

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ADCIRCA 20 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di tadalafil.

### Eccipiente con effetto noto

Ogni compressa rivestita con film contiene 233 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film (compressa).

Comprese rivestite con film di colore arancione e a forma di mandorla di 12,09 mm x 7,37 mm, marcate "4467" da un lato.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

#### Adulti

Trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) di classe funzionale WHO II e III, al fine di migliorare la capacità di fare esercizio fisico (vedere paragrafo 5.1).

È stata dimostrata l'efficacia nell'ipertensione arteriosa polmonare idiopatica (IPAH) e nell'ipertensione arteriosa polmonare associata a malattia vascolare del collagene.

#### Popolazione pediatrica

Trattamento di pazienti pediatrici di età pari o superiore a 2 anni con ipertensione arteriosa polmonare (PAH) di classe funzionale WHO II e III.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato esclusivamente da uno specialista con esperienza nel trattamento della PAH.

#### Posologia

##### Adulti

La dose raccomandata è 40 mg (due x 20 mg compresse rivestite con film) assunta una volta al giorno.

### Popolazione pediatrica (età da 2 a 17 anni)

Le dosi raccomandate una volta al giorno nei pazienti pediatrici in base all'età e al peso corporeo sono mostrate di seguito.

| <b>Età e/o peso del paziente pediatrico</b>                    | <b>Dose giornaliera raccomandata e regime di dosaggio</b>                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Età ≥ 2 anni<br>Peso corporeo ≥ 40 kg<br>Peso corporeo < 40 kg | 40 mg (due compresse da 20 mg) una volta al giorno<br>20 mg (una compressa da 20 mg o 10 mL di sospensione orale (SO), tadalafil 2 mg/mL*) una volta al giorno |

\* E' disponibile la sospensione orale per la somministrazione a pazienti pediatrici che richiedono 20 mg e non sono in grado di deglutire le compresse.

Per i pazienti di età < 2 anni non sono disponibili dati di farmacocinetica o di efficacia dagli studi clinici. La dose più appropriata di ADCIRCA nei bambini di età compresa tra 6 mesi e < 2 anni non è stata stabilita. Pertanto, ADCIRCA non è raccomandato in questo sottogruppo di età.

### Dose ritardata, dose dimenticata o vomito

Se c'è un ritardo nella somministrazione di ADCIRCA, ma comunque entro lo stesso giorno, la dose deve essere assunta senza modifiche ai successivi schemi posologici. I pazienti non devono assumere una dose extra se dimenticano una dose.

I pazienti non devono assumere una dose extra in caso di vomito.

### Pazienti particolari

#### Pazienti anziani

Nei pazienti anziani non sono richiesti aggiustamenti della dose.

### Compromissione renale

#### Adulti e popolazione pediatrica (2-17 anni, con peso corporeo pari ad almeno 40 kg)

Nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata è raccomandata una dose iniziale di 20 mg una volta al giorno. La dose può essere aumentata a 40 mg una volta al giorno in base all'efficacia e alla tollerabilità individuale. L'uso di tadalafil nei pazienti con compromissione renale grave non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### Popolazione pediatrica (2-17 anni, con peso corporeo inferiore a 40 kg)

Nei pazienti con peso corporeo < 40 kg e con compromissione renale da lieve a moderata è raccomandata una dose iniziale di 10 mg una volta al giorno. La dose può essere aumentata a 20 mg una volta al giorno in base all'efficacia e alla tollerabilità individuale. L'uso di tadalafil nei pazienti con compromissione renale grave non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

### Compromissione epatica

#### Adulti e popolazione pediatrica (2-17 anni, con peso corporeo pari ad almeno 40 kg)

Poiché l'esperienza clinica in pazienti con cirrosi epatica da lieve a moderata (classe A e B secondo la classificazione di Child-Pugh) è limitata, può essere considerata una dose iniziale di 20 mg una volta al giorno.

#### Popolazione pediatrica (2-17 anni, con peso corporeo inferiore a 40 kg)

Nei pazienti con peso corporeo < 40 kg con compromissione epatica da lieve a moderata, può essere considerata una dose iniziale di 10 mg una volta al giorno.

Per i pazienti di tutte le età, se tadalafil è prescritto deve essere eseguita un'attenta valutazione caso per caso del rapporto beneficio-rischio da parte del medico che lo prescrive. Pazienti con cirrosi epatica grave (classe C secondo la classificazione di Child-Pugh) non sono stati inclusi negli studi clinici e pertanto la somministrazione di tadalafil non è raccomandata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### Popolazione pediatrica (età < 2 anni)

Il dosaggio e l'efficacia di ADCIRCA nei bambini di età < 2 anni non sono stati stabiliti. I dati attualmente disponibili sono descritti nei paragrafi 4.8 e 5.1.

#### Modo di somministrazione

ADCIRCA è per uso orale.

Le compresse rivestite con film devono essere deglutite intere con acqua, con o senza cibo.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Infarto acuto del miocardio negli ultimi 90 giorni.

Ipotensione grave (<90/50 mm Hg).

Negli studi clinici è stato osservato che tadalafil aumenta gli effetti ipotensivi dei nitrati. Si ritiene che questo aumento derivi dagli effetti combinati dei nitrati e di tadalafil sulla via ossido di azoto/cGMP. Pertanto, la somministrazione di tadalafil a pazienti che stanno assumendo qualsiasi forma di nitrato organico è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

La co-somministrazione degli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5), compreso tadalafil, con stimolanti della guanilato ciclasi, come riociguat, è controindicata perché può potenzialmente condurre a ipotensione sintomatica (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti che hanno perso la vista ad un occhio a causa della neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION), indipendentemente dal fatto che questo evento sia stato o meno correlato al precedente impiego di un inibitore della PDE5 (vedere paragrafo 4.4).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Malattie cardiovascolari

Non sono stati inclusi negli studi clinici per l'ipertensione arteriosa polmonare i seguenti gruppi di pazienti con malattia cardiovascolare:

- Pazienti con malattia della valvola aortica e mitralica clinicamente significativa
- Pazienti con costrizione pericardica
- Pazienti con cardiomiopatia restrittiva o congestizia
- Pazienti con importante disfunzione ventricolare sinistra
- Pazienti con aritmie pericolose per la vita
- Pazienti con malattia coronarica sintomatica
- Pazienti con ipertensione non controllata

Poiché non ci sono dati clinici sulla sicurezza di tadalafil in questi pazienti, l'uso di tadalafil non è raccomandato.

I vasodilatatori polmonari possono peggiorare in maniera significativa la condizione cardiovascolare di pazienti con malattia polmonare veno-occlusiva (PVOD). Poiché non ci sono dati clinici sulla

somministrazione di tadalafil a pazienti con PVOD, la somministrazione di tadalafil a questi pazienti non è raccomandata. Se si dovessero manifestare dei segni di edema polmonare quando viene somministrato tadalafil, deve essere presa in considerazione la possibilità di una PVOD associata.

Tadalafil ha le proprietà di vasodilatatore sistemico che può causare una diminuzione transitoria della pressione sanguigna. I medici devono valutare attentamente se i loro pazienti che presentano determinate condizioni di base, quali ostruzione grave dal deflusso ventricolare sinistro, deplezione di liquidi, ipotensione autonoma o pazienti con ipotensione a riposo, possono avere conseguenze negative dovute a questi effetti vasodilatatori.

Nei pazienti che stanno assumendo alfa<sub>1</sub>-bloccanti, la somministrazione contemporanea di tadalafil può indurre ipotensione sintomatica in alcuni pazienti (vedere paragrafo 4.5). Pertanto, l'associazione di tadalafil e doxazosin non è raccomandata.

### Vista

Disturbi della vista inclusa Corioretinopatia Sierosa Centrale (CSC) e casi di NAION sono stati segnalati in associazione all'uso di tadalafil ed altri inibitori della PDE5. La maggior parte dei casi di CSC si è risolta spontaneamente dopo l'interruzione del tadalafil. In relazione a NAION, le analisi dei dati osservazionali suggeriscono un aumentato rischio di NAION acuta in uomini con disfunzione erettile dopo esposizione a tadalafil o altri inibitori della PDE5. Poiché questo potrebbe essere rilevante per tutti i pazienti esposti a tadalafil, il paziente deve essere avvertito che in caso di improvvisi problemi alla vista, compromissione dell'acuità visiva e/o distorsione visiva, deve interrompere l'assunzione di ADCIRCA e consultare immediatamente un medico (vedere paragrafo 4.3). Pazienti con disturbi ereditari degenerativi accertati della retina, inclusa la retinite pigmentosa, non sono stati inclusi negli studi clinici e l'impiego in questi pazienti non è raccomandato.

### Riduzione o improvvisa perdita dell'udito

Sono stati riportati casi di improvvisa perdita dell'udito dopo l'uso di tadalafil. Sebbene in alcuni casi fossero presenti altri fattori di rischio (come l'età, il diabete, l'ipertensione, una precedente storia di perdita di udito e associate malattie del tessuto connettivo) i pazienti devono essere avvertiti di consultare immediatamente un medico in caso di improvvisa riduzione o perdita dell'udito.

### Compromissione renale ed epatica

A causa dell'aumentata esposizione (AUC) a tadalafil, alla limitata esperienza clinica e alla mancanza di capacità di modificare la clearance con la dialisi, tadalafil non è raccomandato nei pazienti con compromissione renale grave.

Pazienti con cirrosi epatica grave (classe C secondo la classificazione di Child-Pugh) non sono stati inclusi negli studi clinici e pertanto la somministrazione di tadalafil non è raccomandata.

### Priapismo e deformazioni anatomiche del pene

È stato riportato priapismo in uomini trattati con inibitori della PDE5. Pazienti che hanno erezioni che durano 4 ore o più devono essere informati di cercare immediata assistenza medica. Se il priapismo non viene trattato immediatamente, può causare un danno al tessuto del pene e una perdita permanente di potenza.

Tadalafil deve essere impiegato con cautela nei pazienti con deformazioni anatomiche del pene (es. angolazione, fibrosi cavernosa o malattia di Peyronie) o nei pazienti che presentano patologie che possono predisporre al priapismo (es. anemia falciforme, mieloma multiplo o leucemia).

#### Uso con induttori o inibitori del CYP3A4

Per i pazienti che fanno uso cronico di potenti induttori del CYP3A4, come la rifampicina, l'uso di tadalafil non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Per i pazienti che fanno uso cronico di potenti inibitori del CYP3A4, come il ketoconazolo o il ritonavir, l'uso di tadalafil non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

#### Trattamenti per la disfunzione erettile

La sicurezza e l'efficacia della combinazione di tadalafil con altri inibitori della PDE5 o altri trattamenti per la disfunzione erettile non sono state studiate. I pazienti devono essere informati di non assumere ADCIRCA in associazione con tali farmaci.

#### Prostaciclina o suoi analoghi

La sicurezza e l'efficacia in caso di somministrazione concomitante di tadalafil con una prostaciclina o i suoi analoghi non sono state studiate negli studi clinici controllati. Pertanto, si raccomanda cautela in caso di somministrazione concomitante.

#### Bosentan

L'efficacia di tadalafil in pazienti già in terapia con bosentan non è stata dimostrata in maniera conclusiva (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

#### Lattosio

ADCIRCA contiene lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

#### Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

#### Effetti di altri medicinali su tadalafil

##### *Inibitori del Citocromo P450*

##### *Antifungini azolici (ad es. ketoconazolo)*

Il ketoconazolo (200 mg al giorno), ha aumentato di 2 volte l'esposizione (AUC) e del 15% la  $C_{max}$  di una singola dose di tadalafil (10 mg) rispetto ai valori dell'AUC e della  $C_{max}$  di tadalafil da solo. Il ketoconazolo (400 mg al giorno) ha aumentato di 4 volte l'esposizione (AUC) e del 22% la  $C_{max}$  di una singola dose di tadalafil (20 mg).

##### *Inibitori delle proteasi (ad es. ritonavir)*

Il ritonavir (200 mg due volte al giorno) che è un inibitore del CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6, ha aumentato di 2 volte l'esposizione (AUC) e non ha modificato la  $C_{max}$  di una singola dose di tadalafil (20 mg). Il ritonavir (500 mg o 600 mg due volte al giorno) ha aumentato del 32% l'esposizione (AUC) e ridotto del 30% la  $C_{max}$  di una singola dose di tadalafil (20 mg).

## Induttori del Citocromo P450

### Antagonisti dei recettori dell'endotelina-1 (ad es. bosentan)

Bosentan (125 mg due volte al giorno), un substrato del CYP2C9 e CYP3A4 e un induttore moderato del CYP3A4, CYP2C9 e probabilmente del CYP2C19, ha ridotto l'esposizione sistemica di tadalafil (40 mg una volta al giorno) del 42% e la  $C_{max}$  del 27% dopo una somministrazione multipla concomitante. L'efficacia di tadalafil in pazienti già in terapia con bosentan non è stata dimostrata in maniera conclusiva (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Tadalafil non ha modificato l'esposizione (AUC e  $C_{max}$ ) di bosentan e dei suoi metaboliti. La sicurezza e l'efficacia di combinazioni di tadalafil con altri antagonisti dei recettori dell'endotelina-1 non sono state studiate.

### Antimicobatterici (ad es. rifampicina)

Un induttore del CYP3A4, la rifampicina (600 mg al giorno), ha ridotto dell'88% l'AUC e del 46% la  $C_{max}$  rispetto ai valori dell'AUC e della  $C_{max}$  di tadalafil da solo (10 mg).

## Effetti di tadalafil su altri medicinali

### Nitrati

Negli studi clinici è stato osservato che tadalafil (5, 10 e 20 mg) aumenta gli effetti ipotensivi dei nitrati. Questa interazione è durata per più di 24 ore e non è stata più rilevabile quando erano trascorse 48 ore dopo l'ultima dose di tadalafil. Pertanto, la somministrazione di tadalafil a pazienti che stanno assumendo qualsiasi forma di nitrato organico è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

### Antipertensivi (inclusi i calcio antagonisti)

La somministrazione contemporanea di doxazosina (4 e 8 mg al giorno) e tadalafil (5 mg come dose giornaliera e 20 mg come singola dose) aumenta l'effetto ipotensivo di questo alfa-bloccante in maniera significativa. Questo effetto dura almeno dodici ore e può essere associato a sintomi che includono sincope. Pertanto, questa associazione non è raccomandata (vedere il paragrafo 4.4).

Negli studi d'interazione con alfuzosin e tamsulosin, condotti su un numero limitato di volontari sani non sono stati riportati questi effetti.

In studi clinico-farmacologici è stato valutato il potenziale di tadalafil (10 e 20 mg) di aumentare gli effetti ipotensivi dei farmaci antipertensivi. Sono state studiate le maggiori classi di farmaci antipertensivi o come monoterapia o come parte di una terapia combinata. Nei pazienti che assumevano più farmaci antipertensivi e nei quali l'ipertensione non era ben controllata, sono state osservate riduzioni più grandi della pressione sanguigna rispetto ai pazienti con pressione sanguigna ben controllata, per i quali la riduzione della pressione sanguigna era minima e simile a quella osservata nei soggetti sani. In pazienti che hanno ricevuto contemporaneamente farmaci antipertensivi, 20 mg di tadalafil possono indurre una riduzione della pressione sanguigna, che (ad eccezione della doxazosina - vedere sopra-) è generalmente minore e probabilmente clinicamente non rilevante.

### Riociguat

Studi preclinici hanno mostrato un effetto sistemico additivo di riduzione della pressione sanguigna quando gli inibitori della PDE5 sono stati associati a riociguat. Studi clinici hanno mostrato che riociguat aumenta l'effetto ipotensivo dei PDE 5 inibitori. Non c'era evidenza di un effetto clinico favorevole della associazione nella popolazione studiata. L'uso concomitante di riociguat con gli inibitori della PDE5, compreso tadalafil, è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

### Substrati del CYP1A2 (ad es. teofillina)

Quando 10 mg di tadalafil sono stati somministrati insieme alla teofillina (un inibitore non selettivo delle fosfodiesterasi), non si è verificata alcuna interazione farmacocinetica. L'unico effetto farmacodinamico è stato un piccolo aumento (3,5 battiti al minuto [bpm]) della frequenza cardiaca.

#### Substrati del CYP2C9 (ad es. R-warfarin)

Tadalafil (10 mg e 20 mg) non ha avuto un effetto clinicamente significativo sull'esposizione (AUC) al S-warfarin o R-warfarin (substrato del CYP2C9), né ha avuto effetto sulle variazioni del tempo di protrombina indotte dal warfarin.

#### Acido acetilsalicilico

Tadalafil (10 mg e 20 mg) non ha potenziato l'aumento del tempo di sanguinamento dovuto all'acido acetilsalicilico.

#### Substrati della P-glicoproteina (ad es. digossina)

Tadalafil (40 mg una volta al giorno) non ha avuto effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica della digossina.

#### Contraccettivi orali

Tadalafil (40 mg una volta al giorno) allo steady-state ha aumentato l'esposizione (AUC) dell'etinilestradiolo del 26% e la  $C_{max}$  del 70% rispetto al contraccettivo orale somministrato con placebo. Non è stato osservato alcun effetto statisticamente significativo di tadalafil su levonorgestel e ciò suggerisce che l'effetto dell'etinilestradiolo sia dovuto all'inibizione della solfatazione a livello intestinale da parte di tadalafil. La rilevanza clinica di questo dato non è determinata con certezza.

#### Terbutalina

Un aumento dell'AUC e della  $C_{max}$  simile a quello osservato con l'etinilestradiolo può essere atteso con la somministrazione orale della terbutalina, dovuto probabilmente all'inibizione della solfatazione a livello intestinale da parte di tadalafil. La rilevanza clinica di questo dato non è determinata con certezza.

#### Alcol

Le concentrazioni di alcol non sono state alterate dalla somministrazione contemporanea con tadalafil (10 mg o 20 mg). Inoltre, non è stata osservata alcuna variazione delle concentrazioni di tadalafil dopo la somministrazione insieme con alcol. Tadalafil (20 mg) non ha aumentato la diminuzione della pressione arteriosa media indotta dall'alcol (0,7 g/kg o circa 180 mL di alcol [vodka] al 40% in un uomo di 80 kg), ma in alcuni soggetti sono stati osservati vertigini posturali ed ipotensione ortostatica. L'effetto dell'alcol sulla funzione cognitiva non è stato aumentato da tadalafil (10 mg).

#### Popolazione pediatrica

Gli studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti.

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, le stime della clearance apparente (CL/F) e l'effetto del bosentan su CL/F nei pazienti pediatrici sono simili a quelle dei pazienti adulti con PAH. Non è considerato necessario alcun aggiustamento della dose per tadalafil usato insieme a bosentan.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

I dati sull'uso di tadalafil sulle donne in gravidanza sono limitati. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di tadalafil durante la gravidanza.

#### Allattamento

I dati disponibili di farmacodinamica/tossicologia sugli animali hanno mostrato che tadalafil passa nel latte materno. Non può essere escluso un rischio per i bambini che prendono il latte materno. ADCIRCA non deve essere usato durante l'allattamento.

