

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ADCIRCA 20 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg tadalafilio.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas.

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 233 mg laktozės (laktozės monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė

Tabletės yra oranžinės, migdolų formos, 12,09 mm x 7,37 mm dydžio, dengtos plėvele, viena jų pusė ženklinta užrašu „4467“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusiesiems

II ir III funkcinės klasės pagal PSO klasifikaciją plautinės arterinės hipertenzijos (PAH) gydymas, norint pagerinti fizinį pajėgumą (žr. 5.1 skyrių).

Vaistinis preparatas veiksmingas gydant idiopatinę PAH (IPAH) ir PAH, susijusią su kolageno (kraujagyslių) liga.

Vaikų populiacija

Dviejų (2) metų bei vyresnių vaikų populiacijos pacientų II ir III funkcinės klasės pagal PSO klasifikaciją plautinės arterinės hipertenzijos (PAH) gydymas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą pradėti ir pacientą stebėti gali tik gydytojas, turintis PAH gydymo patirties.

Dozavimas

Suaugusiesiems

Rekomenduojama dozė – 40 mg (dvi po 20 mg plėvele dengtos tabletės) vieną kartą per parą.

Vaikų populiacija (nuo 2 iki 17 metų)

Rekomenduojamos dozės vieną kartą per parą, kurios priklauso nuo vaikų populiacijos pacientų amžiaus ir kūno masės kategorijos, yra pateiktos toliau.

Vaikų populiacijos pacientų amžius ir (arba) kūno masė	Rekomenduojama paros dozė ir dozavimo režimas
2 metų ir vyresni Kūno masė ≥ 40 kg Kūno masė < 40 kg	40 mg (dvi 20 mg tabletės) vieną kartą per parą. 20 mg (viena 20 mg tabletė arba 10 ml geriamosios suspensijos (GS), 2 mg/ml tadalafilio *) vieną kartą per parą.

* Geriamoji suspensija skirta vaikų populiacijos pacientams, kuriems reikia vartoti 20 mg dozę ir negali nuryti tablečių, vartojimui.

Klinikinių tyrimų duomenų apie farmakokinetiką ir veiksmingumą jaunesniems kaip 2 metų pacientams nėra. Tinkamiausia ADCIRCA dozė vaikams nuo 6 mėnesių iki mažiau kaip 2 metų amžiaus nenustatyta. Todėl šio amžiaus pacientams ADCIRCA vartoti nerekomenduojama.

Pavėluota dozė, praleista dozė arba vėmimas

Pavėlavus išgerti ADCIRCA, tą pačią dieną dozę reikia išgerti nekeičiant tolesnio dozavimo plano. Pacientui praleidus dozę, papildomos dozės gerti nereikia.

Vėmimo atveju pacientui papildomos dozės gerti nereikia.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Senyviems pacientams dozės keisti nereikia.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Suaugusiesiems ir vaikų populiacijos pacientams (2–17 metų, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 40 kg)

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama vartoti 20 mg pradinę dozę vieną kartą per parą. Atsižvelgiant į individualų veiksmingumą ir toleravimą, dozę galima padidinti iki 40 mg vieną kartą per parą. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, tadalafilio vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacijos pacientams (2–17 metų, kurių kūno masė yra mažesnė kaip 40 kg)

Pacientams, kurių kūno masė yra mažesnė kaip 40 kg ir yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama vartoti 10 mg pradinę dozę vieną kartą per parą. Atsižvelgus į individualų veiksmingumą ir toleravimą, dozę galima padidinti iki 20 mg vieną kartą per parą. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, tadalafilio vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Suaugusiesiems ir vaikų populiacijos pacientams (2–17 metų, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 40 kg)

Klinikinės patirties gydant pacientus, kurie serga lengva ar vidutinio sunkumo kepenų ciroze (A arba B klasės pagal *Child-Pugh*) yra nedaug, todėl gali būti svarstoma, ar skirti vartoti pradinę 20 mg dozę vieną kartą per parą.

Vaikų populiacijos pacientams (2–17 metų, kurių kūno masė yra mažesnė kaip 40 kg)

Pacientams, kurių kūno masė yra mažesnė kaip 40 kg ir yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, gali būti svarstoma, ar skirti vartoti pradinę 10 mg dozę vieną kartą per parą.

Gydant bet kurio amžiaus pacientus, jeigu skiriama vartoti tadalafilio, vaistinių preparatą skiriantis gydytojas turi atidžiai įvertinti individualų naudos ir rizikos santykį. Tyrimų su pacientais, kurie serga

sunkia kepenų ciroze (C klasės pagal *Child-Pugh*), neatlikta, todėl tokiems pacientams tadafilio vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija (jaunesni kaip 2 metų)

ADCIRCA dozavimas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 2 metų vaikų populiacijos pacientams dar nenustatytas. Šiuo metu turimi duomenys pateikiami 4.8 ir 5.1 skyriuose.

Vartojimo metodas

ADCIRCA reikia vartoti per burną.

Reikia nuryti visą plėvele dengtą tabletę valgant arba nevalgius užsigeriant vandeniu.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Ūminis miokardo infarktas per praėjusias 90 parų.

Sunki hipotenzija (< 90/50 mm Hg).

Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad tadafilis stiprina nitratų sukeltą hipotenzinį poveikį. Manoma, kad taip yra dėl bendro nitratų ir tadafilio poveikio azoto oksido ir cGMF grandinei. Todėl tadafilio draudžiama skirti pacientams, vartojantiems bet kokios formos organinių nitratų (žr. 4.5 skyrių).

Penktojo tipo fosfodiesterazės (FDE5) inhibitorius, įskaitant tadafilį, draudžiama vartoti kartu su guanilatciklazės stimulatoriais (pvz., riociguatu), nes gali pasireikšti simptominė hipotenzija (žr. 4.5 skyrių).

Pacientams, kuriems atsirado vienos akies aklumas dėl ne arterito sukeltos priekinės išeminės regos nervo neuropatijos (angl. *non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy*, *NAION*), nepriklausomai nuo to, ar tai buvo susiję, ar nesusiję su ankstesniu FDE5 inhibitorių vartojimu (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Širdies ir kraujagyslių ligos

PAH klinikiniuose tyrimuose nedalyvavo toliau išvardytų grupių pacientai, sergantys kardiovaskuline liga:

- pacientai, kurie serga kliniškai reikšminga aortos ir dviburio vožtuvo liga;
- pacientai, kuriems yra perikardo konstrikcija (suveržimas);
- pacientai, kurie serga restrikcine arba stazine kardiomiopatija;
- pacientai, kuriems yra reikšmingas kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas;
- pacientai, kuriems yra gyvybei pavojingos aritmijos;
- pacientai, kuriems pasireiškė išeminės širdies ligos simptomų;
- pacientai, kuriems yra nekontroliuojama hipertenzija.

Klinikinių duomenų apie tadafilio saugumą tokiems pacientams nėra, todėl jiems tadafilio vartoti nerekomenduojama.

Plaučių kraujagysles plečiantys vaistiniai preparatai gali reikšmingai pasunkinti pacientų, kurie serga plaučių venų okliuzine liga (PVOL), širdies ir kraujagyslių sistemos būklę. Klinikinių tyrimų duomenų apie tadafilio vartojimą pacientams, kurie serga venų okliuzine liga, nėra, todėl tokiems pacientams

tadalafilio vartoti nerekomenduojama. Jeigu vartojant tadalafilį atsiranda plaučių edemos požymių, reikia pagalvoti, kad tai gali būti susiję su PVOL.

Tadalafilis sukelia sisteminį vazodilatacinį poveikį, dėl kurio gali pasireikšti trumpalaikis kraujospūdžio sumažėjimas. Gydytojas turi numatyti, kad dėl tokios vazodilatacijos gali pasireikšti nepageidaujamas poveikis pacientams, kuriems yra tam tikrų gretutinių būklių, pavyzdžiui, sunki kraujo tekėjimo iš kairiojo skilvelio obstrukcija, skysčių netekimas, autonominė hipotenzija, arba pacientams, kuriems pasireiškia hipotenzija poilsio metu.

Kai kuriems pacientams, kurie vartoja alfa₁ adrenoreceptorių blokatorių, kartu pavartojus tadalafilio, gali pasireikšti simptominė hipotenzija (žr. 4.5 skyrių). Todėl tadalafilio nerekomenduojama vartoti kartu su doksazosinu.

Regėjimas

Buvo pranešta apie su tadalafilio ir kitų FDE5 inhibitorių vartojimu susijusius regos sutrikimus, įskaitant centrinę serozinę chorioretinopatiją (CSCR), ir *NAION* atvejus. Nutraukus tadalafilio vartojimą, dauguma atvejų CSCR išnyko savaime. Vertinant *NAION*, stebėjimo tyrimų duomenų analizė rodo didesnę ūminės *NAION* riziką tadalafilį arba kitokį FDE5 inhibitorių vartojantiems vyrams, kuriems pasireiškia erekcijos funkcijos sutrikimas. Tai gali būti svarbu visiems tadalafilį vartojantiems pacientams, todėl pacientui reikia paaiškinti, kad staiga sutrikus regėjimui, sumažėjus regos aštrumui ir (arba) atsiradus matomo vaizdo iškreipymų, reikia nutraukti ADCIRCA vartojimą ir nedelsiant kreiptis į gydytoją (žr. 4.3 skyrių). Vaistinių preparatą nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems diagnozuota įgimta degeneracinė tinklainės liga, įskaitant pigmentinį retinitą, nes tokie pacientai nedalyvavo klinikiniuose tyrimuose.

Susilpnėjusi klausa arba staigus klausos netekimas

Buvo gauta pranešimų apie staigų klausos netekimą pavartojus tadalafilio. Nors kai kuriais atvejais buvo kitų rizikos veiksnių (pvz., amžius, cukrinis diabetas, hipertenzija, ankstesnio klausos netekimo anamnezė ir susijusios jungiamojo audinio ligos), pacientą būtina įspėti, kad staiga susilpnėjus klausai ar netekus klausos, tadalafilio vartojimą būtina nutraukti ir nedelsiant kreiptis į gydytoją.

Inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimas

Tadalafilio nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nes padidėja tadalafilio ekspozicija (*AUC*), yra nedaug klinikinės patirties ir nėra galimybės pašalinti vaistinio preparato iš organizmo dializės metu.

Tyrimų su pacientais, kurie serga sunkia kepenų ciroze (C klasės pagal *Child-Pugh*) neatlikta, todėl tadalafilio vartoti nerekomenduojama.

Priapizmas ir anatominė varpos deformacija

Gauta pranešimų, kad FDE5 inhibitoriais gydytiems vyrams pasireiškė priapizmas. Pacientus būtina įspėti, kad tuo atveju, jeigu erekcija trunka 4 valandas arba ilgiau, būtina nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos. Jei priapizmas nepradedamas nedelsiant gydyti, gali atsirasti varpos audinio pažeidimai ir visam laikui išnykti lytinis pajėgumas.

Tadalafilį reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra anatominė varpos deformacija (pvz., anguliacija, kaverninė fibrozė ar Peironi [*Peyronie*] liga) bei pacientams, kuriems yra būklė, galinti skatinti priapizmo pasireiškimą (pvz., pjautuvo pavidalo ląstelių anemija, dauginė mieloma arba leukozė).

Vartojimas kartu su CYP3A4 induktoriais ir inhibitoriais

Pacientams, kurie ilgą laiką vartoja stiprius CYP3A4 induktorius, pavyzdžiui, rifampiciną, tadafafilio vartoti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Pacientams, kurie kartu vartoja CYP3A4 inhibitorius, pavyzdžiui, ketokonazolą ar ritonavirą, tadafafilio vartoti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Erekcijos funkcijos sutrikimo gydymas

Tadafafilio vartojimo kartu su kitokiais FDE5 inhibitoriais arba kitais vaistiniais preparatais nuo erekcijos funkcijos sutrikimo saugumas ir veiksmingumas netirti. Pacientus reikia perspėti, kad ADCIRCA vartoti kartu su šiais vaistiniais preparatais negalima.

Prostaciklinas ir jo analogai

Kontroliuojamųjų klinikinių tadafafilio vartojimo kartu su prostaciklinu ar jo analogais veiksmingumo ir saugumo tyrimų neatlikta. Dėl to šiuos vaistinius preparatus vartoti kartu reikia atsargiai.

Bozentanas

Tadafafilio veiksmingumas pacientams, kurie jau gydomi bozentanu, įtikinamai neįrodytas (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

Laktozė

ADCIRCA sudėtyje yra laktozės monohidrato. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Natris

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis tadafafilui

Citochromo P450 inhibitoriai

Azolių grupės priešgrybeliniai vaistiniai preparatai (pvz., ketokonazolas)

Ketokonazolas (200 mg per parą) padidino vienkartinės tadafafilio (10 mg) dozės ekspoziciją (*AUC*) 2 kartus, o C_{max} – 15 %, palyginti su *AUC* ir C_{max} rodmenimis, vartojant vieną tadafafilį.

Ketokonazolas (400 mg per parą) padidino vienkartinės tadafafilio (20 mg) dozės ekspoziciją (*AUC*) 4 kartus, o C_{max} – 22 %.

Proteazės inhibitoriai (pvz., ritonaviras)

Ritonaviras (200 mg du kartus per parą), kuris yra CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 ir CYP2D6 inhibitorius, vienkartinės tadafafilio (20 mg) dozės ekspoziciją (*AUC*) padidino 2 kartus ir neveikė C_{max} . Ritonaviras (500 mg arba 600 mg du kartus per parą) vienkartinės tadafafilio (20 mg) dozės ekspoziciją (*AUC*) padidino 32 %, o C_{max} sumažino 30 %.

Citochromą P450 induktoriai

Endotelino 1 receptorių antagonistai (pvz., bozentanai)

Vartojant kartu kartotines dozes, bozentanai (125 mg du kartus per parą), kuris yra CYP2C9 ir CYP3A4 substratas bei vidutiniško stiprumo CYP3A4, CYP2C9 ir galbūt CYP2C19 induktorius, sumažino tadalafilio (40 mg vieną kartą per parą) sisteminę ekspoziciją 42 %, o C_{max} – 27 %. Tadalafilio veiksmingumas pacientams, kurie jau gydomi bozentanu, įtikinamai neįrodytas (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius). Tadalafilis neveikia bozentano ar jo metabolitų ekspozicijos (AUC ir C_{max}). Tadalafilio vartojimo kartu su kitais endotelino 1 receptorių antagonistais saugumo ir veiksmingumo tyrimų neatlikta.

Antimikobakteriniai vaistiniai preparatai (pvz., rifampicinas)

CYP3A4 induktorius rifampicinas (600 mg per parą) sumažino tadalafilio AUC 88 %, o C_{max} – 46 %, palyginti su AUC ir C_{max} rodmenimis, vartojant vieną tadalafilį (10 mg).

Tadalafilio poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Nitratai

Klinikinių tyrimų duomenimis, tadalafilis (5 mg, 10 mg ir 20 mg) sustiprino hipotenzinį nitratų poveikį. Tokia sąveika truko ilgiau kaip 24 valandas ir nebesaisiškė, praėjus 48 valandoms po paskutinės tadalafilio dozės suvartojimo. Dėl to tadalafilio draudžiama vartoti pacientams, kurie vartoja bet kokios formos organinių nitratų (žr. 4.3 skyrių).

Antihipertenziniai vaistiniai preparatai (įskaitant kalcio kanalų blokatorius)

Tadalafilio vartojant (5 mg per parą ir 20 mg vienkartinę dozę) kartu su doksazosinu (4 mg ir 8 mg per parą), reikšmingai sustiprėja šio alfa adrenoblokatoriaus kraujospūdį mažinantis poveikis. Toks poveikis trunka ne mažiau kaip dvylika valandų ir gali sukelti simptomų, įskaitant apalpimą. Todėl toks derinys nerekomenduojamas (žr. 4.4 skyrių).

Sąveikos tyrimų, atliktų su nedideliu skaičiumi sveikų savanorių, vartojusių alfuzozino ar tamsulozino, metu tokio poveikio nenustatyta.

Klinikinių farmakologinių tyrimų metu buvo tirtas tadalafilio (10 mg ir 20 mg) gebėjimas sustiprinti antihipertenzinių vaistinių preparatų hipotenzinį poveikį. Buvo tirtos pagrindinės antihipertenzinių vaistinių preparatų klasės, taikant arba monoterapiją, arba sudėtinį gydymą. Keletą antihipertenzinių vaistinių preparatų vartojusiems pacientams, kurių hipertenzija nebuvo gerai kontroliuojama, pasireiškė didesnis kraujospūdžio sumažėjimas, palyginti su tiriamaisiais, kurių kraujospūdis buvo kontroliuojamas gerai ir kuriems pasireiškė tik minimalus sumažėjimas, panašus į sveikų tiriamųjų. Pacientams, kurie kartu vartoja antihipertenzinių vaistinių preparatų, 20 mg tadalafilio dozė gali sukelti kraujospūdžio sumažėjimą, kuris dažniausiai būna nedidelis ir kliniškai nereikšmingas (išimtis – doksazinas, žr. pirmiau).

Riociguatas

Ikiklinikiniai tyrimai parodė papildomą sisteminio kraujospūdžio sumažėjimą FDE5 inhibitorius vartojant kartu su riociguatu. Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, įrodyta, kad riociguatas padidina hipotenzinį FDE5 inhibitorių poveikį. Nėra palankaus tokio derinio klinikinio poveikio tirtose populiacijoje įrodymų. Riociguatą vartoti kartu su FDE5 inhibitoriais, įskaitant tadalafilį, draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

CYP1A2 substratai (pvz., teofilinas)

10 mg tadalafilio dozė vartojant kartu su teofilinu (neselektyvus fosfodiesterazės inhibitorius), farmakokinetinė sąveika nepasireiškė. Vienintelis farmakodinaminis poveikis pasireiškė tik nežymiu širdies susitraukimų padažnėjimu (3,5 karto per min [k/min].).

CYP2C9 substratai (pvz., R-varfarinas)

Tadalafilis (10 mg ir 20 mg) kliniškai reikšmingai neveikė S-varfarino ar R-varfarino (CYP2C9 substratas) ekspozicijos (*AUC*) ir neturėjo įtakos varfarino sukeltiems protrombino laiko pokyčiams.

Acetilsalicilo rūgštis

Tadalafilis (10 mg ir 20 mg) nepailgino acetilsalicilo rūgšties sukulto kraujavimo laiko.

P-glikoproteino substratai (pvz., digoksinas)

Tadalafilis (40 mg vieną kartą per parą) kliniškai reikšmingai neveikė digoksino farmakokinetikos.

Geriamieji kontraceptikai

Susidarius pusiausvyrinei koncentracijai, tadalafilis (40 mg vieną kartą per parą) padidino etinilestradiolio ekspoziciją (*AUC*) 26 %, o C_{max} 70 %, palyginti su kartu su placebo vartojamais geriamaisiais kontraceptikais. Statistiškai reikšmingo tadalafilio poveikio levonorgestreliui nebuvo, tai rodo, kad poveikis etinilestradioliui pasireiškia dėl to, kad tadalafilis slopina sulfatų prijungimą žarnyne. Šio reiškinio klinikinė reikšmė neiški.

Terbutalinas

Panašaus *AUC* ir C_{max} padidėjimo, kaip ir vartojant etinilestradiolį, galima tikėtis per burną vartojant terbutaliną, greičiausiai dėl to, kad tadalafilis slopina sulfatų prijungimą žarnyne. Šio reiškinio klinikinė reikšmė neiški.

Alkoholis

Kartu vartojamas tadalafilis (10 mg ar 20 mg) neveikė alkoholio koncentracijos. Be to, pavartojus kartu alkoholio, tadalafilio koncentracijos pokyčių nepastebėta. Tadalafilis (20 mg) nesustiprino alkoholio sukulto kraujospūdžio sumažėjimo (0,7 g/kg arba maždaug 180 ml 40 % alkoholio [degtinės] 80 kg sveriančiam vyrui), bet kai kuriems tiriamiesiems pasireiškė pozicinis galvos svaigimas ir ortostatinė hipotenzija. Tadalafilis (10 mg) nesustiprino alkoholio poveikio pažinimo funkcijai.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Remiantis farmakokinetikos duomenų populiacijoje analize, tariamojo klirenso (*CL/F*) rodmenys ir bozentano poveikis *CL/F* vaikų populiacijos pacientų organizme buvo panašūs į PAH sergančių suaugusių pacientų. Kartu su bozentanu vartojamo tadalafilio dozės keisti nereikia.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenys apie tadalafilio vartojimą nėštumo metu riboti. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar postnataliniam vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių). Dėl atsargumo nėštumo metu tadalafilio geriau nevartoti.

