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Krampfanfälle, vorübergehender Erinnerungsverlust, Nesselsucht, vermehrtes Schwitzen, Penisblutung, Blut im Samen und/oder Urin, hoher Blutdruck, Herzrasen, plötzlicher Herztod und Ohrgeräusche (Tinnitus).

PDE5 Hemmstoffe werden bei Männern auch zur Behandlung der erektilen Dysfunktion eingesetzt. Einige Nebenwirkungen wurden selten berichtet:

- Teilweise, vorübergehende oder bleibende Verschlechterung oder Verlust des Sehvermögens eines Auges oder beider Augen und schwerwiegende allergische Reaktionen, die zu Schwellungen im Gesichts- oder Halsbereich führen. Plötzliche Schwerhörigkeit oder Taubheit wurden auch berichtet.

Einige Nebenwirkungen wurden von Männern berichtet, die Tadalafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion eingenommen haben. Diese Ereignisse wurden nicht in den klinischen Studien zur Behandlung des Lungenhochdrucks gesehen und daher ist die Häufigkeit des Auftretens nicht bekannt:

- Schwellung der Augenlider, Augenschmerzen, rote Augen, Herzinfarkt (Herzschlag) und Schlaganfall.

Einige weitere seltene Nebenwirkungen, die nicht in klinischen Studien gesehen wurden, wurden bei Männern, die Tadalafil eingenommen hatten, berichtet. Dazu zählen:

- verzerrtes, trübes, unscharfes zentrales Sehvermögen oder plötzliche Abnahme des Sehvermögens (Häufigkeit nicht bekannt).

In den Berichten über Herzrasen, unregelmäßigen Herzschlag, Herzinfarkt (Herzschlag), Schlaganfall und plötzlichen Herztod hatten die meisten, aber nicht alle Männer bereits vor der Einnahme von Tadalafil bekannte Herzerkrankungen. Es ist nicht möglich festzustellen, ob diese Ereignisse in ursächlichem Zusammenhang mit der Einnahme von Tadalafil standen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist ADCIRCA aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung nach ‚verw. bis‘ bzw. ‚EXP‘ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Nicht über 30 °C lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was ADCIRCA enthält

Der Wirkstoff ist: Tadalafil. Jede Tablette enthält 20 mg Tadalafil.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium, Hydroxypropylcellulose (Ph. Eur.), mikrokristalline Cellulose, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), siehe Abschnitt 2 „ADCIRCA enthält Lactose“ und „ADCIRCA enthält Natrium“.

Filmüberzug: Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Triacetin, Titandioxid (E171), Eisen (III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisen (III)-oxid (E172), Talkum.

Wie ADCIRCA aussieht und Inhalt der Packung

ADCIRCA 20 mg Filmtabletten sind orange, mandelförmig und mit der Prägung „4467“ auf einer Seite.

ADCIRCA 20 mg ist erhältlich in Blisterpackungen zu 28 oder 56 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Niederlande

Hersteller: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spanien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Lilly, S.A.
Tel: +34 91 663 50 00

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: +36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: +356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

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: +371 67364000

Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

ADCIRCA 2 mg/ml Suspension zum Einnehmen Tadalafil

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist ADCIRCA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von ADCIRCA beachten?
3. Wie ist ADCIRCA einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist ADCIRCA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist ADCIRCA und wofür wird es angewendet?

ADCIRCA enthält den Wirkstoff Tadalafil.

ADCIRCA wird zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie (hoher Blutdruck in den Blutgefäßen der Lunge oder auch Lungenhochdruck genannt) bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren eingesetzt. Die Suspension zum Einnehmen ist für pädiatrische Patienten bestimmt, die keine Tabletten schlucken können und deren Dosis 20 mg beträgt.

Es gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die "Phosphodiesterase 5 Hemmstoffe" (PDE5-Inhibitor) genannt werden, diese helfen dabei, dass sich Ihre Blutgefäße im Lungenbereich weiten und sich dadurch der Blutfluss in Ihre Lungen verbessert. Dies führt zu einem verbesserten Leistungsvermögen bei der Ausübung körperlicher Aktivitäten.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von ADCIRCA beachten?