## Fertilità

Sono stati osservati effetti che potrebbero indicare un'alterazione della fertilità nei cani. Due successivi studi clinici suggeriscono che questo effetto è improbabile nell'essere umano, sebbene sia stata osservata una riduzione della concentrazione spermatica in alcuni uomini (vedere paragrafi 5.1 e 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

ADCIRCA altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Prima di guidare e di usare macchinari i pazienti devono essere consapevoli di come reagiscono a ADCIRCA, sebbene nel corso degli studi clinici la frequenza di episodi di vertigini sia stata simile per il placebo e tadalafil.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse riportate più comunemente che si sono verificate in  $\geq 10\%$  dei pazienti del braccio di trattamento con 40 mg di tadalafil, sono state cefalea, nausea, dolore alla schiena, dispepsia, vampate di calore, mialgia, nasofaringite e dolore alle estremità. Le reazioni avverse riportate sono state transitorie, e generalmente lievi o moderate. I dati relativi alle reazioni avverse sono limitati nei pazienti di età superiore ai 75 anni.

Nello studio registrativo di ADCIRCA, controllato con placebo, per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare, sono stati trattati un totale di 323 pazienti con ADCIRCA a dosi variabili tra 2,5 mg e 40 mg una volta al giorno e 82 pazienti con placebo. La durata del trattamento è stata di 16 settimane. La frequenza complessiva di interruzione dovuta ad eventi avversi è stata bassa (ADCIRCA 11%, placebo 16%). Trecentocinquantasette (357) soggetti che hanno completato lo studio registrativo sono entrati in uno studio di estensione a lungo termine. Le dosi studiate sono state 20 mg e 40 mg una volta al giorno.

#### Elenco tabulato delle reazioni avverse

La tabella sotto elenca le reazioni avverse riportate durante lo studio clinico controllato con placebo in pazienti con l'ipertensione arteriosa polmonare trattati con ADCIRCA. Nella tabella inoltre sono incluse alcune reazioni avverse che sono state riportate negli studi clinici e/o dopo la commercializzazione con tadalafil nel trattamento della disfunzione erettile maschile. A questi eventi è stata assegnata una frequenza "Non nota", poiché la frequenza in pazienti con l'ipertensione arteriosa polmonare non può essere stimata dai dati disponibili, oppure è stata assegnata una frequenza in base ai dati dello studio clinico pilota di ADCIRCA controllato con placebo.

Definizione della frequenza: Molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), molto raro ( $< 1/10\ 000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| <b>Classificazione per sistemi e organi</b> | <b>Molto comune</b>  | <b>Comune</b>                            | <b>Non comune</b>                                           | <b>Raro</b> | <b>Non nota<sup>1</sup></b>                    |
|---------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------|------------------------------------------------|
| <b>Disturbi del sistema immunitario</b>     |                      | Reazioni di ipersensibilità <sup>5</sup> |                                                             |             | Angioedema                                     |
| <b>Patologie del sistema nervoso</b>        | Cefalea <sup>6</sup> | Sincope, Emicrania <sup>5</sup>          | Convulsioni <sup>5</sup> , Amnesia transitoria <sup>5</sup> |             | Ictus <sup>2</sup> (inclusi eventi emorragici) |

| <b>Classificazione per sistemi e organi</b>                              | <b>Molto comune</b>                                                       | <b>Comune</b>                    | <b>Non comune</b>                                                     | <b>Raro</b> | <b>Non nota<sup>1</sup></b>                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Patologie dell'occhio</b>                                             |                                                                           | Visione offuscata                |                                                                       |             | Neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION), Occlusione vascolare retinica, Disturbi del campo visivo, Corioretinopatia sierosa centrale |
| <b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>                           |                                                                           |                                  | Tinnito                                                               |             | Perdita improvvisa dell'udito                                                                                                                             |
| <b>Patologie cardiache</b>                                               |                                                                           | Palpitazioni <sup>2,5</sup>      | Morte cardiaca improvvisa <sup>2,5</sup> , Tachicardia <sup>2,5</sup> |             | Angina pectoris instabile, Aritmia ventricolare, Infarto miocardico <sup>2</sup>                                                                          |
| <b>Patologie vascolari</b>                                               | Rossore                                                                   | Ipotensione                      | Ipertensione                                                          |             |                                                                                                                                                           |
| <b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>                 | Nasofaringite (inclusa congestione nasale, congestione sinusale e rinite) | Epistassi                        |                                                                       |             |                                                                                                                                                           |
| <b>Patologie gastrointestinali</b>                                       | Nausea, Dispepsia (incluso dolore/malessere addominale <sup>3</sup> )     | Vomito, Reflusso gastro-esofageo |                                                                       |             |                                                                                                                                                           |
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>                   |                                                                           | Eruzione cutanea                 | Orticaria <sup>5</sup> , Iperidrosi (sudorazione) <sup>5</sup>        |             | Sindrome di Stevens-Johnson, Dermatite esfoliativa                                                                                                        |
| <b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b> | Mialgia, Dolore dorsale, Dolore a un arto (compreso fastidio agli arti)   |                                  |                                                                       |             |                                                                                                                                                           |
| <b>Patologie renali e urinarie</b>                                       |                                                                           |                                  | Ematuria                                                              |             |                                                                                                                                                           |

| <b>Classificazione per sistemi e organi</b>                                   | <b>Molto comune</b> | <b>Comune</b>                                   | <b>Non comune</b>                                               | <b>Raro</b> | <b>Non nota<sup>1</sup></b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------|
| <b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>                  |                     | Aumentato sanguinamento uterino <sup>4</sup>    | Priapismo <sup>5</sup> ,<br>Emorragia del pene,<br>Ematospermia |             | Erezioni prolungate         |
| <b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazioni</b> |                     | Edema facciale,<br>Dolore toracico <sup>2</sup> |                                                                 |             |                             |

(1) Eventi che non sono riportati negli studi clinici registrativi e non possono essere stimati dai dati disponibili. Le reazioni avverse sono state incluse nella tabella come risultato dei dati di postmarketing o dei dati degli studi clinici con tadalafil nel trattamento della disfunzione erettile.

(2) La maggior parte dei pazienti in cui sono stati riportati questi eventi avevano preesistenti fattori di rischio cardiovascolare.

(3) I veri termini MedDRA inclusi sono malessere addominale, dolore addominale, dolore della parte inferiore dell'addome, dolore della parte superiore dell'addome e malessere a livello dello stomaco.

(4) Termine clinico non-MedDRA per includere le segnalazioni relative a condizioni che prevedono sanguinamenti mestruali anormali/eccessivi come la menorragia, metrorragia, menometrorragia o emorragia vaginale.

(5) Le reazioni avverse sono state incluse nella tabella come risultato dei dati di postmarketing o dei dati degli studi clinici con tadalafil nel trattamento della disfunzione erettile; e inoltre le stime della frequenza si basano solo su 1 o 2 pazienti che hanno riportato la reazione avversa nello studio pilota con ADCIRCA controllato con placebo.

(6) La reazione avversa riportata più comunemente è stata la cefalea. La cefalea può manifestarsi all'inizio della terapia; e diminuisce nel tempo anche se il trattamento viene continuato.

### Popolazione pediatrica

Un totale di 51 pazienti pediatrici di età compresa tra 2,5 anni e 17 anni con PAH sono stati trattati con tadalafil negli studi clinici (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG). In uno studio osservazionale post-marketing (H6D-JE-TD01) sono stati trattati con tadalafil un totale di 391 pazienti pediatrici affetti da PAH, da neonati fino a < 18 anni di età. Dopo la somministrazione di tadalafil, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini e negli adolescenti sono risultate simili a quelle osservate negli adulti. A causa delle differenze nel disegno dello studio, nella dimensione del campione, nel sesso, nella fascia di età e nelle dosi, i risultati sulla sicurezza di questi studi sono dettagliati separatamente di seguito.

#### Studio clinico controllato con placebo in pazienti pediatrici (H6D-MC-LVHV)

In uno studio randomizzato, controllato con placebo, condotto su 35 pazienti di età compresa tra 6,2 e 17,9 anni (età media di 14,2 anni) affetti da PAH, un totale di 17 pazienti è stato trattato una volta al giorno con ADCIRCA 20 mg (coorte di peso medio, da  $\geq 25$  kg a  $< 40$  kg) o 40 mg (coorte di peso massimo,  $\geq 40$  kg) e 18 pazienti sono stati trattati con placebo per 24 settimane. Gli eventi avversi più comuni, che si sono verificati in  $\geq 2$  pazienti trattati con tadalafil, sono stati cefalea (29,4%), infezione del tratto respiratorio superiore e influenza (17,6% ciascuno) e artralgia ed epistassi (11,8% ciascuno). Non sono stati segnalati decessi o avvertimenti avversi gravi (SAE). Dei 35 pazienti pediatrici trattati nello studio a breve termine, controllato con placebo, 32 sono entrati nell'estensione in aperto a lungo termine di 24 mesi e 26 pazienti hanno completato il follow-up. Non sono stati osservati nuovi segnali sulla sicurezza.

### Studio farmacocinetico non controllato in pazienti pediatrici (H6D-MC LVIG)

In uno studio pediatrico a dosi multiple ascendenti, 19 pazienti con un'età mediana di 10,9 anni [intervallo 2,5 -17 anni] hanno ricevuto ADCIRCA una volta al giorno, per una durata del trattamento in aperto di 10 settimane (Periodo 1) e fino a ulteriori 24 mesi in una estensione (Periodo 2). Eventi avversi gravi (SAE) sono stati riportati in 8 pazienti (42,1%). Questi sono stati ipertensione polmonare (21,0%), infezione virale (10,5%) e insufficienza cardiaca, gastrite, piressia, diabete mellito di tipo 1, convulsioni febbrili, presincope, convulsioni e cisti ovarica (5,3% ciascuno). Nessun paziente ha interrotto il trattamento a causa di eventi avversi. Gli eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAE) sono stati segnalati in 18 pazienti (94,7%) e i TEAE più frequenti (che si sono verificati in  $\geq 5$  pazienti) sono stati cefalea, piressia, infezione virale del tratto respiratorio superiore e vomito. Sono stati segnalati due decessi.

### Studio post-marketing in pazienti pediatrici (H6D-JE-TD01)

I dati sulla sicurezza sono stati raccolti durante uno studio osservazionale post-marketing in Giappone che ha incluso 391 pazienti pediatrici affetti da PAH (periodo di osservazione massimo di 2 anni). L'età media dei pazienti nello studio era di  $5,7 \pm 5,3$  anni, inclusi 79 pazienti di età  $< 1$  anno, 41 di età compresa tra 1 e  $< 2$  anni, 122 di età compresa tra 2 e 6 anni, 110 di età compresa tra 7 e 14 anni e 39 di età compresa tra 15 e 17 anni. Gli eventi avversi sono stati riportati in 123 pazienti (31,5%). Le incidenze di eventi avversi ( $\geq 5$  pazienti) sono state ipertensione polmonare (3,6%); mal di testa (2,8%); insufficienza cardiaca e diminuzione della conta piastrinica (2,0% ciascuno); epistassi e infezione del tratto respiratorio superiore (1,8% ciascuno); bronchite, diarrea e funzionalità epatica anomala (1,5% ciascuno); e gastroenterite, gastroenteropatia con perdita di proteine e aumento dell'aspartato aminotransferasi (1,3% ciascuno). L'incidenza di eventi avversi gravi (SAE) è stata del 12,0% ( $\geq 3$  pazienti), inclusa ipertensione polmonare (3,6%), insufficienza cardiaca (1,5%) e polmonite (0,8%). Sono stati segnalati sedici decessi (4,1%); nessuno era correlato al tadalafil.

### Segnalazione di reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il **sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**.

## **4.9 Sovradosaggio**

Dosi singole fino a 500 mg sono state somministrate a soggetti sani e dosi multiple giornaliere fino a 100 mg sono state somministrate a pazienti con disfunzione erettile. Le reazioni avverse sono state simili a quelle osservate a dosaggi più bassi.

In caso di sovradosaggio, devono essere adottate le necessarie misure standard di supporto. L'emodialisi contribuisce in modo trascurabile all'eliminazione di tadalafil.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Urologici, farmaci impiegati per la disfunzione erettile, Codice ATC: G04BE08.

### Meccanismo di azione

Tadalafil è un inibitore potente e selettivo della PDE5, l'enzima responsabile della degradazione della guanosin monofosfato ciclica (cGMP). L'ipertensione arteriosa polmonare è associata ad un insufficiente rilascio di ossido nitrico dall'endotelio vascolare e conseguente riduzione delle concentrazioni di cGMP all'interno della muscolatura liscia vascolare polmonare. La PDE5 è la fosfodiesterasi predominante nei vasi polmonari. L'inibizione della PDE5 da parte di tadalafil aumenta

le concentrazioni della cGMP determinando un rilassamento della muscolatura liscia dei vasi polmonari e una vasodilatazione del letto vascolare polmonare.

### Effetti farmacodinamici

Studi *in vitro* hanno dimostrato che tadalafil è un inibitore selettivo della PDE5. La PDE5 è un enzima presente nella muscolatura liscia del corpo cavernoso, nella muscolatura liscia viscerale e vascolare, nella muscolatura scheletrica, nelle piastrine, nei reni, nei polmoni e nel cervelletto. L'effetto di tadalafil è più potente sulla PDE5 che sulle altre fosfodiesterasi. Tadalafil è più di 10 000 volte più potente per la PDE5 che per la PDE1, PDE2 e PDE4, enzimi che sono presenti nel cuore, nel cervello, nei vasi sanguigni, nel fegato e in altri organi. Tadalafil è più di 10.000 volte più potente per la PDE5 che per la PDE3, un enzima presente nel cuore e nei vasi sanguigni. Questa selettività per la PDE5 rispetto alla PDE3 è importante perché la PDE3 è un enzima coinvolto nella contrattilità cardiaca. Inoltre, tadalafil è circa 700 volte più potente per la PDE5 che per la PDE6, un enzima presente nella retina e responsabile della fototrasduzione. Tadalafil, inoltre, è più di 10 000 volte più potente per la PDE5 che per la PDE7 attraverso la PDE10.

### Efficacia e sicurezza clinica

#### Ipertensione arteriosa polmonare negli adulti

È stato condotto uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, su 405 pazienti con ipertensione arteriosa polmonare. La terapia di base permessa includeva bosentan (dose stabile di mantenimento fino a 125 mg due volte al giorno) e l'uso cronico di anticoagulanti, digossina, diuretici e ossigeno. Più della metà (53,3%) dei pazienti nello studio stava assumendo una terapia concomitante con bosentan.

I pazienti sono stati randomizzati ad uno dei cinque gruppi di trattamento (tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg o placebo). I pazienti avevano almeno 12 anni e avevano una diagnosi di ipertensione arteriosa polmonare idiopatica, associata a malattia del collagene, ad uso di anoressizzanti, ad infezione da virus di immunodeficienza umana (HIV), a difetto atrio-settale o associata a riparazione chirurgica nell'ultimo anno di uno shunt congenito sistemico-polmonare (per esempio un difetto setto-ventricolare, un dotto arterioso pervio). L'età media di tutti i pazienti è stata di 54 anni (range: 14-90 anni) in maggioranza di origine caucasica (80,5%) e femminile (78,3%). L'eziologia dell'ipertensione arteriosa polmonare era principalmente idiopatica (61%) e associata a malattie vascolari del collagene (23,5%). La maggior parte dei pazienti rientrava nella Classe Funzionale WHO III (65,2%) o II (32,1%). Il valore medio basale della distanza percorsa a piedi in 6 minuti (*6-minute-walk-distance*, 6MWD) era di 343,6 metri.

L'endpoint primario di efficacia è stato il cambiamento, rispetto ai valori basali, della distanza percorsa a piedi in 6 minuti (6MWD) dopo 16 settimane. Solo tadalafil 40 mg ha raggiunto il livello di significatività definito nel protocollo con un incremento mediano corretto per il placebo della distanza percorsa a piedi in 6 minuti pari a 26 metri ( $p = 0,0004$ ; 95% CI: 9,5, 44,0; metodo prespecificato Hodges-Lehman) (media 33 metri, 95% CI: 15,2, 50,3). Il miglioramento della distanza percorsa a piedi è stato evidente dopo 8 settimane di trattamento. Il miglioramento significativo ( $p < 0,01$ ) della distanza percorsa a piedi in 6 minuti è stato dimostrato alla dodicesima settimana quando ai pazienti è stato chiesto di ritardare l'assunzione del farmaco in studio allo scopo di riflettere gli effetti delle concentrazioni minime del principio attivo. I risultati sono stati generalmente in linea nei sottogruppi in base all'età, sesso, eziologia dell'ipertensione arteriosa polmonare, classe funzionale WHO basale e distanza percorsa a piedi in 6 minuti. L'incremento mediano della distanza percorsa a piedi in 6 minuti, corretto per il placebo, è stato di 17 metri ( $p = 0,09$ ; 95% CI: - 7,1, 43,0; metodo prespecificato Hodges-Lehman) (media di 23 metri, 95% CI: -2,4, 47,8) in quei pazienti che hanno ricevuto tadalafil 40 mg in aggiunta alla somministrazione concomitante di bosentan ( $n = 39$ ) e di 39 metri ( $p < 0,01$ ; 95% CI: 13,0, 66,0; metodo prespecificato Hodges-Lehman) (media di 44 metri, 95% CI: 19,7, 69,0) in quei pazienti che hanno ricevuto tadalafil 40 mg da solo ( $n = 37$ ).

La proporzione dei pazienti con un miglioramento di classe funzionale WHO entro la sedicesima settimana è stata simile nel gruppo trattato con 40 mg di tadalafil e nel gruppo trattato con placebo (23%

verso 21%). L'incidenza del peggioramento clinico entro la sedicesima settimana nei pazienti trattati con tadalafil 40 mg (5%, 4 su 79 pazienti) è stato inferiore rispetto al placebo (16%; 13 su 82 pazienti). Le variazioni nella valutazione della dispnea con la scala di Borg sono state piccole e non significative sia con placebo che con tadalafil 40 mg.

Inoltre con tadalafil 40 mg sono stati osservati dei miglioramenti rispetto al placebo per i domini SF-36 relativi ad attività fisica, limitazioni nelle attività legate al proprio ruolo dovute a problemi di salute fisica, dolore fisico, salute generale, vitalità e attività sociali. Non sono stati osservati miglioramenti per i domini SF-36 relativi a limitazioni nell'attività legata al proprio ruolo dovute a problemi emotivi e salute mentale. Con tadalafil 40 mg sono stati osservati dei miglioramenti rispetto al placebo nelle scale di valutazione dell'EuroQol (EQ-5D) secondo gli indici Statunitensi e Britannici che comprendono anche: mobilità, cura di sé, attività usuali, dolore/disagio, ansia/depressione e la scala visuoanalogica (*Visual Analogue Scale*, VAS).

I parametri emodinamici cardiopolmonari sono stati misurati su 93 pazienti. Tadalafil 40 mg ha aumentato la gittata cardiaca (0.6 L/min) e ridotto la pressione arteriosa polmonare (-4.3 mmHg) e la resistenza dei vasi polmonari (-209 dyn.s/cm<sup>5</sup>) rispetto al basale ( $p < 0.05$ ). Tuttavia, analisi post hoc hanno dimostrato che variazioni rispetto al basale dei parametri emodinamici cardiopolmonari nel gruppo trattato con tadalafil 40 mg non è stato significativamente diverso rispetto al placebo.