Žindymas

Turimi farmakodinamikos/toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad tadalafilis išsiskiria į pieną. Rizikos žindomam kūdikiui paneigti negalima. ADCIRCA žindymo laikotarpiu vartoti negalima.

Vaisingumas

Pastebėtas poveikis šunims, kuris gali rodyti vaisingumo sutrikimą. Du vėlesni klinikiniai tyrimai parodė, kad žmonėms toks poveikis nėra tikėtinas, tačiau kai kuriems vyrams buvo pastebėtas spermatozoidų koncentracijos sumažėjimas (žr. 5.1 ir 5.3 skyrius).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

ADCIRCA gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Nors klinikinių tyrimų metu tadafilio ar placebo vartojusiems vyrams galvos svaigimo dažnis buvo panašus, vis dėlto pacientą reikia įspėti, kad prieš vairavimą ir mechanizmų valdymą jis turi žinoti, kaip į ADCIRCA reaguoja.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta dažniausiai, pasireiškusios $\geq 10\%$ pacientų gydymo 40 mg tadafilio doze grupėje, buvo galvos skausmas, pykinimas, nugaros skausmas, dispepsija, trumpalaikis veido ir kaklo paraudimas, mialgija, nazofaringitas ir galūnių skausmas. Stebėtos nepageidaujamos reakcijos buvo laikinos ir paprastai lengvos ar vidutinio sunkumo. Duomenų apie nepageidaujamas reakcijas vyresniems nei 75 metų pacientams yra nedaug.

Pagrindžiamojo placebo kontroliuojamojo PAH gydymo ADCIRCA tyrimo duomenimis, ADCIRCA iš viso buvo gydyti 323 pacientai, kurie vartojo nuo 2,5 mg iki 40 mg dozes vieną kartą per parą, ir 82 pacientai vartojo placebo. Gydymas truko 16 savaičių. Bendras pasitraukimo iš tyrimo dėl nepageidujamų reiškinių dažnis buvo mažas (ADCIRCA 11 %, placebo 16 %). Trys šimtai penkiasdešimt septyni (357) tiriamieji, kurie baigė pagrindžiamąjį tyrimą, toliau dalyvavo ilgalaikiame gydymo pratęstimo tyrime. Buvo tirtos 20 mg ir 40 mg dozės vieną kartą per parą.

Nepageidujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau esančioje lentelėje išvardytos nepageidujamos reakcijos, kurios placebo kontroliuojamojo tyrimo metu pasireiškė pacientams, kurie sirgo PAH ir buvo gydyti ADCIRCA. Be to, į lentelę įtrauktos kai kurios nepageidujamos reakcijos, kurios pasireiškė vyrų erekcijos funkcijos sutrikimo gydymo tadafiliu klinikinių tyrimų metu ir (arba) po vaistinio preparato pateikimo į rinką. Šie reiškiniai buvo priskirti arba prie dažnio „nežinomas“, kadangi PAH sergantiems pacientams dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis, arba prie dažnio, paremto pagrindžiamojo placebo kontroliuojamo ADCIRCA tyrimo klinikinio tyrimo duomenimis.

Dažnio apibūdinimas: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Dažnis nežinomas¹
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjusio jautrumo reakcijos ⁵			Angioneurozinė edema
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas ⁶	Apalpimas (<i>sinkopė</i>), Migrena ⁵	Traukuliai ⁵ Laikina amnezija ⁵		Insultas ² (įskaitant kraujavimo reiškinius)

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Dažnis nežinomas ¹
Akių sutrikimai		Miglotas matymas			Ne arteritito sukelta priekinė regos nervo neuropatija (<i>NAION</i>) Tinklainės kraujagyslių okliuzija Regėjimo lauko defektas Centrinė serozinė chorioretinopatija
Ausų ir labirintų sutrikimai			Ūžesys (<i>tinnitus</i>)		Staigus klausos netekimas
Širdies sutrikimai		Palpitacijos ^{2,5}	Staigi širdinė mirtis ^{2,5} Tachikardija ^{2,5}		Nestabilioji krūtinės angina Skilvelinė aritmija Miokardo infarktas ²
Kraujagyslių sutrikimai	Trumpalaikis veido ir kaklo paraudimas	Hipotenzija	Hipertenzija		
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląštos ir tarpuplaučio sutrikimai	Nazofaringitas (įskaitant nosies užsikimšimą, nosies ančių paburkimą ir rinitą)	Kraujavimas iš nosies			
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas Dispepsija (įskaitant pilvo skausmą/diskomfortą ³)	Vėmimas Gastroezofaginis refluksas			
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Išbėrimas	Dilgėlinė ⁵ Hiperhidrozė (prakaitavimas) ⁵		Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas Eksfoliacinis dermatitas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija Nugaros skausmas Galūnių skausmas (įskaitant galūnių diskomfortą)				
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			Hematurija		
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai		Kraujavimo iš gimdos sustiprėjimas ⁴	Priapizmas ⁵ Kraujavimas iš varpos Hematospermija		Ilgalaikė erekcija

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Dažnis nežinomas ¹
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Veido edema Krūtinės skausmas ²			

(1) Reiškiniai, apie kuriuos nepranešta registracijos tyrimų metu ir jų dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis. Nepageidaujamos reakcijos į lentelę buvo įtrauktos, remiantis po vaistinio preparato pateikimo į rinką arba klinikinių tyrimų, kurių metu tadafafilis vartotas erekcijos funkcijos sutrikimui gydyti, metu gautais duomenimis.

(2) Daugumai pacientų, kuriems pasireiškė reiškiniai, prieš pradėdant tyrimą buvo kardiovaskulinės rizikos veiksniai.

(3) Apima tokius *MedDRA* terminus: pilvo diskomfortas, pilvo skausmas, apatinės pilvo dalies skausmas, viršutinės pilvo dalies skausmas ir skrandžio diskomfortas.

(4) Apima klinikinius ne *MedDRA* terminus: nenormalus/pernelyg gausus menstruacinis kraujavimas, pavyzdžiui, menoragija, metroragija, menometroragija ar kraujavimas iš makšties.

(5) Nepageidaujamos reakcijos į lentelę buvo įtrauktos, remiantis po vaistinio preparato pateikimo į rinką arba klinikinių tyrimų, kurių metu tadafafilis vartotas erekcijos funkcijos sutrikimui gydyti, metu gautais duomenimis; be to, dažnio įvertinimas yra paremtas tik 1 ar 2 pacientų, kuriems nepageidaujama reakcija pasireiškė pagrindžiamojo placebo kontroliuojamo ADCIRCA tyrimo metu, duomenimis.

(6) Nepageidaujama reakcija, apie kurią buvo pranešta dažniausiai, buvo galvos skausmas. Galvos skausmas gali pasireikšti gydymo pradžioje ir su laiku silpnėti, net gydymą tęsiant.

Vaikų populiacija

Klinikinių tyrimų (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG) metu tadafafilu buvo gydyti iš viso 51 PAH sergantis 2,5–17 metų amžiaus vaikų populiacijos pacientas. Stebėjimo po vaistinio preparato pateikimo į rinką tyrimo (H6D-JE-TD01) metu tadafafilu iš viso buvo gydyti 391 PAH sergantis vaikų populiacijos pacientas (nuo naujagimių iki mažiau kaip 18 metų). Vaikams ir paaugliams po tadafafilio pavartojimo pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų dažnis, pobūdis ir sunkumas buvo panašūs į suaugusiųjų. Dėl tyrimo plano, imties dydžio, lyties, amžiaus intervalo ir dozių skirtumų šių tyrimų saugumo išvados išsamiai aprašytos atskirai toliau.

Placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo vaikų populiacijos pacientai (H6D-MC-LVHV)

Remiantis atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamo tyrimo, kuriame dalyvavo 35 nuo 6,2 iki 17,9 metų PAH sergantys pacientai (amžiaus mediana – 14,2 metų), iš viso 17 pacientų buvo gydyti ADCIRCA 20 mg (vidutinės kūno masės [nuo ≥ 25 kg iki < 40 kg] grupė) arba 40 mg (didelės kūno masės [≥ 40 kg] grupė) dozėmis vieną kartą per parą ir 18 pacientų vartojo placebo 24 savaites. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai, kurie pasireiškė 2 ar daugiau tadafafilu gydytų pacientų, buvo galvos skausmas (29,4 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcija ir gripas (abiem atvejais po 17,6 %) bei artralgija ir kraujavimas iš nosies (abiem atvejais po 11,8 %). Pranešimų apie mirties atvejus ar sunkius nepageidaujamus reiškinius negauta. Trisdešimt du (32) iš 35 vaikų populiacijos pacientų, kurie buvo gydyti trumpo placebo kontroliuojamo tyrimo metu, perėjo į vaistinio preparato vartojimo pratęsimo atviru būdu 24 mėnesių trukmės ilgalaikį tyrimą ir stebėjimo laikotarpį užbaigė 26 pacientai. Naujų saugumo signalų nepastebėta.

