

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

ADCIRCA 20 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg tadalafil.

### Hjálparefni með þekkta verkun

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Appelsínugular og möndlulaga filmuhúðaðar töflur, 12,09 mm x 7,37 mm að stærð, merktar með „4467“ á annarri hliðinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Fullorðnir

Meðferð við lungnaslagæðaháþrýstingi (PAH) sem er samkvæmt flokkun WHO af starfhæfnisflokki II og III, til að bæta áreynslugetu (sjá kafla 5.1).

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

#### Börn

Meðferð hjá börnum 2 ára og eldri með lungnaslagæðaháþrýsting (PAH) sem er samkvæmt flokkun WHO af starfhæfnisflokki II og III.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Einungis lækningar með reynslu af meðhöndlun lungnaslagæðaháþrýstings má hefja meðferð og hafa eftirlit með henni.

#### Skammtar

##### *Fullorðnir*

Ráðlagður skammtur er 40 mg (tvær 20 mg filmuhúðaðar töflur) tekinn einu sinni á dag.

##### *Börn (2 ára til 17 ára)*

Ráðlagðir skammtar handa börnum einu sinni á dag, samkvæmt aldri og líkamspýngd, eru sýndir hér fyrir neðan.

Aldur og/eða líkamsþyngd barns	Ráðlagður dagskammtur og skömmtnaráætlun
≥2 ára líkamsþyngd ≥40 kg líkamsþyngd <40 kg	40 mg (tvær 20 mg töflur) einu sinni á dag 20 mg (ein 20 mg tafla eða 10 ml af mixtúru, 2 mg/ml af tadalafili*) einu sinni á dag

\* Mixtúra er fánleg fyrir börn sem þurfa 20 mg og geta ekki gleypst töflur.

Engin gögn um lyfjahvörf eða verkun hjá sjúklingum <2 ára liggja fyrir úr klínískum rannsóknum. Ekki hefur verið sýnt fram á hvað eru viðeigandi skammtar af ADCIRCA handa börnum á aldrinum 6 mánaða til <2 ára. Því er ekki ráðlagt að nota ADCIRCA handa þessum aldurshóp.

#### Skammtar sem frestast eða gleymast eða uppköst

Ef seinkun verður á gjöf ADCIRCA innan dagsins á að taka skammtinn án breytinga á síðari skömmtum. Sjúklingar eiga ekki að taka tvo skammta sama dag til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Sjúklingar eiga ekki að taka annan skammt þó þeir kasti upp.

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### Aldraðir sjúklingar

Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir aldraða sjúklinga.

##### Skert nýrnastarfsemi

###### *Fullorðnir og börn (2 til 17 ára, sem vega a.m.k. 40 kg)*

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

###### *Börn (2 til 17 ára, sem vega minna en 40 kg)*

Ráðlagður upphafsskammtur hjá sjúklingum sem vega <40 kg með væga til miðlungs skerta nýrnastarfsemi er 10 mg einu sinni á dag. Auka má skammtinn upp í 20 mg, einu sinni á dag, byggt á einstaklingsbundnu þoli og verkun lyfsins. Notkun tadalafil er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

##### Skert lifr starfsemi

###### *Fullorðnir og börn (2 til 17 ára, sem vega a.m.k. 40 kg)*

Vegna takmarkaðrar reynslu hjá sjúklingum með væga til miðlungs mikið skerta lifr starfsemi (Child-Pugh Class A og B) má íhuga 20 mg einu sinni á dag sem upphafsskammt.

###### *Börn (2 til 17 ára, sem vega minna en 40 kg)*

Íhuga má að gefa sjúklingum sem vega <40 kg og eru með með væga til miðlungs mikið skerta lifr starfsemi upphafsskammt sem nemur 10 mg einu sinni á dag.

Fyrir sjúklinga á hvaða aldri sem er gildir að ef tadalafili er ávísað skal lækningin meta einstaklingsbundinn ávinning/áhættu. Ekki er ráðlagt að gefa sjúklingum með mikið skerta lifr starfsemi (Child-Pugh Class C) tadalafil þar sem ekki hafa verið gerðar rannsóknir á tadalafili hjá þeim hópi sjúklinga (sjá kafla 4.4 og 5.2).

##### *Börn (<2 ára)*

Ekki hefur verið sýnt fram á viðeigandi skömmtnun og verkun ADCIRCA hjá börnum <2 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.8 og 5.1.

## Lyfjagjöf

ADCIRCA er til inntöku.

Gleypa á filmuhúðuðu töflurnar heilar með vatni, með eða án matar.

### **4.3 Frábendingar**

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

Brátt hjartadrep innan síðustu 90 daga.

Alvarlegur lágþrýstingur (<90/50 mmHg).

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

Ekki má gefa PDE5 hemla (hemla á virkni fosfódiesterasa af tegund 5) að meðtöldu tadalafíli samhliða guanylatsýklasa-örvum (e. guanylate cyclase stimulators), svo sem riokígúati, þar sem það getur leitt til lágþrýstings með einkennum (sjá kafla 4.5).

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

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Hjarta- og æðasjúkdómar

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

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

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

Ástand hjarta og æðakerfis hjá sjúklingum með þröngingu í lungnabláæðum (pulmonary veno-occlusive disease (PVOD)) getur versnað marktækt við notkun lyfja sem víkka æðar í lungum. Þar sem engin gögn eru til um notkun tadalafíls hjá sjúklingum með þennan sjúkdóm er ekki mælt með notkun lyfsins hjá þessum sjúklingahópi. Ef einkenni um lungnabjúg koma upp meðan á notkun tadalafíls stendur skal íhuga hvort þrönging í lungnabláæðum sé til staðar.

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

Sumir sjúklingar, sem fá samhliða gjöf tadalafils ásamt alfa<sub>1</sub> blokka, geta fengið lágþrýsting með einkennum (sjá kafla 4.5). Þess vegna er ekki mælt með því að tadalafil sé gefið samhliða doxazósíni.

### Sjón

Greint hefur verið frá sjónskerðingu, þ.m.t. miðlægum vessandi æðu- og sjónukvilla (central serous chorioretinopathy, CSCR), og tilvikum um framlægan sjóntaugarkvilla vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION)), í tengslum við notkun tadalafils og annarra PDE5-hemla. Flest tilvik miðlægs vessandi æðu- og sjónukvilla gengu til baka af sjálfu sér eftir að notkun tadalafils var hætt. Varðandi framlægan sjóntaugarkvilla vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu bendir greining niðurstaðna úr áhorfsrannsókn til aukinnar hættu á bráðum framlægum sjóntaugarkvilla vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu hjá körlum með stinningarvanda eftir útsetningu fyrir tadalafil eða öðrum PDE5-hemlum. Þar sem þetta getur átt við um alla sjúklinga sem eru útsettir fyrir tadalafil, skal ráðleggja sjúklingum að hætta töku ADCIRCA og hafa strax samband við lækni ef þeir finna fyrir skyndilegri sjónskerðingu, minnkun sjónskerpu og/eða sjónbrenslun (visual distortion) (sjá kafla 4.3). Sjúklingar með arfgenga hrörnunarsjúkdóma í sjónhimnu þar með talið sjónfreknur voru ekki hafðir með í klínískum rannsóknum og því er ekki mælt með notkun lyfsins handa þessum sjúklingum.

### Skyndileg heyrnarskerðing eða heyrnartap

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

### Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Ekki er mælt með notkun tadalafils fyrir sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfssemi vegna aukinnar útsetningar fyrir tadalafili (AUC), takmarkaðrar klínískrar reynslu og að enginn útskilnaður er með blóðskilun.

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

### Langvarandi stinning og afmyndaður getnaðarlimur

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

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

### Notkun með CYP3A4 örvum eða hemlum

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

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

### Meðferð við rístruflunum

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

### Prostacyclin og hliðstæð lyf

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

### Bosentan

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

### Laktósi

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

### Natríum

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

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

### Áhrif annarra lyfja á tadalafil

#### Cytókróm P450 hemlar

##### *Azól sveppalyf (t.d. ketókónazól)*

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

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

##### *Próteasa hemlar (t.d. ritonavír)*

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

#### Cytókróm P450 örvar

##### *Endothelinviðtaka 1 blokki (t.d. bosentan)*

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

### Lyf gegn *Mycobacterium* (t.d. rifampicín)

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

### Áhrif tadalafils á önnur lyf

#### Nítröt

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

#### Blóðþrýstingslækkandi lyf (þar með taldir kalsíumgangar lokar)

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

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

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

#### Riokígúat

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

#### CYP1A2 hvarfefni (t.d. teófýllín)

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

#### CYP2C9 hvarfefni (t.d. R-warfarín)

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

#### Acetylsalicýlsýra

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

#### Hvarfefni fyrir P-glýkóprótein (t.d. dígoxín)

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

#### Getnaðarvarnarlyf til inntöku

Við jafnvægi eykur tadalafil (40 mg einu sinni á dag) útsetningu etínylestradíóls (AUC) um 26% og  $C_{max}$  um 70% samanborið við getnaðarvarnarlyf til inntöku gefið með lyfleysu. Ekki voru klínísk áhrif

tadalafils marktæk á levonorgestrel sem bendir til þess að áhrif etínýlestradíóls sé tilkomið vegna hindrunar á súlfóneringu í þörmum af völdum tadalafils. Klínísk mikilvægi þessa er ekki þekkt.

#### Terbútalín

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

#### Áfengi

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

#### Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum er áætluð úthreinsun (CL/F) og áhrif bosentans á CL/F hjá börnum með svipuðum hætti og hjá fullorðnum sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting. Ekki er talið nauðsynlegt að breyta skömmtum af tadalafili við notkun samhliða bosentani.

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Meðganga

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

#### Brjóstgjöf

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

#### Frjósemi

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

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

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

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um og komu fyrir hjá  $\geq 10\%$  sjúklinga í meðferðararminum sem fékk 40 mg tadalafil voru höfuðverkur, ógleði, bakverkur, meltingarfærtruflanir, roði, vöðvaverkir, nefkoksbólga og verkir í útlimum. Þessar aukaverkanir voru



skammvinnar og almennt vægar til miðlungs alvarlegar. Takmarkaðar upplýsingar eru um aukaverkanir hjá sjúklingum eldri en 75 ára.

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

#### Samantekt aukaverkana í töflu

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

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

<u>Líffæra- flokkur</u>	<u>Mjög algengar</u>	<u>Algengar</u>	<u>Sjaldgæfar</u>	<u>Mjög sjaldgæfar</u>	<u>Tíðni ekki þekkt<sup>1</sup></u>
<b>Ónæmiskerfi</b>		Ofnæmis- viðbrögð <sup>5</sup>			Ofsabjúgur
<b>Taugakerfi</b>	Höfuðverkur <sup>6</sup>	Yfirlíð Mígreni <sup>5</sup>	Flog <sup>5</sup> Tímabundið minnisleysi <sup>5</sup>		Heilablóðfall <sup>2</sup> (þar með talin blæðingartilvik)
<b>Augu</b>		Þokusýn			Framlægur sjónkvilli vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu (Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION)) Æðaþrengingar í sjónhimnu Skert sjónsvið Miðlægur vessandi æðu- og sjónukvilli (central serous chorioretinopath y)
<b>Eyru og völundarhús</b>			Eyrnasuð		Skyndilegt heyrnartap

<b>Hjarta</b>		Hjartsláttaróno t <sup>2, 5</sup>	Skyndilegur hjartadauði <sup>2, 5</sup> Hraðtaktur <sup>2, 5</sup>		Hvikul hjartaöng, Óreglulegur sleglataktur  Hjartadrep <sup>2</sup>
<b>Æðar</b>	Andlitsroði	Lágþrýstingur	Háþrýstingur		
<b>Öndunar- færi, brjósthol og miðmæti</b>	Nefkoksbólga (þar með talið nefstíflur, stíflaðar ennisholur, nefslímubólga)	Blóðnasir			
<b>Meltingar- færi</b>	Ógleði Meltingartrufl anir (þar með talið kviðverkir og ópægindi í kvið <sup>3</sup> )	Uppköst, Bakflæði			
<b>Húð og undirhúð</b>		Útbrot	Ofsakláði <sup>5</sup> , Ofsviti <sup>5</sup>		Stevens-Johnson heilkenni, Skindflagnings- bólga
<b>Stoðkerfi og bandvefur</b>	Vöðvaverkur Bakverkur Verkir í útlimum (þar með talið ópægindi í útlimum)				
<b>Nýru og þvaggfæri</b>			Blóðmiga		
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>		Aukin blæðing frá legi <sup>4</sup>	Sístaða reðurs <sup>5</sup> Reðurblæðing, Blóðsæði		Lengd stinning
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>		Þroti í andliti, Brjóstverkur <sup>2</sup>			

- (1) Aukaverkanir sem ekki hafa verið tilkynntar í klínískum rannsóknum og ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum. Aukaverkanirnar sem hafa komið fram eftir markaðssetningu eða í klínískum rannsóknum á meðhöndlun við ristruflunum með tadalafili eru taldar með.
- (2) Flestir þeirra sjúklinga sem fengu þessar aukaverkanir voru með áhættuþætti tengda hjarta- og æðasjúkdómum.
- (3) Skilgreiningar samkvæmt MedDRA eru meðal annarra ópægindi í kvið, verkir í kvið, verkir í neðri hluta kviðs, verkir í efri hluta kviðs og magaópægindi.
- (4) Skilgreiningar sem ekki eru samkvæmt MedDRA eru meðal annarra óeðlilegar/miklar tíðablæðingar, sjúkdómar eins og asatíðir, millitíðablæðingar, asamillitíðablæðingar eða blæðingar frá leggöngum.
- (5) Aukaverkanirnar sem hafa komið fram eftir markaðssetningu eða í klínískum rannsóknum á meðhöndlun við ristruflunum með tadalafili eru taldar með og að auki er tíðni þeirra metin út frá einungis 1 eða 2 sjúklingum sem hafa fengið aukaverkunina í lykil samanburðarrannsókn með lyfleysu á ADCIRCA.