#### Trattamento a lungo termine

357 pazienti dello studio controllato con placebo sono stati inseriti nello studio di estensione a lungo termine. Di questi, 311 pazienti sono stati trattati con tadalafil per almeno 6 mesi e 293 per 1 anno (esposizione mediana di 365 giorni; range: 2-415 giorni). Per quei pazienti per i quali ci sono dati, le stime di sopravvivenza ad un anno sono state del 96,4%. Inoltre, la distanza percorsa a piedi in 6 minuti e la classe funzionale WHO sono apparsi essere stabili in quei pazienti trattati con tadalafil per 1 anno.

Tadalafil 20 mg, somministrato a soggetti sani, rispetto al placebo non ha causato differenze significative della pressione sanguigna sistolica e diastolica in posizione supina (massima riduzione media rispettivamente di 1,6/0,8 mm Hg), della pressione sanguigna sistolica e diastolica in posizione eretta (massima riduzione media rispettivamente di 0,2/4,6 mm Hg) e nessuna variazione significativa della frequenza cardiaca.

In uno studio per valutare gli effetti di tadalafil sulla funzione visiva con l'ausilio del test di Farnsworth-Munsell 100 hue, non sono state rilevate alterazioni della percezione cromatica (blu/verde). Questo dato è in linea con la bassa affinità di tadalafil per la PDE6 rispetto alla PDE5. Nel corso di tutti gli studi clinici le segnalazioni di alterazioni della visione cromatica sono state rare (< 0,1%).

Sono stati eseguiti tre studi clinici su uomini per valutare il potenziale effetto sulla spermatogenesi di tadalafil, somministrato a dosi di 10 mg al giorno (uno studio a 6 mesi) e 20 mg al giorno (uno studio a 6 mesi e uno studio a 9 mesi). In due di questi studi sono state osservate, in relazione al trattamento con tadalafil, riduzioni della conta e della concentrazione spermatica di improbabile rilevanza clinica. Questi effetti non sono stati associati a variazioni di altri parametri come la motilità, la morfologia spermatica e l'ormone FSH.

#### Popolazione pediatrica

##### *Ipertensione arteriosa polmonare nei bambini*

Un totale di 35 pazienti pediatrici con PAH di età compresa tra 6 e < 18 anni è stato trattato in uno studio aggiuntivo di 2 periodi (in aggiunta all'attuale antagonista del recettore dell'endotelina del paziente) (H6D-MC-LVHV) per valutare l'efficacia, la sicurezza e la farmacocinetica. Nel periodo in doppio cieco di 6 mesi (Periodo 1), 17 pazienti hanno ricevuto tadalafil e 18 pazienti hanno ricevuto placebo.

La dose di tadalafil è stata somministrata in base al peso corporeo del paziente alla visita di screening. La maggior parte dei pazienti (25 [71,4%]) era di peso  $\geq 40$  kg e ha ricevuto 40 mg, mentre i restanti (10 [28,6%]) pesavano da  $\geq 25$  kg a < 40 kg e hanno ricevuto 20 mg. C'erano 16 pazienti maschi e

19 femmine in questo studio; l'età media della popolazione complessiva era di 14,2 anni (compresa tra 6,2 e 17,9 anni). Nessun paziente di età < 6 anni è stato arruolato nello studio. Le eziologie dell'ipertensione arteriosa polmonare erano prevalentemente IPAH (74,3%) e PAH associate a ipertensione polmonare persistente o ricorrente dopo la riparazione di uno shunt congenito sistemico-polmonare (25,7%). La maggior parte dei pazienti era nella classe funzionale WHO II (80%).

L'obiettivo primario del periodo 1 era valutare l'efficacia del tadalafil rispetto al placebo nel migliorare la distanza percorsa a piedi in 6 minuti (6MWD) dal basale alla settimana 24, come valutato nei pazienti di età compresa tra  $\geq 6$  e < 18 anni che erano in grado di eseguire un test 6MWD. Per l'analisi primaria (MMRM-modello misto per misure ripetute), la variazione media dei minimi quadrati (errore standard: ES) dal basale a 24 settimane nel 6MWD era di 60 (ES: 20,4) metri per il tadalafil e 37 (ES: 20,8) metri per il placebo.

Inoltre, nei pazienti pediatrici con PAH di età compresa tra  $\geq 2$  e < 18 anni, è stato utilizzato un modello esposizione-risposta (ER) per prevedere la distanza percorsa in 6 minuti (6MWD) sulla base dell'esposizione pediatrica dopo dosi giornaliere di 20 o 40 mg stimata utilizzando un modello di farmacocinetica di popolazione e un modello esposizione-risposta consolidato nell'adulto (H6D-MC-LVGY). Il modello ha dimostrato una somiglianza di risposta tra il 6MWD previsto dal modello e il 6MWD effettivo osservato nei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e < 18 anni dello Studio H6D-MC-LVHV.

Non ci sono stati casi confermati di peggioramento clinico in nessuno dei due gruppi di trattamento durante il periodo 1. La percentuale di pazienti con miglioramento nella classe funzionale WHO dal basale alla settimana 24 è stata del 40% nel gruppo tadalafil rispetto al 20% nel gruppo placebo. Inoltre, è stato osservato un trend positivo della potenziale efficacia nel gruppo tadalafil rispetto al placebo in misurazioni come NT-Pro-BNP (differenza di trattamento: -127,4, 95% CI, da -247,05 a -7,80), parametri ecocardiografici (TAPSE: differenza di trattamento 0,43, 95% CI, da 0,14 a 0,71; ventricolo sinistro EI-sistolico: differenza di trattamento -0,40, 95% CI, da -0,87 a 0,07; ventricolo sinistro EI-diastolico: differenza di trattamento -0,17, 95% CI, da -0,43 a 0,09; 2 pazienti con versamento pericardico riportato nel gruppo placebo e nessuno nel gruppo tadalafil) e CGI-I (migliorato nel tadalafil 64,3%, placebo 46,7%).

#### Dati di estensione a lungo termine

Un totale di 32 pazienti dello studio controllato con placebo (H6D-MC-LVHV) è entrato nel periodo di estensione di 2 anni in aperto (periodo 2) durante il quale tutti i pazienti hanno ricevuto tadalafil alla dose appropriata in relazione alla coorte di peso. L'obiettivo primario del periodo 2 era valutare la sicurezza a lungo termine di tadalafil.

In totale, 26 pazienti hanno completato il follow-up, durante il quale non sono stati osservati nuovi segnali di sicurezza. Il peggioramento clinico è stato riscontrato in 5 pazienti; uno ha avuto una sincope di nuova insorgenza, due hanno avuto un aumento della dose di antagonista del recettore dell'endotelina, uno ha avuto l'aggiunta di una nuova terapia concomitante specifica per la PAH e uno è stato ricoverato in ospedale per progressione della PAH. La classe funzionale WHO è stata mantenuta o migliorata nella maggior parte dei pazienti alla fine del periodo 2.

#### Effetti farmacodinamici nei bambini di età < 6 anni

A causa della disponibilità limitata di misure farmacodinamiche e della mancanza di un obiettivo clinico adeguato e approvato nei bambini di età inferiore ai 6 anni, l'efficacia in questa popolazione viene estrapolata in base alla corrispondenza dell'esposizione all'intervallo di dose efficace per adulti.

Il dosaggio e l'efficacia di ADCIRCA non sono stati stabiliti per i bambini di età inferiore a 2 anni.

#### Distrofia Muscolare di Duchenne

In pazienti pediatrici con Distrofia Muscolare di Duchenne (DMD) è stato condotto un singolo studio in cui non è stata osservata alcuna evidenza di efficacia. Lo studio con tadalafil a 3 bracci, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, in parallelo è stato eseguito su 331 ragazzi con DMD, di 7-14 anni di età, che assumevano contemporaneamente terapia corticosteroidica. Lo studio ha incluso un

periodo di 48 settimane in doppio cieco in cui i pazienti sono stati randomizzati a tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg o placebo, somministrati giornalmente. Tadalafil non ha mostrato efficacia nel rallentare il declino della deambulazione, valutata con l'endpoint primario della distanza percorsa a piedi in 6 minuti (6MWD): la variazione media dei minimi quadrati (LS) della 6MWD a 48 settimane è stata di -51,0 metri (m) nel gruppo trattato con placebo, rispetto a -64,7 m nel gruppo trattato con tadalafil 0,3 mg/kg ( $p = 0.307$ ) e -59,1 m nel gruppo trattato con tadalafil 0,6 mg/kg ( $p = 0.538$ ). Non vi sono state inoltre evidenze di efficacia dalle analisi secondarie effettuate in questo studio. I risultati complessivi sulla sicurezza di questo studio in generale sono stati in linea con il profilo di sicurezza noto di tadalafil e con gli eventi avversi attesi nella popolazione pediatrica con DMD in trattamento con corticosteroidi.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Studi di farmacocinetica hanno dimostrato che le compresse di ADCIRCA e la sospensione orale sono bioequivalenti in base all'AUC ( $0-\infty$ ) a digiuno. Il  $t_{max}$  della sospensione orale è di circa 1 ora superiore a quello delle compresse, tuttavia la differenza non è stata considerata clinicamente rilevante. Sebbene le compresse possano essere assunte con o senza cibo, la sospensione orale deve essere assunta a stomaco vuoto almeno 1 ora prima o 2 ore dopo un pasto.

### Assorbimento

Tadalafil è prontamente assorbito dopo somministrazione orale e la massima concentrazione plasmatica media osservata ( $C_{max}$ ) è ottenuta ad un tempo medio di 4 ore dopo la somministrazione. Studi di farmacocinetica hanno dimostrato che le compresse di ADCIRCA e la sospensione orale sono bioequivalenti in base all'AUC ( $0-\infty$ ). La biodisponibilità assoluta di tadalafil, dopo somministrazione orale, non è stata determinata.

La velocità e la durata dell'assorbimento di tadalafil compresse rivestite con film non sono influenzate dal cibo, pertanto ADCIRCA compresse può essere assunto indipendentemente dai pasti. L'effetto del cibo sulla velocità e sull'entità dell'assorbimento con la sospensione orale di tadalafil non è stato studiato; pertanto, la sospensione di tadalafil deve essere assunta a stomaco vuoto almeno 1 ora prima o 2 ore dopo un pasto. Il momento della somministrazione (la mattina rispetto alla sera dopo una singola dose di 10 mg) non ha un effetto clinicamente rilevante sulla velocità e sulla durata dell'assorbimento. Per i bambini, il tadalafil è stato somministrato negli studi clinici e negli studi post-marketing indipendentemente dal cibo senza problemi di sicurezza.

### Distribuzione

Il volume medio apparente di distribuzione è approssimativamente di 77 L allo steady-state, indicando che tadalafil si distribuisce nei tessuti. Alle concentrazioni terapeutiche, il 94% di tadalafil si lega alle proteine plasmatiche. Il legame con le proteine non è modificato da una compromessa funzionalità renale.

Meno dello 0,0005% della dose somministrata è apparsa nello sperma dei soggetti sani.

### Biotrasformazione

Tadalafil è metabolizzato principalmente da parte del citocromo P450 (CYP) isoenzima 3A4. Il principale metabolita circolante è il metilcatecolglucuronide. Questo metabolita è almeno 13 000 volte meno potente di tadalafil per la PDE5. Di conseguenza, non è atteso che sia clinicamente attivo alle concentrazioni osservate del metabolita.

## Eliminazione

La clearance media di tadalafil, dopo somministrazione orale, è 3,4 L/ora allo steady-state e l'emivita terminale media è 16 ore nei soggetti sani. Tadalafil è eliminato prevalentemente come metabolita inattivo, principalmente nelle feci (circa il 61% della dose) ed in misura minore nelle urine (circa il 36% della dose).

## Linearità/non linearità

A dosi superiori al range 2,5-20 mg, nei soggetti sani l'esposizione a tadalafil (AUC) aumenta in maniera proporzionale con la dose. Tra 20 mg e 40 mg, è stata osservata un aumento dell'esposizione minore rispetto ad un aumento proporzionale. Durante la somministrazione di tadalafil 20 mg e 40 mg una volta al giorno, le concentrazioni plasmatiche allo steady-state sono raggiunte in 5 giorni e l'esposizione è circa 1,5 volte quella ottenuta dopo una dose singola.

## Profili farmacocinetici della popolazione

In pazienti con ipertensione arteriosa polmonare che non avevano ricevuto contemporaneamente bosentan, l'esposizione a tadalafil allo steady-state dopo 40 mg è stata in media del 26% più alta rispetto a quando è stata confrontata con quella dei volontari sani. Non ci sono state differenze clinicamente rilevanti della  $C_{max}$  rispetto ai volontari sani. I risultati suggeriscono una clearance più bassa di tadalafil nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare rispetto ai volontari sani.

## Popolazioni particolari

### Anziani

Soggetti sani anziani (65 anni o più), dopo somministrazione orale, hanno avuto una clearance di tadalafil inferiore, determinando un'esposizione (AUC) più alta del 25% rispetto a quella osservata nei soggetti sani di età compresa tra i 19 e 45 anni dopo una dose di 10 mg. Questo effetto dovuto all'età non è clinicamente significativo e non richiede un aggiustamento del dosaggio.

### Compromissione renale

In studi di farmacologia clinica, utilizzando una singola dose di tadalafil (da 5 mg a 20 mg), l'esposizione (AUC) a tadalafil è approssimativamente raddoppiata nei soggetti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina da 51 a 80 mL/min) o moderata (clearance della creatinina da 31 a 50 mL/min) e nei soggetti con malattia renale in fase terminale sottoposti a dialisi. Nei pazienti in emodialisi la  $C_{max}$  è stata del 41% più alta di quella osservata nei pazienti sani. L'emodialisi contribuisce in modo trascurabile all'eliminazione di tadalafil.

A causa dell'aumentata esposizione (AUC) a tadalafil, alla limitata esperienza clinica e alla mancanza di capacità di modificare la clearance con la dialisi, tadalafil non è raccomandato nei pazienti con grave compromissione renale.

### Compromissione epatica

L'esposizione al tadalafil (AUC) in soggetti con compromissione epatica lieve e moderata (classe A e B secondo la classificazione di Child-Pugh) è paragonabile all'esposizione in soggetti sani quando viene somministrata una dose di 10 mg. Se viene prescritto il tadalafil, il medico prescrittore deve effettuare un'attenta valutazione individuale del rapporto beneficio/rischio. Non ci sono dati disponibili sulla somministrazione di dosi superiori a 10 mg di tadalafil in pazienti con compromissione epatica.

Pazienti con cirrosi epatica grave (classe C secondo la classificazione di Child-Pugh) non sono stati inclusi negli studi clinici e pertanto la somministrazione di tadalafil in questi pazienti non è raccomandata.

### Pazienti diabetici

L'esposizione (AUC) a tadalafil nei pazienti diabetici è stata inferiore di circa il 19% del valore dell'AUC nei soggetti sani dopo una dose di 10 mg. Questa differenza dell'esposizione non richiede un aggiustamento del dosaggio.

### Etnia

Negli studi di farmacocinetica sono stati inclusi soggetti e pazienti di differenti gruppi etnici e non è stata rilevata alcuna differenza nell'esposizione tipica a tadalafil. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

### Genere

Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nell'esposizione in soggetti sani maschili e femminili dopo dosi singole e multiple di tadalafil. Non è necessario nessun aggiustamento del dosaggio.

### Popolazione pediatrica

Sulla base dei dati di 36 pazienti pediatrici con PAH di età compresa tra 2 e < 18 anni, il peso corporeo non ha avuto un impatto sulla clearance di tadalafil; i valori di AUC in tutti i gruppi di peso pediatrici sono simili a quelli dei pazienti adulti alla stessa dose. È stato dimostrato che il peso corporeo è un predittore del picco di esposizione nei bambini; a causa di questo effetto del peso, la dose è di 20 mg al giorno per i pazienti pediatrici di età  $\geq 2$  anni e di peso < 40 kg, e si prevede che la  $C_{max}$  sia simile a quella dei pazienti pediatrici di peso  $\geq 40$  kg che assumono 40 mg al giorno. Il  $T_{max}$  della formulazione in compresse è stato stimato di circa 4 ore ed è risultato indipendente dal peso corporeo. I valori di emivita di tadalafil sono stati stimati in un intervallo compreso tra 13,6 e 24,2 ore per un intervallo compreso tra 10 e 80 kg di peso corporeo e non hanno mostrato differenze clinicamente rilevanti.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione.

Non c'è stata evidenza di teratogenicità, embriotossicità o fetotossicità nei ratti o nei topi che avevano ricevuto fino a 1 000 mg/kg/die di tadalafil. In uno studio sullo sviluppo prenatale e postnatale nei ratti, non fu osservato nessun effetto con un dosaggio di 30 mg/kg/die. Nei ratti femmina in gravidanza, l'AUC per il principio attivo libero calcolato a questo dosaggio fu circa 18 volte l'AUC nell'uomo ad un dosaggio di 20 mg.

Non c'è stata alterazione della fertilità nei ratti maschi e femmina. In cani trattati da 6 a 12 mesi con tadalafil a dosi giornaliere pari o superiori a 25 mg/kg/die (che determina un'esposizione almeno 3 volte maggiore [intervallo 3,7-18,6] di quella osservata negli uomini con una singola dose di 20 mg), si è verificata una regressione dell'epitelio del tubulo seminifero che in alcuni cani ha determinato una riduzione della spermatogenesi. Vedere anche paragrafo 5.1.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato  
Croscarmellosa sodica  
Idrossipropilcellulosa  
Cellulosa microcristallina  
Sodio laurilsolfato  
Magnesio stearato

## Rivestimento con film

Lattosio monoidrato  
Ipromellosa  
Triacetina  
Diossido di titanio (E171)  
Ossido di ferro giallo (E172)  
Ossido di ferro rosso (E172)  
Talco

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister di Alluminio/PVC/PE/PCTFE in astucci da 28 e 56 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/08/476/005-006

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 1 ottobre 2008  
Data dell'ultimo rinnovo: 22 maggio 2013

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ADCIRCA 2 mg/mL sospensione orale

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni mL di sospensione orale contiene 2 mg di tadalafil.

Eccipiente con effetto noto

Ogni mL di sospensione orale contiene:

2,1 mg di sodio benzoato (E211)

110,25 mg di sorbitolo (E420)

3,1 mg di propilene glicole (E1520)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Sospensione orale.

Sospensione bianca o quasi bianca.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

#### Adulti

Trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) di classe funzionale WHO II e III, al fine di migliorare la capacità di fare esercizio fisico (vedere paragrafo 5.1).

È stata dimostrata l'efficacia nell'ipertensione arteriosa polmonare idiopatica (IPAH) e nell'ipertensione arteriosa polmonare associata a malattia vascolare del collagene.

#### Popolazione pediatrica

Trattamento di pazienti pediatrici di età pari o superiore a 2 anni con ipertensione arteriosa polmonare (PAH) di classe funzionale WHO II e III.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato esclusivamente da uno specialista con esperienza nel trattamento della PAH.

#### Posologia

##### Adulti

La dose raccomandata è 40 mg (due x 20 mg compresse rivestite con film) assunta una volta al giorno.