Nekontroliuojamas farmakokinetikos tyrimas, kuriame dalyvavo vaikų populiacijos pacientai (H6D-MC-LVIG)

Remiantis dozės didinimo vaikų populiacijoje tyrimo duomenimis, 19 pacientų, kurių amžiaus mediana – 10,9 metų [kitimo sritis – 2,5–17 metų] vartojo ADCIRCA vieną kartą per parą: gydymo atviru būdu trukmė – 10 savaičių (1 laikotarpis) ir vartojimas buvo pratęstas iki papildomų 24 mėnesių (2 laikotarpis). Buvo pranešta, kad sunkūs nepageidaujami reiškiniai pasireiškė 8 pacientams (42,1 %). Tai buvo plaučių hipertenzija (21,0 %), virusinė infekcija (10,5 %) ir širdies nepakankamumas,

gastritas, karščiavimas, 1 tipo cukrinis diabetas, febriliniai traukuliai, būseną prieš apalpstant (presinkopė), priepuoliai ir kiaušidžių cista (kiekvienam atveju po 5,3 %). Gydomo dėl nepageidaujamų reiškinių nenutraukė nė vienas pacientas. Buvo pranešta, kad gydymo sukeltus nepageidaujamus reiškinius patyrė 18 pacientų (94,7 %), o dažniausiai pasireiškę (≥ 5 pacientų) gydymo sukelti nepageidaujami reiškiniai buvo galvos skausmas, karščiavimas, virusinė viršutinių kvėpavimo takų infekcija ir vėmimas. Buvo pranešta apie du mirties atvejus.

Tyrimas po vaistinio preparato pateikimo į rinką, kuriame dalyvavo vaikų populiacijos pacientai (H6D-JE-TD01)

Saugumo duomenys buvo surinkti Japonijoje atlikto stebimojo tyrimo po vaistinio preparato pateikimo į rinką, į kurį buvo įtraukti 391 vaikų populiacijos PAH sergantys pacientai, metu (ilgiausias stebėjimo laikotarpis – 2 metai). Šiame tyrime dalyvavusių pacientų amžiaus vidurkis – $5,7 \pm 5,3$ metų, įskaitant 79 pacientus, kuriems buvo mažiau kaip 1 metai, 41 – nuo 1 iki mažiau kaip 2 metų, 122 – 2–6 metų, 110 – 7 – 14 metų ir 39 – 15 – 17 metų. Buvo pranešta, kad 123 pacientams (31,5 %) pasireiškė nepageidaujami reiškiniai. Nepageidaujamų reiškinių (≥ 5 pacientų) dažnis: plautinė hipertenzija (3,6 %), galvos skausmas (2,8 %), širdies nepakankamumas ir trombocitų skaičiaus sumažėjimas (abiem atvejais po 2,0 %), kraujavimas iš nosies ir viršutinių kvėpavimo takų infekcija (abiem atvejais po 1,8 %), bronchitas, viduriavimas ir nenormali kepenų funkcija (abiem atvejais po 1,5 %) bei gastroenteritas, baltymų netekimo gastroenteropatija ir aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas (kiekvienam atveju po 1,3 %). Sunkių nepageidaujamų reiškinių dažnis – 12,0 % (≥ 3 pacientų), įskaitant plautinę hipertenziją (3,6 %), širdies nepakankamumą (1,5 %) ir pneumoniją (0,8 %). Buvo pranešta apie 16 mirties atvejų (4,1 %). Nė vienas atvejis nebuvo susijęs su tadafiliu.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santykiu. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Sveiki suaugę tiriamieji gėrė ne didesnę kaip 500 mg vienkartinę dozę, ir pacientai, kuriems diagnozuotas erekcijos funkcijos sutrikimas, vartojo ne didesnes kaip 100 mg kartotines paros dozes. Nepageidaujamos reakcijos buvo tokios pat, kaip vartojant mažesnes dozes.

Perdozavus reikia gydyti įprastinėmis palaikomosiomis priemonėmis. Hemodializė tadafilio eliminaciją veikia nereikšmingai.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – urogenitalinę sistemą veikiančios vaistiniai preparatai, vaistiniai preparatai nuo erekcijos disfunkcijos, ATC kodas – G04BE08

Veikimo mechanizmas

Tadalafilis yra stipriai veikiantis fermento FDE5, kuris yra atsakingas už ciklinio guanozino monofosfato (cGMF) suirimą, inhibitorius. Plautinės arterinės hipertenzijos atveju būna sutrikęs azoto oksido išsiskyrimas iš endotelio, dėl to plaučių kraujagyslių lygiuosiuose raumenyse būna sumažėjusi cGMF koncentracija. FDE5 yra pagrindinė plaučių kraujagyslių fosfodiesterazė. Dėl tadafilio sukulto FDE5 slopinimo, padidėja cGMF koncentracija, dėl to atsipalaiduoja plaučių kraujagyslių lygieji raumenys ir plaučių kraujagyslės išsiplečia.

Farmakodinaminis poveikis

Tyrimais *in vitro* įrodyta, kad tadalafilis selektyviai slopina FDE5. FDE5 yra fermentas, kurio būna lygiuosiuose akytkūnio, kraujagyslių ir vidaus organų raumenyse, skeleto raumenyse, trombocituose, inkstuose, plaučiuose ir smegenėlėse. FDE5 tadalafilis veikia daug stipriau negu kitas fosfodiesterazes. FDE5 jis veikia > 10 000 kartų stipriau nei FDE1, FDE2 ar FDE4, kurių yra širdyje, smegenyse, kraujagyslėse, kepenyse ir kituose organuose. Tadalafilis veikia FDE5 > 10 000 kartų stipriau nei FDE3, t.y. fermentą, kurio yra širdyje ir kraujagyslėse. Kad jis labiau veikia ne FDE3, bet FDE5, yra svarbu, nes FDE3 dalyvauja širdies susitraukime. Be to, tadalafilis veikia FDE5 maždaug 700 kartų stipriau nei FDE6, t. y. fermentą, kurio yra tinklainėje ir kuris dalyvauja šviesos perdavime. Be to, tadalafilis veikia FDE5 > 10 000 kartų stipriau nei FDE7-FDE10.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Suaugusiųjų plautinė arterinė hipertenzija

Dvigubai koduotu būdu atliktas atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo 405 pacientai, kuriems diagnozuota plautinė arterinė hipertenzija. Pagal pagrindinio gydymo planą buvo galima vartoti bozentaną (pastovią palaikomąją dozę iki 125 mg du kartus per parą) ir taikyti ilgalaikį gydymą antikoagulantais, digoksinu, diuretikais ir deguonimi. Tyrimo metu daugiau nei pusė (53,3 %) pacientų kartu buvo gydyti bozentanu.

Pacientai atsitiktiniu būdu buvo priskirti vienai iš penkių gydymo grupių (2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg tadalafilio arba placebo). Pacientai buvo ne jaunesni kaip 12 metų ir jiems buvo diagnozuota PAH, kuri buvo idiopatinė arba susijusi su kolagenoze, apetitą mažinančių vaistinių preparatų vartojimu, žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcija, prieširdžių pertvaros defektu ar ne anksčiau kaip po vienerių metų po chirurginės įgimto sisteminės plautinės kraujotakos šunto koregavimo operacijos (pavyzdžiui, skilvelių pertvaros defekto, atviro arterinio latako). Vidutinis visų pacientų amžius buvo 54 metai (nuo 14 iki 90 metų), daugumą iš jų sudarė europidai (80,5 %) ir moterys (78,3 %). Pagal etiologiją, plautinė arterinė hipertenzija (PAH) dažniausiai buvo idiopatinė PAH (61,0 %) arba susijusi su kolagenoze (23,5 %). Daugumai pacientų pagal Pasaulinę sveikatos organizaciją (PSO) diagnozuota III (65,2 %) arba II (32,1 %) funkcinės klasės sutrikimas. Prieš pradėdant tyrimą vidutinis per 6 minutes nueitas atstumas (angl. *the 6 minute walk distance, 6MWD*) buvo 343,6 metrai.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo 6 minučių ėjimo mėginio (*6MWD*) atstumo pokytis 16-tą savaitę, palyginti su pradiniu. Tik vartojant 40 mg tadalafilio dozę, koreguojant pagal placebo, buvo pasiekta pagal protokolą numatyto reikšmingumo lygio *6MWD* pailgėjimo mediana – 26 metrai ($p = 0,0004$; 95 % PI: 9,5, 44,0; prieš tyrimą numatytu *Hodges-Lehman* metodu) (vidutiniškai 33 metrai, 95 % PI: 15,2, 50,3). Ėjimo atstumas pradėjo ilgėti nuo 8 gydymo savaitės. Reikšmingas *6MWD* pailgėjimas ($p < 0,01$) nustatytas 12-tą savaitę, kai pacientų buvo paprašyta išgerti tiriamąjį vaistinį preparatą vėliau, kad atitiktų mažiausiąją veikliosios medžiagos koncentraciją. Tyrimo duomenys pogrupiuose pagal amžių, lytį, PAH etiologiją ir pradinę funkcinę klasę pagal PSO bei *6MWD* dažniausiai buvo vienodi. Placebu koreguotas vidutinis *6MWD* pailgėjimas buvo 17 metrų ($p = 0,09$; 95 % PI: -7,1, 43,0; prieš tyrimą numatytu *Hodges-Lehman* metodu) (vidutiniškai 23 metrai, 95 % PI: -2,4, 47,8) pacientams, kurie vartojo 40 mg tadalafilio papildomai kartu su bozentanu ($n = 39$) ir 39 metrai ($p < 0,01$, 95 % PI: 13,0, 66,0; prieš tyrimą numatytu *Hodges-Lehman* metodu) (vidutiniškai 44 metrai, 95 % PI: 19,7, 69,0) pacientams, kurie vartojo 40 mg vieno tadalafilio ($n = 37$).

Funkcinė klasė pagal PSO 16-tą savaitę pagerėjo panašiai daliai 40 mg tadalafilio ir placebo grupės pacientų (23 %, palyginti su 21 %). Klinikinės būklės pasunkėjimo 16-tą savaitę dažnis pacientų, vartojusių 40 mg tadalafilio, buvo mažesnis (5 %; 4 iš 79 pacientų) nei placebo grupėje (16 %; 13 iš 82 pacientų). Pokytis pagal *Borg* dusulio skalę buvo mažas ir nereikšmingas ir placebo, ir 40 mg tadalafilio grupėje.

Be to, vartojant 40 mg tadalafilio dozę, palyginti su placebo, nustatytas fizinio funkcionavimo, fizinės būklės, fizinio skausmo, bendrosios sveikatos, gyvybingumo ir socialinio funkcionavimo domenu

pagal SF-36 pagerėjimas. Nebuvo emocinio ir protinio domenų pagal SF-36 pagerėjimo. Vartojant 40 mg tadafafilio dozę, palyginti su placebo, nustatytas judrumo, apsitarnavimo, įprastinės veiklos, skausmo/diskomforto, nerimo/depresijos dedamųjų pagerėjimas pagal EuroQol (EQ-5D) Jungtinių Amerikos Valstijų ir Jungtinės Karalystės indekso balą bei regimosios analogijos skalę (angl. *the visual analogue scale, VAS*).