- (6) Algengasta aukaverkunin sem tilkynnt var um er höfuðverkur. Höfuðverkur kemur oftast fyrir í upphafi meðferðar og dvínar með tímanum jafnvel þó meðferð sé haldið áfram.

## Börn

Alls fékk 51 barn með lungnaslagæðaháþrýsting, á aldrinum 2,5 til 17 ára, meðferð með tadalafili í klínískum rannsóknum (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG). Alls fékk 391 barn með lungnaslagæðaháþrýsting, frá nýfæddum til <18 ára, meðferð með tadalafili í áhorfsrannsókn eftir markaðssetningu lyfsins (H6D-JE-TD01). Tíðni, eðli og alvarleiki aukaverkana hjá börnum og unglingum eftir gjöf tadalafils voru með svipuðum hætti og hjá fullorðnum. Vegna mismunar á hönnun rannsókna, stærð þýðis, kyni, aldursbili og skammtastærð eru niðurstöður varðandi öryggi úr þessum rannsóknum tilgreindar sérstaklega hér fyrir neðan.

### Klínísk rannsókn hjá börnum með samanburði við lyfleysu (H6D-MC-LVHV)

Í slembiraðaðri rannsókn með samanburði við lyfleysu hjá 35 sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting á aldrinum 6,2 til 17,9 ára (miðgildi aldurs var 14,2 ár) fengu alls 17 sjúklingar meðferð með 20 mg (mið-þyngdarhópur,  $\geq 25$  kg til <40 kg) eða 40 mg (efri þyngdarhópur,  $\geq 40$  kg) af ADCIRCA einu sinni á dag og 18 sjúklingar fengu lyfleysu, í 24 vikur. Algengustu aukaverkanirnar, sem komu fram hjá  $\geq 2$  sjúklingum sem fengu tadalafil, voru höfuðverkur (29,4%), sýking í efri hluta öndunarvegjar og influensa (17,6% hvor aukaverkun), og liðverkir og blóðnasir (11,8% hvor aukaverkun). Ekki var tilkynnt um nein dauðsföll eða alvarlegar aukaverkanir. Af þeim 35 börnum sem fengu meðferð í skammtímarannsókninni með samanburði við lyfleysu tóku 32 þátt í 24 mánaða opinni langtímaframhaldsrannsókn og 26 sjúklingar luku eftirfylgni. Engin ný öryggisboð komu í ljós.

### Rannsókn á lyfjahvörfum hjá börnum, án samanburðar (H6D-MC-LVIG)

Í rannsókn á stækkandi skömmtum hjá börnum fengu 19 sjúklingar með miðgildi aldurs 10,9 ár [á bilinu 2,5 til 17 ár] ADCIRCA einu sinni á dag í opinni meðferð sem stóð í 10 vikur (tímabil 1) og í allt að 24 mánuði til viðbótar í framhaldsrannsókn (tímabil 2). Tilkynnt var um alvarlegar aukaverkanir hjá 8 sjúklingum (42,1%). Þær voru lungnaháþrýstingur (21,0%), veirusýking (10,5%) og hjartabilun, magabólga, hiti, sykursýki af tegund 1, hitakrampar, aðsvif, flog og blöðrun á eggjastokkum (5,3% hver aukaverkun). Enginn sjúklingur hætti þátttöku í rannsókninni vegna aukaverkunar. Tilkynnt var um aukaverkanir sem komu fram við meðferðina hjá 18 sjúklingum (94,7%) og þær algengustu þeirra (komu fram hjá  $\geq 5$  sjúklingum) voru höfuðverkur, hiti, veirusýking í efri hluta öndunarvegjar og uppköst. Tilkynnt var um tvö dauðsföll.

### Rannsókn hjá börnum eftir markaðssetningu lyfsins (H6D-JE-TD01)

Gögnum um öryggi var safnað í áhorfsrannsókn eftir markaðssetningu lyfsins í Japan, sem 391 barn með lungnaslagæðaháþrýsting tók þátt í (fylgst var með þátttakendum að hámarki í 2 ár). Meðalaldur þátttakenda í rannsókninni var  $5,7 \pm 5,3$  ár, þar af voru 79 sjúklingar <1 árs, 41 á aldrinum 1 til <2 ára, 122 á aldrinum 2 til 6 ára, 110 á aldrinum 7 til 14 ára og 39 á aldrinum 15 til 17 ára. Tilkynnt var um aukaverkanir hjá 123 sjúklingum (31,5%). Tíðni aukaverkana (sem komu fyrir hjá  $\geq 5$  sjúklingum) var lungnaháþrýstingur (3,6%); höfuðverkur (2,8%); hjartabilun og minnkaður fjöldi blóðflagna (2,0% hvor aukaverkun); blóðnasir og sýking í efri hluta öndunarvegjar (1,8% hvor aukaverkun); berkjubólga, niðurgangur og óeðlileg lifrarstarfsemi (1,5% hver aukaverkun) og maga- og þarmabólga, próteintap um maga eða þarma (protein losing gastroenteropathy) og hækkað gildi aspartat aminótransferasa (1,3% hver aukaverkun). Tíðni alvarlegra aukaverkana var 12,0% ( $\geq 3$  sjúklingar), þ.m.t. lungnaháþrýstingur (3,6%), hjartabilun (1,5%), og lungnabólga (0,8%). Tilkynnt var um 16 dauðsföll (4,1%); ekkert þeirra tengdist tadalafili.

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

## 4.9 Ofskömmun

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

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

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

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

#### Verkunarháttur

Tadalafil er öflugur og sértækur hemill á virkni PDE5, ensíms sem er ábyrgt fyrir niðurbroti hringlaga guanósíneinfosfats (cGMP). Lungnaslagæðaháprýstingur tengist skertri getu til að losa nituroxíð frá æðapeli og leiðir til minnkunar á styrk cGMP í æða mjúkvefjum öndunarfæra. PDE5 er ráðandi föfósdiesterasi í æðakerfi lungna. Hömlun á PDE5 með tadalafili eykur magn cGMP sem leiðir til slökunar í mjúkvefjum lungna og æðavíkkandi áhrifum í æðakerfi lungna.

#### Lyfhrif

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

#### Verkun og öryggi

##### Lungnaslagæðaháprýstingur hjá fullorðnum

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

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

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

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

Til viðbótar var tekið eftir framförum á líkamsástandi, líkamsvirkni, líkamsverkjum, almennri heilsu, lífsþrótti og félagslegri virkni hjá hópnum sem fékk tadalafil 40 mg samanborett við lyfleysu í SF-36. Ekki var tekið eftir framförum á tilfinningalegu og andlegu atgervi í SF-36. Tekið var eftir framförum með tadalafil 40 mg í EuroQol (EQ-5D) US og UK viðmiðunargildum sem saman standa af hreyfanleika, sjálfshjálp, hverdagslegum athöfnum, verkjum/óþægindum, þáttum sem tengjast kvíða/þunglyndi og á sjónrænum virkni skala (visual analogue scale VAS).

Blóðaflfræðilegar mælingar á hjarta og lungnakerfi voru gerðar á 93 sjúklingum. Tadalafil 40 mg jók afköst hjartans um (0,6 l/mín.) og minnkaði blóðþrýsing í lungum (-4,3 mmHG) og viðnám í lungnaæðum (-209 dyn.s/cm<sup>5</sup>) samanborett við grunnildi ( $p<0,05$ ). Samt sem áður, sýndu greiningar gerðar eftir á að grunnildi blóðaflfræðilegra mælinga á hjarta og lungu á hópnum sem fékk tadalafil 40 mg ekki marktækan mun miðað við hópinn sem fékk lyfleysu.

#### Langtímameðferð

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

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

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

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

## Börn

### Lungnaslagæðaháþrýstingur hjá börnum

Alls fengu 35 börn á aldrinum 6 til <18 ára með lungnaslagæðaháþrýsting meðferð í 2 tímabila viðbótarrannsókn (þar sem lyfinu var bætt við þáverandi meðferð sjúklinganna með endothelinviðtakablokka) (H6D-MC-LVHV), til að meta verkun, öryggi og lyfjahlvörf við meðferð með tadalafili. Á 6 mánaða tímabili með tvíblindri meðferð (tímabil 1) fengu 17 sjúklingar tadalafil og 18 sjúklingar fengu lyfleysu.

Stærð skammta af tadalafili réðist af líkamsþyngd sjúklinga í skimunarheimsókn. Meirihluti sjúklinga (25 [71,4%]) var  $\geq 40$  kg og fékk 40 mg, en hinir (10 [28,6%]) vógu  $\geq 25$  kg til <40 kg og fengu 20 mg. Í rannsókninni tóku þátt 16 karlkyns og 19 kvenkyns sjúklingar; miðgildi aldurs fyrir heildarþýðið var 14,2 ár (á bilinu 6,2 til 17,9 ár). Enginn sjúklingur <6 ára var tekinn inn í rannsóknina. Hjá flestum þátttakenda var um að ræða lungnaslagæðaháþrýsting af óþekktum orsökum (74,3%), en aðrir voru með lungnaslagæðaháþrýsting sem tengdist viðvarandi eða endurkomnum lungnaháþrýstingi eftir aðgerð til að lagfæra meðfætt op milli meginblóðrásar og lungnablóðrásar (systemic to pulmonary shunt) (25,7%). Meirihluti sjúklinga var í WHO starfhæfnisflokki II (WHO functional class II) (80%).

Aðalmarkmið rannsóknarinnar á tímabili 1 var að meta verkun tadalafils, borið saman við lyfleysu, til að bæta 6 mínútna göngulengd (6-minute-walk-distance, 6MWD) frá upphafi meðferðar fram í viku 24, samkvæmt mati hjá sjúklingum  $\geq 6$  til <18 ára, sem höfðu þroska til að ljúka 6 mínútna gönguprófi. Í frumgreiningu með blönduðu líkani endurtekinna mælinga (Mixed Model Repeated Measures, MMRM) var breyting á 6 mínútna göngulengd frá upphafi meðferðar fram í viku 24, samkvæmt meðaltali minnstu fervika (LS) (staðalskekkja: SE), 60 metrar (SE: 20,4) hjá þeim sem fengu tadalafil en 37 metrar (SE: 20,8) hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Hjá börnum á aldrinum  $\geq 2$  til <18 ára með lungnaslagæðaháþrýsting var auk þess notað líkan fyrir samband útsetningar og svörunar (exposure-response model) til að spá fyrir um 6 mínútna göngulengd, samkvæmt útsetningu hjá börnum eftir 20 mg eða 40 mg daglega skammta, sem metin var með þýðislíkani fyrir lyfjahlvörf (population PK model) og sannreyndu líkani fyrir samband útsetningar og svörunar hjá fullorðnum (H6D-MC-LVGY). Líkanið sýndi að svörun varðandi 6 mínútna göngulengd sem líkanið spáði fyrir um var svipuð því sem sást í raun hjá börnum á aldrinum 6 til <18 ára í H6D-MC-LVHV rannsókninni.