### Popolazione pediatrica (età da 2 a 17 anni)

Le dosi raccomandate una volta al giorno nei pazienti pediatrici in base all'età e al peso corporeo sono mostrate di seguito.

| <b>Età e/o peso del paziente pediatrico</b>                    | <b>Dose giornaliera raccomandata e regime di dosaggio</b>                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Età ≥ 2 anni<br>Peso corporeo ≥ 40 kg<br>Peso corporeo < 40 kg | 40 mg (due compresse da 20 mg) una volta al giorno<br>20 mg (una compressa da 20 mg o 10 mL di sospensione orale (SO), tadalafil 2 mg/mL*) una volta al giorno |

\* Sono disponibili compresse per i pazienti in grado di deglutirle e che assumono una dose di 20 o 40 mg.

Per i pazienti di età < 2 anni non sono disponibili dati di farmacocinetica o di efficacia dagli studi clinici. La dose più appropriata di ADCIRCA nei bambini di età compresa tra 6 mesi e < 2 anni non è stata stabilita. Pertanto, ADCIRCA non è raccomandato in questo sottogruppo di età.

### Dose ritardata, dose dimenticata o vomito

Se c'è un ritardo nella somministrazione di ADCIRCA, ma comunque entro lo stesso giorno, la dose deve essere assunta senza modifiche ai successivi schemi posologici. I pazienti non devono assumere una dose extra se dimenticano una dose.

I pazienti non devono assumere una dose extra in caso di vomito.

### Pazienti particolari

#### Pazienti anziani

Nei pazienti anziani non sono richiesti aggiustamenti della dose.

#### Compromissione renale

##### *Adulti e popolazione pediatrica (2-17 anni, con peso corporeo pari ad almeno 40 kg)*

Nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata è raccomandata una dose iniziale di 20 mg una volta al giorno. La dose può essere aumentata a 40 mg una volta al giorno in base all'efficacia e alla tollerabilità individuale. L'uso di tadalafil nei pazienti con compromissione renale grave non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

##### *Popolazione pediatrica (2-17 anni, con peso corporeo inferiore a 40 kg)*

Nei pazienti con peso corporeo < 40 kg con compromissione renale da lieve a moderata è raccomandata una dose iniziale di 10 mg una volta al giorno. La dose può essere aumentata a 20 mg una volta al giorno in base all'efficacia e alla tollerabilità individuale. L'uso di tadalafil nei pazienti con compromissione renale grave non è raccomandato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### Compromissione epatica

##### *Adulti e popolazione pediatrica (2-17 anni, con peso corporeo pari ad almeno 40 kg)*

Poiché l'esperienza clinica in pazienti con cirrosi epatica da lieve a moderata (classe A e B secondo la classificazione di Child Pugh) è limitata, può essere considerata una dose iniziale di 20 mg una volta al giorno.

##### *Popolazione pediatrica (2-17 anni, con peso corporeo inferiore a 40 kg)*

Nei pazienti con peso corporeo < 40 kg con compromissione epatica da lieve a moderata, può essere considerata una dose iniziale di 10 mg una volta al giorno.

Per i pazienti di tutte le età, se tadalafil è prescritto deve essere eseguita un'attenta valutazione caso per caso del rapporto beneficio-rischio da parte del medico che lo prescrive. Pazienti con cirrosi epatica grave (classe C secondo la classificazione di ChildPugh) non sono stati inclusi negli studi clinici e pertanto la somministrazione di tadalafil non è raccomandata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### Popolazione pediatrica (età < 2 anni)

Il dosaggio e l'efficacia di ADCIRCA nei bambini di età < 2 anni non sono stati stabiliti. I dati attualmente disponibili sono descritti nei paragrafi 4.8 e 5.1.

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

La sospensione orale può essere assunta a stomaco vuoto almeno 1 ora prima o 2 ore dopo un pasto.

Per le istruzioni sulla preparazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

La dose prescritta di ADCIRCA sospensione orale può essere somministrata tramite sondino nasogastrico (NG). Seguire le istruzioni del produttore del sondino NG per somministrare il medicinale. Per garantire un dosaggio adeguato, dopo la somministrazione della sospensione orale, il sondino di alimentazione enterale deve essere lavato con almeno 3 mL di acqua o soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per infusione.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Infarto acuto del miocardio negli ultimi 90 giorni.

Ipotensione grave (< 90/50 mm Hg).

Negli studi clinici è stato osservato che tadalafil aumenta gli effetti ipotensivi dei nitrati. Si ritiene che questo aumento derivi dagli effetti combinati dei nitrati e di tadalafil sulla via ossido di azoto/cGMP. Pertanto, la somministrazione di tadalafil a pazienti che stanno assumendo qualsiasi forma di nitrato organico è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

La co-somministrazione degli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5), compreso tadalafil, con stimolanti della guanilato ciclasi, come riociguat, è controindicata perché può potenzialmente condurre a ipotensione sintomatica (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti che hanno perso la vista ad un occhio a causa della neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION), indipendentemente dal fatto che questo evento sia stato o meno correlato al precedente impiego di un inibitore della PDE5 (vedere paragrafo 4.4).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Malattie cardiovascolari

Non sono stati inclusi negli studi clinici per l'ipertensione arteriosa polmonare i seguenti gruppi di pazienti con malattia cardiovascolare:

- Pazienti con malattia della valvola aortica e mitralica clinicamente significativa
- Pazienti con costrizione pericardica
- Pazienti con cardiomiopatia restrittiva o congestizia
- Pazienti con importante disfunzione ventricolare sinistra
- Pazienti con aritmie pericolose per la vita

- Pazienti con malattia coronarica sintomatica
- Pazienti con ipertensione non controllata

Poiché non ci sono dati clinici sulla sicurezza di tadalafil in questi pazienti, l'uso di tadalafil non è raccomandato.

I vasodilatatori polmonari possono peggiorare in maniera significativa la condizione cardiovascolare di pazienti con malattia polmonare veno-occlusiva (PVOD). Poiché non ci sono dati clinici sulla somministrazione di tadalafil a pazienti con PVOD, la somministrazione di tadalafil a questi pazienti non è raccomandata. Se si dovessero manifestare dei segni di edema polmonare quando viene somministrato tadalafil, deve essere presa in considerazione la possibilità di una PVOD associata.

Tadalafil ha le proprietà di vasodilatatore sistemico che può causare una diminuzione transitoria della pressione sanguigna. I medici devono valutare attentamente se i loro pazienti che presentano determinate condizioni di base, quali ostruzione grave dal deflusso ventricolare sinistro, deplezione di liquidi, ipotensione autonoma o pazienti con ipotensione a riposo, possono avere conseguenze negative dovute a questi effetti vasodilatatori.

Nei pazienti che stanno assumendo alfa<sub>1</sub>-bloccanti, la somministrazione contemporanea di tadalafil può indurre ipotensione sintomatica in alcuni pazienti (vedere paragrafo 4.5). Pertanto, l'associazione di tadalafil e doxazosin non è raccomandata.

#### Vista

Disturbi della vista inclusa Corioretinopatia Sierosa Centrale (CSC) e casi di NAION sono stati segnalati in associazione all'uso di tadalafil ed altri inibitori della PDE5. La maggior parte dei casi di CSC si è risolta spontaneamente dopo l'interruzione del tadalafil. In relazione a NAION, le analisi dei dati osservazionali suggeriscono un aumentato rischio di NAION acuta in uomini con disfunzione erettile dopo esposizione a tadalafil o altri inibitori della PDE5. Poiché questo potrebbe essere rilevante per tutti i pazienti esposti a tadalafil, il paziente deve essere avvertito che in caso di improvvisi problemi alla vista, compromissione dell'acuità visiva e/o distorsione visiva, deve interrompere l'assunzione di ADCIRCA e consultare immediatamente un medico (vedere paragrafo 4.3). Pazienti con disturbi ereditari degenerativi accertati della retina, inclusa la retinite pigmentosa, non sono stati inclusi negli studi clinici e l'impiego in questi pazienti non è raccomandato.

#### Riduzione o improvvisa perdita dell'udito

Sono stati riportati casi di improvvisa perdita dell'udito dopo l'uso di tadalafil. Sebbene in alcuni casi fossero presenti altri fattori di rischio (come l'età, il diabete, l'ipertensione, una precedente storia di perdita di udito e associate malattie del tessuto connettivo) i pazienti devono essere avvertiti di consultare immediatamente un medico in caso di improvvisa riduzione o perdita dell'udito.

#### Compromissione renale ed epatica

A causa dell'aumentata esposizione (AUC) a tadalafil, alla limitata esperienza clinica e alla mancanza di capacità di modificare la clearance con la dialisi, tadalafil non è raccomandato nei pazienti con compromissione renale grave.

Pazienti con cirrosi epatica grave (classe C secondo la classificazione di ChildPugh) non sono stati inclusi negli studi clinici e pertanto la somministrazione di tadalafil non è raccomandata.

#### Priapismo e deformazioni anatomiche del pene

È stato riportato priapismo in uomini trattati con inibitori della PDE5. Pazienti che hanno erezioni che durano 4 ore o più devono essere informati di cercare immediata assistenza medica. Se il priapismo non viene trattato immediatamente, può causare un danno al tessuto del pene e una perdita permanente di potenza.

Tadalafil deve essere impiegato con cautela nei pazienti con deformazioni anatomiche del pene (es. angolazione, fibrosi cavernosa o malattia di Peyronie) o nei pazienti che presentano patologie che possono predisporre al priapismo (es. anemia falciforme, mieloma multiplo o leucemia).

#### Uso con induttori o inibitori del CYP3A4

Per i pazienti che fanno uso cronico di potenti induttori del CYP3A4, come la rifampicina, l'uso di tadalafil non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Per i pazienti che fanno uso cronico di potenti inibitori del CYP3A4, come il ketoconazolo o il ritonavir, l'uso di tadalafil non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

#### Trattamenti per la disunzione erettile

La sicurezza e l'efficacia della combinazione di tadalafil con altri inibitori della PDE5 o altri trattamenti per la disfunzione erettile non sono state studiate. I pazienti devono essere informati di non assumere ADCIRCA in associazione con tali farmaci.

#### Prostaciclina o suoi analoghi

La sicurezza e l'efficacia in caso di somministrazione concomitante di tadalafil con una prostaciclina o i suoi analoghi non sono state studiate negli studi clinici controllati. Pertanto, si raccomanda cautela in caso di somministrazione concomitante.

#### Bosentan

L'efficacia di tadalafil in pazienti già in terapia con bosentan non è stata dimostrata in maniera conclusiva (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

#### Eccipienti

##### Sodio benzoato

Questo medicinale contiene 2,1 mg di sodio benzoato per mL di sospensione orale.

##### Sorbitolo

Questo medicinale contiene 110,25 mg di sorbitolo per mL. Sorbitolo è una fonte di fruttosio. Deve essere preso in considerazione l'effetto additivo di prodotti somministrati in concomitanza contenenti sorbitolo (o fruttosio) e dell'assunzione dietetica di sorbitolo (o fruttosio). Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale se non strettamente necessario.

##### Propilene glicole

Questo medicinale contiene 3,1 mg di propilene glicole per mL.

##### Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 1 mL, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

### Effetti di altri medicinali su tadalafil

#### Inibitori del Citocromo P450

##### *Antifungini azolici (ad es. ketoconazolo)*

Il ketoconazolo (200 mg al giorno), ha aumentato di 2 volte l'esposizione (AUC) e del 15% la  $C_{max}$  di una singola dose di tadalafil (10 mg) rispetto ai valori dell'AUC e della  $C_{max}$  di tadalafil da solo. Il

ketoconazolo (400 mg al giorno) ha aumentato di 4 volte l'esposizione (AUC) e del 22% la  $C_{max}$  di una singola dose di tadalafil (20 mg).

#### *Inibitori delle proteasi (ad es. ritonavir)*

Il ritonavir (200 mg due volte al giorno) che è un inibitore del CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6, ha aumentato di 2 volte l'esposizione (AUC) e non ha modificato la  $C_{max}$  di una singola dose di tadalafil (20 mg). Il ritonavir (500 mg o 600 mg due volte al giorno) ha aumentato del 32% l'esposizione (AUC) e ridotto del 30% la  $C_{max}$  di una singola dose di tadalafil (20 mg).

#### Induttori del Citocromo P450

##### *Antagonisti dei recettori dell'endotelina-1 (ad es. bosentan)*

Bosentan (125 mg due volte al giorno), un substrato del CYP2C9 e CYP3A4 e un induttore moderato del CYP3A4, CYP2C9 e probabilmente del CYP2C19, ha ridotto l'esposizione sistemica di tadalafil (40 mg una volta al giorno) del 42% e la  $C_{max}$  del 27% dopo una somministrazione multipla concomitante. L'efficacia di tadalafil in pazienti già in terapia con bosentan non è stata dimostrata in maniera conclusiva (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Tadalafil non ha modificato l'esposizione (AUC e  $C_{max}$ ) di bosentan e dei suoi metaboliti. La sicurezza e l'efficacia di combinazioni di tadalafil con altri antagonisti dei recettori dell'endotelina-1 non sono state studiate.

##### *Antimicobatterici (ad es. rifampicina)*

Un induttore del CYP3A4, la rifampicina (600 mg al giorno), ha ridotto dell'88% l'AUC e del 46% la  $C_{max}$  rispetto ai valori dell'AUC e della  $C_{max}$  di tadalafil da solo (10 mg).

#### Effetti di tadalafil su altri medicinali

##### Nitrati

Negli studi clinici è stato osservato che tadalafil (5, 10 e 20 mg) aumenta gli effetti ipotensivi dei nitrati. Questa interazione è durata per più di 24 ore e non è stata più rilevabile quando erano trascorse 48 ore dopo l'ultima dose di tadalafil. Pertanto, la somministrazione di tadalafil a pazienti che stanno assumendo qualsiasi forma di nitrato organico è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

##### Antipertensivi (inclusi i calcio antagonisti)

La somministrazione contemporanea di doxazosina (4 e 8 mg al giorno) e tadalafil (5 mg come dose giornaliera e 20 mg come singola dose) aumenta l'effetto ipotensivo di questo alfa-bloccante in maniera significativa. Questo effetto dura almeno dodici ore e può essere associato a sintomi che includono sincope. Pertanto, questa associazione non è raccomandata (vedere il paragrafo 4.4).

Negli studi d'interazione con alfuzosin e tamsulosin, condotti su un numero limitato di volontari sani non sono stati riportati questi effetti.

In studi clinico-farmacologici è stato valutato il potenziale di tadalafil (10 e 20 mg) di aumentare gli effetti ipotensivi dei farmaci antipertensivi. Sono state studiate le maggiori classi di farmaci antipertensivi o come monoterapia o come parte di una terapia combinata. Nei pazienti che assumevano più farmaci antipertensivi e nei quali l'ipertensione non era ben controllata, sono state osservate riduzioni più grandi della pressione sanguigna rispetto ai pazienti con pressione sanguigna ben controllata, per i quali la riduzione della pressione sanguigna era minima e simile a quella osservata nei soggetti sani. In pazienti che hanno ricevuto contemporaneamente farmaci antipertensivi, 20 mg di tadalafil possono indurre una riduzione della pressione sanguigna, che (ad eccezione della doxazosina - vedere sopra) è generalmente minore e probabilmente clinicamente non rilevante.

##### Riociguat

Studi preclinici hanno mostrato un effetto sistemico additivo di riduzione della pressione sanguigna quando gli inibitori della PDE5 sono stati associati a riociguat. Studi clinici hanno mostrato che riociguat aumenta l'effetto ipotensivo dei PDE 5 inibitori. Non c'era evidenza di un effetto clinico favorevole della associazione nella popolazione studiata. L'uso concomitante di riociguat con gli inibitori della PDE5, compreso tadalafil, è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

#### Substrati del CYP1A2 (ad es. teofillina)

Quando 10 mg di tadalafil sono stati somministrati insieme alla teofillina (un inibitore non selettivo delle fosfodiesterasi), non si è verificata alcuna interazione farmacocinetica. L'unico effetto farmacodinamico è stato un piccolo aumento (3,5 battiti al minuto [bpm]) della frequenza cardiaca.

#### Substrati del CYP2C9 (ad es. R-warfarin)

Tadalafil (10 mg e 20 mg) non ha avuto un effetto clinicamente significativo sull'esposizione (AUC) al S-warfarin o R-warfarin (substrato del CYP2C9), né ha avuto effetto sulle variazioni del tempo di protrombina indotte dal warfarin.

#### Acido acetilsalicilico

Tadalafil (10 mg e 20 mg) non ha potenziato l'aumento del tempo di sanguinamento dovuto all'acido acetilsalicilico.

#### Substrati della P-glicoproteina (ad es. digossina)

Tadalafil (40 mg una volta al giorno) non ha avuto effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica della digossina.

#### Contraccettivi orali

Tadalafil (40 mg una volta al giorno) allo steady-state ha aumentato l'esposizione (AUC) dell'etinilestradiolo del 26% e la  $C_{max}$  del 70% rispetto al contraccettivo orale somministrato con placebo. Non è stato osservato alcun effetto statisticamente significativo di tadalafil su levonorgestel e ciò suggerisce che l'effetto dell'etinilestradiolo sia dovuto all'inibizione della solfatazione a livello intestinale da parte di tadalafil. La rilevanza clinica di questo dato non è determinata con certezza.

#### Terbutalina

Un aumento dell'AUC e della  $C_{max}$  simile a quello osservato con l'etinilestradiolo può essere atteso con la somministrazione orale della terbutalina, dovuto probabilmente all'inibizione della solfatazione a livello intestinale da parte di tadalafil. La rilevanza clinica di questo dato non è determinata con certezza.

#### Alcol

Le concentrazioni di alcol non sono state alterate dalla somministrazione contemporanea con tadalafil (10 mg o 20 mg). Inoltre, non è stata osservata alcuna variazione delle concentrazioni di tadalafil dopo la somministrazione insieme con alcol. Tadalafil (20 mg) non ha aumentato la diminuzione della pressione arteriosa media indotta dall'alcol (0,7 g/kg o circa 180 mL di alcol [vodka] al 40% in un uomo di 80 kg), ma in alcuni soggetti sono stati osservati vertigini posturali ed ipotensione ortostatica. L'effetto dell'alcol sulla funzione cognitiva non è stato aumentato da tadalafil (10 mg).

#### Popolazione pediatrica

Gli studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti.

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione, le stime della clearance apparente (CL/F) e l'effetto del bosentan su CL/F nei pazienti pediatrici sono simili a quelle dei pazienti adulti con PAH. Non è considerato necessario alcun aggiustamento della dose per tadalafil usato insieme a bosentan.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

I dati sull'uso di tadalafil sulle donne in gravidanza sono limitati. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di tadalafil durante la gravidanza.

## Allattamento

I dati disponibili di farmacodinamica/tossicologia sugli animali hanno mostrato che tadalafil passa nel latte materno. Non può essere escluso un rischio per i bambini che prendono il latte materno. ADCIRCA non deve essere usato durante l'allattamento.

## Fertilità

Sono stati osservati effetti che potrebbero indicare un'alterazione della fertilità nei cani. Due successivi studi clinici suggeriscono che questo effetto è improbabile nell'essere umano, sebbene sia stata osservata una riduzione della concentrazione spermatica in alcuni uomini (vedere paragrafi 5.1 e 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

ADCIRCA altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Prima di guidare e di usare macchinari i pazienti devono essere consapevoli di come reagiscono a ADCIRCA, sebbene nel corso degli studi clinici la frequenza di episodi di vertigini sia stata simile per il placebo e tadalafil.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse riportate più comunemente che si sono verificate in  $\geq 10\%$  dei pazienti del braccio di trattamento con 40 mg di tadalafil, sono state cefalea, nausea, dolore alla schiena, dispepsia, vampate di calore, mialgia, nasofaringite e dolore alle estremità. Le reazioni avverse riportate sono state transitorie, e generalmente lievi o moderate. I dati relativi alle reazioni avverse sono limitati nei pazienti di età superiore ai 75 anni.