Buvo iširta 93 pacientų kardiopulmoninė kraujotaka. Vartojant 40 mg tadafafilio dozę, padidėjo širdies išstūmimo tūris (0,6 l/min.) ir sumažėjo plautinis arterinis spaudimas (-4,3 mm Hg) bei plaučių kraujagyslių pasipriešinimas (-209 din.s/cm⁵), palyginti su buvusiu prieš tyrimą ($p < 0,05$). Vis dėlto vėlesnė po tyrimo atlikta analizė rodo, kad kardiopulmoninės kraujotakos parametru, palyginti su pradiniais, pokyčių gydymo 40 mg tadafafilio grupėje skirtumas, palyginti su placebo, nėra reikšmingas.

Ilgalaikis gydymas

357 placebo kontroliuojamame tyrime dalyvavę pacientai toliau dalyvavo ilgalaikiame gydymo pratęsimo tyrime. Iš jų, 311 pacientų buvo gydyti tadafafilium bent 6 mėnesius ir 293 – vienerius metus (ekspozicijos mediana – 365 paros, kitimo sritis – 2–415 parų). Vienerius metus išgyvenusių pacientų, apie kuriuos turima duomenų, dalis – 96,4 %. Be to, pacientų, kurie vartojo tadafafilį vienerius metus, 6 minučių ėjimo mėginio atstumas ir funkcinė klasė pagal PSO nepakito.

Sveikiems tiriamiesiems 20 mg tadafafilio, palyginti su placebo, reikšmingo sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio pokyčio gulint (vidutinis didžiausias sumažėjimas buvo atitinkamai 1,6 mm Hg ir 0,8 mm Hg) ar stovint (vidutinis didžiausias sumažėjimas buvo atitinkamai 0,2 mm Hg ir 4,6 mm Hg) nesukėlė ir reikšmingai širdies susitraukimų dažnio nekeitė.

Tiriant tadafafilio poveikį regai, nenustatyta sutrikusio spalvų (mėlynos/žalios) skyrimo naudojant *Farnsworth-Munsell 100-hue* testą. Šie duomenys atitinka mažą tadafafilio afinitetą FDE6 palyginti su FDE5. Visų klinikinių tyrimų metu spalvinio regėjimo sutrikimo dažnis buvo mažas ($< 0,1$ %).

Buvo atlikti 3 tyrimai, kurių metu nustatinėtas kasdien vartojamos 10 mg (tyrimas truko 6 mėn.) arba 20 mg (vienas tyrimas truko 6 mėn., kitas – 9 mėn.) tadafafilio dozės poveikis vyrų spermatogenezei. Dviejų šių tyrimų metu pasireiškė nuo tadafafilio vartojimo priklausomas spermos kiekio ir koncentracijos sumažėjimas, kuris klinikai vargu ar gali būti reikšmingas. Su kitų parametru, pvz., judrumo, morfologijos ar FSH kiekiu, pokyčiais minėtas sumažėjimas nebuvo susijęs.

Vaikų populiacija

Vaikų plautinė arterinė hipertenzija

Iš viso 35 PAH sergantys vaikų populiacijos pacientai nuo 6 metų, bet jaunesni kaip 18 metų amžiaus buvo gydomi 2 laikotarpių papildomo gydymo (papildant jau pacientui skiriamą gydymą endotelino receptorių antagonistu) tyrimo metu (H6D-MC-LVHV), kurio tikslas – įvertinti tadafafilio veiksmingumą, saugumą ir farmakokinetiką. Per 6 mėnesių dvigubai koduoto gydymo laikotarpį (1 laikotarpis) 17 pacientų vartojo tadafafilį ir 18 pacientų – placebo.

Skiriama tadafafilio dozė priklausė nuo paciento kūno masės atrankos apsilankymo metu. Daugumos pacientų kūno masė buvo 40 kg ar didesnė (25 [71,4 %]) ir jie vartojo 40 mg dozę, likusios dalies pacientų (10 [28,6 %]) kūno masė buvo nuo 25 kg ir didesnė, bet ne didesnė kaip 40 kg ir jie vartojo 20 mg dozę. Šiame tyrime dalyvavo 16 vyriškos ir 19 moteriškos lyties pacientų. Amžiaus mediana bendrojoje populiacijoje – 14,2 metų (kitimo sritis – 6,2–17,9 metų). Į tyrimą nebuvo įtraukta nė vieno jaunesnio kaip 6 metų paciento. Vyraujanti plautinės arterinės hipertenzijos etiologija – IPAH (74,3 %) ir PAH, susijusi su išliekančia arba pasikartojančia plautine hipertenzija po įgimto plaučių šunto į sisteminę kraujotaką koregavimo (25,7 %). Daugumos pacientų (80 %) liga buvo priskirta PSO II funkcinėi klasei.

Pagrindinis 1 laikotarpio tikslas – įvertinti tadafafilio, palyginti su placebo, veiksmingumą gerinant 6MWD per laikotarpį nuo tyrimo pradžios iki 24-os savaitės, tiriant nuo 6 metų ir vyresnius, bet ne vyresnius kaip 18 metų pacientus, kurie buvo pakankamai subrendę, kad gebėtų atlikti 6MWD testą.

Remiantis pirmine analize (mišrūs kartotinių matavimų modeliai – angl. *Mixed Models for Repeated Measures, MMRM*), *6MWD* mažiausiųjų kvadratų (angl. *least squares, LS*) vidutinis (standartinė paklaida, SP) pokytis 24-ąją savaitę, palyginti su pradiniu, buvo 60 (SP – 20,4) metrų, vartojant tadafafilį, ir 37 (SP – 20,8) metrai, vartojant placebą.

Be to, remiantis PAH sergančių vaikų populiacijos pacientų, kuriems yra 2 ir daugiau metų, bet ne vyresnių kaip 18 metų, duomenimis, *6MWD* prognozuoti buvo naudojamas ekspozicijos – atsako (angl. *exposure-response, ER*) modelis, atsižvelgiant į ekspoziciją vaikų organizme po 20 arba 40 mg paros dozių, apskaičiuotų naudojant farmakokinetikos populiacijoje modelį ir suaugusiesiems nustatyto *ER* modelį (H6D-MC-LVGY). Modelis atskleidė atsako panašumą tarp prognozuojamo modelio ir faktiškai išmatuoto *6MWD* vaikams nuo 6 iki ne daugiau kaip 18 metų H6D-MC-LVHV tyrimo metu.

Nė vienoje gydymo grupėje per 1 laikotarpį nebuvo patvirtintų klinikinės būklės pasunkėjimo atvejų. Pacientų, kurių PSO funkcinė klasė 24-ąją savaitę pagerėjo, palyginti su pradine būkle, dalis tadafafilio grupėje sudarė 40 %, palyginti su 20 % placebo grupėje. Be to, buvo pastebėta teigiama galimo veiksmingumo tendencija tadafafilio grupėje, palyginti su placebo grupe, matuojant tokius parametrus, kaip N-galo pro B tipo natriurezinio peptido (angl. *N-terminal pro B-type natriuretic peptide, NT-proBNP*) rodmuo (skirtumas tarp gydymo būdų: -127,4, 95 % PI, nuo -247,05 iki -7,80), echokardiografijos parametrai (triburio vožtuvo žiedinės plokštumos sistolinis grįžtamai slenkamasis judėjimas – angl. *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion, TAPSE*, skirtumas tarp gydymo būdų: 0,43, 95 % PI, nuo 0,14 iki 0,71; kairiojo skilvelio sistolinis ekscentriškumo indeksas (EI), skirtumas tarp gydymo būdų: -0,40, 95 % PI, nuo -0,87 iki 0,07; kairiojo skilvelio diastolinis EI, skirtumas tarp gydymo būdų: -0,17, 95 % PI, nuo -0,43 iki 0,09; buvo pranešta apie 2 placebo grupės pacientams pasireiškusių perikardo efuziją ir tokių pacientų nebuvo gydymo tadafafilio grupėje) ir bendras klinikinis išpūdis (angl. *the Clinical Global Impression, CGI-I*) (pagerėjimas vartojant tadafafilį 64,3 %, placebo grupėje – 46,7 %).

Ilgalaikio gydymo pratesimo duomenys

Iš viso 32 pacientai iš placebo kontroliuojamojo tyrimo (H6D-MC-LVHV) perėjo į 2 metų trukmės gydymo pratesimo atviru būdu laikotarpį (2 laikotarpis), kuriuo visi pacientai vartojo kūno masę atitinkančią tadafafilio dozę. Pagrindinis 2 laikotarpio tikslas buvo įvertinti ilgalaikį tadafafilio saugumą.

Iš viso 26 pacientai įvykdė tolimesnio stebėjimo planą, per tą laikotarpį naujų saugumo signalų nepastebėta. Penkių (5) pacientų klinikinė būklė pasunkėjo, 1 pasireiškė naujas apalpimas (sinkopė), 2 buvo padidinta endotelino receptorių antagonistų dozė, 1 gydymas buvo papildytas skiriant naują specifinį PAH gydymą ir 1 buvo gydytas lignoninėje dėl PAH progresavimo. Daugumos pacientų funkcinė klasė pagal PSO 2 laikotarpio pabaigoje nepakito arba pagerėjo.

Farmakodinaminis poveikis jaunesnių kaip 6 metų vaikų organizme

Informacijos apie farmakodinamikos rodmenis ir tinkamas patvirtintas klinikinės baigtis jaunesniems nei 6 metų vaikams nepakanka, todėl veiksmingumas šioje populiacijoje ekstrapoliuojamas, atsižvelgiant į atitinkamą ekspoziciją suaugusiųjų, vartojančių vaistinių preparatų veiksmingų dozių ribose, organizme.

ADCIRCA dozavimas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 2 metų vaikams nenustatytas.