Engin staðfest tilvik klínískrar versnunar komu fram í meðferðarhópunum á tímabili 1. Hlutfall sjúklinga sem bættu sig varðandi WHO starfhæfnisflokk frá upphafi meðferðar fram í viku 24 var 40% hjá þeim sem fengu tadalafil en 20% hjá þeim sem fengu lyfleysu. Auk þess sást jákvæð tilhneiging varðandi hugsanlega verkun tadalafils umfram lyfleysu í mælingum á NT-Pro-BNP (meðferðarmunur: -127,4; 95% öryggismörk, -247,05 til -7,80), hjartaómunarbreytum (TAPSE: meðferðarmunur: 0,43; 95% öryggismörk 0,14 til 0,71; EI (eccentricity index) fyrir vinstri slegil-slagbil: meðferðarmunur: -0,40; 95% öryggismörk -0,87 til 0,07; EI fyrir vinstri slegil-hlébil: meðferðarmunur: -0,17; 95% öryggismörk -0,43 til 0,09; tilkynnt var um vökvasöfnun í gollurshúsi (pericardial effusion) hjá 2 sjúklingum sem fengu lyfleysu en engum sem fékk tadalafil), og CGI-I (clinical global impression) (bæting hjá 64,3% þeirra sem fengu tadalafil en 46,7% þeirra sem fengu lyfleysu).

### Gögn úr langtímaframhaldsrannsókn

Alls tóku 32 sjúklingar úr rannsókninni með samanburði við lyfleysu (H6D-MC-LVHV) þátt í opnu 2 ára framhaldsrannsókninni (tímabil 2), en í henni fengu allir þátttakendur tadalafil í viðeigandi skömmtum fyrir sinn þyngdarflokk. Aðalmarkmið rannsóknarinnar á tímabili 2 var að meta öryggi við langtímanotkun tadalafils.

Alls luku 26 sjúklingar eftirfylgnitímabilinu og komu engin ný öryggisboð í ljós á þeim tíma. Klínísk versnun sást hjá 5 sjúklingum; hjá einum komu fram ný tilvik yfirlíðs, hjá tveimur þurfti að auka skammta af endothelinviðtakablokka, hjá einum þurfti að bæta við samhliða lyfjameðferð sem var sértæk fyrir lungnaslagæðaháþrýsting og einn þurfti að leggja inn á sjúkrahús vegna versnunar lungnaslagæðaháþrýstings. WHO starfhæfnisflokkur hafði haldist sá sami eða batnað hjá meirihluta sjúklinganna við lok tímabils 2.

### Lyfhrif hjá börnum <6 ára

Vegna þess að fáar mælingar á lyfhrifum eru tiltækar og skortur er á hentugum og samþykktum klínískum mælibreytum hjá börnum yngri en 6 ára var verkun hjá þessu þýði metin með framreikningi, sem byggðist á sambærilegri útsetningu og á virku skammtabili hjá fullorðnum.

Ekki hefur verið sýnt fram á viðeigandi skammtastærð eða verkun ADCIRCA hjá börnum yngri en 2 ára.

### Duchenne vöðvarýrnun

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

## **5.2 Lyfjahvörf**

Rannsóknir á lyfjahvörfum hafa sýnt að ADCIRCA töflur og mixtúra eru jafngild ef lyfið er tekið á fastandi maga, samkvæmt  $AUC_{(0-\infty)}$ .  $T_{max}$  fyrir mixtúruna er u.þ.b. 1 klukkustund lengri en fyrir töflurnar, en munurinn er ekki talinn skipta máli klínískt. Taka má töflurnar með eða án fæðu, en taka á mixtúruna á fastandi maga a.m.k. 1 klukkustund fyrir eða 2 klukkustundum eftir máltíð.

### Frásog

Tadalafil frásogast skjótt eftir inntöku og nær hámarkspéttni í plasma ( $C_{max}$ ) að miðgildi 4 klst. eftir inntöku. Rannsóknir á lyfjahvörfum hafa sýnt að ADCIRCA töflur og mixtúra eru jafngild lyfjaform, samkvæmt  $AUC_{(0-\infty)}$ . Aðgengi eftir inntöku samanborið við stungulyf hefur ekki verið mælt.

Frásogshraði og heildarfrásog filmuhúðaðra tadalafil-taflna er óháð fæðuinntöku, því má taka ADCIRCA töflur án tillits til máltíða. Áhrif fæðu á hraða og umfang frásogs tadalafil mixtúru hafa ekki verið rannsökuð; því á að taka tadalafil mixtúruna á fastandi maga a.m.k. 1 klukkustund fyrir eða 2 klukkustundum eftir máltíð. Tímasetning skömmtunar (að morgni samanborið við að kvöldi eftir inntöku af stökum skammti af 10 mg) hafði engin klínísk marktæk áhrif á frásogshraða eða heildarfrásog. Í klínískum rannsóknum og rannsóknum eftir markaðssetningu lyfsins var börnum skammtað tadalafil óháð fæðu, án þess að það kæmi niður á öryggi.

### Dreifing

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

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

## Umbrot

Tadalafil er að mestu leyti umbrotið af cýtókróm P450, 3A4 ísoforminu. Aðalumbrotsefnið er metýlcatechol glúkúróníð. Það er að minnsta kosti 13.000 sinnum minna virkt en tadalafil á PDE5. Með hliðsjón af þéttni umbrotsefnisins er því ekki gert ráð fyrir að það hafi nein klínísk áhrif.

## Brotthvarf

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

## Línulegt/ólínulegt samband

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

## Þýðisgreining á lyfjahvörfum

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

## Sérstakir sjúklingahópar

### Aldraðir

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

### Skert nýrnastarfsemi

Í klínískum lyfjafræðilegum rannsóknum hjá einstaklingum með væga (kreatínín úthreinsun 51 til 80 ml/mín.) eða miðlungs (kreatínín úthreinsun 31 til 50 ml/mín.) skerðingu á nýrnastarfsemi og hjá einstaklingum með nýrnabilun á lokastigi sem voru í blóðskilun, var útsetning (AUC) tadalafils um tvöfalt meiri en hjá heilbrigðum einstaklingum eftir gjöf á einum tadalafil skammti (5 til 20 mg). Hjá sjúklingum í blóðskilun var  $C_{max}$  41% hærra en hjá heilbrigðum einstaklingum. Blóðskilun kemur að takmörkuðum notum við útskilnað tadalafils.

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

### Skert lifrarstarfsemi

Hjá einstaklingum með væga og miðlungs skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh Class A og B) er útsetning (AUC) tadalafils sambærileg við útsetningu hjá heilbrigðum einstaklingum eftir gjöf 10 mg skammts. Ef tadalafil er ávísað skal lækni rínn meta einstaklingsbundinn ávinning/áhættu áður en lyfinu er ávísað. Ekki eru fyrirliggjandi upplýsingar um notkun stærri skammta en 10 mg af tadalafili hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

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



### Sjúklingar með sykursýki

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

### Kynþáttur

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

### Kyn

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

### Börn

Samkvæmt gögnum um 36 börn með lungnaslagæðaháþrýsting, á aldrinum 2 til <18 ára, hefur líkamsþyngd ekki áhrif á úthreinsuns tadalafils; AUC-gildi fyrir alla þyngdarflokka barna eru svipuð og fyrir fullorðna sem fá sama skammt. Sýnt var fram á að líkamsþyngd hefur forspárgildi fyrir hámarksútsetningu hjá börnum; vegna þessara áhrifa líkamsþyngdar er skammturinn 20 mg á dag fyrir börn  $\geq 2$  ára sem vega <40 kg og búist er við að  $C_{max}$  sé svipað og hjá börnum sem vega  $\geq 40$  kg og taka 40 mg á dag.  $T_{max}$  fyrir töflurnar var áætlað u.þ.b. 4 klukkustundir og var óháð líkamsþyngd. Helmingunartími tadalafils var áætlaður á bilinu 13,6 til 24,2 klukkustundir fyrir líkamsþyngd á bilinu 10 til 80 kg og enginn munur sem skipti máli klínískt kom fram.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

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

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

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

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarni

Laktósa einhýdrat  
Kroskarmellosa natríum  
Hýdroxýpropýlsellulósi  
Örkristölluð sellulósa  
Natríum laurilsúlfat  
Magnesíumsterat.

## Filmuhúð

Laktósa einhýdrat  
Hypermellósa  
Triacetin  
Títantvíoxíð (E171)  
Gult járnnoxíð (E172)  
Rautt járnnoxíð (E172)  
Talkúm.

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

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

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

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

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

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

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

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/08/476/005-006

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. október 2008  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 22. maí2013

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

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



## 1. HEITI LYFS

ADCIRCA 2 mg/ml mixtúra, dreifa

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af mixtúru, dreifu, inniheldur 2 mg tadalafil.

### Hjálparefni með þekkta verkun

Hver ml af mixtúru, dreifu, inniheldur:

2,1 mg af natríum bensóati (E211)

110,25 mg af sorbitóli (E420)

3,1 mg af própýlenglýkóli (E1520)

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Mixtúra, dreifa.

Hvít eða nánast hvít dreifa.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Fullorðnir

Meðferð við lungnaslagæðaháþrýstingi (PAH) sem er samkvæmt flokkun WHO af starfhæfnisflokki II og III, til að bæta áreynslugetu (sjá kafla 5.1).

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

#### Börn

Meðferð hjá börnum 2 ára og eldri með lungnaslagæðaháþrýsting (PAH) sem er samkvæmt flokkun WHO af starfhæfnisflokki II og III.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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

#### Skammtar

##### Fullorðnir

Ráðlagður skammtur er 40 mg (tvær 20 mg filmuhúðaðar töflur) tekinn einu sinni á dag.

##### Börn (2 ára til 17 ára)

Ráðlagðir skammtar handa börnum einu sinni á dag, samkvæmt aldri og líkamsþyngd, eru sýndir hér fyrir neðan.

Aldur og/eða líkamsþyngd barns	Ráðlagður dagskammtur og skömmtunaráætlun
≥2 ára líkamsþyngd ≥40 kg líkamsþyngd <40 kg	40 mg (tvær 20 mg töflur*) einu sinni á dag 20 mg (ein 20 mg tafla eða 10 ml af mixtúru, 2 mg/ml af tadalafili*) einu sinni á dag

\* Töflur eru fánlegar fyrir sjúklinga sem geta gleypst töflur og þurfa 20 mg eða 40 mg skammt.

Engin gögn um lyfjahvörf eða verkun hjá sjúklingum <2 ára liggja fyrir úr klínískum rannsóknum. Ekki hefur verið sýnt fram á hvað eru viðeigandi skammtar af ADCIRCA handa börnum á aldrinum 6 mánaða til <2 ára. Því er ekki ráðlagt að nota ADCIRCA handa þessum aldurshóp.

#### *Skammtar sem frestast eða gleymast eða uppköst*

Ef seinkun verður á gjöf ADCIRCA innan dagsins á að taka skammtinn án breytinga á síðari skömmtum. Sjúklingar eiga ekki að taka tvo skammta sama dag til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Sjúklingar eiga ekki að taka annan skammt þó þeir kasti upp.

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### Aldraðir sjúklingar

Ekki er þörf á skammtaaðlögun fyrir aldraða sjúklinga.

##### Skert nýrnastarfsemi

##### *Fullorðnir og börn (2 til 17 ára, sem vega a.m.k. 40 kg)*

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

##### *Börn (2 til 17 ára, sem vega minna en 40 kg)*

Ráðlagður upphafsskammtur hjá sjúklingum sem vega <40 kg með væga til miðlungs skerta nýrnastarfsemi er 10 mg einu sinni á dag. Auka má skammtinn upp í 20 mg, einu sinni á dag, byggt á einstaklingsbundnu þoli og verkun lyfsins. Notkun tadalafil er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

##### Skert lifr starfsemi

##### *Fullorðnir og börn (2 til 17 ára, sem vega a.m.k. 40 kg)*

Vegna takmarkaðrar reynslu hjá sjúklingum með væga til miðlungs mikið skerta lifr starfsemi (Child-Pugh Class A og B) má íhuga 20 mg einu sinni á dag sem upphafsskammt.