ADCIRCA darf nicht eingenommen werden:

- wenn Sie allergisch gegen Tadalafil oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie Nitrate jeglicher Form wie z. B. Amylnitrit einnehmen, die zur Behandlung von Brustschmerzen (Herzschmerzen) eingesetzt werden. Es wurde gezeigt, dass ADCIRCA die Wirkung dieser Arzneimittel verstärkt. Wenn Sie irgendeine Form von Nitraten einnehmen, oder sich unsicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.
- wenn Sie jemals einen Sehverlust – eine Erkrankung, die manchmal auch als "Schlaganfall des Auges" (nicht-arteriitische anteriore ischämische Optikusneuropathie – NAION) bezeichnet wird, hatten.
- wenn Sie in den vergangenen 3 Monaten einen Herzinfarkt hatten.
- wenn Sie einen niedrigen Blutdruck haben.
- wenn Sie Riociguat einnehmen. Dieses Arzneimittel wird verwendet zur Behandlung von pulmonaler arterieller Hypertonie (d. h. hoher Blutdruck in der Lunge) und chronischer thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (d. h. hoher Blutdruck in der Lunge zusätzlich zu Blutgerinnseln). PDE5-Hemmer, wie ADCIRCA, haben gezeigt, dass sie den blutdrucksenkenden Effekt dieses Arzneimittels

verstärken. Wenn Sie Riociguat einnehmen oder unsicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie ADCIRCA einnehmen.

Bitte teilen Sie Ihrem Arzt vor der Einnahme von ADCIRCA mit, wenn Sie:

- irgendwelche Herzprobleme außer Ihrer pulmonalen Hypertonie (Lungenhochdruck) haben
- Probleme mit Ihrem Blutdruck haben
- irgendeine angeborene Augenerkrankung haben
- eine Veränderung der roten Blutzellen (Sichelzellanämie) haben
- Knochenmarkkrebs (Multiples Myelom) haben
- Krebs der Blutzellen (Leukämie) haben
- irgendeine Verformung Ihres Penis haben oder unerwünschte oder mehr als 4 Stunden lang anhaltende Erektionen haben
- eine schwere Lebererkrankung haben
- eine schwerwiegende Nierenerkrankung haben

Wenn Sie eine plötzliche Abnahme oder einen Verlust der Sehkraft bemerken oder die Sicht verzerrt oder trüb ist, während Sie ADCIRCA einnehmen, brechen Sie die Einnahme von ADCIRCA ab und benachrichtigen Sie sofort einen Arzt.

Bei einigen Patienten wurde unter Tadalafil-Einnahme eine plötzliche Verschlechterung oder ein Verlust des Hörvermögens bemerkt. Auch wenn nicht bekannt ist, ob diese Ereignisse ursächlich mit Tadalafil zusammenhängen, kontaktieren Sie bei plötzlicher Verschlechterung oder Verlust des Hörvermögens sofort einen Arzt.

Kinder und Jugendliche

ADCIRCA wird zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie bei Kindern unter 2 Jahren nicht empfohlen, da es in dieser Altersklasse nicht untersucht wurde.

Einnahme von ADCIRCA zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Nehmen Sie diese Suspension zum Einnehmen NICHT ein, wenn Sie schon Nitratre einnehmen.

Einige Arzneimittel können von ADCIRCA beeinflusst werden oder diese beeinflussen wie gut ADCIRCA wirken wird. Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie bereits eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Bosentan (anderes Arzneimittel zur Behandlung des Lungenhochdrucks)
- Nitrate (gegen Brustenge/Herzschmerzen)
- Alpha-Blocker zur Behandlung eines hohen Blutdrucks oder bei Prostataproblemen
- Riociguat
- Rifampicin (zur Behandlung von Erkrankungen durch Bakterien)
- Ketoconazol Tabletten (zur Behandlung von Pilzkrankungen)
- Ritonavir (zur HIV Behandlung)
- Tabletten (PDE5-Hemmstoffe) gegen erektile Dysfunktion

Einnahme von ADCIRCA zusammen mit Alkohol

Das Trinken von Alkohol kann zeitweise Ihren Blutdruck senken. Wenn Sie ADCIRCA eingenommen haben oder wenn Sie planen ADCIRCA einzunehmen, vermeiden Sie übermäßiges Trinken (Blutalkoholspiegel von 0,8 ‰ und mehr), weil hierdurch das Risiko von Schwindel beim Aufstehen erhöht werden kann.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Nehmen Sie

ADCIRCA nicht ein, wenn Sie schwanger sind, es sei denn, Sie haben dies mit Ihrem Arzt besprochen und es ist unbedingt notwendig.