Diušeno (Duchenne) raumenų distrofija

Buvo atliktas vienas tyrimas, kuriame dalyvavo vaikų populiacijos pacientai, sergantys Diušeno (Duchenne) raumenų distrofija (DRD), kuris neįrodė vaistinio preparato veiksmingumo. Atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamajame, lygiagrečių 3 grupių tadafafilio tyrime dalyvavo 331 berniukas, kuriems buvo 7-14 metų ir diagnozuota DRD, kartu gydyti kortikosteroidais. Tyrimo metu 48 savaites vaistiniai preparatai buvo vartoti dvigubai koduotu būdu, pacientams atsitiktinės atrankos būdu paskyrus 0,3 mg/kg tadafafilio, 0,6 mg/kg tadafafilio arba placebo paros dozes. Neįrodyta, kad tadafafilis būtų veiksmingas lėtinant laisvo judėjimo namų aplinkoje mažėjimą, įvertintą pagal svarbiausiąją vertinamąją baigtį – per 6 minutes nueitą atstumą (angl. *the 6 minute walk*

distance, 6MWD): 6MWD mažiausių kvadratų (angl. *least squares, LS*) vidutinis pokytis 48-ąją savaitę buvo -51,0 metras (m) placebo grupėje, palyginti su -64,7 m 0,3 mg/kg tadafilio dozės grupėje ($p = 0,307$) ir -59,1 m 0,6 mg/kg tadafilio dozės grupėje ($p = 0,538$). Be to, neįrodytas veiksmingumas nė vienos antrinės šio tyrimo vertinamosios baigties atžvilgiu. Šio tyrimo metu atskleisti bendrojo saugumo duomenys dažniausiai atitiko žinomus tadafilio saugumo ir nepageidaujamų reiškinių (NR) suaugusiesiems duomenis, kurių tikimasi kortikosteroidais gydomų vaikų, sergančių DRD, populiacijoje.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Farmakokinetikos tyrimai atskleidė, kad atsižvelgiant į $AUC_{(0-\infty)}$ nevalgius, ADCIRCA tabletės ir geriamoji suspensija yra bioekvivalentiškos. Vartojant geriamąją suspensiją, t_{max} yra maždaug 1 valanda ilgesnis nei vartojant tabletes, tačiau skirtumas nelaikomas kliniškai reikšmingu. Nors tabletes galima gerti valgant arba nevalgius, geriamąją suspensiją reikia gerti nevalgius, likus bent 1 valandai iki valgymo arba praėjus 2 valandoms po valgio.

Absorbcija

Išgertas tadafilis greitai absorbuojamas, vidutinė didžiausia koncentracija (C_{max}) kraujo plazmoje atsiranda po laikotarpio, kurio mediana – 4 val. po dozės pavartojimo. Farmakokinetikos tyrimai atskleidė, kad atsižvelgiant į $AUC_{(0-\infty)}$, ADCIRCA tabletės ir geriamoji suspensija yra bioekvivalentiškos. Absoliutus biologinis tadafilio prieinamumas išgėrus dozę nenustatytas.

Vartojant plėvele dengtas tabletes, maistas tadafilio absorbcijos greičiui ir apimčiai įtakos nedaro, todėl ADCIRCA tabletes galima vartoti valgant arba be maisto. Maisto poveikis tadafilio absorbcijos greičiui ir apimčiai vartojant geriamąją suspensiją netirtas. Todėl tadafilio geriamąją suspensiją reikia išgerti nevalgius, likus ne mažiau kaip 1 valandai iki valgymo arba praėjus 2 valandoms po valgio. Vartojimo laikas (vienkartinės 10 mg dozės vartojimas ryte, palyginti su vartojimu vakare) kliniškai reikšmingo poveikio absorbcijos apimčiai ir greičiui neturėjo. Gydant vaikus klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato pateikimo į rinką, tadafilis buvo dozuojamas neatsižvelgiant į maistą ir jokių saugumo problemų nekilo.

Pasiskirstymas

Vidutinis pasiskirstymo tūris susidarius pusiausvyrinei koncentracijai yra maždaug 77 l. Tai rodo, kad tadafilis pasiskirsto audiniuose. Esant gydomąjį poveikį sukeliančiai koncentracijai, apie 94 % tadafilio susijungia su kraujo plazmos baltymais. Inkstų funkcijos sutrikimas neturi įtakos jungimuisi su baltymais.

Mažiau kaip 0,0005 % pavartotos dozės patenka į sveikų vyrų spermą.

Biotransformacija

Daugiausia tadafilio metabolizuojama, veikiant citochromo P 450 (CYP) 3A4 izofermentams. Pagrindinis metabolitas, kurio būna kraujyje, yra metilkatecholgliukuronidas. Šis metabolitas FDE5 veikia mažiausiai 13 000 kartų silpniau nei tadafilis. Todėl manoma, kad tokia jo koncentracija klinikinio poveikio nesukelia.

Eliminacija

Vidutinis išgerto tadafilio klirensas iš sveikų tiriamųjų organizmo susidarius pusiausvyrinei koncentracijai yra 3,4 l/val., vidutinis galutinis pusinės eliminacijos periodas – 16 val. Daugiausia tadafilio šalinama neaktyvių metabolitų pavidalu, daugiausiai su išmatomis (maždaug 61 % dozės), mažesnė dalis su šlapimu (maždaug 36 % dozės).

Tiesinis ar netiesinis pobūdis

Vartojant 2,5-20 mg dozes, tadafilio ekspozicija (*AUC*) sveikų tiriamųjų organizme didėja proporcingai dozei. Didinant dozę nuo 20 mg iki 40 mg, ekspozicija didėja mažiau negu proporcingai dozei. Vartojant 20 mg ir 40 mg tadafilio dozes vieną kartą per parą, pusiausvyrinė koncentracija plazmoje pasiekama per 5 paras ir ekspozicija būna maždaug 1,5 karto didesnė nei po vienos dozės.

Farmakokinetika populiacijoje

Pacientų, kurie serga plautine hipertenzija ir nevalo kartu bozentano, organizme vidutinė tadafilio ekspozicija susidarius pusiausvyrinei koncentracijai po 40 mg dozės pavartojimo buvo 26 % didesnė, palyginti su sveikų savanorių. Kliniškai reikšmingų C_{max} skirtumų, palyginti su sveikais savanoriais, nebuvo. Šie duomenys rodo, kad tadafilio klirensas iš plautine hipertenzija sergančių pacientų organizmo yra lėtesnis, palyginti su sveikų savanorių.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Išgerto tadafilio klirensas iš sveikų senyvų tiriamųjų (65 metų ir vyresnių) organizmo yra mažesnis, todėl ekspozicija (*AUC*) yra 25 % didesnė palyginti su sveikų 19-45 metų tiriamųjų po 10 mg dozės pavartojimo. Tokia amžiaus įtaka nėra kliniškai reikšminga, todėl dozės keisti nereikia.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Klinikinių farmakologinių tyrimų metu tiriamųjų, kuriems buvo lengvas (kreatinino klirensas 51-80 ml/min.) ar vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 31-50 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, ir tiriamųjų, kuriems buvo atliekamos hemodializės dėl terminalinės inkstų ligos stadijos, organizme vienkartinės nuo 5 mg iki 20 mg tadafilio dozės ekspozicija (*AUC*) buvo vidutiniškai du kartus didesnė. Hemodializuojamų pacientų organizme C_{max} buvo 41 % didesnė nei sveikų tiriamųjų. Hemodializė šiek tiek pagreitina tadafilio eliminaciją.

Tadafilio nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nes padidėja tadafilio ekspozicija (*AUC*), yra nedaug klinikinės patirties ir nėra galimybės pašalinti vaistinio preparato iš organizmo dializės metu.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Vartojant 10 mg dozę, tadafilio ekspozicija (*AUC*) pacientų, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (A arba B klasės pagal *Child-Pugh*), organizme yra panaši į ekspoziciją sveikų tiriamųjų organizme. Jeigu skiriama vartoti tadafilio, vaistinį preparatą skiriantis gydytojas turi atidžiai įvertinti individualų naudos ir rizikos santykį. Duomenų apie didesnę kaip 10 mg tadafilio dozių vartojimą pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, nėra.

Tyrimų su pacientais, kurie serga kepenų ciroze (C klasės pagal *Child-Pugh*), neatlikta, todėl tokiems pacientams tadafilio vartoti nerekomenduojama.

Cukriniu diabetu sergantys pacientai

Cukriniu diabetu sergančių pacientų organizme tadafilio ekspozicija (*AUC*) buvo maždaug 19 % mažesnė nei sveikų tiriamųjų *AUC* po 10 mg dozės pavartojimo. Dėl tokio ekspozicijos skirtumo dozės keisti nereikia.

Rasė

Farmakokinetikos tyrimuose dalyvavo įvairių etninių grupių tiriamieji ir pacientai ir įprastos tadafilio ekspozicijos skirtumų nenustatyta. Dozės keisti nereikia.

Lytis

Sveikoms moterims ir vyrams pavartojus vienkartinę arba vartojant kartotines tadafilio dozes, kliniškai reikšmingų ekspozicijos skirtumų nepastebėta. Dozės keisti nereikia.

Vaikų populiacija

Remiantis PAH sergančių pacientų nuo 2 metų amžiaus, bet jaunesnių kaip 18 metų duomenimis, kūno masė neturėjo įtakos tadafilio klirensui. *AUC* rodmenys visose vaikų kūno masės grupėse yra panašios į suaugusių pacientų, vartojančių tokią pat dozę. Nustatyta, kad kūno masė yra geriausiai didžiausią ekspoziciją vaikų organizme prognozuojantis veiksnys. Dėl tokio kūno masės poveikio vaikams, tikėtina, kad vyresniems kaip 2 metų ir sveriantiems mažiau kaip 40 kg vaikams vartojant 20 mg dozę per parą, C_{max} turėtų būti panaši į tą, kuri pasiekama vaikų, sveriančių 40 kg ir daugiau, vartojančių 40 mg dozę per parą, organizme. Vartojant tablečių formos vaistinį preparatą, t_{max} truko maždaug 4 valandas ir nepriklausė nuo kūno masės. Tadafilio pusinės eliminacijos laikas kito 13,6–24,2 valandų ribose, kai kūno masė yra 10–80 kg ribose, ir neatskleidė jokių kliniškai reikšmingų skirtumų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastinių ikiklinikinių farmakologinių saugumo, toksinio kartotinių dozių poveikio, genotoksinio bei kancerogeninio poveikio ir toksinio poveikio dauginimosi funkcijai tyrimų duomenimis, specifinio poveikio žmogui vaistinis preparatas nekelia.