##### *Börn (2 til 17 ára, sem vega minna en 40 kg)*

Íhuga má að gefa sjúklingum sem vega <40 kg og eru með með væga til miðlungs mikið skerta lifr starfsemi upphafsskammt sem nemur 10 mg einu sinni á dag.

Fyrir sjúklinga á hvaða aldri sem er gildir að ef tadalafili er ávísað skal lækningin meta einstaklingsbundinn ávinning/áhættu. Ekki er ráðlagt að gefa sjúklingum með mikið skerta lifr starfsemi (Child-Pugh Class C) tadalafil þar sem ekki hafa verið gerðar rannsóknir á tadalafili hjá þeim hópi sjúklinga (sjá kafla 4.4 og 5.2).

##### Börn (<2 ára)

Ekki hefur verið sýnt fram á viðeigandi skömmtun og verkun ADCIRCA hjá börnum <2 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.8 og 5.1.

## Lyfjagjöf

Til inntöku.

Taka á mixtúruna á fastandi maga a.m.k. 1 klukkustund fyrir eða 2 klukkustundum eftir máltíð.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um undirbúning lyfsins fyrir gjöf.

Gefa má ávísaðan skammt af ADCIRCA mixtúru um magasondu. Fylgja á leiðbeiningum framleiðanda um notkun magasondunnar við gjöf lyfsins. Til að tryggja að fullnægjandi skammtur sé gefinn á að skola magasonduna með a.m.k. 3 ml af vatni eða 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð innrennslislausn eftir að mixtúran hefur verið gefin.

### **4.3 Frábendingar**

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

Brátt hjartadrep innan síðustu 90 daga.

Alvarlegur lágþrýstingur (<90/50 mmHg).

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

Ekki má gefa PDE5 hemla (hemla á virkni fosfódiesterasa af tegund 5) að meðtöldu tadalafili samhliða guanylatsýklasa-örvum (e. guanylate cyclase stimulators), svo sem riokígúati, þar sem það getur leitt til lágþrýstings með einkennum (sjá kafla 4.5).

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

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Hjarta- og æðasjúkdómar

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

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

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

Ástand hjarta og æðakerfis hjá sjúklingum með þrengingu í lungnabláæðum (pulmonary veno-occlusive disease (PVOD)) getur versnað marktækt við notkun lyfja sem víkka æðar í lungum. Þar sem engin gögn eru til um notkun tadalafils hjá sjúklingum með þennan sjúkdóm er ekki mælt með notkun lyfsins hjá þessum sjúklingahópi. Ef einkenni um lungnabjúg koma upp meðan á notkun tadalafils stendur skal íhuga hvort þrenging í lungnabláæðum sé til staðar.

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

Sumir sjúklingar, sem fá samhliða gjöf tadalafils ásamt alfa<sub>1</sub> blokka, geta fengið lágþrýsting með einkennum (sjá kafla 4.5). Þess vegna er ekki mælt með því að tadalafil sé gefið samhliða doxazósíni.

### Sjón

Greint hefur verið frá sjónskerðingu, þ.m.t. miðlægum vessandi æðu- og sjónukvilla (central serous chorioretinopathy, CSCR), og tilvikum um framlægan sjóntaugarkvilla vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu (non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION)), í tengslum við notkun tadalafils og annarra PDE5-hemla. Flest tilvik miðlægs vessandi æðu- og sjónukvilla gengu til baka af sjálfu sér eftir að notkun tadalafils var hætt. Varðandi framlægan sjóntaugarkvilla vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu bendir greining niðurstaðna úr áhorfsrannsókn til aukinnar hættu á bráðum framlægum sjóntaugarkvilla vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu hjá körlum með stinningarvanda eftir útsetningu fyrir tadalafil eða öðrum PDE5-hemlum. Þar sem þetta getur átt við um alla sjúklinga sem eru útsettir fyrir tadalafil, skal ráðleggja sjúklingum að hætta töku ADCIRCA og hafa strax samband við lækni ef þeir finna fyrir skyndilegri sjónskerðingu, minnkun sjónskerpu og/eða sjónbrenglun (visual distortion) (sjá kafla 4.3). Sjúklingar með arfgenga hrörnunarsjúkdóma í sjónhimnu þar með talið sjónfreknur voru ekki hafðir með í klínískum rannsóknum og því er ekki mælt með notkun lyfsins handa þessum sjúklingum.

### Skyndileg heyrnarskerðing eða heyrnartap

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

### Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Ekki er mælt með notkun tadalafils fyrir sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfssemi vegna aukinnar útsetningar fyrir tadalafili (AUC), takmarkaðrar klínískrar reynslu og að enginn útskilnaður er með blóðskilun.

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

### Langvarandi stinning og afmyndaður getnaðarlimur

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

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

### Notkun með CYP3A4 örvum eða hemlum

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

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

#### Meðferð við rístruflunum

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

#### Prostacyclin og hliðstæð lyf

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

#### Bosentan

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

#### Hjálparefni

##### Natríumbensóat

Lyfið inniheldur 2,1 mg af natríumbensóati í hverjum ml af mixtúru.

##### Sorbitól

Lyfið inniheldur 110,25 mg af sorbitóli í hverjum ml. Sorbitól breytist í frúktósa. Gera þarf ráð fyrir samanlögðum áhrifum lyfja sem gefin eru samhliða og innihalda sorbitól (eða frúktósa) og neyslu fæðu sem inniheldur sorbitól (eða frúktósa). Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol mega ekki fá lyfið nema það sé mjög nauðsynlegt.

##### Própýlenglýkól

Lyfið inniheldur 3,1 mg af própýlenglýkóli í hverjum ml.

##### Natríum

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

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

#### Áhrif annarra lyfja á tadalafil

##### Cytókróm P450 hemlar

###### *Azól sveppalyf (t.d. ketókónazól)*

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

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

###### *Próteasa hemlar (t.d. ritonavir)*

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



## Cytókróm P450 örvar

### Endothelinviðtaka 1 blokki (t.d. bosentan)

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

### Lyf gegn mýcóbakteríum (t.d. rifampicín)

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

## Áhrif tadalafils á önnur lyf

### Nítröt

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

### Blóðþrýstingslækkandi lyf (þar með taldir kalsíumgangar lokar)

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

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

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

### Riokígúat

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

### CYP1A2 hvarfefni (t.d. teófýllín)

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

### CYP2C9 hvarfefni (t.d. R-warfarín)

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

### Acetylsalicýlsýra

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

### Hvarfefni fyrir P-glýkóprótein (t.d. dígoxín)

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

### Getnaðarvarnarlyf til inntöku

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

### Terbútalín

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

### Áfengi

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

### Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum er áætluð úthreinsun (CL/F) og áhrif bosentans á CL/F hjá börnum með svipuðum hætti og hjá fullorðnum sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting. Ekki er talið nauðsynlegt að breyta skömmtum af tadalafili við notkun samhliða bosentani.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Meðganga

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

### Brjóstgjöf

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

### Frjósemi

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

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

#### 4.8 Aukaverkanir

##### Samantekt á öryggi

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

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

##### Samantekt aukaverkana í töflu

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

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

Líffæra-flokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt <sup>1</sup>
Ónæmiskerfi		Ofnæmisviðbrögð <sup>5</sup>			Ofsabjúgur
Taugakerfi	Höfuðverkur <sup>6</sup>	Yfirlið Mígreni <sup>5</sup>	Flog <sup>5</sup> Tímabundið minnisleysi <sup>5</sup>		Heilablóðfall <sup>2</sup> (þar með talin blæðingartilvik)

Augu		Þokusýn			Framlægur sjónkvilli vegna blóðþurrðar án slagæðabólgu (Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION)) Æðaprenningar í sjónhimnu Skert sjónsvið Miðlægur vessandi æðu- og sjónukvilli (central serous chorioretinopathy)
Eyru og völundarhús			Eyrnasuð		Skyndilegt heyrnartap
Hjarta		Hjartsláttar-ónot <sup>2, 5</sup>	Skyndilegur hjartadauði <sup>2, 5</sup> , Hraðtaktur <sup>2, 5</sup>		Hvikul hjartaöng, Óreglulegur sleglataktur Hjartadrep <sup>2</sup>
Æðar	Andlitsroði	Lágþrýstingur	Háþrýstingur		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Nefkoksbólga (þar með talið nefstíflur, stíflaðar ennisholur, nefslímubólga)	Blóðnasir			
Meltingarfæri	Ógleði Meltingartruflanir (þar með talið kviðverkir og óþægindi í kvið <sup>3</sup> )	Uppköst, Bakflæði			
Húð og undirhúð		Útbrot	Ofsakláði <sup>5</sup> , Ofsviti <sup>5</sup>		Stevens-Johnson heilkenni, Skindflagningsbólga
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvaverkur Bakverkur Verkir í útlimum (þar með talið óþægindi í útlimum)				
Nýru og þvægfæri			Blóðmiga		
Æxlunarfæri og brjóst		Aukin blæðing frá legi <sup>4</sup>	Sístaða reðurs <sup>5</sup> Reðurblæðing, Blóðsæði		Lengd stinning

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Þroti í andliti, Brjóstverkur <sup>2</sup>			
---	--	--	--	--	--

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

## Börn

Alls fékk 51 barn með lungnaslagæðaháþrýsting, á aldrinum 2,5 til 17 ára, meðferð með tadalafili í klínískum rannsóknum (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG). Alls fékk 391 barn með lungnaslagæðaháþrýsting, frá nýfæddum til <18 ára, meðferð með tadalafili í áhorfsrannsókn eftir markaðssetningu lyfsins (H6D-JE-TD01). Tíðni, eðli og alvarleiki aukaverkana hjá börnum og unglingum eftir gjöf tadalafils voru með svipuðum hætti og hjá fullorðnum. Vegna mismunar á hönnun rannsókna, stærð þýðis, kyni, aldursbili og skammtastærð eru niðurstöður varðandi öryggi úr þessum rannsóknum tilgreindar sérstaklega hér fyrir neðan.

### Klínísk rannsókn hjá börnum með samanburði við lyfleysu (H6D-MC-LVHV)

Í slembiraðaðri rannsókn með samanburði við lyfleysu hjá 35 sjúklingum með lungnaslagæðaháþrýsting á aldrinum 6,2 til 17,9 ára (miðgildi aldurs var 14,2 ár) fengu alls 17 sjúklingar meðferð með 20 mg (mið-þyngdarhópur,  $\geq 25$  kg til <40 kg) eða 40 mg (efri þyngdarhópur,  $\geq 40$  kg) af ADCIRCA einu sinni á dag og 18 sjúklingar fengu lyfleysu, í 24 vikur. Algengustu aukaverkanirnar, sem komu fram hjá  $\geq 2$  sjúklingum sem fengu tadalafil, voru höfuðverkur (29,4%), sýking í efri hluta öndunarvegjar og influensa (17,6% hvor aukaverkun), og liðverkir og blóðnasir (11,8% hvor aukaverkun). Ekki var tilkynnt um nein dauðsföll eða alvarlegar aukaverkanir. Af þeim 35 börnum sem fengu meðferð í skammtímarannsókninni með samanburði við lyfleysu tóku 32 þátt í 24 mánaða opinni langtímaframhaldsrannsókn og 26 sjúklingar luku eftirfylgni. Engin ný öryggisboð komu í ljós.