Solange Sie die Suspension einnehmen, dürfen Sie nicht stillen, da nicht bekannt ist, ob das Arzneimittel in die Muttermilch gelangt. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, bevor Sie irgendwelche Arzneimittel während der Schwangerschaft oder Stillzeit einnehmen.

Bei behandelten Hunden kam es zu einer Verringerung des Spermas in den Hoden. Eine Abnahme des Spermas wurde bei einigen Männern beobachtet. Es ist unwahrscheinlich, dass dies zu einer Einschränkung der Zeugungsfähigkeit führt.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Schwindel wurde berichtet. Überprüfen Sie sorgfältig, wie Sie auf dieses Arzneimittel reagieren, bevor Sie Auto fahren oder Maschinen bedienen.

ADCIRCA enthält Natriumbenzoat (E211)

Dieses Arzneimittel enthält 2,1 mg Natriumbenzoat pro ml.

ADCIRCA enthält Sorbitol (Ph. Eur.) (E420)

Dieses Arzneimittel enthält 110,25 mg Sorbitol (Ph. Eur.) pro ml. Sorbitol (Ph. Eur.) ist eine Fructosequelle. Wenn Ihr Arzt Ihnen gesagt hat, dass Sie (oder Ihr Kind) eine Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern haben, oder wenn bei Ihnen eine hereditäre Fructoseintoleranz (HFI) diagnostiziert wurde, eine seltene genetische Störung, bei der eine Person Fructose nicht abbauen kann, sprechen Sie mit Ihrem Arzt bevor Sie (oder Ihr Kind) dieses Arzneimittel einnehmen oder erhalten.

ADCIRCA enthält Propylenglycol (E1520)

Dieses Arzneimittel enthält 3,1 mg Propylenglycol pro ml.

ADCIRCA enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist ADCIRCA einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

ADCIRCA Suspension zum Einnehmen liegt in einer Flasche vor. Diese ist Teil einer Packung, die als Dosiervorrichtung eine 10-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen, die in 1-ml-Schritten graduiert ist, und ein Verbindungsstück zum Eindrücken in die Flasche enthält. Lesen Sie die Bedienungsanleitung, die der Packung beiliegt, um Anweisungen zur Verwendung des Verbindungsstücks und der Applikationsspritze zu entnehmen.

Die empfohlene Dosis beträgt 10 ml Suspension zum Einnehmen einmal täglich für Kinder ab 2 Jahren und mit einem Körpergewicht unter 40 kg.

Wenn Sie ein leichtes oder mittelschweres Leber- oder Nierenproblem haben, kann Ihr Arzt Ihnen eine niedrigere Dosis verschreiben.

Die Suspension zum Einnehmen sollte mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach einer Mahlzeit auf nüchternen Magen eingenommen werden.

Wenn Sie eine größere Menge von ADCIRCA eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie oder jemand anderes mehr Suspension eingenommen hat, als er sollte, dann informieren Sie Ihren Arzt oder suchen Sie direkt ein Krankenhaus auf und nehmen Sie die Flasche mit. Es könnten bei Ihnen die Nebenwirkungen auftreten, die im Abschnitt 4. beschrieben sind.

Wenn Sie die Einnahme von ADCIRCA vergessen haben

Wenn Ihnen dies innerhalb von 8 Stunden nach der versäumten Dosis einfällt, dann nehmen Sie die versäumte Dosis noch ein. Aber nehmen Sie NICHT die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von ADCIRCA abbrechen

Brechen Sie die Einnahme des Arzneimittels nicht ab, es sei denn, Ihr Arzt rät Ihnen dazu.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Diese sind normalerweise von leichter bis mäßiger Ausprägung.