Žiurkėms ir pelėms, vartojusioms ne didesnes kaip 1 000 mg/kg kūno svorio tadafilio paros dozes, teratogeninio, embriotoksinio ar fetotoksinio poveikio nepasireiškė. Žiurkių vystymosi prenataliniu ir postnataliniu laikotarpiu tyrimo metu toksinio poveikio nesukelianti paros dozė buvo 30 mg/kg kūno svorio. Nuo minėtų dozių vaikingų žiurkių organizme *AUC*, apskaičiuotas atsižvelgiant į laisvos veikliosios medžiagos koncentraciją, buvo maždaug 18 kartų didesnė nei 20 mg dozę vartojančio žmogaus organizme.

Žiurkių patinų ir patelių vaisingumo vaistinis preparatas netrikdė. Šunims, 6-12 mėn. vartojusiems 25 mg/kg kūno svorio (nuo jos gyvūnų organizme ekspozicija buvo mažiausiai 3 kartus [nuo 3,7 iki 18,6] didesnė negu vienkartinę 20 mg dozę išgėrusių žmonių organizme) ar didesnę tadafilio paros dozę, atsirado sėklinių kanalėlių spermatogeninio epitelio regresija, dėl kurios kai kuriems šunims sumažėjo spermatogenezė. Taip pat žr. 5.1 skyrių.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Laktozė monohidratas
Kroskarmeliozės natrio druska
Hidroksipropilceliuliozė
Mikrokristalinė celiuliozė
Natrio laurilsulfatas
Magnio stearatas

Plėvelė

Laktozė monohidratas
Hipromeliozė
Triacetinas
Titano dioksidas (E171)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Talkas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aliuminio/PVC/PE/PCTFE lizdinės plokštelės kartono dėžutėse po 28 arba 56 plėvele dengtas tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMONUMERIS (-IAI)

EU/1/08/476/005-006

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2008 m. spalio 1 d.
Paskutinio perregistravimo data 2013 m. gegužės 22 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ADCIRCA 2 mg/ml geriamoji suspensija

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename geriamosios suspensijos mililitre yra 2 mg tadalafilio.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekviename geriamosios suspensijos mililitre yra
2,1 mg natrio benzoato (E211),
110,25 mg sorbitolio (E420),
3,1 mg propilenglikolio (E1520).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Geriamoji suspensija

Baltos arba beveik baltos spalvos suspensija.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Suaugusiesiems

II ir III funkcinės klasės pagal PSO klasifikaciją plautinės arterinės hipertenzijos (PAH) gydymas, norint pagerinti fizinį pajėgumą (žr. 5.1 skyrių).

Vaistinis preparatas veiksmingas gydant idiopatinę PAH (IPAH) ir PAH, susijusią su kolageno (kraujagyslių) liga.

Vaikų populiacija

Dviejų (2) metų bei vyresnių vaikų populiacijos pacientų II ir III funkcinės klasės pagal PSO klasifikaciją plautinės arterinės hipertenzijos (PAH) gydymas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą pradėti ir pacientą stebėti gali tik gydytojas, turintis PAH gydymo patirties.

Dozavimas

Suaugusiesiems

Rekomenduojama dozė – 40 mg (dvi po 20 mg plėvele dengtos tabletės) vieną kartą per parą.

Vaikų populiacija (nuo 2 iki 17 metų)

Rekomenduojamos dozės vieną kartą per parą, kurios priklauso nuo vaikų populiacijos pacientų amžiaus ir kūno masės kategorijos, yra pateiktos toliau.

Vaikų populiacijos pacientų amžius ir (arba) kūno masė	Rekomenduojama paros dozė ir dozavimo režimas
2 metų ir vyresni Kūno masė ≥ 40 kg Kūno masė < 40 kg	40 mg (dvi 20 mg tabletės *) vieną kartą per parą. 20 mg (viena 20 mg tabletė arba 10 ml geriamosios suspensijos (GS), 2 mg/ml tadalafilio *) vieną kartą per parą.

* Tabletės skirtos pacientams, kurie gali jas nuryti ir turi vartoti 20 mg arba 40 mg dozę.

Klinikinių tyrimų duomenų apie farmakokinetiką ir veiksmingumą jaunesniems kaip 2 metų pacientams nėra. Tinkamiausia ADCIRCA dozė vaikams nuo 6 mėnesių iki mažiau kaip 2 metų amžiaus nenustatyta. Todėl šio amžiaus pacientams ADCIRCA vartoti nerekomenduojama.

Pavėluota dozė, praleista dozė arba vėmimas

Pavėlavus išgerti ADCIRCA, tą pačią dieną dozę reikia išgerti nekeičiant tolesnio dozavimo plano. Pacientui praleidus dozę, papildomos dozės gerti nereikia.

Vėmimo atveju pacientui papildomos dozės gerti nereikia.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Senyviems pacientams dozės keisti nereikia.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Suaugusiesiems ir vaikų populiacijos pacientams (2–17 metų, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 40 kg)

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama vartoti 20 mg pradinę dozę vieną kartą per parą. Atsižvelgiant į individualų veiksmingumą ir toleravimą, dozę galima padidinti iki 40 mg vieną kartą per parą. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, tadalafilio vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacijos pacientams (2–17 metų, kurių kūno masė yra mažesnė kaip 40 kg)

Pacientams, kurių kūno masė yra mažesnė kaip 40 kg ir yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama vartoti 10 mg pradinę dozę vieną kartą per parą. Atsižvelgus į individualų veiksmingumą ir toleravimą, dozę galima padidinti iki 20 mg vieną kartą per parą. Pacientams, kuriems yra sunkia inkstų funkcijos sutrikimas, tadalafilio vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Suaugusiesiems ir vaikų populiacijos pacientams (2–17 metų, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 40 kg)

Klinikinės patirties gydant pacientus, kurie serga lengva ar vidutinio sunkumo kepenų ciroze (A arba B klasės pagal *Child-Pugh*) yra nedaug, todėl gali būti svarstoma, ar skirti vartoti pradinę 20 mg dozę vieną kartą per parą.

Vaikų populiacijos pacientams (2–17 metų, kurių kūno masė yra mažesnė kaip 40 kg)

Pacientams, kurių kūno masė yra mažesnė kaip 40 kg ir yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, gali būti svarstoma, ar skirti vartoti pradinę 10 mg dozę vieną kartą per parą.

Gydant bet kurio amžiaus pacientus, jeigu skiriama vartoti tadalafilio, vaistinį preparatą skiriantis gydytojas turi atidžiai įvertinti individualų naudos ir rizikos santykį. Tyrimų su pacientais, kurie serga sunkia kepenų ciroze (C klasės pagal *Child-Pugh*), neatlikta, todėl tokiems pacientams tadalafilio vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija (jaunesni kaip 2 metų)

ADCIRCA dozavimas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 2 metų vaikų populiacijos pacientams dar nenustatytas. Šiuo metu turimi duomenys pateikiami 4.8 ir 5.1 skyriuose.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Geriamąją suspensiją reikia išgerti nevalgčius, likus ne mažiau kaip 1 valandai iki valgymo arba praėjus 2 valandoms po valgio.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

Paskirtą ADCIRCA geriamosios suspensijos dozę galima suleisti per nazogastrinį (NG) zondą. Reikia laikytis gamintojo pateiktų vaistinio preparato suleidimo per NG zondą instrukcijų. Siekiant užtikrinti tinkamą dozavimą, suleidus geriamąją suspensiją, enterinio maitinimo zondą reikia praplauti mažiausiai 3 ml vandens arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuziniu tirpalu.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Ūminis miokardo infarktas per praėjusias 90 parų.

Sunki hipotenzija (< 90/50 mm Hg).

Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad tadalafilis stiprina nitratų sukeliama hipotenzinį poveikį. Manoma, kad taip yra dėl bendro nitratų ir tadalafilio poveikio azoto oksido ir cGMF grandinei. Todėl tadalafilio draudžiama skirti pacientams, vartojantiems bet kokios formos organinių nitratų (žr. 4.5 skyrių).

Penktojo tipo fosfodiesterazės (FDE5) inhibitorius, įskaitant tadalafilį, draudžiama vartoti kartu su guanilatciklazės stimulatoriais (pvz., riociguatu), nes gali pasireikšti simptominė hipotenzija (žr. 4.5 skyrių).

Pacientams, kuriems atsirado vienos akies aklumas dėl ne arterito sukeltos priekinės išeminės regos nervo neuropatijos (angl. *non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy*, *NAION*), nepriklausomai nuo to, ar tai buvo susiję, ar nesusiję su ankstesniu FDE5 inhibitorių vartojimu (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Širdies ir kraujagyslių ligos

PAH klinikiniuose tyrimuose nedalyvavo toliau išvardytų grupių pacientai, sergantys kardiovaskuline liga:

- pacientai, kurie serga kliniškai reikšminga aortos ir dviburio vožtuvo liga;
- pacientai, kuriems yra perikardo konstrikcija (suveržimas);
- pacientai, kurie serga restrikcine arba stazine kardiomiopatija;
- pacientai, kuriems yra reikšmingas kairiojo skilvelio funkcijos sutrikimas;
- pacientai, kuriems yra gyvybei pavojingos aritmijos;
- pacientai, kuriems pasireiškė išeminės širdies ligos simptomų;
- pacientai, kuriems yra nekontroliuojama hipertenzija.

Klinikinių duomenų apie tadalafilio saugumą tokiems pacientams nėra, todėl jiems tadalafilio vartoti nerekomenduojama.

Plaučių kraujagysles plečiantys vaistiniai preparatai gali reikšmingai pasunkinti pacientų, kurie serga plaučių venų okliuzine liga (PVOL), širdies ir kraujagyslių sistemos būklę. Klinikinių tyrimų duomenų apie tadafafilio vartojimą pacientams, kurie serga venų okliuzine liga, nėra, todėl tokiems pacientams tadafafilio vartoti nerekomenduojama. Jeigu vartojant tadafafilį atsiranda plaučių edemos požymių, reikia pagalvoti, kad tai gali būti susiję su PVOL.