Nello studio registrativo di ADCIRCA, controllato con placebo, per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare, sono stati trattati un totale di 323 pazienti con ADCIRCA a dosi variabili tra 2,5 mg e 40 mg una volta al giorno e 82 pazienti con placebo. La durata del trattamento è stata di 16 settimane. La frequenza complessiva di interruzione dovuta ad eventi avversi è stata bassa (ADCIRCA 11%, placebo 16%). Trecentocinquantasette (357) soggetti che hanno completato lo studio registrativo sono entrati in uno studio di estensione a lungo termine. Le dosi studiate sono state 20 mg e 40 mg una volta al giorno.

#### Elenco tabulato delle reazioni avverse

La tabella sotto elenca le reazioni avverse riportate durante lo studio clinico controllato con placebo in pazienti con l'ipertensione arteriosa polmonare trattati con ADCIRCA. Nella tabella inoltre sono incluse alcune reazioni avverse che sono state riportate negli studi clinici e/o dopo la commercializzazione con tadalafil nel trattamento della disfunzione erettile maschile. A questi eventi è stata assegnata una frequenza "Non nota", poiché la frequenza in pazienti con l'ipertensione arteriosa polmonare non può essere stimata dai dati disponibili, oppure è stata assegnata una frequenza in base ai dati dello studio clinico pilota di ADCIRCA controllato con placebo.

Definizione della frequenza: Molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), molto raro ( $< 1/10000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| <b>Classificazioni e per sistemi e organi</b> | <b>Molto comune</b> | <b>Comune</b>                            | <b>Non comune</b> | <b>Raro</b> | <b>Non nota<sup>1</sup></b> |
|-----------------------------------------------|---------------------|------------------------------------------|-------------------|-------------|-----------------------------|
| <b>Disturbi del sistema immunitario</b>       |                     | Reazioni di ipersensibilità <sup>5</sup> |                   |             | Angioedema                  |

| <b>Classificazion<br/>e per sistemi e<br/>organi</b>                                          | <b>Molto<br/>comune</b>                                                                       | <b>Comune</b>                                      | <b>Non comune</b>                                                             | <b>Raro</b> | <b>Non nota<sup>1</sup></b>                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Patologie del<br/>sistema<br/>nervoso</b>                                                  | Cefalea <sup>6</sup>                                                                          | Sincope,<br>Emicrania <sup>5</sup>                 | Convulsioni <sup>5</sup> ,<br>Amnesia<br>transitoria <sup>5</sup>             |             | Ictus <sup>2</sup> (inclusi eventi<br>emorragici)                                                                                                                                |
| <b>Patologie<br/>dell'occhio</b>                                                              |                                                                                               | Visione offuscata                                  |                                                                               |             | Neuropatia ottica<br>ischemica anteriore<br>non-arteritica<br>(NAION),<br>Occlusione vascolare<br>retinica, Disturbi del<br>campo visivo,<br>Corioretinopatia<br>serosa centrale |
| <b>Patologie<br/>dell'orecchio<br/>e del labirinto</b>                                        |                                                                                               |                                                    | Tinnito                                                                       |             | Perdita improvvisa<br>dell'udito                                                                                                                                                 |
| <b>Patologie<br/>cardiache</b>                                                                |                                                                                               | Palpitazioni <sup>2, 5</sup>                       | Morte cardiaca<br>improvvisa <sup>2, 5</sup> ,<br>Tachicardia <sup>2, 5</sup> |             | Angina pectoris<br>instabile,<br>Aritmia ventricolare,<br>Infarto miocardico <sup>2</sup>                                                                                        |
| <b>Patologie<br/>vascolari</b>                                                                | Rossore                                                                                       | Ipotensione                                        | Ipertensione                                                                  |             |                                                                                                                                                                                  |
| <b>Patologie<br/>respiratorie,<br/>toraciche e<br/>mediastiniche</b>                          | Nasofaringit<br>e (inclusa<br>congestione<br>nasale,<br>congestione<br>sinusale e<br>rinite)  | Epistassi                                          |                                                                               |             |                                                                                                                                                                                  |
| <b>Patologie<br/>gastrointestin<br/>ali</b>                                                   | Nausea,<br>Dispepsia<br>(incluso<br>dolore/males<br>sere<br>addominale <sup>3</sup> )         | Vomito, Reflusso<br>gastroesofageo                 |                                                                               |             |                                                                                                                                                                                  |
| <b>Patologie<br/>della cute e<br/>del tessuto<br/>sottocutaneo</b>                            |                                                                                               | Eruzione cutanea                                   | Orticaria <sup>5</sup> ,<br>Iperidrosi<br>(sudorazione) <sup>5</sup>          |             | Sindrome di Stevens-<br>Johnson,<br>Dermatite esfoliativa                                                                                                                        |
| <b>Patologie del<br/>sistema<br/>muscoloschele<br/>trico e del<br/>tessuto<br/>connettivo</b> | Mialgia,<br>Dolore<br>dorsale,<br>Dolore ad un<br>arto<br>(compreso<br>fastidio agli<br>arti) |                                                    |                                                                               |             |                                                                                                                                                                                  |
| <b>Patologie<br/>renali e<br/>urinarie</b>                                                    |                                                                                               |                                                    | Ematuria                                                                      |             |                                                                                                                                                                                  |
| <b>Patologie<br/>dell'apparato<br/>riproduttivo e<br/>della<br/>mammella</b>                  |                                                                                               | Aumentato<br>sanguinamento<br>uterino <sup>4</sup> | Priapismo <sup>5</sup> ,<br>Emorragia del<br>pene,<br>Ematospermia            |             | Erezioni prolungate                                                                                                                                                              |

| Classificazioni e per sistemi e organi                                 | Molto comune | Comune                                       | Non comune | Raro | Non nota <sup>1</sup> |
|------------------------------------------------------------------------|--------------|----------------------------------------------|------------|------|-----------------------|
| Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione |              | Edema facciale, Dolore toracico <sup>2</sup> |            |      |                       |

(1) Eventi che non sono riportati negli studi clinici registrativi e non possono essere stimati dai dati disponibili. Le reazioni avverse sono state incluse nella tabella come risultato dei dati di postmarketing o dei dati degli studi clinici con tadalafil nel trattamento della disfunzione erettile.

(2) La maggior parte dei pazienti in cui sono stati riportati questi eventi avevano preesistenti fattori di rischio cardiovascolare.

(3) I veri termini MedDRA inclusi sono malessere addominale, dolore addominale, dolore della parte inferiore dell'addome, dolore della parte superiore dell'addome e malessere a livello dello stomaco.

(4) Termine clinico non-MedDRA per includere le segnalazioni relative a condizioni che prevedono sanguinamenti mestruali anormali/eccessivi come la menorragia, metrorragia, menometrorragia o emorragia vaginale.

(5) Le reazioni avverse sono state incluse nella tabella come risultato dei dati di postmarketing o dei dati degli studi clinici con tadalafil nel trattamento della disfunzione erettile; e inoltre le stime della frequenza si basano solo su 1 o 2 pazienti che hanno riportato la reazione avversa nello studio pilota con ADCIRCA controllato con placebo.

(6) La reazione avversa riportata più comunemente è stata la cefalea. La cefalea può manifestarsi all'inizio della terapia; e diminuisce nel tempo anche se il trattamento viene continuato.

### Popolazione pediatrica

Un totale di 51 pazienti pediatrici di età compresa tra 2,5 anni e 17 anni con PAH sono stati trattati con tadalafil negli studi clinici (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG). In uno studio osservazionale post-marketing (H6D-JE-TD01) sono stati trattati con tadalafil un totale di 391 pazienti pediatrici affetti da PAH, da neonati fino a < 18 anni di età. Dopo la somministrazione di tadalafil, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini e negli adolescenti sono risultate simili a quelle osservate negli adulti. A causa delle differenze nel disegno dello studio, nella dimensione del campione, nel sesso, nella fascia di età e nelle dosi, i risultati sulla sicurezza di questi studi sono dettagliati separatamente di seguito.

#### Studio clinico controllato con placebo in pazienti pediatrici (H6D-MC-LVHV)

In uno studio randomizzato, controllato con placebo, condotto su 35 pazienti di età compresa tra 6,2 e 17,9 anni (età media di 14,2 anni) affetti da PAH, un totale di 17 pazienti è stato trattato una volta al giorno con ADCIRCA 20 mg (coorte di peso medio, da  $\geq 25$  kg a < 40 kg) o 40 mg (coorte di peso massimo,  $\geq 40$  kg) e 18 pazienti sono stati trattati con placebo per 24 settimane. Gli eventi avversi più comuni, che si sono verificati in  $\geq 2$  pazienti trattati con tadalafil, sono stati cefalea (29,4%), infezione del tratto respiratorio superiore e influenza (17,6% ciascuno) e artralgia ed epistassi (11,8% ciascuno). Non sono stati segnalati decessi o avversi avversi gravi (SAE). Dei 35 pazienti pediatrici trattati nello studio a breve termine, controllato con placebo, 32 sono entrati nell'estensione in aperto a lungo termine di 24 mesi e 26 pazienti hanno completato il follow-up. Non sono stati osservati nuovi segnali sulla sicurezza.

#### Studio farmacocinetico non controllato in pazienti pediatrici (H6D-MC-LVIG)

In uno studio pediatrico a dosi multiple ascendenti, 19 pazienti con un'età mediana di 10,9 anni [intervallo 2,5-17 anni] hanno ricevuto ADCIRCA una volta al giorno, per una durata del trattamento in aperto di 10 settimane (Periodo 1) e fino a ulteriori 24 mesi in una estensione (Periodo 2). Eventi avversi gravi (SAE) sono stati riportati in 8 pazienti (42,1%). Questi sono stati ipertensione polmonare (21,0%), infezione virale (10,5%) e insufficienza cardiaca, gastrite, piressia, diabete mellito di tipo 1, convulsioni febbrili, presincope, convulsioni e cisti ovarica (5,3% ciascuno). Nessun paziente ha

interrotto il trattamento a causa di eventi avversi. Gli eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAE) sono stati segnalati in 18 pazienti (94,7%) e i TEAE più frequenti (che si sono verificati in  $\geq 5$  pazienti) sono stati cefalea, ipertensione, infezione virale del tratto respiratorio superiore e vomito. Sono stati segnalati due decessi.

#### Studio postmarketing in pazienti pediatrici (H6D-JE-TD01)

I dati sulla sicurezza sono stati raccolti durante uno studio osservazionale post-marketing in Giappone che ha incluso 391 pazienti pediatrici affetti da PAH (periodo di osservazione massimo di 2 anni). L'età media dei pazienti nello studio era di  $5,7 \pm 5,3$  anni, inclusi 79 pazienti di età  $< 1$  anno, 41 di età compresa tra 1 e  $< 2$  anni, 122 di età compresa tra 2 e 6 anni, 110 di età compresa tra 7 e 14 anni e 39 di età compresa tra 15 e 17 anni. Gli eventi avversi sono stati riportati in 123 pazienti (31,5%). Le incidenze di eventi avversi ( $\geq 5$  pazienti) sono state ipertensione polmonare (3,6%); mal di testa (2,8%); insufficienza cardiaca e diminuzione della conta piastrinica (2,0% ciascuno); epistassi e infezione del tratto respiratorio superiore (1,8% ciascuno); bronchite, diarrea e funzionalità epatica anomala (1,5% ciascuno); e gastroenterite, gastroenteropatia con perdita di proteine e aumento dell'aspartato aminotransferasi (1,3% ciascuno). L'incidenza di eventi avversi gravi (SAE) è stata del 12,0% ( $\geq 3$  pazienti), inclusa ipertensione polmonare (3,6%), insufficienza cardiaca (1,5%) e polmonite (0,8%). Sono stati segnalati sedici decessi (4,1%); nessuno era correlato al tadalafil.

#### Segnalazione di reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il **sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**.

## **4.9 Sovradosaggio**

Dosi singole fino a 500 mg sono state somministrate a soggetti sani e dosi multiple giornaliere fino a 100 mg sono state somministrate a pazienti con disfunzione erettile. Le reazioni avverse sono state simili a quelle osservate a dosaggi più bassi.

In caso di sovradosaggio, devono essere adottate le necessarie misure standard di supporto. L'emodialisi contribuisce in modo trascurabile all'eliminazione di tadalafil.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Urologici, farmaci impiegati per la disfunzione erettile, Codice ATC: G04BE08.

#### Meccanismo di azione

Tadalafil è un inibitore potente e selettivo della PDE5, l'enzima responsabile della degradazione della guanosin monofosfato ciclica (cGMP). L'ipertensione arteriosa polmonare è associata ad un insufficiente rilascio di ossido nitrico dall'endotelio vascolare e conseguente riduzione delle concentrazioni di cGMP all'interno della muscolatura liscia vascolare polmonare. La PDE5 è la fosfodiesterasi predominante nei vasi polmonari. L'inibizione della PDE5 da parte di tadalafil aumenta le concentrazioni della cGMP determinando un rilassamento della muscolatura liscia dei vasi polmonari e una vasodilatazione del letto vascolare polmonare.

## Effetti farmacodinamici

Studi *in vitro* hanno dimostrato che tadalafil è un inibitore selettivo della PDE5. La PDE5 è un enzima presente nella muscolatura liscia del corpo cavernoso, nella muscolatura liscia viscerale e vascolare, nella muscolatura scheletrica, nelle piastrine, nei reni, nei polmoni e nel cervelletto. L'effetto di tadalafil è più potente sulla PDE5 che sulle altre fosfodiesterasi. Tadalafil è più di 10 000 volte più potente per la PDE5 che per la PDE1, PDE2 e PDE4, enzimi che sono presenti nel cuore, nel cervello, nei vasi sanguigni, nel fegato e in altri organi. Tadalafil è più di 10.000 volte più potente per la PDE5 che per la PDE3, un enzima presente nel cuore e nei vasi sanguigni. Questa selettività per la PDE5 rispetto alla PDE3 è importante perché la PDE3 è un enzima coinvolto nella contrattilità cardiaca. Inoltre, tadalafil è circa 700 volte più potente per la PDE5 che per la PDE6, un enzima presente nella retina e responsabile della fototrasduzione. Tadalafil, inoltre, è più di 10 000 volte più potente per la PDE5 che per la PDE7 attraverso la PDE10.

## Efficacia e sicurezza clinica

### *Ipertensione arteriosa polmonare negli adulti*

È stato condotto uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, su 405 pazienti con ipertensione arteriosa polmonare. La terapia di base permessa includeva bosentan (dose stabile di mantenimento fino a 125 mg due volte al giorno) e l'uso cronico di anticoagulanti, digossina, diuretici e ossigeno. Più della metà (53,3%) dei pazienti nello studio stava assumendo una terapia concomitante con bosentan.

I pazienti sono stati randomizzati ad uno dei cinque gruppi di trattamento (tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg o placebo). I pazienti avevano almeno 12 anni e avevano una diagnosi di ipertensione arteriosa polmonare idiopatica, associata a malattia del collagene, ad uso di anoressizzanti, ad infezione da virus di immunodeficienza umana (HIV), a difetto atrio-settale o associata a riparazione chirurgica nell'ultimo anno di uno shunt congenito sistemico-polmonare (per esempio un difetto setto-ventricolare, un dotto arterioso pervio). L'età media di tutti i pazienti è stata di 54 anni (range: 14-90 anni) in maggioranza di origine caucasica (80,5%) e femminile (78,3%). L'eziologia dell'ipertensione arteriosa polmonare era principalmente idiopatica (61%) e associata a malattie vascolari del collagene (23,5%). La maggior parte dei pazienti rientrava nella Classe Funzionale WHO III (65,2%) o II (32,1%). Il valore medio basale della distanza percorsa a piedi in 6 minuti (*6-minute-walk-distance*, 6MWD) era di 343,6 metri.

L'endpoint primario di efficacia è stato il cambiamento, rispetto ai valori basali, della distanza percorsa a piedi in 6 minuti (6MWD) dopo 16 settimane. Solo tadalafil 40 mg ha raggiunto il livello di significatività definito nel protocollo con un incremento mediano corretto per il placebo della distanza percorsa a piedi in 6 minuti pari a 26 metri ( $p = 0,0004$ ; 95% CI: 9,5, 44,0; metodo prespecificato Hodges-Lehman) (media 33 metri, 95% CI: 15,2, 50,3). Il miglioramento della distanza percorsa a piedi è stato evidente dopo 8 settimane di trattamento. Il miglioramento significativo ( $p < 0,01$ ) della distanza percorsa a piedi in 6 minuti è stato dimostrato alla dodicesima settimana quando ai pazienti è stato chiesto di ritardare l'assunzione del farmaco in studio allo scopo di riflettere gli effetti delle concentrazioni minime del principio attivo. I risultati sono stati generalmente in linea nei sottogruppi in base all'età, sesso, eziologia dell'ipertensione arteriosa polmonare, classe funzionale WHO basale e distanza percorsa a piedi in 6 minuti. L'incremento mediano della distanza percorsa a piedi in 6 minuti, corretto per il placebo, è stato di 17 metri ( $p = 0,09$ ; 95% CI: - 7,1, 43,0; metodo prespecificato Hodges-Lehman) (media di 23 metri, 95% CI: -2,4, 47,8) in quei pazienti che hanno ricevuto tadalafil 40 mg in aggiunta alla somministrazione concomitante di bosentan ( $n = 39$ ) e di 39 metri ( $p < 0,01$ ; 95% CI: 13,0, 66,0; metodo prespecificato Hodges-Lehman) (media di 44 metri, 95% CI: 19,7, 69,0) in quei pazienti che hanno ricevuto tadalafil 40 mg da solo ( $n = 37$ ).

La proporzione dei pazienti con un miglioramento di classe funzionale WHO entro la sedicesima settimana è stata simile nel gruppo trattato con 40 mg di tadalafil e nel gruppo trattato con placebo (23% verso 21%). L'incidenza del peggioramento clinico entro la sedicesima settimana nei pazienti trattati con tadalafil 40 mg (5%, 4 su 79 pazienti) è stato inferiore rispetto al placebo (16%; 13 su 82 pazienti).

Le variazioni nella valutazione della dispnea con la scala di Borg sono state piccole e non significative sia con placebo che con tadalafil 40 mg.

Inoltre con tadalafil 40 mg sono stati osservati dei miglioramenti rispetto al placebo per i domini SF-36 relativi ad attività fisica, limitazioni nelle attività legate al proprio ruolo dovute a problemi di salute fisica, dolore fisico, salute generale, vitalità e attività sociali. Non sono stati osservati miglioramenti per i domini SF-36 relativi a limitazioni nell'attività legata al proprio ruolo dovute a problemi emotivi e salute mentale. Con tadalafil 40 mg sono stati osservati dei miglioramenti rispetto al placebo nelle scale di valutazione dell'EuroQol (EQ-5D) secondo gli indici Statunitensi e Britannici che comprendono anche: mobilità, cura di sé, attività usuali, dolore/disagio, ansia/depressione e la scala visuoanalogica (*Visual Analogue Scale*, VAS).