Stoppen Sie die Behandlung und benachrichtigen Sie sofort einen Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

- allergische Reaktionen, einschließlich Hautausschlägen (Häufigkeit häufig).
- Brustschmerzen - wenden Sie keine Nitrats an, sondern nehmen Sie unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch (Häufigkeit häufig).
- Priapismus, eine verlängerte und möglicherweise schmerzhafte Erektion nach Einnahme von ADCIRCA (Häufigkeit gelegentlich). Sollten Sie eine Erektion haben, die über mehr als 4 Stunden anhält, setzen Sie sich unverzüglich mit einem Arzt in Verbindung.
- plötzlicher Verlust der Sehfähigkeit (Häufigkeit selten), verzerrtes, trübes, unscharfes zentrales Sehvermögen oder plötzliche Abnahme des Sehvermögens (Häufigkeit nicht bekannt).

Bei Patienten, die ADCIRCA einnehmen, wurden die folgenden Nebenwirkungen sehr häufig berichtet (kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen): Kopfschmerzen, Hautrötung, Schleimhautschwellungen der Nase und der Nasennebenhöhlen (verstopfte Nase), Übelkeit, Verdauungsstörungen (einschließlich Bauchschmerzen oder -Beschwerden), Muskelschmerzen, Rückenschmerzen und Schmerzen in den Armen und Beinen (einschließlich Arm- und Beinbeschwerden).

Weitere Nebenwirkungen wurden berichtet:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Verschwommenes Sehen, niedriger Blutdruck, Nasenbluten, Erbrechen, verstärkte oder veränderte Regelblutung, Schwellungen im Gesicht, Sodbrennen und Aufstoßen, Migräne, unregelmäßiger Herzschlag und Ohnmacht.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Krampfanfälle, vorübergehender Erinnerungsverlust, Nesselsucht, vermehrtes Schwitzen, Penisblutung, Blut im Samen und/oder Urin, hoher Blutdruck, Herzrasen, plötzlicher Herztod und Ohrgeräusche (Tinnitus).

PDE5 Hemmstoffe werden bei Männern auch zur Behandlung der erektilen Dysfunktion eingesetzt. Einige Nebenwirkungen wurden selten berichtet:

- Teilweise, vorübergehende oder bleibende Verschlechterung oder Verlust des Sehvermögens eines Auges oder beider Augen und schwerwiegende allergische Reaktionen, die zu Schwellungen im Gesichts- oder Halsbereich führen. Plötzliche Schwerhörigkeit oder Taubheit wurden auch berichtet.

Einige Nebenwirkungen wurden von Männern berichtet, die Tadalafil zur Behandlung der erektilen Dysfunktion eingenommen haben. Diese Ereignisse wurden nicht in den klinischen Studien zur Behandlung des Lungenhochdrucks gesehen und daher ist die Häufigkeit des Auftretens nicht bekannt:

- Schwellung der Augenlider, Augenschmerzen, rote Augen, Herzinfarkt (Herzschlag) und Schlaganfall.

Einige weitere seltene Nebenwirkungen, die nicht in klinischen Studien gesehen wurden, wurden bei Männern, die Tadalafil eingenommen hatten, berichtet. Dazu zählen:

- verzerrtes, trübes, unscharfes zentrales Sehvermögen oder plötzliche Abnahme des Sehvermögens (Häufigkeit nicht bekannt).

In den Berichten über Herzrasen, unregelmäßigen Herzschlag, Herzinfarkt (Herzschlag), Schlaganfall und plötzlichen Herztod hatten die meisten, aber nicht alle Männer bereits vor der Einnahme von Tadalafil bekannte Herzerkrankungen. Es ist nicht möglich festzustellen, ob diese Ereignisse in ursächlichem Zusammenhang mit der Einnahme von Tadalafil standen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist ADCIRCA aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Flasche nach ‚verw. bis‘ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Verwenden Sie das Arzneimittel nicht, wenn die Flasche länger als 110 Tage geöffnet ist. Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren. Flasche aufrecht lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was ADCIRCA enthält

Der Wirkstoff ist: Tadalafil. Jeder ml enthält 2 mg Tadalafil.