### Rannsókn á lyfjahvörfum hjá börnum, án samanburðar (H6D-MC-LVIG)

Í rannsókn á stækkandi skömmtum hjá börnum fengu 19 sjúklingar með miðgildi aldurs 10,9 ár [á bilinu 2,5 til 17 ár] ADCIRCA einu sinni á dag í opinni meðferð sem stóð í 10 vikur (tímabil 1) og í allt að 24 mánuði til viðbótar í framhaldsrannsókn (tímabil 2). Tilkynnt var um alvarlegar aukaverkanir hjá 8 sjúklingum (42,1%). Þær voru lungnaháþrýstingur (21,0%), veirusýking (10,5%) og hjartabilun, magabólga, hiti, sykursýki af tegund 1, hitakrampar, aðsvif, flog og blöðrun á eggjastokkum (5,3% hver aukaverkun). Enginn sjúklingur hætti þátttöku í rannsókninni vegna aukaverkunar. Tilkynnt var um aukaverkanir sem komu fram við meðferðina hjá 18 sjúklingum (94,7%) og þær algengustu þeirra (komu fram hjá  $\geq 5$  sjúklingum) voru höfuðverkur, hiti, veirusýking í efri hluta öndunarvegjar og uppköst. Tilkynnt var um tvö dauðsföll.

### Rannsókn hjá börnum eftir markaðssetningu lyfsins (H6D-JE-TD01)

Gögnum um öryggi var safnað í áhorfsrannsókn eftir markaðssetningu lyfsins í Japan, sem 391 barn með lungnaslagæðaháþrýsting tók þátt í (fylgst var með þátttakendum að hámarki í 2 ár). Meðalaldur þátttakenda í rannsókninni var  $5,7 \pm 5,3$  ár, þar af voru 79 sjúklingar <1 árs, 41 á aldrinum 1 til <2 ára, 122 á aldrinum 2 til 6 ára, 110 á aldrinum 7 til 14 ára og 39 á aldrinum 15 til 17 ára. Tilkynnt var um aukaverkanir hjá 123 sjúklingum (31,5%). Tíðni aukaverkana (sem komu fyrir hjá  $\geq 5$  sjúklingum) var lungnaháþrýstingur (3,6%); höfuðverkur (2,8%); hjartabilun og minnkaður fjöldi blóðflagna (2,0% hvor aukaverkun); blóðnasir og sýking í efri hluta öndunarvegna (1,8% hvor aukaverkun); berkjubólga, niðurgangur og óeðlileg lifrarstarfsemi (1,5% hver aukaverkun) og maga- og þarmabólga, próteintap um maga eða þarma (protein losing gastroenteropathy) og hækkað gildi aspartat aminótransferasa (1,3% hvor aukaverkun). Tíðni alvarlegra aukaverkana var 12,0% ( $\geq 3$  sjúklingar), þ.m.t. lungnaháþrýstingur (3,6%), hjartabilun (1,5%), og lungnabólga (0,8%). Tilkynnt var um 16 dauðsföll (4,1%); ekkert þeirra tengdist tadalafili.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

## 4.9 Ofskömmun

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

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

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

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

#### Verkunarháttur

Tadalafil er öflugur og sértækur hemill á virkni PDE5, ensíms sem er ábyrgt fyrir niðurbroti hringlaga guanósíninfosfats (cGMP). Lungnaslagæðaháþrýstingur tengist skertri getu til að losa nitroxíð frá æðapeli og leiðir til minnkunar á styrk cGMP í æða mjúkvefjum öndunarfæra. PDE5 er ráðandi fofósdíesterasi í æðakerfi lungna. Hömlun á PDE5 með tadalafili eykur magn cGMP sem leiðir til slökunar í mjúkvefjum lungna og æðavíkkandi áhrifum í æðakerfi lungna.

#### Lyfhrif

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

## Verkun og öryggi

### Lungnaslagæðaháþrýstingur hjá fullorðnum

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

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

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

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

Til viðbótar var tekið eftir framförum á líkamsástandi, líkamsvirkni, líkamsverkjum, almennri heilsu, lífsþrótti og félagslegri virkni hjá hópnum sem fékk tadalafil 40 mg samanborað við lyfleysu í SF-36. Ekki var tekið eftir framförum á tilfinningalegu og andlegu atgervi í SF-36. Tekið var eftir framförum með tadalafil 40 mg í EuroQol (EQ-5D) US og UK viðmiðunargildum sem saman standa af hreyfanleika, sjálfshjálp, hverdagslegum athöfnum, verkjum/ópægindum, þáttum sem tengjast kvíða/þunglyndi og á sjónrænum virkni skala (visual analogue scale VAS).

Blóðaflfræðilegar mælingar á hjarta og lungnakerfi voru gerðar á 93 sjúklingum. Tadalafil 40 mg jók afköst hjartans um (0,6 l/mín.) og minnkaði blóðþrýsing í lungum (-4,3 mmHG) og viðnám í lungnaæðum (-209 dyn.s/cm<sup>5</sup>) samanborað við grunnildi ( $p<0,05$ ). Samt sem áður, sýndu greiningar gerðar eftir á að grunnildi blóðaflfræðilegra mælinga á hjarta og lungu á hópnum sem fékk tadalafil 40 mg ekki marktækan mun miðað við hópinn sem fékk lyfleysu.

### Langtímameðferð

357 sjúklingar úr samanburðarrannsókninni með lyfleysu héldu áfram í langtímarannsókn. Af þeim höfðu 311 sjúklingar verið meðhöndlaðir með tadalafil í að minnsta kosti 6 mánuði og 293 í 1 ár (miðgildi útsetningar voru 365 dagar; á bilinu 2 dagar til 415 dagar). Fyrir þá sjúklinga sem til eru

upplýsingar um, var tíðni lifunar í 1 ár 96,4%. Að auki, var 6 mínútna göngulengd og WHO virkni flokkun stöðugur hjá þeim sem voru meðhöndlaðir með tadalafili í 1 ár.

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

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

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

## Börn

### Lungnaslagæðaháþrýstingur hjá börnum

Alls fengu 35 börn á aldrinum 6 til <18 ára með lungnaslagæðaháþrýsting meðferð í 2 tímabila viðbótarrannsókn (þar sem lyfinu var bætt við þáverandi meðferð sjúklinganna með endothelinviðtakablokka) (H6D-MC-LVHV), til að meta verkun, öryggi og lyfjahvörf við meðferð með tadalafili. Á 6 mánaða tímabili með tvíblindri meðferð (tímabil 1) fengu 17 sjúklingar tadalafil og 18 sjúklingar fengu lyfleysu.

Stærð skammta af tadalafili réðist af líkamsþyngd sjúklinga í skimunarheimsókn. Meirihluti sjúklinga (25 [71,4%]) var  $\geq 40$  kg og fékk 40 mg, en hinir (10 [28,6%]) vógu  $\geq 25$  kg til <40 kg og fengu 20 mg. Í rannsókninni tóku þátt 16 karlkyns og 19 kvenkyns sjúklingar; miðgildi aldurs fyrir heildarþýðið var 14,2 ár (á bilinu 6,2 til 17,9 ár). Enginn sjúklingur <6 ára var tekinn inn í rannsóknina. Hjá flestum þátttakenda var um að ræða lungnaslagæðaháþrýsting af óþekktum orsökum (74,3%), en aðrir voru með lungnaslagæðaháþrýsting sem tengdist viðvarandi eða endurkomnum lungnaháþrýstingi eftir aðgerð til að lagfæra meðfætt op milli meginblóðrásar og lungnablóðrásar (systemic to pulmonary shunt) (25,7%). Meirihluti sjúklinga var í WHO starfhæfnisflokki II (WHO functional class II) (80%).

Aðalmarkmið rannsóknarinnar á tímabili 1 var að meta verkun tadalafils, borið saman við lyfleysu, til að bæta 6 mínútna göngulengd (6-minute-walk-distance, 6MWD) frá upphafi meðferðar fram í viku 24, samkvæmt mati hjá sjúklingum  $\geq 6$  til <18 ára, sem höfðu þroska til að ljúka 6 mínútna gönguprófi. Í frumgreiningu með blönduðu líkani endurtekinna mælinga (Mixed Model Repeated Measures, MMRM) var breyting á 6 mínútna göngulengd frá upphafi meðferðar fram í viku 24, samkvæmt meðaltali minnstu fervika (LS) (staðalskekka: SE), 60 metrar (SE: 20,4) hjá þeim sem fengu tadalafil en 37 metrar (SE: 20,8) hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Hjá börnum á aldrinum  $\geq 2$  til <18 ára með lungnaslagæðaháþrýsting var auk þess notað líkan fyrir samband útsetningar og svörunar (exposure-response model) til að spá fyrir um 6 mínútna göngulengd, samkvæmt útsetningu hjá börnum eftir 20 mg eða 40 mg daglega skammta, sem metin var með þýðislíkani fyrir lyfjahvörf (population PK model) og sannreyndu líkani fyrir samband útsetningar og svörunar hjá fullorðnum (H6D-MC-LVGY). Líkanið sýndi að svörun varðandi 6 mínútna göngulengd sem líkanið spáði fyrir um var svipuð því sem sást í raun hjá börnum á aldrinum 6 til <18 ára í H6D-MC-LVHV rannsókninni.

Engin staðfest tilvik klínískrar versunar komu fram í meðferðarhópnum á tímabili 1. Hlutfall sjúklinga sem bættu sig varðandi WHO starfhæfnisflokk frá upphafi meðferðar fram í viku 24 var 40% hjá þeim sem fengu tadalafil en 20% hjá þeim sem fengu lyfleysu. Auk þess sást jákvæð tilhneiging



varðandi hugsanlega verkun tadalafils umfram lyfleysu í mælingum á NT-Pro-BNP (meðferðarmunur: -127,4; 95% öryggismörk, -247,05 til -7,80), hjartaómunarbreytum (TAPSE: meðferðarmunur: 0,43; 95% öryggismörk 0,14 til 0,71; EI (eccentricity index) fyrir vinstri slegil-slagbil: meðferðarmunur: -0,40; 95% öryggismörk -0,87 til 0,07; EI fyrir vinstri slegil-hlébil: meðferðarmunur: -0,17; 95% öryggismörk -0,43 til 0,09; tilkynnt var um vökvasöfnun í gollurshúsi (pericardial effusion) hjá 2 sjúklingum sem fengu lyfleysu en engum sem fékk tadalafil, og CGI-I (clinical global impression) (bæting hjá 64,3% þeirra sem fengu tadalafil en 46,7% þeirra sem fengu lyfleysu).

#### Gögn úr langtímaframhaldsrannsókn

Alls tóku 32 sjúklingar úr rannsókninni með samanburði við lyfleysu (H6D-MC-LVHV) þátt í opnu 2 ára framhaldsrannsókninni (tímabil 2), en í henni fengu allir þátttakendur tadalafil í viðeigandi skömmtum fyrir sinn þyngdarflokk. Aðalmarkmið rannsóknarinnar á tímabili 2 var að meta öryggi við langtímanotkun tadalafils.

Alls luku 26 sjúklingar eftirfylgnitímabilinu og komu engin ný öryggisboð í ljós á þeim tíma. Klínísk versnun sást hjá 5 sjúklingum; hjá einum komu fram ný tilvik yfirliðs, hjá tveimur þurfti að auka skammta af endothelinvíðtakablokka, hjá einum þurfti að bæta við samhliða lyfjameðferð sem var sértæk fyrir lungnaslagæðaháþrýsting og einn þurfti að leggjast inn á sjúkrahús vegna versunar lungnaslagæðaháþrýstings. WHO starfhæfnisflokkur hafði haldist sá sami eða batnað hjá meirihluta sjúklinganna við lok tímabils 2.

#### Lyfhrif hjá börnum <6 ára

Vegna þess að fáar mælingar á lyfhrifum eru tiltækar og skortur er á hentugum og samþykktum klínískum mælibreytum hjá börnum yngri en 6 ára var verkun hjá þessu þýði metin með framreikningi, sem byggðist á sambærilegri útsetningu og á virku skammtabili hjá fullorðnum.

Ekki hefur verið sýnt fram á viðeigandi skammtastærð eða verkun ADCIRCA hjá börnum yngri en 2 ára.

#### Duchenne vöðvarýrnun

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

## **5.2 Lyfjahvörf**

Rannsóknir á lyfjahvörfum hafa sýnt að ADCIRCA töflur og mixtúra eru jafngild ef lyfið er tekið á fastandi maga, samkvæmt  $AUC_{(0-\infty)}$ .  $T_{max}$  fyrir mixtúruna er u.þ.b. 1 klukkustund lengri en fyrir töflurnar, en munurinn er ekki talinn skipta máli klínískt. Taka má töflurnar með eða án fæðu, en taka á mixtúruna á fastandi maga a.m.k. 1 klukkustund fyrir eða 2 klukkustundum eftir máltíð.