I parametri emodinamici cardiopolmonari sono stati misurati su 93 pazienti. Tadalafil 40 mg ha aumentato la gittata cardiaca (0.6 L/min) e ridotto la pressione arteriosa polmonare (-4.3 mmHg) e la resistenza dei vasi polmonari (-209 dyn.s/cm<sup>5</sup>) rispetto al basale ( $p < 0.05$ ). Tuttavia, analisi post hoc hanno dimostrato che variazioni rispetto al basale dei parametri emodinamici cardiopolmonari nel gruppo trattato con tadalafil 40 mg non è stato significativamente diverso rispetto al placebo.

#### Trattamento a lungo termine

357 pazienti dello studio controllato con placebo sono stati inseriti nello studio di estensione a lungo termine. Di questi, 311 pazienti sono stati trattati con tadalafil per almeno 6 mesi e 293 per 1 anno (esposizione mediana di 365 giorni; range: 2-415 giorni). Per quei pazienti per i quali ci sono dati, le stime di sopravvivenza ad un anno sono state del 96,4%. Inoltre, la distanza percorsa a piedi in 6 minuti e la classe funzionale WHO sono apparsi essere stabili in quei pazienti trattati con tadalafil per 1 anno.

Tadalafil 20 mg, somministrato a soggetti sani, rispetto al placebo non ha causato differenze significative della pressione sanguigna sistolica e diastolica in posizione supina (massima riduzione media rispettivamente di 1,6/0,8 mm Hg), della pressione sanguigna sistolica e diastolica in posizione eretta (massima riduzione media rispettivamente di 0,2/4,6 mm Hg) e nessuna variazione significativa della frequenza cardiaca.

In uno studio per valutare gli effetti di tadalafil sulla funzione visiva con l'ausilio del test di Farnsworth-Munsell 100 hue, non sono state rilevate alterazioni della percezione cromatica (blu/verde). Questo dato è in linea con la bassa affinità di tadalafil per la PDE6 rispetto alla PDE5. Nel corso di tutti gli studi clinici le segnalazioni di alterazioni della visione cromatica sono state rare ( $< 0,1\%$ ).

Sono stati eseguiti tre studi clinici su uomini per valutare il potenziale effetto sulla spermatogenesi di tadalafil, somministrato a dosi di 10 mg al giorno (uno studio a 6 mesi) e 20 mg al giorno (uno studio a 6 mesi e uno studio a 9 mesi). In due di questi studi sono state osservate, in relazione al trattamento con tadalafil, riduzioni della conta e della concentrazione spermatica di improbabile rilevanza clinica. Questi effetti non sono stati associati a variazioni di altri parametri come la motilità, la morfologia spermatica e l'ormone FSH.

#### Popolazione pediatrica

##### *Ipertensione arteriosa polmonare nei bambini*

Un totale di 35 pazienti pediatriche con PAH di età compresa tra 6 e < 18 anni è stato trattato in uno studio aggiuntivo di 2 periodi (in aggiunta all'attuale antagonista del recettore dell'endotelina del paziente) (H6D-MC-LVHV) per valutare l'efficacia, la sicurezza e la farmacocinetica. Nel periodo in doppio cieco di 6 mesi (Periodo 1), 17 pazienti hanno ricevuto tadalafil e 18 pazienti hanno ricevuto placebo.

La dose di tadalafil è stata somministrata in base al peso corporeo del paziente alla visita di screening. La maggior parte dei pazienti (25 [71,4%]) era di peso  $\geq 40$  kg e ha ricevuto 40 mg, mentre i restanti (10 [28,6%]) pesavano da  $\geq 25$  kg a  $< 40$  kg e hanno ricevuto 20 mg. C'erano 16 pazienti maschi e 19 femmine in questo studio; l'età media della popolazione complessiva era di 14,2 anni (compresa tra 6,2 e 17,9 anni). Nessun paziente di età  $< 6$  anni è stato arruolato nello studio. Le eziologie

dell'ipertensione arteriosa polmonare erano prevalentemente IPAH (74,3%) e PAH associate a ipertensione polmonare persistente o ricorrente dopo la riparazione di uno shunt congenito sistemico-polmonare (25,7%). La maggior parte dei pazienti era nella classe funzionale WHO II (80%).

L'obiettivo primario del periodo 1 era valutare l'efficacia del tadalafil rispetto al placebo nel migliorare la distanza percorsa a piedi in 6 minuti (6MWD) dal basale alla settimana 24, come valutato nei pazienti di età compresa tra  $\geq 6$  e  $< 18$  anni che erano in grado di eseguire un test 6MWD. Per l'analisi primaria (MMRM -modello misto per misure ripetute), la variazione media dei minimi quadrati (errore standard: ES) dal basale a 24 settimane nel 6MWD era di 60 (ES: 20,4) metri per il tadalafil e 37 (ES: 20,8) metri per il placebo.

Inoltre nei pazienti pediatrici con PAH di età compresa tra  $\geq 2$  e  $< 18$  anni, è stato utilizzato un modello esposizione-risposta (ER) per prevedere la distanza percorsa in 6 minuti (6MWD) sulla base dell'esposizione pediatrica dopo dosi giornaliere di 20 o 40 mg stimata utilizzando un modello di farmacocinetica di popolazione e un modello esposizione-risposta consolidato nell'adulto (H6D-MC-LVGY). Il modello ha dimostrato una somiglianza di risposta tra il 6MWD previsto dal modello e il 6MWD effettivo osservato nei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e  $< 18$  anni dello Studio H6D-MC-LVHV.

Non ci sono stati casi confermati di peggioramento clinico in nessuno dei due gruppi di trattamento durante il periodo 1. La percentuale di pazienti con miglioramento nella classe funzionale WHO dal basale alla settimana 24 è stata del 40% nel gruppo tadalafil rispetto al 20% nel gruppo placebo. Inoltre, è stato osservato un trend positivo della potenziale efficacia nel gruppo tadalafil rispetto al placebo in misurazioni come NT-Pro-BNP (differenza di trattamento: -127,4, 95% CI, da -247,05 a -7,80), parametri ecocardiografici (TAPSE: differenza di trattamento 0,43, 95% CI, da 0,14 a 0,71; ventricolo sinistro EI-sistolico: differenza di trattamento -0,40, 95% CI, da -0,87 a 0,07; ventricolo sinistro EI-diastolico: differenza di trattamento -0,17, 95% CI, da -0,43 a 0,09; 2 pazienti con versamento pericardico riportato nel gruppo placebo e nessuno nel gruppo tadalafil) e CGI-I (migliorato nel tadalafil 64,3%, placebo 46,7%). .

#### Dati di estensione a lungo termine

Un totale di 32 pazienti dello studio controllato con placebo (H6D-MC-LVHV) è entrato nel periodo di estensione di 2 anni in aperto (periodo 2) durante il quale tutti i pazienti hanno ricevuto tadalafil alla dose appropriata in relazione alla coorte di peso. L'obiettivo primario del periodo 2 era valutare la sicurezza a lungo termine di tadalafil.

In totale, 26 pazienti hanno completato il follow-up, durante il quale non sono stati osservati nuovi segnali di sicurezza. Il peggioramento clinico è stato riscontrato in 5 pazienti; uno ha avuto una sincope di nuova insorgenza, due hanno avuto un aumento della dose di antagonista del recettore dell'endotelina, uno ha avuto l'aggiunta di una nuova terapia concomitante specifica per la PAH e uno è stato ricoverato in ospedale per progressione della PAH. La classe funzionale WHO è stata mantenuta o migliorata nella maggior parte dei pazienti alla fine del periodo 2.

#### Effetti farmacodinamici nei bambini di età $< 6$ anni

A causa della disponibilità limitata di misure farmacodinamiche e della mancanza di un obiettivo clinico adeguato e approvato nei bambini di età inferiore ai 6 anni, l'efficacia in questa popolazione viene estrapolata in base alla corrispondenza dell'esposizione all'intervallo di dose efficace per adulti.

Il dosaggio e l'efficacia di ADCIRCA non sono stati stabiliti per i bambini di età inferiore a 2 anni.

#### Distrofia Muscolare di Duchenne

In pazienti pediatrici con Distrofia Muscolare di Duchenne (DMD) è stato condotto un singolo studio in cui non è stata osservata alcuna evidenza di efficacia. Lo studio con tadalafil a 3 bracci, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, in parallelo è stato eseguito su 331 ragazzi con DMD, di 7-14 anni di età, che assumevano contemporaneamente terapia corticosteroidica. Lo studio ha incluso un periodo di 48 settimane in doppio cieco in cui i pazienti sono stati randomizzati a tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg o placebo, somministrati giornalmente. Tadalafil non ha mostrato efficacia nel

rallentare il declino della deambulazione, valutata con l'endpoint primario della distanza percorsa a piedi in 6 minuti (6MWD): la variazione media dei minimi quadrati (LS) della 6MWD a 48 settimane è stata di -51,0 metri (m) nel gruppo trattato con placebo, rispetto a -64,7 m nel gruppo trattato con tadalafil 0,3 mg/kg ( $p = 0.307$ ) e -59,1 m nel gruppo trattato con tadalafil 0,6 mg/kg ( $p = 0.538$ ). Non vi sono state inoltre evidenze di efficacia dalle analisi secondarie effettuate in questo studio. I risultati complessivi sulla sicurezza di questo studio in generale sono stati in linea con il profilo di sicurezza noto di tadalafil e con gli eventi avversi attesi nella popolazione pediatrica con DMD in trattamento con corticosteroidi.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Studi di farmacocinetica hanno dimostrato che le compresse di ADCIRCA e la sospensione orale sono bioequivalenti in base all'AUC ( $0-\infty$ ) a digiuno. Il  $t_{max}$  della sospensione orale è di circa 1 ora superiore a quello delle compresse, tuttavia la differenza non è stata considerata clinicamente rilevante. Mentre le compresse possono essere assunte con o senza cibo, la sospensione orale deve essere assunta a stomaco vuoto almeno 1 ora prima o 2 ore dopo un pasto.

### Assorbimento

Tadalafil è prontamente assorbito dopo somministrazione orale e la massima concentrazione plasmatica media osservata ( $C_{max}$ ) è ottenuta ad un tempo medio di 4 ore dopo la somministrazione. Studi di farmacocinetica hanno dimostrato che le compresse di ADCIRCA e la sospensione orale sono bioequivalenti in base all'AUC ( $0-\infty$ ). La biodisponibilità assoluta di tadalafil, dopo somministrazione orale, non è stata determinata.

La velocità e la durata dell'assorbimento di tadalafil compresse rivestite con film non sono influenzate dal cibo, pertanto ADCIRCA compresse può essere assunto indipendentemente dai pasti. L'effetto del cibo sulla velocità e sull'entità dell'assorbimento con la sospensione orale di tadalafil non è stato studiato; pertanto, la sospensione di tadalafil deve essere assunta a stomaco vuoto almeno 1 ora prima o 2 ore dopo un pasto. Il momento della somministrazione (la mattina rispetto alla sera dopo una singola dose di 10 mg) non ha un effetto clinicamente rilevante sulla velocità e sulla durata dell'assorbimento. Per i bambini, il tadalafil è stato somministrato negli studi clinici e negli studi post-marketing indipendentemente dal cibo senza problemi di sicurezza.

### Distribuzione

Il volume medio apparente di distribuzione è approssimativamente di 77 L allo steady-state, indicando che tadalafil si distribuisce nei tessuti. Alle concentrazioni terapeutiche, il 94% di tadalafil si lega alle proteine plasmatiche. Il legame con le proteine non è modificato da una compromessa funzionalità renale.

Meno dello 0,0005% della dose somministrata è apparsa nello sperma dei soggetti sani.

### Biotrasformazione

Tadalafil è metabolizzato principalmente da parte del citocromo P450 (CYP) isoenzima 3A4. Il principale metabolita circolante è il metilcatecolglucuronide. Questo metabolita è almeno 13 000 volte meno potente di tadalafil per la PDE5. Di conseguenza, non è atteso che sia clinicamente attivo alle concentrazioni osservate del metabolita.

### Eliminazione

La clearance media di tadalafil, dopo somministrazione orale, è 3,4 L/ora allo steady-state e l'emivita terminale media è 16 ore nei soggetti sani. Tadalafil è eliminato prevalentemente come metabolita inattivo, principalmente nelle feci (circa il 61% della dose) ed in misura minore nelle urine (circa il 36% della dose).

## Linearità/non linearità

A dosi superiori al range 2,5-20 mg, nei soggetti sani l'esposizione a tadalafil (AUC) aumenta in maniera proporzionale con la dose. Tra 20 mg e 40 mg, è stata osservata un aumento dell'esposizione minore rispetto ad un aumento proporzionale. Durante la somministrazione di tadalafil 20 mg e 40 mg una volta al giorno, le concentrazioni plasmatiche allo steady-state sono raggiunte in 5 giorni e l'esposizione è circa 1,5 volte quella ottenuta dopo una dose singola.

## Profili farmacocinetici della popolazione

In pazienti con ipertensione arteriosa polmonare che non avevano ricevuto contemporaneamente bosentan, l'esposizione a tadalafil allo steady-state dopo 40 mg è stata in media del 26% più alta rispetto a quando è stata confrontata con quella dei volontari sani. Non ci sono state differenze clinicamente rilevanti della  $C_{max}$  rispetto ai volontari sani. I risultati suggeriscono una clearance più bassa di tadalafil nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare rispetto ai volontari sani.

## Popolazioni particolari

### Anziani

Soggetti sani anziani (65 anni o più), dopo somministrazione orale, hanno avuto una clearance di tadalafil inferiore, determinando un'esposizione (AUC) più alta del 25% rispetto a quella osservata nei soggetti sani di età compresa tra i 19 e 45 anni dopo una dose di 10 mg. Questo effetto dovuto all'età non è clinicamente significativo e non richiede un aggiustamento del dosaggio.

### Compromissione renale

In studi di farmacologia clinica, utilizzando una singola dose di tadalafil (da 5 mg a 20 mg), l'esposizione (AUC) a tadalafil è approssimativamente raddoppiata nei soggetti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina da 51 a 80 mL/min) o moderata (clearance della creatinina da 31 a 50 mL/min) e nei soggetti con malattia renale in fase terminale sottoposti a dialisi. Nei pazienti in emodialisi la  $C_{max}$  è stata del 41% più alta di quella osservata nei pazienti sani. L'emodialisi contribuisce in modo trascurabile all'eliminazione di tadalafil.

A causa dell'aumentata esposizione (AUC) a tadalafil, alla limitata esperienza clinica e alla mancanza di capacità di modificare la clearance con la dialisi, tadalafil non è raccomandato nei pazienti con grave compromissione renale.

### Compromissione epatica

L'esposizione al tadalafil (AUC) in soggetti con compromissione epatica lieve e moderata (classe A e B secondo la classificazione di Child-Pugh) è paragonabile all'esposizione in soggetti sani quando viene somministrata una dose di 10 mg. Se viene prescritto il tadalafil, il medico prescrittore deve effettuare un'attenta valutazione individuale del rapporto beneficio/rischio. Non ci sono dati disponibili sulla somministrazione di dosi superiori a 10 mg di tadalafil in pazienti con compromissione epatica.

Pazienti con cirrosi epatica grave (classe C secondo la classificazione di Child-Pugh) non sono stati inclusi negli studi clinici e pertanto la somministrazione di tadalafil in questi pazienti non è raccomandata.

### Pazienti diabetici

L'esposizione (AUC) a tadalafil nei pazienti diabetici è stata inferiore di circa il 19% del valore dell'AUC nei soggetti sani dopo una dose di 10 mg. Questa differenza dell'esposizione non richiede un aggiustamento del dosaggio.

### Etnia

Negli studi di farmacocinetica sono stati inclusi soggetti e pazienti di differenti gruppi etnici e non è stata rilevata alcuna differenza nell'esposizione tipica a tadalafil. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

### Genere

Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nell'esposizione in soggetti sani maschili e femminili dopo dosi singole e multiple di tadalafil. Non è necessario nessun aggiustamento del dosaggio.

### Popolazione pediatrica

Sulla base dei dati di 36 pazienti pediatrici con PAH di età compresa tra 2 e < 18 anni, il peso corporeo non ha avuto un impatto sulla clearance di tadalafil; i valori di AUC in tutti i gruppi di peso pediatrici sono simili a quelli dei pazienti adulti alla stessa dose. È stato dimostrato che il peso corporeo è un predittore del picco di esposizione nei bambini; a causa di questo effetto del peso, la dose è di 20 mg al giorno per i pazienti pediatrici di età  $\geq 2$  anni e di peso < 40 kg, e si prevede che la  $C_{max}$  sia simile a quella dei pazienti pediatrici di peso  $\geq 40$  kg che assumono 40 mg al giorno. Il  $T_{max}$  della formulazione in compresse è stato stimato di circa 4 ore ed è risultato indipendente dal peso corporeo. I valori di emivita di tadalafil sono stati stimati in un intervallo compreso tra 13,6 e 24,2 ore per un intervallo compreso tra 10 e 80 kg di peso corporeo e non hanno mostrato differenze clinicamente rilevanti.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione.

Non c'è stata evidenza di teratogenicità, embriotossicità o fetotossicità nei ratti o nei topi che avevano ricevuto fino a 1 000 mg/kg/die di tadalafil. In uno studio sullo sviluppo prenatale e postnatale nei ratti, non fu osservato nessun effetto con un dosaggio di 30 mg/kg/die. Nei ratti femmina in gravidanza, l'AUC per il principio attivo libero calcolato a questo dosaggio fu circa 18 volte l'AUC nell'uomo ad un dosaggio di 20 mg.

Non c'è stata alterazione della fertilità nei ratti maschi e femmina. In cani trattati da 6 a 12 mesi con tadalafil a dosi giornaliere pari o superiori a 25 mg/kg/die (che determina un'esposizione almeno 3 volte maggiore [intervallo 3,7-18,6] di quella osservata negli uomini con una singola dose di 20 mg), si è verificata una regressione dell'epitelio del tubulo seminifero che in alcuni cani ha determinato una riduzione della spermatogenesi. Vedere anche paragrafo 5.1.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Gomma xantana  
Cellulosa microcristallina  
Carmellosa sodica  
Acido citrico  
Sodio citrato  
Sodio benzoato (E211)  
Silice colloidale anidra  
Sorbitolo (E420) liquido (cristallizzante)  
Polisorbato 80  
Sucralosio  
Emulsione di simeticone, 30 % (contenente simeticone, metilcellulosa, acido sorbico, acqua purificata)  
Aroma artificiale di ciliegia (contiene propilene glicole (E1520))  
Acqua purificata

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

Dopo l'apertura iniziale del flacone: 110 giorni

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Conservare il flacone in posizione verticale. Questo medicinale non richiede condizioni particolari di conservazione. Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone in polietilene tereftalato (PET) con sigillo rimovibile e chiusura in polipropilene (PP) a prova di bambino contenente 220 mL di sospensione orale, all'interno di una confezione.