Die sonstigen Bestandteile sind Xanthangummi, Mikrokristalline Cellulose, Carmellose-Natrium (Ph. Eur.), Citronensäure, Natriumcitrat (Ph. Eur.), Natriumbenzoat (E211), Hochdisperses Siliciumdioxid, Sorbitol-Lösung 70% (kristallisierend) (Ph. Eur.) (E420), Polysorbat 80, Sucralose, Simeticon-Emulsion 30% (Simeticon, Methylcellulose, Sorbinsäure (Ph. Eur.), gereinigtes Wasser), Künstliches Kirscharoma (enthält Propylenglycol (E1520) und Wasser. Siehe Abschnitt 2 „ADCIRCA enthält“ für mehr Informationen über Sorbitol (Ph. Eur.), Natriumbenzoat, Propylenglycol und Natrium.

Wie ADCIRCA aussieht und Inhalt der Packung

ADCIRCA 2 mg/ml ist eine weiße bis fast weiße Suspension zum Einnehmen.

ADCIRCA ist eine Suspension zum Einnehmen und liegt in einer 220 ml Flasche mit abziehbarem Siegel und kindergesichertem Verschluss in einer Faltschachtel vor. Jede Faltschachtel enthält eine Flasche, eine graduierte 10-ml-Spritze mit 1-ml-Graduierung und einem Verbindungsstück zum Eindrücken in die Flasche.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Niederlande

Hersteller: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spanien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

Lilly, S.A.
Tel: +34 91 663 50 00

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: +36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: +356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

BEDIENUNGSANLEITUNG
ADCIRCA 2 mg/ml Suspension zum Einnehmen
Tadalafil

Bevor Sie ADCIRCA Suspension zum Einnehmen verwenden, lesen Sie zuerst diese Bedienungsanleitung und befolgen Sie diese sorgfältig Schritt-für-Schritt.

Diese Bedienungsanleitung enthält Informationen zur Anwendung von ADCIRCA Suspension zum Einnehmen.



WICHTIGE INFORMATIONEN, DIE SIE VOR DER ANWENDUNG VON ADCIRCA SUSPENSION ZUM EINNEHMEN WISSEN MÜSSEN



Das Verbindungsstück stellt ein verschluckbares Kleinteil dar- es besteht ERSTICKUNGSGEFAHR. Stecken Sie die Applikationsspritze nicht in das Verbindungsstück, solange das Verbindungsstück nicht fest im Flaschenhals eingesetzt ist. Für eine sichere Anwendung muss das Verbindungsstück fest in den Flaschenhals gedrückt sein. Nur unter Aufsicht eines Erwachsenen verwenden.

Lassen Sie Ihr Kind das Arzneimittel **nicht** ohne Ihre Hilfe einnehmen.

Verwenden Sie das Arzneimittel **nicht**, wenn die Flasche, die Versiegelung, das Verbindungsstück oder die Applikationsspritze beschädigt sind.

Verwenden Sie das Arzneimittel **nicht**, wenn das erste Öffnen der Flasche länger als **110 Tage** zurück liegt. Bitte lesen Sie im Abschnitt zur Entsorgung, wie Sie das Arzneimittel entsorgen sollen, wenn Sie es nicht mehr anwenden.

Notieren Sie hier das Datum des Anbruchs: _____

Reinigen Sie die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen **nicht** mit Seife oder Spülmitteln. Zur Reinigung beachten Sie bitte die Schritte 4b - 4c.

Geben Sie die Applikationsspritze **nicht** in die Spülmaschine. Die Applikationsspritze könnte danach nicht mehr so gut funktionieren, wie sie sollte.

Verwenden Sie nach **30 Tagen** eine neue Applikationsspritze.

Es wird empfohlen, ADCIRCA nicht mit Nahrung oder Wasser zu mischen, da so möglicherweise nicht die vollständige Dosis eingenommen wird bzw. der Geschmack verändert sein könnte.

Geben Sie **ADCIRCA** Suspension zum Einnehmen nur mit der mit dem Arzneimittel gelieferten Applikationsspritze zum Einnehmen.

Das Arzneimittel ist weiß. Luftblasen könnten bei der Zubereitung der Dosis in der Applikationsspritze schwierig zu erkennen sein und zu einer falschen Dosis führen.