## Frásog

Tadalafil frásogast skjótt eftir inntöku og nær hámarksþéttni í plasma ( $C_{max}$ ) að miðgildi 4 klst. eftir inntöku. Rannsóknir á lyfjahvörfum hafa sýnt að ADCIRCA töflur og mixtúra eru jafngild lyfjaform, samkvæmt  $AUC_{(0-\infty)}$ . Aðgengi eftir inntöku samanborið við stungulyf hefur ekki verið mælt.

Frásogshraði og heildarfrásog filmuhúðaðra tadalafil-taflna er óháð fæðuinntöku, því má taka ADCIRCA töflur án tillits til máltíða. Áhrif fæðu á hraða og umfang frásogs tadalafil mixtúru hafa ekki verið rannsökuð; því á að taka tadalafil mixtúruna á fastandi maga a.m.k. 1 klukkustund fyrir eða 2 klukkustundum eftir máltíð. Tímasetning skömmtunar (að morgni samanborið við að kvöldi eftir inntöku af stökum skammti af 10 mg) hafði engin klínísk marktæk áhrif á frásogshraða eða heildarfrásog. Í klínískum rannsóknum og rannsóknum eftir markaðssetningu lyfsins var börnum skammtað tadalafil óháð fæðu, án þess að það kæmi niður á öryggi.

## Dreifing

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

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

## Umbrot

Tadalafil er að mestu leyti umbrotið af cýtókróm P450, 3A4 ísoforminu. Aðalumbrotsefnið er metýlcatechol glúkúróníð. Það er að minnsta kosti 13.000 sinnum minna virkt en tadalafil á PDE5. Með hliðsjón af þéttni umbrotsefnisins er því ekki gert ráð fyrir að það hafi nein klínísk áhrif.

## Brotthvarf

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

## Línulegt/ólínulegt samband

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

## Þýðisgreining á lyfjahvörfum

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

## Sérstakir sjúklingahópar

### Aldraðir

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

### Skert nýrnastarfsemi

Í klínískum lyfjafræðilegum rannsóknum hjá einstaklingum með væga (kreatínín úthreinsun 51 til 80 ml/mín.) eða miðlungs (kreatínín úthreinsun 31 til 50 ml/mín.) skerðingu á nýrnastarfsemi og hjá einstaklingum með nýrnabilun á lokastigi sem voru í blóðskilun, var útsetning (AUC) tadalafils um tvöfalt meiri en hjá heilbrigðum einstaklingum eftir gjöf á einum tadalafil skammti (5 til 20 mg). Hjá sjúklingum í blóðskilun var  $C_{max}$  41% hærra en hjá heilbrigðum einstaklingum. Blóðskilun kemur að takmörkuðum notum við útskilnað tadalafils.

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

### Skert lifrastarfsemi

Hjá einstaklingum með væga og miðlungs skerðingu á lifrastarfsemi (Child-Pugh Class A og B) er útsetning (AUC) tadalafils sambærileg við útsetningu hjá heilbrigðum einstaklingum eftir gjöf 10 mg skammts. Ef tadalafil er ávísað skal læknirinn meta einstaklingsbundinn ávinning/áhættu áður en lyfinu er ávísað. Ekki eru fyrirbyggjandi upplýsingar um notkun stærri skammta en 10 mg af tadalafili hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi.

Sjúklingar með skorpulifur (mikið skerta lifrastarfssemi (Child-Pugh Class C)) hafa ekki verið rannsakaðir og því er ekki mælt með notkun tadalafil fyrir þessa sjúklinga.

### Sjúklingar með sykursýki

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

### Kynþáttur

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

### Kyn

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

### Börn

Samkvæmt gögnum um 36 börn með lungnaslagæðaháþrýsting, á aldrinum 2 til <18 ára, hefur líkamsþyngd ekki áhrif á úthreinsuns tadalafils; AUC-gildi fyrir alla þyngdarflokka barna eru svipuð og fyrir fullorðna sem fá sama skammt. Sýnt var fram á að líkamsþyngd hefur forspárgildi fyrir hámarksútsetningu hjá börnum; vegna þessara áhrifa líkamsþyngdar er skammturinn 20 mg á dag fyrir börn  $\geq 2$  ára sem vega <40 kg og búist er við að  $C_{max}$  sé svipað og hjá börnum sem vega  $\geq 40$  kg og taka 40 mg á dag.  $T_{max}$  fyrir töflurnar var áætlað u.þ.b. 4 klukkustundir og var óháð líkamsþyngd. Helmingunartími tadalafils var áætlaður á bilinu 13,6 til 24,2 klukkustundir fyrir líkamsþyngd á bilinu 10 til 80 kg og enginn munur sem skipti máli klínískt kom fram.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

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

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

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

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Xanthan gúmmí  
Órkristallaður sellulósi  
Natríumkarmellósi  
Sítrónusýra  
Natríumsítrat  
Natríumbensóat (E211)  
Vatnsfrí kísilkvoða  
Sorbitól (E420), vökvi (kristallast)  
Pólýsorbit 80  
Súkralósi  
Símetíkon kvoða, 30% (inniheldur símetíkon, metýlsellulósa, sorbínsýru, hreinsað vatn)  
Kirsuberjabragðefni (inniheldur própýlenglýkól (E1520))  
Hreinsað vatn

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

### 6.3 Geymsluþol

2 ár.

Eftir að glasið er opnað í fyrsta sinn: 110 dagar

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið glasið í uppréttri stöðu. Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins. Geymsluskilyrði eftir að pakking lyfsins hefur verið rofin, sjá kafla 6.3.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

Glas úr pólýetýlen terephthalati (PET) með innsigli sem hægt er að fletta af og barnaöryggisloki úr pólýprópýleni (PP), sem inniheldur 220 ml af mixtúru, dreifu, í pappaöskju.

Hver askja inniheldur eitt glas, 10 ml sprautu úr lágþéttipólýetýleni (LDPE) sem er kvörðuð í 1 ml þrepum og millistykki fyrir glas úr LDPE.

### 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Undirbúningur: Festa á millistykkið sem fylgir í pakkanum örugglega í stút glassins fyrir fyrstu notkun og láta það vera þar áfram meðan innihald glassins er notað. Hrista á glasið vel í a.m.k. 10 sekúndur fyrir hverja notkun. Hrista á glasið aftur ef það er kyrrt lengur en í 15 mínútur áður en lyfið er dregið upp. Stinga á sprautunni í millistykkið, snúa glasinu á hvolft og draga skammtinn upp, þannig að kvörðunarstrikið (ml) beri við neðri brún sprautukragans. Setja á lokið á glasið eftir hverja notkun. Skola á sprautuna með því að setja vatn í glas, draga vatn upp í sprautuna og þrýsta því aftur út.

Gefa má skammt af tadalafili með magasondu úr silikoni og pólýúretani, 60 cm á lengd og af stærð 8 Fr. Til að tryggja að fullnægjandi skammtur sé gefinn á að skola magasonduna með a.m.k. 3 ml af vatni eða 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð innrennslislausn eftir að mixtúran hefur verið gefin.

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

#### **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

#### **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/08/476/007

#### **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. október 2008  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 22. Maí 2013

#### **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

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

## **VIÐAUKI II**

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

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

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

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

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

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

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

- **Áætlun um áhættustjórnun**

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

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

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

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**



## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM – FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR**

**YTRI UMBÚÐIR**

**1. HEITI LYFS**

ADCIRCA 20 mg filmuhúðaðar töflur  
tadalafil

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 20 mg tadalafil

**3. HJÁLPAEFNI**

laktósi

Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

filmuhúðuð tafla

28 filmuhúðaðar töflur  
56 filmuhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

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

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/08/476/005-006

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskytt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

ADCIRCA 20 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

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

**1. HEITI LYFS**

ADCIRCA 20 mg töflur  
tadalafil

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Lilly

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

Má  
Þri  
Mi  
Fi  
Fö  
Lau  
Su

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM – MIXTÚRA

### YTRI UMBÚÐIR

#### 1. HEITI LYFS

ADCIRCA 2 mg/ml mixtúra, dreifa  
tadalafil

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af mixtúru inniheldur 2 mg tadalafil

#### 3. HJÁLPAFENI

natríumbensóat (E211), sorbitól (E420), vökvi (kristallast), própýlenglýkól (E1520). Sjá frekari  
upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúra, dreifa.

220 ml

Hver askja inniheldur 1 glas, 1 sprautu og 1 millistykki fyrir glas.

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Hristið glasið vel í a.m.k. 10 sekúndur fyrir hverja notkun til að blanda mixtúruna til fulls.

Hristið aftur ef glasið er kyrrt í meira en 15 mínútur.

Einu sinni á dag.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Eftir að umbúðir eru rofnar: notið innan 110 daga. Opnað dags.: \_\_\_\_\_

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið glasið í uppréttri stöðu.

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/08/476/007

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

ADCIRCA 2 mg/ml

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM – MIXTÚRA

### MERKIMIÐI Á GLASI

#### 1. HEITI LYFS

ADCIRCA 2 mg/ml mixtúra, dreifa  
tadalafil

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver ml af mixtúru inniheldur 2 mg tadalafil

#### 3. HJÁLPAEFNI

natríumbensóat (E211), sorbitól (E420), vökvi (kristallast), própýlenglýkól (E1520). Sjá frekari  
upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúra, dreifa  
220 ml

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Hristið vel í 10 sekúndur fyrir notkun.  
Einu sinni á dag.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP  
Eftir að umbúðir eru rofnar: notið innan 110 daga.

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið glasið í uppréttri stöðu.

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/08/476/007

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**



## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### ADCIRCA 20 mg filmuhúðaðar töflur tadalafil

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

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

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

#### 1. Upplýsingar um ADCIRCA og við hverju það er notað

ADCIRCA inniheldur virka efnið tadalafil.

ADCIRCA er meðferð við háþrýstingi í lungnaslagæðum hjá fullorðnum og börnum 2 ára og eldri.

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

#### 2. Áður en byrjað er að nota ADCIRCA

##### Ekki má nota ADCIRCA

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

##### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en ADCIRCA er notað

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

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

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

Hafðu tafarlaust samband við lækinn og hættu að taka ADCIRCA ef þú verður var við skyndilegt sjóntap eða blindu eða ef sjónin brenglast eða dofnar meðan þú tekur ADCIRCA.

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

### **Börn og unglingar**

ADCIRCA er ekki ráðlagt til meðferðar við lungnaslagæðaháþrýsting hjá börnum yngri en 2 ára, þar sem notkun lyfsins hjá þessum aldurshóp hefur ekki verið rannsökuð.

### **Notkun annarra lyfja samhliða ADCIRCA**

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

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

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

### **Notkun ADCIRCA með áfengi**

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

### **Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi**

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

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

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

### **Akstur og notkun véla**

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

**ADCIRCA inniheldur laktósa:**

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

**ADCIRCA inniheldur natríum**

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

**3. Hvernig nota á ADCIRCA**

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

ADCIRCA fæst sem 20 mg töflur. Gleypa á töflurnar heilar með vatni. Taka má töflurnar með eða án matar.

Lungnaslagæðahábrýstingur hjá fullorðnum

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

Lungnaslagæðahábrýstingur hjá börnum (2 ára og eldri) sem vega a.m.k. 40 kg

Ráðlagður skammtur er tvær 20 mg töflur einu sinni á dag. Taka á báðar töflurnar á sama tíma, hvora á eftir annari. Ef þú ert með vægan eða miðlungi alvarlegan lifrar- eða nýrnakvilla gæti læknirinn ráðlagt þér að taka aðeins eina 20 mg töflu á dag.

Lungnaslagæðahábrýstingur hjá börnum (2 ára og eldri) sem vega minna en 40 kg

Ráðlagður skammtur er ein 20 mg tafla einu sinni á dag. Ef þú ert með vægan eða miðlungi alvarlegan lifrar- eða nýrnakvilla gæti læknirinn ráðlagt þér að taka 10 mg einu sinni á dag.

Önnur lyfjaform af þessu lyfi gætu hentað börnum betur; spyrjið lækinn eða lyfjafræðing.

**Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

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

**Ef gleymist að taka ADCIRCA**

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

**Ef hætt er að nota ADCIRCA**

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

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

**4. Hugsanlegar aukaverkanir**

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

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

- ofnæmisviðbrögð þar meðtalin húðútbrot (algeng aukaverkun).
- brjóstverkur – ekki má nota nítröt, en hafa samstundis samband við lækinn (algeng aukaverkun).

- standþína, lengd og hugsanlega sársaukafull reisin eftir töku ADCIRCA (sjaldgæf aukaverkun). Ef þú færð slíka reisu og hún stendur samfellt í yfir 4 klst. skaltu samstundis hafa samband við lækni.
- skyndileg skerðing á sjón (mjög sjaldan tilkynnt) , brengluð, deyfð eða óskýr sjón í miðju sjónsviði eða skyndileg sjónminnkun (tíðni ekki þekkt).

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

Tilkynnt hefur verið um aðrar aukaverkanir:

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

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

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

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

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

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

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

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

Greint hefur verið frá öðrum mjög sjaldgæfum aukaverkunum hjá karlmönnum sem taka tadalafileg, sem ekki hafa komið fyrir í klínískum rannsóknum. Meðal þeirra eru:

- brengluð, deyfð eða óskýr sjón í miðju sjónsviði eða skyndileg sjónminnkun (tíðni ekki þekkt).

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

### Tilkynning aukaverkana

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

## 5. Hvernig geyma á ADCIRCA

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

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

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

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **ADCIRCA inniheldur**

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

### **Lýsing á útliti ADCIRCA og pakkningastærðir**

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

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

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **Markaðsleyfishafi og framleiðandi**

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

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

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

**Belgique/België/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: +372 6 817 280

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Latvija**

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

**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 7378800

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

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

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### ADCIRCA 2 mg/ml mixtúra, dreifa tadalafil

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

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

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

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

#### 1. Upplýsingar um ADCIRCA og við hverju það er notað

ADCIRCA inniheldur virka efnið tadalafil.

ADCIRCA er meðferð við háþrýstingi í lungnaslagæðum hjá fullorðnum og börnum 2 ára og eldri. Mixtúran er ætluð börnum sem ekki geta gleypst töflur og þurfa 20 mg skammt.

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

#### 2. Áður en byrjað er að nota ADCIRCA

##### Ekki má nota ADCIRCA

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



## Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en ADCIRCA er notað

Láttu læknum vita ef þú ert með eitthvert eftirtalinna atriða áður en þú tekur ADCIRCA:

- einhver vandamál tengd hjarta önnur en lungnaháþrýsting
- blóðþrýstingsvandamál
- einhverja arfgenga augnsjúkdóma
- óeðlileg rauð blóðkorn (sigðkornablóðleysi)
- krabbamein í beinmerg (mergæxli)
- krabbamein í blóðfrumum (hvítblæði)
- aflögun á getnaðarlim eða óæskilegar langvarandi stinningar sem vara í meira en 4 klukkustundir.
- alvarleg lifrарvandamál
- alvarleg nýrnvandamál.

Hafðu tafarlaust samband við læknum og hættu að taka ADCIRCA ef þú verður var við skyndilegt sjóntap eða blindu eða ef sjónin brenglast eða dofna meðan þú tekur ADCIRCA.

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

## Börn og unglingar

ADCIRCA er ekki ráðlagt til meðferðar við lungnaslagæðaháþrýstingi hjá börnum yngri en 2 ára, þar sem notkun lyfsins hjá þessum aldurshóp hefur ekki verið rannsökuð.

## Notkun annarra lyfja samhliða ADCIRCA

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

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

- bosentan (annað lyf við lungnaslagæðaháþrýstingi)
- nítröt (við brjóstverk)
- alfa blokka sem notaðir eru til að meðhöndla háan blóðþrýsting eða vandamál tengd blóðruhálskirtli
- riokígúat
- rifampicín (til að meðhöndla bakteríusýkingar)
- ketókónazol töflur (til að meðhöndla sveppasýkingar)
- ritonavir (til að meðhöndla HIV)
- töflur við stinningarvandamálum (PDE5 hemla)

## Notkun ADCIRCA með áfengi

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

## Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi

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

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

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

#### **Akstur og notkun véla**

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

#### **ADCIRCA inniheldur natríumbensóat (E211):**

Lyfið inniheldur 2,1 mg af natríumbensóati í hverjum ml.

#### **ADCIRCA inniheldur sorbitól (E420)**

Lyfið inniheldur 110,25 mg af sorbitóli í hverjum ml. Sorbitól breytist í frúktósa. Þeir sem hafa fengið þær upplýsingar hjá lækni að þeir (eða barnið) séu með óþol fyrir ákveðnum sykrum eða hafa fengið greininguna arfgengt frúktósaóþol, sem er mjög sjaldgæfur erfðagalli þar sem einstaklingur getur ekki brotið niður frúktósa, skulu ræða við lækinn áður en lyfið er notað.

#### **ADCIRCA inniheldur própýlenglýkól**

Lyfið inniheldur 3,1 mg af própýlenglýkóli í hverjum ml.

#### **ADCIRCA inniheldur natríum**

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

### **3. Hvernig nota á ADCIRCA**

Notið lyfið ávallt eins og læk'nirinn hefur sagt fyrir um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læk'ninum eða lyfjafræðingi.

ADCIRCA mixtúra er í glasi og í pakkanum er einnig skömmtunarbúnaður, 10 ml munngjafarsprauta sem er kvörðuð í 1 ml þrepum og millistykki fyrir glasið. Lesið notkunarleiðbeiningarnar fyrir millistykkið og sprautuna, sem eru í öskjunni.

Ráðlagður skammtur er 10 ml af mixtúru einu sinni á dag fyrir börn 2 ára og eldri sem vega minna en 40 kg.

Ef þú ert með vægan eða miðlungi alvarlegan lifrar- eða nýrnakvilla gæti læk'nirinn ávísað minni skammti.

Taka á mixtúruna á fastandi maga a.m.k. 1 klukkustund fyrir eða 2 klukkustundum eftir máltíð.

#### **Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef þú eða einhver annar tekur meira af mixtúrunni en mælt er fyrir um, látið læk'ninn vita eða farið samstundis á sjúkrahús, taktu lyfjaglassið með þér. Þú getur fundið fyrir einhverjum af þeim aukaverkunum sem lýst er í kafla 4.

#### **Ef gleymist að taka ADCIRCA**

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

#### **Ef hætt er að nota ADCIRCA**

Ekki hætta að taka lyfið nema læk'nirinn hafi sagt til um það.

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

#### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

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

- ofnæmisviðbrögð þar meðtalin húðútbrot (algeng aukaverkun).
- brjóstverkur – ekki má nota nítröt, en hafa samstundis samband við lækinn (algeng aukaverkun).
- standþína, lengd og hugsanlega sársaukafull reisin eftir töku ADCIRCA (sjaldgæf aukaverkun). Ef þú færð slíka reisin og hún stendur samfelt í yfir 4 klst. skaltu samstundis hafa samband við lækni.
- skyndileg skerðing á sjón (mjög sjaldan tilkynnt), brengluð, deyfð eða óskýr sjón í miðju sjónsviði eða skyndileg sjónminnkun (tíðni ekki þekkt).

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

Tilkynnt hefur verið um aðrar aukaverkanir:

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

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

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

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

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

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

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

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

Greint hefur verið frá öðrum mjög sjaldgæfum aukaverkunum hjá karlmönnum sem taka tadalafileg, sem ekki hafa komið fyrir í klínískum rannsóknum. Meðal þeirra eru:

- brengluð, deyfð eða óskýr sjón í miðju sjónsviði eða skyndileg sjónminnkun (tíðni ekki þekkt).

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

## Tilkynning aukaverkana

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

## 5. Hvernig geyma á ADCIRCA

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Ekki má nota lyfið ef meira en 110 dagar eru liðnir síðan glasið var fyrst opnað. Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluáðstæður lyfsins.

Geymið í upprunalegum umbúðum. Geymið glasið í uppréttri stöðu.

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

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### ADCIRCA inniheldur

Virka innihaldsefnið er tadalafil. Hver ml inniheldur 2 mg tadalafil.

Önnur innihaldsefni eru xanthan gúmmí, örkristallaður sellulósi, natríumkarmellósi, sítrónusýra, natríumsítrat, natríumbensóat (E211), vatnsfrí kísilkvoða, sorbitól (E420), vökvi (kristallast), pólýsorbit 80, súkralósi, símetíkon kvoða (símetíkon, metýlsellulósi, sorbinsýra, hreinsað vatn), kirsuberjabragðefni (inniheldur própýlenglýkól (E1520)) og vatn. Frekari upplýsingar um sorbitól, natríumbensóat, própýlenglýkól og natríum eru í kafla 2 „ADCIRCA inniheldur“.

### Lýsing á útliti ADCIRCA og pakkningastærðir

ADCIRCA 2 mg/ml er hvít eða nánast hvít dreifa.

ADCIRCA er í glasi með innsigli sem hægt er að fletta af og barnaöryggisloki, sem inniheldur 220 ml af mixtúru, í pappaöskju. Hver askja inniheldur eitt glas, 10 ml sprautu sem er kvörðuð í 1 ml þrepum og millistykki fyrir glas.

### Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

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

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

#### Belgique/België/Belgien

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

#### България

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

#### Česká republika

#### 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

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 6 817 280

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΑΛΛΥ 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  
Tel: +371 67364000

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 7378800

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

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

**NOTKUNARLEIÐBEININGAR**  
**ADCIRCA 2mg/ml mixtúra, dreifa**  
**tadalafil**

Lestu allar leiðbeiningarnar áður en þú byrjar að nota ADCIRCA mixtúruna og fylgdu þeim nákvæmlega.

Í þessum notkunarleiðbeiningum eru upplýsingar um hvernig á að nota ADCIRCA mixtúru.



**MIKILVÆGAR UPPLÝSINGAR SEM ÞÚ ÞARFT AÐ VITA AF ÁÐUR EN ÞÚ NOTAR**  
**ADCIRCA MIXTÚRU**



**Millistykkið er lítill hlutur og því getur fylgt KÖFNUNARHÆTTA. Ekki festa munngjafarsprautuna við millistykkið fyrr en millistykkið hefur verið sett í glasið. Stinga verður millistykkinu alveg niður í stút glassins til þess að notkun þess sé örugg. Notið eingöngu undir eftirliti fullorðinna.**

Ekki láta barn taka mixtúruna hjálparlaust.

Ekki nota ef glasið, innsiglið, millistykkið eða munngjafarsprautan hafa skemmt.

Ekki nota lyfið ef meira en **110 dagar** eru liðnir síðan glasið var fyrst opnað. Í kaflanum **Förgun** eru upplýsingar um hvað á að gera við lyf sem ekki á að nota.

**Skráið dagsetninguna þegar glasið var fyrst opnað hér:** \_\_\_\_\_

Ekki þvo munngjafarsprautuna með sápu eða hreinsiefni. Leiðbeiningar um hreinsun sprautunnar eru í skrefum 4b - 4c.

Ekki setja munngjafarsprautuna í uppþvottavél. Það gæti spillt virkni sprautunnar.

Taka á nýja munngjafarsprautu í notkun eftir **30 daga**.

Ekki er ráðlagt að blanda lyfinu við mat eða vatn. Það gæti haft áhrif á bragð þess eða komið í veg fyrir að gefinn sé fullur skammtur.