Ogni confezione contiene un flacone e una siringa graduata da 10 mL in polietilene a bassa densità (LDPE) con graduazioni da 1 mL e un adattatore per flacone a pressione in LDPE.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Preparazione: l'adattatore per flacone a pressione (PIBA) fornito nella confezione del prodotto deve essere inserito saldamente nel collo del flacone prima del primo utilizzo e rimanere in posizione per tutta la durata dell'utilizzo del flacone. Agitare bene il flacone per almeno 10 secondi prima di ogni utilizzo. Agitare di nuovo se il flacone rimane fermo per più di 15 minuti. La siringa dosatrice deve essere inserita nell'adattatore per flacone a pressione e la dose prelevata dal flacone capovolto allineando la tacca graduata in mL con la parte inferiore della flangia. Il tappo deve essere riposizionato dopo ogni utilizzo. Sciacquare la siringa mettendo dell'acqua in una tazza, riempiendo la siringa con l'acqua e spingendola fuori.

Il recupero della dose di tadalafil è stato ottenuto con sondini nasogastrici (NG) in silicone e poliuretano di 60 cm di lunghezza e dimensioni del tubo di 8 Fr. Per garantire un dosaggio adeguato, dopo la somministrazione della sospensione orale, il sondino NG deve essere lavato almeno con 3 mL di acqua o soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per infusione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/08/476/007

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 1 ottobre 2008

Data dell'ultimo rinnovo: 22 maggio 2013

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2)

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO –  
COMPRESSE RIVESTITE CON FILM**

**ASTUCCIO ESTERNO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ADCIRCA 20 mg compresse rivestite con film  
tadalafil

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di tadalafil.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

lattosio

Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

compressa rivestita con film

28 compresse rivestite con film  
56 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), OVE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Non conservare a temperatura superiore ai 30 C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/08/476/005-006

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

ADCIRCA 20 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ADCIRCA 20 mg compresse  
tadalafil

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Lilly

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

lun.  
mar.  
mer.  
gio.  
ven.  
sab.  
dom.

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO –  
SOSPENSIONE ORALE**

**ASTUCCIO ESTERNO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ADCIRCA 2 mg/mL sospensione orale  
tadalafil

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni mL di sospensione orale contiene 2 mg di tadalafil.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

sodio benzoato (E211); sorbitolo (E420), liquido (cristallizzante); propilene glicole (E1520). **Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

**sospensione orale.**

220 mL

Ogni confezione contiene 1 flacone, 1 siringa e 1 adattatore per flacone a pressione.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Agitare bene il flacone del medicinale per almeno 10 secondi prima di ogni utilizzo per miscelare completamente la sospensione.

Agitare di nuovo se il flacone rimane fermo per più di 15 minuti.

Una volta al giorno.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), OVE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Dopo l'apertura iniziale: utilizzare entro 110 giorni. Data apertura: \_\_\_\_\_

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare il flacone in posizione verticale.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/08/476/007

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

ADCIRCA 2 mg/mL

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO – SOSPENSIONE ORALE**

**ETICHETTA FLACONE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ADCIRCA 2 mg/mL sospensione orale  
tadalafil

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni mL di sospensione orale contiene 2 mg di tadalafil.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

sodio benzoato (E211); sorbitolo (E420), liquido (crystallizante); propilene glicole (E1520). Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione orale.  
220 mL

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Agitare bene per 10 secondi prima dell'uso.  
Una volta al giorno.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), OVE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.  
Dopo l'apertura iniziale: utilizzare entro 110 giorni.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare il flacone in posizione verticale.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/08/476/007

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### ADCIRCA 20 mg compresse rivestite con film tadalafil

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere il medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Cos'è ADCIRCA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere ADCIRCA
3. Come prendere ADCIRCA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare ADCIRCA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è ADCIRCA e a cosa serve**

ADCIRCA contiene il principio attivo tadalafil.

ADCIRCA è un trattamento per l'ipertensione arteriosa polmonare negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a 2 anni.

Appartiene alla classe dei medicinali denominati inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5) che aiutano a rilassare i vasi sanguigni dei polmoni, migliorando l'afflusso di sangue ai polmoni. Il risultato è una migliore capacità di fare esercizio fisico.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere ADCIRCA**

##### **Non prenda ADCIRCA**

- se è allergico a tadalafil o ad uno degli eccipienti (vedere il paragrafo 6).
- se sta assumendo qualsiasi forma di nitrati come il nitrito di amile usato per il trattamento del dolore al torace. È stato dimostrato che ADCIRCA aumenta l'effetto di questi medicinali. Se sta assumendo qualsiasi forma di nitrato o ha dei dubbi, lo riferisca al medico.
- se in passato ha avuto una perdita della vista - una condizione descritta come "ictus dell'occhio" (neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica - NAION).
- se ha avuto un attacco cardiaco negli ultimi 3 mesi
- se ha la pressione del sangue bassa.
- se sta assumendo riociguat. Questo medicinale è utilizzato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (cioè pressione del sangue elevata nei polmoni) e ipertensione polmonare tromboembolica cronica (cioè pressione del sangue elevata nei polmoni secondaria a coaguli di sangue). È stato dimostrato che gli inibitori della fosfodiesterasi-5 (PDE5), come ADCIRCA, aumentano l'effetto ipotensivo di questo medicinale. Se sta assumendo riociguat o se ha dei dubbi, lo riferisca al medico.

##### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico prima di prendere ADCIRCA.

Prima di assumere le compresse, informi il medico se ha:

- qualsiasi problema al cuore oltre all'ipertensione arteriosa polmonare
- problemi di pressione del sangue
- qualsiasi malattia ereditaria degli occhi
- un'anomalia dei globuli rossi (l'anemia falciforme)
- tumore del midollo osseo (mieloma multiplo)
- tumore delle cellule del sangue (leucemia)
- qualsiasi deformità del pene o erezioni involontarie o persistenti che durano per più di 4 ore
- problemi gravi al fegato
- problemi gravi ai reni

Se ha un'improvvisa diminuzione o perdita della vista o la vista è distorta, offuscata mentre sta prendendo ADCIRCA, interrompa l'assunzione di ADCIRCA e contatti immediatamente il medico.

In alcuni pazienti che assumevano tadalafil è stata osservata diminuzione o perdita improvvisa dell'udito. Sebbene non sia noto se l'evento è direttamente correlato al tadalafil, nel caso in cui si verifici una riduzione o perdita improvvisa dell'udito, contatti immediatamente il medico.

### **Bambini e adolescenti**

ADCIRCA non è raccomandato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare nei bambini di età inferiore a 2 anni poiché non è stato studiato in questa fascia di età.

### **Altri medicinali e ADCIRCA**

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

NON assuma queste compresse se sta già prendendo dei nitrati.

Alcuni medicinali possono essere modificati da ADCIRCA o potrebbero modificare il modo con cui agisce ADCIRCA. Informi il medico o il farmacista se sta già prendendo:

- bosentan (un altro trattamento per l'ipertensione arteriosa polmonare)
- nitrati (per il dolore al torace)
- alfa-bloccanti usati per trattare l'aumento della pressione sanguigna o problemi della prostata
- riociguat
- rifampicina (per trattare infezioni batteriche)
- compresse di ketoconazolo (per trattare infezioni fungine)
- ritonavir (per il trattamento dell'HIV)
- compresse per la disfunzione erettile (inibitori della PDE5)

### **ADCIRCA con alcol**

L'assunzione di bevande alcoliche può momentaneamente causarle una riduzione della pressione del sangue. Se ha preso o ha intenzione di prendere ADCIRCA, eviti un'eccessiva assunzione di bevande alcoliche (oltre 5 unità di alcol) perché ciò può aumentare il rischio di capogiro nel momento in cui si alza in piedi.

### **Gravidanza, allattamento e fertilità**

Se è in corso una gravidanza o se sta allattando con latte materno, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. Non prenda ADCIRCA in gravidanza, a meno che non sia assolutamente necessario e ne abbia discusso con il medico.

Non allatti mentre sta prendendo queste compresse perché non è noto se il medicinale passi nel latte materno. Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale se è in gravidanza o sta allattando.

Nei cani trattati si è verificata una riduzione dello sviluppo degli spermatozoi nei testicoli. In alcuni uomini è stata osservata una riduzione degli spermatozoi. È improbabile che questi effetti causino una mancanza di fertilità.

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

È stato riportato capogiro. Controlli attentamente come reagisce a questo medicinale prima di guidare veicoli o usare macchinari.

#### **ADCIRCA contiene lattosio**

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

#### **ADCIRCA contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

### **3. Come prendere ADCIRCA**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

ADCIRCA è disponibile in compresse da 20 mg. Deglutisca le compresse intere con dell'acqua. Le compresse possono essere assunte con o senza cibo.

#### Ipertensione arteriosa polmonare negli adulti

**La dose usuale** è di due compresse da 20 mg assunte una volta al giorno. Deve assumere le compresse nello stesso momento, una dopo l'altra. Se ha un problema lieve o moderato al fegato o ai reni, il medico può consigliarle di assumere una sola compressa da 20 mg al giorno.

#### Ipertensione arteriosa polmonare nei bambini (di età pari o superiore a 2 anni) che pesano almeno 40 kg

La dose raccomandata è di due compresse da 20 mg assunte una volta al giorno. Entrambe le compresse devono essere assunte contemporaneamente, una dopo l'altra. Se ha un problema lieve o moderato al fegato o ai reni, il medico può consigliarle di assumere solo una compressa da 20 mg al giorno.

#### Ipertensione arteriosa polmonare nei bambini (di età pari o superiore a 2 anni) che pesano meno di 40 kg

La dose raccomandata è di una compressa da 20 mg una volta al giorno. Se ha un problema lieve o moderato al fegato o ai reni, il medico può consigliarle di assumere 10 mg una volta al giorno.

Altre forme di questo medicinale possono essere più adatte ai bambini; chiedi al medico o al farmacista.

#### **Se prende più ADCIRCA di quanto deve**

Se lei o qualcun altro prende più compresse di quanto deve, lo riferisca al medico o vada immediatamente all'ospedale portando con sé il medicinale o la confezione. È possibile che si verifichino gli effetti indesiderati descritti nel paragrafo 4.

#### **Se dimentica di prendere ADCIRCA**

Prenda la dose non appena se ne ricorda se è entro 8 ore da quando avrebbe dovuto prendere la sua dose. NON prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

#### **Se interrompe il trattamento con ADCIRCA**

Non interrompa il trattamento a meno che non lo decida il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Questi effetti sono normalmente di entità da lieve a moderata.

**Se si verifica qualcuno dei seguenti effetti indesiderati interrompa l'assunzione del medicinale e cerchi immediatamente assistenza medica:**

- reazioni allergiche, incluse eruzioni cutanee (frequenza comune).
- dolore al petto – non usi nitrati ma cerchi immediata assistenza medica (frequenza comune).
- priapismo, un'erezione prolungata e talvolta dolorosa dopo l'assunzione di ADCIRCA (frequenza non comune). Se ha una erezione di questo tipo che dura per più di 4 ore di seguito, deve contattare immediatamente un medico.
- improvvisa perdita della vista (riportata raramente), visione centrale distorta, offuscata, sfocata o improvvisa diminuzione della vista (frequenza non nota).

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati molto comunemente nei pazienti che prendevano ADCIRCA (possono interessare più di 1 persona su 10): mal di testa, rossore, congestione nasale e sinusale (naso chiuso), nausea, indigestione (inclusi dolore o malessere addominale), dolori muscolari, mal di schiena e dolore alle estremità (compreso fastidio agli arti).

Sono stati riportati altri effetti indesiderati:

**Comuni** (possono interessare fino ad 1 persona su 10)

- visione offuscata, pressione sanguigna bassa, sanguinamento nasale, vomito, sanguinamento uterino aumentato o anormale, gonfiore del viso, reflusso, emicrania, battito cardiaco irregolare e svenimento.

**Non comuni** (possono interessare fino ad 1 persona su 100)

- convulsioni, perdita di memoria transitoria, orticaria, sudorazione eccessiva, sanguinamento del pene, presenza di sangue nello sperma e/o nelle urine, pressione del sangue alta, battito cardiaco accelerato, morte cardiaca improvvisa e ronzio alle orecchie.

**Gli inibitori della PDE5** sono usati anche per il trattamento della disfunzione erettile negli uomini.

Alcuni effetti indesiderati sono stati riportati raramente:

- Parziale, temporanea o permanente diminuzione o perdita della vista ad uno od entrambi gli occhi e reazione allergica grave che causa gonfiore del viso o della gola. È stata segnalata inoltre improvvisa diminuzione o perdita dell'udito.

Alcuni effetti indesiderati sono stati riportati in uomini che assumevano tadalafil per il trattamento della disfunzione erettile. Questi eventi non sono stati osservati negli studi clinici per l'ipertensione arteriosa polmonare e pertanto la frequenza non è nota:

- gonfiore delle palpebre, indolenzimento agli occhi, occhi rossi, attacco cardiaco e ictus.

Alcuni ulteriori effetti indesiderati rari che non erano stati osservati nel corso degli studi clinici sono stati riportati in uomini che assumono tadalafil. Questi includono:

- visione centrale distorta, offuscata, sfocata o improvvisa diminuzione della vista (frequenza non nota).

La maggior parte ma non tutti gli uomini per i quali sono stati segnalati battito cardiaco accelerato, battito cardiaco irregolare, attacco cardiaco, ictus e morte cardiaca improvvisa avevano problemi cardiaci accertati prima di prendere tadalafil. Non è possibile determinare se questi eventi erano associati direttamente a tadalafil.

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il **sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## 5. Come conservare ADCIRCA

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'astuccio e sul blister dopo Scad./EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene ADCIRCA

Il principio attivo è tadalafil. Ogni compressa contiene 20 mg di tadalafil.

Gli altri componenti sono:

Nucleo della compressa: lattosio monoidrato, croscarmellosa sodica, idrossipropilcellulosa, cellulosa microcristallina, sodio laurilsolfato, magnesio stearato, vedere il paragrafo 2 "ADCIRCA contiene lattosio" e "ADCIRCA contiene sodio".

Rivestimento con film: lattosio monoidrato, ipromellosa, triacetina, diossido di titanio (E171), ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172), talco.

### Descrizione dell'aspetto di ADCIRCA e contenuto della confezione

ADCIRCA 20 mg è in compresse di colore arancione rivestite con film (compresse). Hanno la forma a mandorla e impresso "4467" da un lato.

ADCIRCA 20 mg è disponibile in blister in confezioni da 28 o 56 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Paesi Bassi

Produttore: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spagna.

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

#### **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**

#### **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**

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: +3726441100

**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.

Simi: + 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

Charles de Giorgio Ltd.

Tel: + 356 25600 500

**Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.

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

**Norge**

Eli Lilly Norge A.S

Tlf: + 47 22 88 18 00

**Österreich**

Eli Lilly Ges. m.b.H

Tel: +43-(0) 1 711 780

**Polska**

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 440 33 00

**Portugal**

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351-21-4126600

**România**

Eli Lilly România S.R.L.

Tel: + 40 21 4023000

**Slovenija**

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.

Tel: +386 (0)1 580 00 10

**Slovenská republika**

Eli Lilly Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 220 663 111

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab

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

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB

Tel: +46-(0) 8 737 88 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Tel: 353-(0) 1 661 4377

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### ADCIRCA 2 mg/mL sospensione orale tadalafil

#### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere il medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Cos'è ADCIRCA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere ADCIRCA
3. Come prendere ADCIRCA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare ADCIRCA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è ADCIRCA e a cosa serve**

ADCIRCA contiene il principio attivo tadalafil.

ADCIRCA è un trattamento per l'ipertensione arteriosa polmonare negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a 2 anni. La sospensione orale è destinata ai pazienti pediatrici che non sono in grado di deglutire le compresse e la cui dose è pari a 20 mg.

Appartiene alla classe dei medicinali denominati inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5) che aiutano a rilassare i vasi sanguigni dei polmoni, migliorando l'afflusso di sangue ai polmoni. Il risultato è una migliore capacità di fare esercizio fisico.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere ADCIRCA**

##### **Non prenda ADCIRCA**

- se è allergico a tadalafil o ad uno degli eccipienti (vedere il paragrafo 6)
- se sta assumendo qualsiasi forma di nitrati come il nitrito di amile usato per il trattamento del dolore al torace. È stato dimostrato che ADCIRCA aumenta l'effetto di questi medicinali. Se sta assumendo qualsiasi forma di nitrato o ha dei dubbi, lo riferisca al medico
- se in passato ha avuto una perdita della vista - una condizione descritta come "ictus dell'occhio" (neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica - NAION)
- se ha avuto un attacco cardiaco negli ultimi 3 mesi
- se ha la pressione del sangue bassa
- se sta assumendo riociguat. Questo medicinale è utilizzato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (cioè pressione del sangue elevata nei polmoni) e ipertensione polmonare tromboembolica cronica (cioè pressione del sangue elevata nei polmoni secondaria a coaguli di sangue). È stato dimostrato che gli inibitori della fosfodiesterasi-5 (PDE5), come ADCIRCA, aumentano l'effetto ipotensivo di questo medicinale. Se sta assumendo riociguat o se ha dei dubbi, lo riferisca al medico.

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico prima di prendere ADCIRCA.

Prima di assumere ADCIRCA, informi il medico se ha:

- qualsiasi problema al cuore oltre all'ipertensione arteriosa polmonare
- problemi di pressione del sangue
- qualsiasi malattia ereditaria degli occhi
- un'anomalia dei globuli rossi (l'anemia falciforme)
- tumore del midollo osseo (mieloma multiplo)
- tumore delle cellule del sangue (leucemia)
- qualsiasi deformità del pene o erezioni involontarie o persistenti che durano per più di 4 ore
- problemi gravi al fegato
- problemi gravi ai reni

Se ha un'improvvisa diminuzione o perdita della vista o la vista è distorta, offuscata mentre sta prendendo ADCIRCA, interrompa l'assunzione di ADCIRCA e contatti immediatamente il medico.

In alcuni pazienti che assumevano tadalafil è stata osservata diminuzione o perdita improvvisa dell'udito. Sebbene non sia noto se l'evento è direttamente correlato al tadalafil, nel caso in cui si verifichi una riduzione o perdita improvvisa dell'udito, contatti immediatamente il medico.

### **Bambini e adolescenti**

ADCIRCA non è raccomandato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare nei bambini di età inferiore a 2 anni poiché non è stato studiato in questa fascia di età.

### **Altri medicinali e ADCIRCA**

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

NON assuma questa sospensione orale se sta già prendendo dei nitrati.

Alcuni medicinali possono essere modificati da ADCIRCA o potrebbero modificare il modo con cui agisce ADCIRCA. Informi il medico o il farmacista se sta già prendendo:

- bosentan (un altro trattamento per l'ipertensione arteriosa polmonare)
- nitrati (per il dolore al torace)
- alfa-bloccanti usati per trattare l'aumento della pressione sanguigna o problemi della prostata
- riociguat
- rifampicina (per trattare infezioni batteriche)
- compresse di ketoconazolo (per trattare infezioni fungine)
- ritonavir (per il trattamento dell'HIV)
- compresse per la disfunzione erettile (inibitori della PDE5)

### **ADCIRCA con alcol**

L'assunzione di bevande alcoliche può momentaneamente causarle una riduzione della pressione del sangue. Se ha preso o ha intenzione di prendere ADCIRCA, eviti un'eccessiva assunzione di bevande alcoliche (oltre 5 unità di alcol) perché ciò può aumentare il rischio di capogiro nel momento in cui si alza in piedi.

### **Gravidanza, allattamento e fertilità**

Se è in corso una gravidanza o se sta allattando con latte materno, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. Non prenda ADCIRCA in gravidanza, a meno che non sia assolutamente necessario e ne abbia discusso con il medico.