Wenden Sie sich im Falle einer Überdosierung sofort an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Schnelle ärztliche Hilfe ist für Erwachsene und Kinder wichtig, auch wenn Sie keine Anzeichen oder Symptome bemerken.

Die Einzelteile des Applikationssystems von ADCIRCA Suspension zum Einnehmen



Schritt 1: VORBEREITUNG DER FLASCHE

1a



Stellen Sie die Arzneimittelflasche und das Verbindungsstück griffbereit hin.
Waschen Sie sich die Hände mit Seife und Wasser.

1b



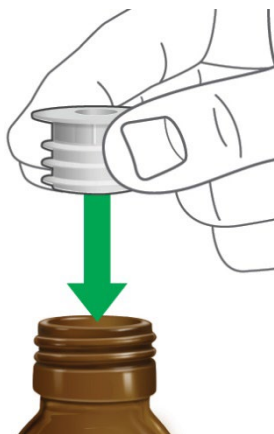
Nehmen Sie die Schutzkappe ab.
Drücken Sie die Schutzkappe herunter, während Sie sie gegen den Uhrzeigersinn drehen.
Nehmen Sie die Schutzkappe ab.

1c



Nur vor der ersten Anwendung: Heben Sie die Versiegelung ab und ziehen Sie diese ab.
Stellen Sie sicher, dass die Versiegelung komplett entfernt ist.

1d



Nur vor der ersten Anwendung: Drücken Sie das Verbindungsstück vollständig hinunter in den Flaschenhals.



Das Verbindungsstück ist vor dem Einsetzen in den Flaschenhals ein verschluckbares Kleinteil - es besteht ERSTICKUNGSGEFAHR. Für eine sichere Anwendung muss das Verbindungsstück fest in den Flaschenhals gedrückt sein.

Stecken Sie die Applikationsspritze **nicht** in das Verbindungsstück, solange das Verbindungsstück nicht fest im Flaschenhals eingesetzt ist.
Verdrehen Sie das Verbindungsstück **nicht**.

1e



Schrauben Sie die Schutzkappe wieder fest auf die Flasche.
Die Schutzkappe passt darauf.

SCHRITT 2: VORBEREITEN DER DOSIS

2a



Stellen Sie die Arzneimittelflasche mit dem eingesetzten Verbindungsstück und die Applikationsspritze griffbereit hin.

Stellen Sie sicher, dass die Flasche gut verschlossen ist.
Waschen Sie sich die Hände mit Seife und Wasser.

2b



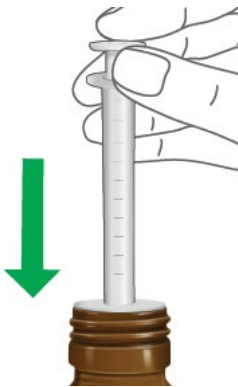
Schütteln Sie die Flasche.

Schütteln Sie die Arzneimittelflasche kräftig für mindestens 10 Sekunden **vor jeder Anwendung**, um die Suspension vollständig zu mischen.
Schütteln Sie erneut, wenn die Flasche länger als 15 Minuten steht.

2c

Nehmen Sie die Schutzkappe ab.

2d



Setzen Sie das Mundstück der Applikationsspritze fest in die Öffnung des Verbindungsstückes.

Vergewissern Sie sich, dass das Mundstück vollständig in das Verbindungsstück eingesetzt ist und der Kolben vollständig bis zum Mundstück der Applikationsspritze heruntergedrückt ist.

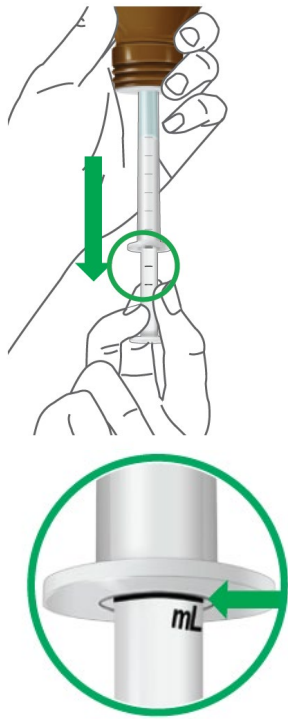
2e



Drehen Sie die Flasche mit aufgesetzter Applikationsspritze um, während Sie die Applikationsspritze festhalten.