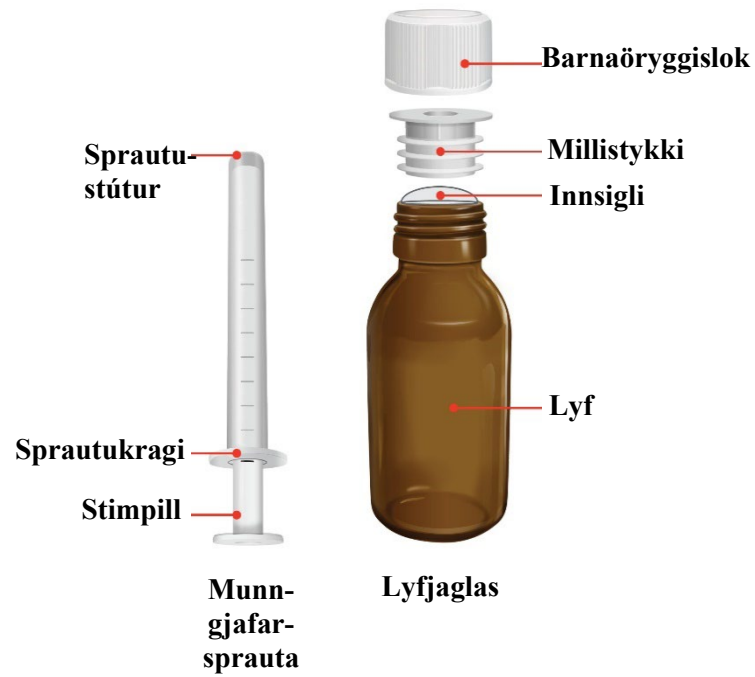
Eingöngu á að gefa **ADCIRCA** mixtúru með munngjafarsprautunni sem fylgir með lyfinu.

Lyfið er hvítt. Erfitt getur verið að sjá loftbólur í sprautunni þegar skammtur er útbúinn, sem getur valdið því að ekki sé gefinn réttur skammtur.



Ef gefinn er of stór skammtur á að hafa samband við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing tafarlaust. Mikilvægt er að veita fullorðnum og börnum læknishjálp eins fljótt og kostur er, jafnvel þó ekki verði vart við nein ummerki eða einkenni.

### Hlutar skömmtunarbúnaðar fyrir ADCIRCA mixtúru



## SKREF 1: GLASIÐ UNDIRBÚIÐ

1a



Takið til lyfjaglassið og millistykkið.  
Þvoið hendur með sápu og vatni.

1b



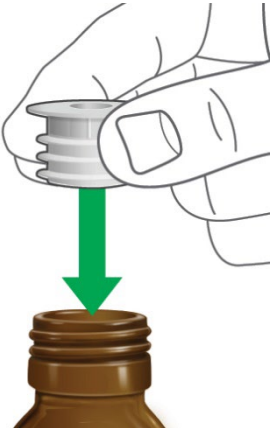
Takið lokið af glasinu.  
Þrýstið lokinu niður og snúið því rangsælis.  
Takið lokið af glasinu.

1c



Fjarlægið innsiglið áður en glasið er notað í fyrsta sinn.  
Gangið úr skugga um að innsiglið sé fjarlægt að fullu.

1d



Þrýstið millistykkinu alveg niður í stút glassins áður en glasið er notað í fyrsta sinn.



**Millistykkið er lítill hlutur og því getur fylgt KÖFNUNARHÆTTA. Stinga verður millistykkinu alveg niður í stút glassins til þess að notkun þess sé örugg.**

Ekki festa munngjafarsprautuna við millistykkið fyrr en millistykkið hefur verið sett í glasið.  
Ekki snúa millistykkinu.

1e



Skrúfið lokið aftur þétt á glasið.  
Lokið hylur millistykkið.



## SKREF 2: SKAMMTUR UNDIRBÚINN

2a



**Takið til lyfjaglassið með millistykkinu í og munnjafarsprautuna.**  
Gangið úr skugga um að glasið sé vandlega lokað.  
**Þvoið hendur með sápu og vatni.**

2b

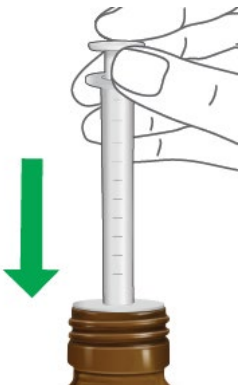


**Hristið glasið.**  
Hristið lyfjaglassið vel í a.m.k. 10 sekúndur **fyrir hverja notkun** til að blanda mixtúruna til fulls.  
Hristið glasið aftur ef það er kyrrt lengur en í 15 mínútur.

2c

**Takið lokið af glasinu.**

2d



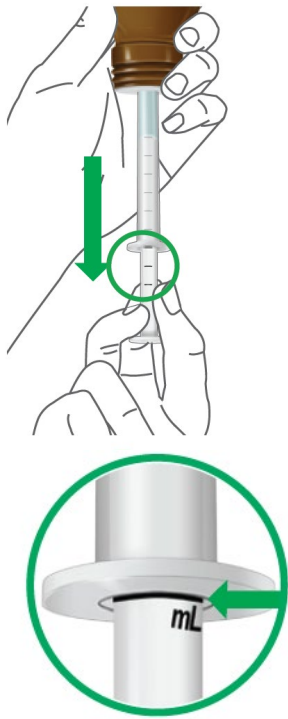
**Stingið munnjafarsprautunni þétt í op millistykkisins.**  
Gangið úr skugga um að sprautustúturinn sé sýnilegur inni í millistykkinu og að stimplinum hafi verið ýtt alveg fram að sprautustútnum.

2e



**Haldið munnjafarsprautunni fastri og hvolfið glasinu og sprautunni.**  
Gangið úr skugga um að glasið sé á hvolfi.  
Gangið úr skugga um að munnjafarsprautan sé kyrr inni í millistykkinu.

2f



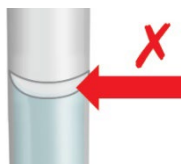
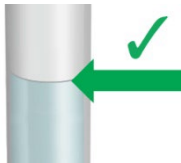
**Dragið skammtinn upp.**

**Dragið stimpilinn hægt niður þar til kvörðunarstrikið fyrir þann skammt sem ávísað var handa barninu er sýnilegt neðan við neðri brún sprautukragans.**

Kvörðunarstrikin eru á stimpli sprautunnar.

Gangið úr skugga um að efri brún kvörðunarstriksins beri við neðri brún sprautukragans.

2g



**Snúið glasinu á réttan kjöl og athugið vandlega hvort loftbólur eru í munngjafarsprautunni.**

**⚠ Loftbólur geta valdið því að rangur skammtur sé gefinn.**

Lyfið er hvítt og samlitt munngjafarsprautunni. Erfitt getur verið að sjá loftbólur.

**Ef loftbólur sjást á að sprauta lyfinu aftur í glasið og endurtaka skref 2e til 2g.**

2h



**Takið munngjafarsprautuna úr glasinu.**

**Ekki snerta stimpilinn.**

### SKREF 3: SKAMMTUR GEFINN



**Stingið munngjafarsprautunni í munnvik barnsins. Segið barninu að bíta ekki í sprautuna.**

**Ekki sprauta lyfinu niður í kok barnsins.**

Þrýstið stimplinum hægt og varlega alla leið inn, þannig að allt lyfið sé komið í munn barnsins.

Gangið úr skugga um að barnið kyngi öllu lyfinu.

#### SKREF 4: FRÁGANGUR

4a



**Skrúfið lokið aftur þétt á glasið.**

**Ekki fjarlægja millistykkið. Lokið mun hylja það.**

4b



**Fyllið munngjafarsprautuna af hreinu vatni.**

**⚠ Ekki þvo sprautuna með sápu eða hreinsiefni.**

**⚠ Ekki taka stimpilinn úr munngjafarsprautunni.**

Fyllið glas af hreinu vatni, stingið munngjafarsprautunni í það og dragið stimpilinn út til að **fylla sprautuna af vatni.**

4c



**Þrýstið stimplinum inn og sprautið vatninu í glasið eða vaskinn.**

Gangið úr skugga um að vatnið hafi verið tæmt úr munngjafarsprautunni.

Hristið eftirstöðvar af vatni af sprautunni og þerrið hana með pappírþurrku.

Geymið munngjafarsprautuna og glasið í upprunalegu öskjunni.

**Þvoið hendur með sápu og vatni.**

#### FÖRGUN LYFJALEIFA

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

#### FÖRGUN SPRAUTUNNAR

Spyrjið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing um hvernig best sé að farga sprautunni.

#### HVERNIG GEYMA Á LYFIÐ

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Geymið glasið í uppréttri stöðu.

Geymið glasið og munngjafarsprautuna þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### ALGENGAR SPURNINGAR

**Sp. Hvað á að gera ef loftbólur sjást í munngjafarsprautunni?**

**Sv. Ekki gefa lyfið. Loftbólur geta valdið því að rangur skammtur sé gefinn. Sprautið lyfinu aftur í**

glasið og endurtakið skref 2e til 2g.

**Sp. Hvað á að gera ef of mikið lyf er í munngjafarsprautunni?**

**Sv.** Hafið sprautustútinn kyrran í glasinu. Haldið glasinu í uppréttri stöðu. Þrýstið stimplinum niður þar til réttur skammtur er í munngjafarsprautunni.

**Sp. Hvað á að gera ef ekki er nóg lyf í munngjafarsprautunni?**

**Sv.** Hafið sprautustútinn kyrran í glasinu. Haldið glasinu á hvolfi. Dragið stimpilinn niður þar til réttur skammtur er í sprautunni.

**Sp. Hvað á að gera ef lyf berst í auga mitt eða barnsins?**

**Sv.** Skolið augað tafarlaust með vatni og hafið samband við lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing. Þvoið hendur og yfirborð sem gæti hafa komst í snertingu við lyfið eins fljótt og kostur er.

**Sp. Hvernig á að ferðast með lyfið?**

**Sv.** Gangið úr skugga um að nóg lyf sé meðferðis fyrir alla ferðina. Takið munngjafarsprautuna og glasið með í upprunalegu öskjunni. Geymið lyfjaglassið í uppréttri stöðu á öruggum stað.

**Sp. Get ég blandað lyfinu við mat eða vatn áður en ég gef barninu það?**

**Sv.** Ekki er ráðlagt að blanda lyfinu við mat eða vatn. Það getur haft áhrif á bragð lyfsins og komið í veg fyrir að fullur skammtur sé gefinn. Þú getur gefið barninu vatn að drekka eftir að það tekur allan skammtinn af lyfinu.

**Sp. Hvað á að gera ef barnið spýtir lyfinu út úr sér?**

**Sv.** Ekki gefa barninu meira lyf. Hafið samband við lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing.

**Sp. Hvað á að gera ef barnið kyngir ekki öllu lyfinu?**

**Sv.** Hafið samband við lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing.

**Sp. Hvað á að gera ef barnið kyngir of miklu af lyfinu?**

**Sv.** Hafið tafarlaust samband við lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing.

## **SPURNINGAR OG FREKARI UPPLÝSINGAR UM ADCIRCA MIXTÚRU**

### **Ef spurningar vakna eða frekari upplýsinga um ADCIRCA er óskað**

- Hafið samband við lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing
- Hafið samband við umboðsaðila Lilly

**Lesið fylgiseðilinn með ADCIRCA, sem er í lyfjapakkanum, til að fræðast frekar um lyfið.**

### **Ef spurningar vakna eða frekari upplýsinga um ADCIRCA mixtúru er óskað**

Ef spurningar vakna eða vandamál koma upp varðandi munngjafarsprautuna skal leita aðstoðar hjá umboðsaðila Lilly, lækninum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi. Tilkynna á allar KVARTANIR VEGNA LÆKNINGATÆKJA og AUKAVERKANIR, þ.m.t. ATVIK SEM TALIN ERU ALVARLEG, til umboðsaðila Lilly.

#### **Viðauki IV**

**Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins**

## **Vísindalegar niðurstöður**

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir tadalafíl eru vísindalegar niðurstöður CHMP svohljóðandi:

Í ljósi tiltækra gagna um miðlægan vessandi æðu- og sjónukvilla (serous central chorioretinopathy) úr birtum vísindagreinum og aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu lyfsins þar sem í sumum tilvikum var um að ræða nán tengsl í tíma, áhrif sem gengu til baka þegar notkun lyfsins var hætt (positive de-challenge) og/eða áhrif sem komu fram á ný þegar notkun lyfsins var hafin á ný (positive re-challenge) og í ljósi þess að líklegur verkunarháttur er þekktur, telur PRAC að orsakasambandi milli notkunar tadalafíls og miðlægs vessandi æðu- og sjónukvilla sé a.m.k. líklegur möguleiki. PRAC ályktaði að breyta skuli lyfjaupplýsingum um lyf sem innihalda tadalafíl til samræmis við þetta.

CHMP er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

## **Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins**

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir tadalafíl telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu, sem inniheldur tadalafíl, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins skuli breytt.