Non allatti mentre sta prendendo la sospensione orale perché non è noto se il medicinale passi nel latte materno. Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale se è in gravidanza o sta allattando.

Nei cani trattati si è verificata una riduzione dello sviluppo degli spermatozoi nei testicoli. In alcuni uomini è stata osservata una riduzione degli spermatozoi. È improbabile che questi effetti causino una mancanza di fertilità.

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

È stato riportato capogiro. Controlli attentamente come reagisce a questo medicinale prima di guidare veicoli o usare macchinari.

#### **ADCIRCA contiene sodio benzoato (E211)**

Questo medicinale contiene 2,1 mg di sodio benzoato per mL.

#### **ADCIRCA contiene sorbitolo (E420)**

Questo medicinale contiene 110,25 mg di sorbitolo per mL. Sorbitolo è una fonte di fruttosio. Se il medico le ha detto che lei (o il suo bambino) è intollerante ad alcuni zuccheri, o se ha una diagnosi di intolleranza ereditaria al fruttosio, una rara malattia genetica per cui i pazienti non riescono a trasformare il fruttosio, parli con il medico prima che lei (o il suo bambino) prenda questo medicinale.

#### **ADCIRCA contiene propilene glicole (E1520)**

Questo medicinale contiene 3,1 mg di propilene glicole per mL.

#### **ADCIRCA contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 1 mL, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

### **3. Come prendere ADCIRCA**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

ADCIRCA soluzione orale è disponibile in un flacone. Questo fa parte di una confezione che include anche un dispositivo di somministrazione contenente una siringa orale da 10 mL contrassegnata con incrementi di 1 mL e un adattatore per flacone a pressione. Leggere il libretto delle istruzioni per l'uso, incluso nella confezione, per le istruzioni su come utilizzare l'adattatore e la siringa.

La dose raccomandata è di 10 mL di sospensione orale una volta al giorno per i bambini di età pari o superiore a 2 anni e di peso inferiore a 40 kg.

Se ha un problema lieve o moderato al fegato o ai reni, il medico può prescrivere una dose più bassa.

La sospensione orale deve essere assunta a stomaco vuoto almeno 1 ora prima o 2 ore dopo un pasto.

#### **Se prende più ADCIRCA di quanto deve**

Se lei o qualcun altro prende più sospensione di quanto deve, lo riferisca al medico o vada immediatamente all'ospedale portando con sé il flacone del medicinale. È possibile che si verifichino gli effetti indesiderati descritti nel paragrafo 4.

#### **Se dimentica di prendere ADCIRCA**

Prenda la dose non appena se ne ricorda se è entro 8 ore da quando avrebbe dovuto prendere la sua dose. NON prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

#### **Se interrompe il trattamento con ADCIRCA**

Non interrompa il trattamento a meno che non lo decida il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Questi effetti sono normalmente di entità da lieve a moderata.

**Se si verifica qualcuno dei seguenti effetti indesiderati interrompa l'assunzione del medicinale e cerchi immediatamente assistenza medica:**

- reazioni allergiche, incluse eruzioni cutanee (frequenza comune).
- dolore al petto – non usi nitrati ma cerchi immediata assistenza medica (frequenza comune).
- priapismo, un'erezione prolungata e talvolta dolorosa dopo l'assunzione di ADCIRCA (frequenza non comune). Se ha una erezione di questo tipo che dura per più di 4 ore di seguito, deve contattare immediatamente un medico.
- improvvisa perdita della vista (riportata raramente), visione centrale distorta, offuscata, sfocata o improvvisa diminuzione della vista (frequenza non nota).

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati molto comunemente nei pazienti che prendevano ADCIRCA (possono interessare più di 1 persona su 10): mal di testa, rossore, congestione nasale e sinusale (naso chiuso), nausea, indigestione (inclusi dolore o malessere addominale), dolori muscolari, mal di schiena e dolore alle estremità (compreso fastidio agli arti).

Sono stati riportati altri effetti indesiderati:

**Comuni** (possono interessare fino ad 1 persona su 10)

- visione offuscata, pressione sanguigna bassa, sanguinamento nasale, vomito, sanguinamento uterino aumentato o anormale, gonfiore del viso, reflusso, emicrania, battito cardiaco irregolare e svenimento.

**Non comuni** (possono interessare fino ad 1 persona su 100)

- convulsioni, perdita di memoria transitoria, orticaria, sudorazione eccessiva, sanguinamento del pene, presenza di sangue nello sperma e/o nelle urine, pressione del sangue alta, battito cardiaco accelerato, morte cardiaca improvvisa e ronzio alle orecchie.

**Gli inibitori della PDE5** sono usati anche per il trattamento della disfunzione erettile negli uomini.

Alcuni effetti indesiderati sono stati riportati raramente:

- Parziale, temporanea o permanente diminuzione o perdita della vista ad uno od entrambi gli occhi e reazione allergica grave che causa gonfiore del viso o della gola. È stata segnalata inoltre improvvisa diminuzione o perdita dell'udito.

Alcuni effetti indesiderati sono stati riportati in uomini che assumevano tadalafil per il trattamento della disfunzione erettile. Questi eventi non sono stati osservati negli studi clinici per l'ipertensione arteriosa polmonare e pertanto la frequenza non è nota:

- gonfiore delle palpebre, indolenzimento agli occhi, occhi rossi, attacco cardiaco e ictus.

Alcuni ulteriori effetti indesiderati rari che non erano stati osservati nel corso degli studi clinici sono stati riportati in uomini che assumono tadalafil. Questi includono:

- visione centrale distorta, offuscata, sfocata o improvvisa diminuzione della vista (frequenza non nota).

La maggior parte ma non tutti gli uomini per i quali sono stati segnalati battito cardiaco accelerato, battito cardiaco irregolare, attacco cardiaco, ictus e morte cardiaca improvvisa avevano problemi cardiaci accertati prima di prendere tadalafil. Non è possibile determinare se questi eventi erano associati direttamente a tadalafil.

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il **sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## 5. Come conservare ADCIRCA

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione e sul flacone dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non usi il medicinale se il flacone è aperto da più di 110 giorni. Questo medicinale non richiede condizioni particolari di conservazione.

Conservare nella confezione originale. Conservare il flacone in posizione verticale.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene ADCIRCA

Il principio attivo è tadalafil. Ogni mL contiene 2 mg di tadalafil.

Gli altri componenti sono: gomma xantana, cellulosa microcristallina, carmellosa sodica, acido citrico, sodio citrato, sodio benzoato (E211), silice (colloidale anidra), sorbitolo (E420) (liquido cristallizzante), polisorbato 80, sucralosio, emulsione di simeticone (simeticone, metilcellulosa, acido sorbico, acqua purificata), aroma artificiale di ciliegia (contiene propilene glicole (E1520) e acqua. Vedere il paragrafo 2 "ADCIRCA contiene" per ulteriori informazioni su sorbitolo, sodio benzoato, propilene glicole e sodio.

### Descrizione dell'aspetto di ADCIRCA e contenuto della confezione

ADCIRCA 2 mg/mL è una sospensione orale bianca o quasi bianca.

ADCIRCA è confezionato in un flacone contenente 220 mL di sospensione orale con sigillo rimovibile e chiusura a prova di bambino, all'interno di una scatola. Ogni confezione contiene un flacone, una siringa graduata da 10 ml con graduazioni da 1 ml e un adattatore per flacone a pressione.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Paesi Bassi

Produttore: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spagna.

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

#### **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

#### **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

**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: +3726441100

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Simi: + 354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Latvija**

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

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

**ISTRUZIONI PER L'USO**  
**ADCIRCA 2 mg/mL sospensione orale**  
**tadalafil**

Prima di usare ADCIRCA sospensione orale, legga e segua attentamente tutte le istruzioni punto per punto.

**Queste “Istruzioni per l’uso” contengono informazioni su come usare ADCIRCA sospensione orale**



**INFORMAZIONI IMPORTANTI CHE DEVE SAPERE PRIMA DI UTILIZZARE ADCIRCA SOSPENSIONE ORALE.**



**L’adattore costituisce un PERICOLO DI SOFFOCAMENTO – parti piccole. Non inserire la siringa orale nell’adattore fino a quando l’adattore non è inserito completamente nel flacone. Deve essere inserito completamente nel flacone per un uso sicuro. Usare solo sotto la supervisione di un adulto.**

**Non** faccia prendere il medicinale al bambino senza il suo aiuto.

**Non** usi il medicinale se il flacone, il sigillo, l’adattore o la siringa orale sono danneggiati.

**Non** usi il medicinale se il flacone è aperto da più di **110 giorni**. Consultare la sezione **Smaltimento** per sapere cosa fare con il medicinale che non usa.

**Registri la data della prima apertura del flacone qui:** \_\_\_\_\_

**Non** lavi la siringa orale con sapone o detergente. Si prega di vedere i passaggi 4b - 4c per le istruzioni di pulizia.

**Non** metta la siringa orale in lavastoviglie. La siringa può non funzionare come dovrebbe.

Utilizzi una nuova siringa orale dopo **30 giorni**.

Non è consigliabile mescolare il medicinale con cibo o acqua. Può influenzare il gusto o impedire di ricevere una dose completa.

Somministri **ADCIRCA** sospensione orale utilizzando esclusivamente la siringa orale fornita con il medicinale.

**Il medicinale è bianco. La presenza di aria può essere difficile da vedere nella siringa orale durante la preparazione della dose e può causare una dose errata.**



In caso di sovradosaggio, contattare immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere. Una rapida assistenza medica è importante per adulti e bambini anche se non si notano segni o sintomi.

### Componenti del sistema di somministrazione di ADCIRCA sospensione orale



## PUNTO 1: PREPARARE IL FLACONE

1a



**Prenda il flacone del medicinale e l'adattatore.**  
**Si lavi le mani con acqua e sapone**

1b



**Rimuova il tappo dal flacone.**

Prema con decisione il tappo verso il basso ruotandolo in senso antiorario.  
Rimuova il tappo dal flacone.

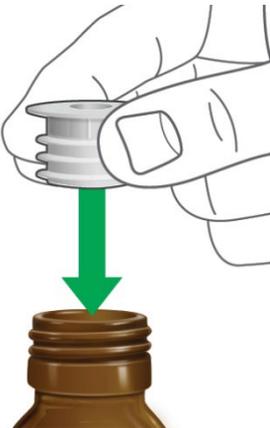
1c



**Solo prima del primo utilizzo, rimuova il sigillo sollevabile e rimuovibile.**

Assicurarsi che il sigillo sia completamente rimosso.

1d



**Solo prima del primo utilizzo, spinga l'adattatore fino in fondo nell'apertura del flacone.**



**L'adattatore costituisce un PERICOLO DI SOFFOCAMENTO – parti piccole. Deve essere inserito completamente nel flacone per un uso sicuro.**

**Non** inserire la siringa orale nell'adattatore fino a quando l'adattatore non è inserito completamente nel flacone.

**Non** ruoti l'adattatore.

1e



**Riavviti il tappo sul flacone in modo che sia ben chiuso.**

Il tappo si inserirà sopra l'adattatore.

## PUNTO 2: PREPARARE LA DOSE

2a



**Prenda il flacone di medicinale con l'adattatore inserito e la siringa orale.**

Si assicuri che il tappo sia ben chiuso.

**Si lavi le mani con acqua e sapone.**

2b



**Agiti il flacone.**

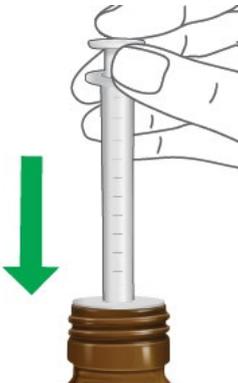
Agiti bene il flacone del medicinale per almeno 10 secondi **prima di ogni utilizzo** per miscelare completamente la sospensione.

Agiti di nuovo il flacone se rimane fermo per più di 15 minuti.

2c

**Rimuova il tappo dal flacone.**

2d



**Inserisca con decisione la siringa orale nell'apertura dell'adattatore.**

Si assicuri che l'estremità della siringa sia completamente all'interno dell'adattatore e che lo stantuffo sia spinto fino in fondo all'estremità della siringa.

2e

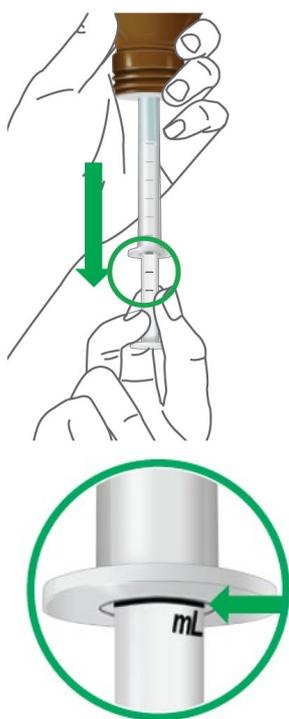


**Capovolga il flacone con la siringa orale tenendo la siringa in posizione.**

Si assicuri che il flacone sia capovolto.

Si assicuri che la siringa orale rimanga completamente inserita nell'adattatore.

2f



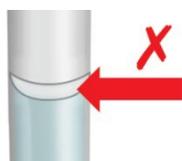
**Prelevi la dose.**

**Tiri lentamente lo stantuffo verso il basso fino a quando la tacca graduata in mL sia visibile sotto la parte inferiore della flangia per la dose prescritta per il suo bambino.**  
La tacca graduata si trova sullo stantuffo della siringa orale.  
Si assicuri che il bordo superiore della tacca graduata sia allineata alla parte inferiore della flangia

2g



**Ruoti il flacone in posizione verticale e controlli attentamente la presenza di aria nella siringa orale.**



**⚠ La presenza di aria può causare un dosaggio errato.**

Il medicinale è bianco, dello stesso colore della siringa orale.  
La presenza di aria può essere difficile da vedere.

**Se è presente dell'aria, svuoti nuovamente il medicinale nel flacone e ripeta i passaggi da 2e a 2g.**

2h



**Rimuova la siringa orale dal flacone.**

**Non tocchi lo stantuffo.**

**PUNTO 3: SOMMINISTRARE LA DOSE**



**Metta la siringa orale in un angolo della bocca del suo bambino. Dica al bambino di non mordere la siringa.**  
**Non** spruzzi il medicinale nella parte posteriore della gola. Spinga lentamente e delicatamente lo stantuffo fino all'estremità della siringa in modo che tutto il medicinale sia nella bocca del bambino.  
Si assicuri che il bambino ingerisca tutto il medicinale.

**PUNTO 4: PULIZIA**

4a



**Riavviti il tappo sul flacone in modo che sia ben chiuso.**  
**Non** rimuova l'adattatore. Il tappo si inserirà sopra l'adattatore.

4b



**Riempia la siringa orale con acqua pulita.**

**⚠ Non** lavi la siringa orale con sapone o detergente.

**⚠ Non** rimuova lo stantuffo dalla siringa orale.

Riempia una tazza con acqua pulita, inserisca la siringa orale e tiri lo stantuffo verso l'alto per **riempire la siringa con acqua.**

4c



**Spinga lo stantuffo verso il basso e spruzzi l'acqua nella tazza o nel lavandino.**

Si assicuri di rimuovere l'acqua dalla siringa orale.

Allontani l'acqua in eccesso dalla siringa scuotendola e la asciughi con un tovagliolo di carta.

Conservi la siringa orale e il flacone nella confezione originale.

**Si lavi le mani con acqua e sapone.**

### **SMALTIMENTO DEL MEDICINALE**

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

### **SMALTIMENTO DELLA SIRINGA**

Chiedi al medico, al farmacista o all'infermiere come eliminare la siringa.

### **COME CONSERVARE IL MEDICINALE**

Questo medicinale non richiede condizioni particolari di conservazione.

Conservi il flacone in posizione verticale.

Tenga il flacone e la siringa orale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **DOMANDE FREQUENTI**

**Q. Cosa fare se vedo dell'aria nella siringa orale?**

**A.** Non somministri il medicinale. La presenza di aria può causare un dosaggio errato. Svuoti nuovamente il medicinale nel flacone e ripeta i passaggi da 2e a 2g.

**Q. Cosa fare se c'è troppo medicinale nella siringa orale?**

**A.** Tenga l'estremità della siringa nel flacone. Tenga il flacone in posizione verticale. Spinga lo stantuffo verso il basso finché nella siringa orale non c'è la dose corretta.

**Q. Cosa fare se non c'è abbastanza medicinale nella siringa orale?**

**A.** Tenga l'estremità della siringa nel flacone. Tenga il flacone capovolto. Tiri lo stantuffo verso il basso finché nella siringa orale non c'è la dose corretta.

**Q. Cosa fare se del medicinale mi va negli occhi o va negli occhi del mio bambino?**

**A.** Sciacqui immediatamente gli occhi con acqua e contatti il medico, il farmacista o l'infermiere. Lavi le mani e le superfici che potrebbero essere venute in contatto con il medicinale il prima possibile.

**Q. Come faccio a viaggiare con questo medicinale?**

**A.** Si assicuri di avere abbastanza medicinale per l'intero viaggio. Tenga la siringa orale e il medicinale nel contenitore originale. Conservi il medicinale in un posto sicuro, in posizione verticale.

**Q. Posso miscelare questo medicinale con cibo o acqua prima di somministrarlo al bambino?**

**A.** Non è raccomandabile mescolare questo medicinale con cibo o acqua. Questo può influenzare il gusto del medicinale o impedire l'assunzione di una dose completa. Può dare al bambino un bicchiere d'acqua da bere dopo che ha preso l'intera dose di medicinale.

**Q. Cosa fare se il bambino sputa il medicinale?**

**A.** Non somministri altro medicinale al bambino. Contatti il medico, il farmacista o l'infermiere.

**Q. Cosa fare se il bambino non ingerisce tutto il medicinale?**

**A.** Contatti il medico, il farmacista o l'infermiere.

**Q. Cosa fare se il bambino ingerisce troppo medicinale?**

**A.** Contatti immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere.

**PER DOMANDE O MAGGIORI INFORMAZIONI SU ADCIRCA SOSPENSIONE ORALE**

**Per domande o maggiori informazioni su ADCIRCA**

- Contatti il medico, il farmacista o l'infermiere
- Contatti **Lilly**

**Legga tutto il foglio illustrativo di ADCIRCA all'interno di questa confezione per saperne di più sul medicinale.**

**Per domande o ulteriori informazioni su ADCIRCA sospensione orale**

In caso di domande o problemi con la siringa per la sospensione orale, contatti **Lilly** o il medico, il farmacista o l'infermiere per assistenza. Segnali a **Lilly** tutti i RECLAMI DEL DISPOSITIVO MEDICO o gli EFFETTI INDESIDERATI, inclusi gli INCIDENTI SOSPETTI GRAVI.

**ALLEGATO IV**

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI  
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

## **Conclusioni scientifiche**

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per tadalafil, le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili sulla corioretinopatia sierosa centrale provenienti dalla letteratura e dalle segnalazioni spontanee che includono in alcuni casi una stretta relazione temporale, un dechallenge e/o un rechallenge positivo e alla luce di un plausibile meccanismo d'azione, il PRAC ritiene che una relazione causale tra tadalafil e corioretinopatia sierosa centrale sia almeno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dei prodotti contenenti tadalafil devono essere modificate di conseguenza.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

## **Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Sulla base delle conclusioni scientifiche su tadalafil il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti tadalafil sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.