Vergewissern Sie sich, dass die Flasche kopfüber gedreht ist.
Achten Sie darauf, dass die Applikationsspritze im Verbindungsstück eingesetzt bleibt.

2f



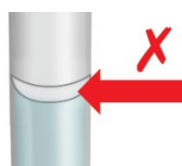
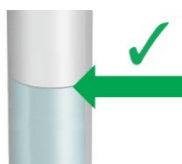
Entnehmen Sie die Dosis.

Ziehen Sie den Kolben langsam nach unten bis die ml-Graduierung, die der zu entnehmenden Dosis für Ihr Kind entspricht, auf der Unterseite der Fingerauflage erscheint.

Die Graduierung befindet sich auf dem Kolben der Applikationsspritze.

Achten Sie darauf, dass die Oberkante der Graduierungsmarkierung mit der Unterseite der Fingerauflage ausgerichtet ist.

2g



Richten Sie die Flasche wieder auf und prüfen Sie, ob sich Luftblasen in der Applikationsspritze befinden

 **Luftblasen können zu einer falschen Dosierung führen.**

Das Arzneimittel ist weiß und hat die gleiche Farbe wie die Applikationsspritze. Luftblasen können schwer zu erkennen sein.

Wenn Sie Luftblasen entdecken, leeren Sie das Arzneimittel zurück in die Flasche und führen die Schritte 2e bis 2g noch einmal durch.

2h



Nehmen Sie die Applikationsspritze aus der Flasche.

Berühren Sie **nicht** den Kolben.

SCHRITT 3: VERABREICHUNG DER DOSIS



Platzieren Sie das Mundstück der Applikationsspritze seitlich im Mund Ihres Kindes. Bitten Sie Ihr Kind, nicht auf die Applikationsspritze zu beißen.

Spritzen Sie das Arzneimittel Ihrem Kind **nicht** in den Rachen. Drücken Sie den Kolben langsam und vorsichtig herunter, bis sich das Arzneimittel vollständig im Mund Ihres Kindes befindet.

Stellen Sie sicher, dass Ihr Kind das Arzneimittel vollständig schluckt.

STEP 4: REINIGUNG

4a





Schrauben Sie die Schutzkappe wieder fest auf die Flasche. Nehmen Sie das Verbindungsstück **nicht** aus der Flasche. Die Schutzkappe passt darauf.

4b



Füllen Sie die Applikationsspritze mit sauberem Wasser.

 Reinigen Sie die Applikationsspritze **nicht** mit Seife oder Spülmitteln.

 Ziehen Sie den Kolben **nicht** aus der Applikationsspritze heraus.

Füllen Sie ein Glas mit sauberem Wasser, halten Sie die Applikationsspritze ins Wasser und ziehen Sie an dem Kolben, **um die Applikationsspritze mit Wasser zu füllen.**

4c



Drücken Sie den Kolben herunter und spritzen Sie das Wasser in das Glas zurück oder in ein Waschbecken.

Achten Sie darauf, dass Wasser aus der Applikationsspritze zu entfernen.

Schütteln Sie überschüssiges Wasser von der Applikationsspritze und trocknen Sie die Applikationsspritze mit einem Papiertuch.

Lagern Sie die Applikationsspritze und die Flasche in der originalen Verpackung.

Waschen Sie sich die Hände mit Wasser und Seife.

ENTSORGUNG DES ARZNEIMITTELS

Entsorgen Sie das Arzneimittel nicht über das Abwasser. Fragen Sie in Ihrer Apotheke, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

ENTSORGUNG DER SPRITZE

Fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wie die Spritze zu entsorgen ist.

LAGERUNG

Dieses Arzneimittel verlangt keine besonderen Lagerbedingungen.

Flasche aufrecht lagern.

Flasche und Applikationsspritze für Kinder unzugänglich aufbewahren.

HÄUFIG GESTELLTE FRAGEN

Frage: Was mache ich, wenn sich in der Spritze eine Luftblase befindet?

Antwort: Verabreichen Sie Ihrem Kind das Arzneimittel **NICHT**. Luftblasen können zu einer falschen Dosis führen. Leeren Sie das Arzneimittel zurück in die Flasche und wiederholen Sie die Schritte 2e bis 2g.

Frage: Was mache ich, wenn zu viel Arzneimittel in die Applikationsspritze aufgezogen wurde?

Antwort: Lassen Sie das Mundstück in der Flasche. Halten Sie die Flasche aufrecht. Drücken Sie den Kolben so weit hinunter, bis sich die richtige Dosis in der Applikationsspritze befindet.

Frage: Was mache ich, wenn zu wenig Arzneimittel in die Applikationsspritze aufgezogen wurde?

Antwort: Lassen Sie das Mundstück in der Flasche. Halten Sie die Flasche umgedreht. Ziehen Sie den Kolben so weit herunter, bis sich die richtige Dosis in der Applikationsspritze befindet.

Frage: Was mache ich, wenn meine Augen oder die Augen meines Kindes in Kontakt mit dem Arzneimittel gekommen sind?

Antwort: Im Falle eines Augenkontakts muss das Auge sofort mit Wasser gespült und ein Arzt, Apotheker oder medizinisches Fachpersonal kontaktiert werden. Hände und Oberflächen, die in Kontakt mit dem Arzneimittel gekommen sein könnten, sollten umgehend abgewaschen werden.

Frage: Was muss ich bei Reisen mit diesem Arzneimittel beachten?

Antwort: Stellen Sie sicher, dass Sie für die gesamte Reise genug Arzneimittel dabei haben. Nehmen Sie die Applikationsspritze und das Arzneimittel in der originalen Verpackung mit. Lagern Sie das Arzneimittel an einem sicheren Ort in aufrechter Position auf.

Frage: Kann ich dieses Arzneimittel mit Nahrung oder Wasser mischen, bevor ich es meinem Kind verabreiche?

Antwort: Es wird empfohlen, dieses Arzneimittel nicht mit Nahrung oder Wasser zu mischen, da so möglicherweise der Geschmack verändert sein könnte bzw. nicht die vollständige Dosis eingenommen wird. Sie können Ihrem Kind ein Glas Wasser zu Trinken geben, nachdem die gesamte Dosis des Arzneimittels eingenommen wurde.

Frage: Was mache ich, wenn mein Kind das Arzneimittel ausspuckt?

Antwort: Verabreichen Sie Ihrem Kind **kein** zusätzliches Arzneimittel. Kontaktieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Frage: Was mache ich, wenn mein Kind das Arzneimittel nicht vollständig schluckt?

Antwort: Kontaktieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Frage: Was mache ich, wenn mein Kind zu viel Arzneimittel geschluckt hat?

Antwort: Kontaktieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

FÜR FRAGEN ODER WEITERE INFORMATIONEN ZU ADCIRCA SUSPENSION ZUM EINNEHMEN

Für Fragen oder mehr Informationen zu ADCIRCA

- Rufen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal an
- Rufen Sie Lilly an

Lesen Sie die vollständige Packungsbeilage für ADCIRCA, die dieser Packung beiliegt, um mehr über Ihr Arzneimittel zu erfahren.

Für Fragen oder mehr Informationen zu ADCIRCA Suspension zum Einnehmen

Wenn Sie Fragen oder Probleme mit Ihrer Applikationsspritze haben, wenden Sie sich an Lilly oder Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Melden Sie **Lilly** alle BESCHWERDEN ÜBER MEDIZINPRODUKTE oder UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTELWIRKUNGEN, einschließlich SCHWERWIEGENDER VERDACHTSFÄLLE.

ANHANG IV

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG(EN) FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Tadalafil zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

In Anbetracht der verfügbaren Daten aus der Literatur und aus Spontanberichten zu zentraler seröser Chorioretinopathie, die in einigen Fällen einen engen zeitlichen Zusammenhang, eine positive De-Challenge und/oder Re-Challenge und einen plausiblen Wirkmechanismus aufweisen, hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen Tadalafil und einer zentralen serösen Chorioretinopathie zumindest für eine begründete Möglichkeit. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Tadalafil enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Tadalafil der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Tadalafil enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.