Tadafafilis sukelia sisteminę vazodilacinę poveikį, dėl kurio gali pasireikšti trumpalaikis kraujospūdžio sumažėjimas. Gydytojas turi numatyti, kad dėl tokios vazodilatacijos gali pasireikšti nepageidaujamas poveikis pacientams, kuriems yra tam tikrų gretutinių būklių, pavyzdžiui, sunki kraujo tekėjimo iš kairiojo skilvelio obstrukcija, skysčių netekimas, autonominė hipotenzija, arba pacientams, kuriems pasireiškia hipotenzija poilsio metu.

Kai kuriems pacientams, kurie vartoja alfa₁ adrenoreceptorių blokatorių, kartu pavartojus tadafafilio, gali pasireikšti simptominė hipotenzija (žr. 4.5 skyrių). Todėl tadafafilio nerekomenduojama vartoti kartu su doksazosinu.

Regėjimas

Buvo pranešta apie su tadafafilio ir kitų FDE5 inhibitorių vartojimu susijusius regos sutrikimus, įskaitant centrinę serozinę chorioretinopatiją (CSCR), ir *NAION* atvejus. Nutraukus tadafafilio vartojimą, dauguma atvejų CSCR išnyko savaime. Vertinant *NAION*, stebėjimo tyrimų duomenų analizė rodo didesnę ūminės *NAION* riziką tadafafilį arba kitokią FDE5 inhibitorių vartojantiems vyrams, kuriems pasireiškia erekcijos funkcijos sutrikimas. Tai gali būti svarbu visiems tadafafilį vartojantiems pacientams, todėl pacientui reikia paaiškinti, kad staiga sutrikus regėjimui, sumažėjus regos aštrumui ir (arba) atsiradus matomo vaizdo iškraipymų, reikia nutraukti ADCIRCA vartojimą ir nedelsiant kreiptis į gydytoją (žr. 4.3 skyrių). Vaistinį preparatą nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems diagnozuota įgimta degeneracinė tinklainės liga, įskaitant pigmentinį retinitą, nes tokie pacientai nedalyvavo klinikiniuose tyrimuose.

Susilpnėjusi klausa arba staigus klausos netekimas

Buvo gauta pranešimų apie staigų klausos netekimą pavartojus tadafafilio. Nors kai kuriais atvejais buvo kitų rizikos veiksnių (pvz., amžius, cukrinis diabetas, hipertenzija, ankstesnio klausos netekimo anamnezė ir susijusios jungiamojo audinio ligos), pacientą būtina įspėti, kad staiga susilpnėjus klausai ar netekus klausos, tadafafilio vartojimą būtina nutraukti ir nedelsiant kreiptis į gydytoją.

Inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimas

Tadafafilio nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nes padidėja tadafafilio ekspozicija (*AUC*), yra nedaug klinikinės patirties ir nėra galimybės pašalinti vaistinio preparato iš organizmo dializės metu.

Tyrimų su pacientais, kurie serga sunkia kepenų ciroze (C klasės pagal *Child-Pugh*) neatlikta, todėl tadafafilio vartoti nerekomenduojama.

Priapizmas ir anatinė varpos deformacija

Gauta pranešimų, kad FDE5 inhibitoriais gydytiems vyrams pasireiškė priapizmas. Pacientus būtina įspėti, kad tuo atveju, jeigu erekcija trunka 4 valandas arba ilgiau, būtina nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos. Jei priapizmas nepradedamas nedelsiant gydyti, gali atsirasti varpos audinio pažeidimai ir visam laikui išnykti lytinis pajėgumas.

Tadafafilį reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra anatinė varpos deformacija (pvz., anguliacija, kaverninė fibrozė ar Peironi [*Peyronie*] liga) bei pacientams, kuriems yra būklė, galinti skatinti priapizmo pasireiškimą (pvz., pjautuvo pavidalo ląstelių anemija, dauginė mieloma arba leukozė).

Vartojimas kartu su CYP3A4 induktoriais ir inhibitoriais

Pacientams, kurie ilgą laiką vartoja stiprius CYP3A4 induktorius, pavyzdžiui, rifampiciną, tadafafilio vartoti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Pacientams, kurie kartu vartoja CYP3A4 inhibitorius, pavyzdžiui, ketokonazolą ar ritonavirą, tadafafilio vartoti nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Erekcijos funkcijos sutrikimo gydymas

Tadafafilio vartojimo kartu su kitokiais FDE5 inhibitoriais arba kitais vaistiniais preparatais nuo erekcijos funkcijos sutrikimo saugumas ir veiksmingumas netirti. Pacientus reikia perspėti, kad ADCIRCA vartoti kartu su šiais vaistiniais preparatais negalima.

Prostaciklinas ir jo analogai

Kontroliuojamųjų klinikinių tadafafilio vartojimo kartu su prostaciklinu ar jo analogais veiksmingumo ir saugumo tyrimų neatlikta. Dėl to šiuos vaistinius preparatus vartoti kartu reikia atsargiai.

Bozentanas

Tadafafilio veiksmingumas pacientams, kurie jau gydomi bozentanu, įtikinamai neįrodytas (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

Pagalbinės medžiagos

Natrio benzoatas

Kiekviename šio vaistinio preparato geriamosios suspensijos mililitre yra 2,1 mg natrio benzoato.

Sorbitolis

Kiekviename šio vaistinio preparato mililitre yra 110,25 mg sorbitolio. Sorbitolis yra fruktozės šaltinis. Reikia atsižvelgti į adityvų kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra sorbitolio (ar fruktozės), ir su maistu vartojamo sorbitolio (ar fruktozės) poveikį. Pacientams, kuriems yra įgimtas fruktozės netoleravimas (IFN), šio vaistinio preparato vartoti negalima, nebent tai būtų neabejotinai būtina.

Propilenglikolis

Kiekviename šio vaistinio preparato mililitre yra 3,1 mg propilenglikolio.

Natris

Viename šio vaistinio preparato mililitre yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis tadafafilui

Citochromo P450 inhibitoriai

Azolių grupės priešgrybeliniai vaistiniai preparatai (pvz., ketokonazolas)

Ketokonazolas (200 mg per parą) padidino vienkartinės tadafafilio (10 mg) dozės ekspoziciją (AUC) 2 kartus, o C_{max} – 15 %, palyginti su AUC ir C_{max} rodmenimis vartojant vieną tadafafilį. Ketokonazolas (400 mg per parą) padidino vienkartinės tadafafilio (20 mg) dozės ekspoziciją (AUC) 4 kartus, o C_{max} – 22 %.

Proteazės inhibitoriai (pvz., ritonaviras)

Ritonaviras (200 mg du kartus per parą), kuris yra CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 ir CYP2D6 inhibitorius, vienkartinės tadalafilio (20 mg) dozės ekspoziciją (AUC) padidino 2 kartus ir neveikė C_{max} . Ritonaviras (500 mg arba 600 mg du kartus per parą) vienkartinės tadalafilio (20 mg) dozės ekspoziciją (AUC) padidino 32 %, o C_{max} sumažino 30 %.

Citochromą P450 induktoriai

Endotelino 1 receptorių antagonistai (pvz., bozentanai)

Vartojant kartu kartotines dozes, bozentanai (125 mg du kartus per parą), kuris yra CYP2C9 ir CYP3A4 substratas bei vidutinio stiprumo CYP3A4, CYP2C9 ir galbūt CYP2C19 induktorius, sumažino tadalafilio (40 mg vieną kartą per parą) sisteminę ekspoziciją 42 %, o C_{max} – 27 %. Tadalafilio veiksmingumas pacientams, kurie jau gydomi bozentanu, įtikinamai neįrodytas (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius). Tadalafilis neveikia bozentano ar jo metabolitų ekspozicijos (AUC ir C_{max}). Tadalafilio vartojimo kartu su kitais endotelino 1 receptorių antagonistais saugumo ir veiksmingumo tyrimų neatlikta.

Antimikobakteriniai vaistiniai preparatai (pvz., rifampicinas)

CYP3A4 induktorius rifampicinas (600 mg per parą) sumažino tadalafilio AUC 88 %, o C_{max} – 46 %, palyginti su AUC ir C_{max} rodmenimis vartojant vieną tadalafilį (10 mg).

Tadalafilio poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Nitratai

Klinikinių tyrimų duomenimis, tadalafilis (5 mg, 10 mg ir 20 mg) sustiprino hipotenzinį nitratų poveikį. Tokia sąveika truko ilgiau kaip 24 valandas ir nebepasireiškė, praėjus 48 valandoms po paskutinės tadalafilio dozės suvartojimo. Dėl to tadalafilio draudžiama vartoti pacientams, kurie vartoja bet kokios formos organinių nitratų (žr. 4.3 skyrių).

Antihipertenziniai vaistiniai preparatai (įskaitant kalcio kanalų blokatorius)

Tadalafilio vartojant (5 mg per parą ir 20 mg vienkartinę dozę) kartu su doksazosinu (4 mg ir 8 mg per parą), reikšmingai sustiprėja šio alfa adrenoblokatoriaus kraujospūdį mažinantis poveikis. Toks poveikis trunka ne mažiau kaip dvylika valandų ir gali sukelti simptomų, įskaitant apalpimą. Todėl toks derinys nerekomenduojamas (žr. 4.4 skyrių).

Sąveikos tyrimų, atliktų su nedideliu skaičiumi sveikų savanorių, vartojusių alfuzozino ar tamsulozino, metu tokio poveikio nenustatyta.

Klinikinių farmakologinių tyrimų metu buvo tirtas tadalafilio (10 mg ir 20 mg) gebėjimas sustiprinti antihipertenzinių vaistinių preparatų hipotenzinį poveikį. Buvo tirtos pagrindinės antihipertenzinių vaistinių preparatų klasės, taikant arba monoterapiją, arba sudėtinį gydymą. Keletą antihipertenzinių vaistinių preparatų vartojusiems pacientams, kurių hipertenzija nebuvo gerai kontroliuojama, pasireiškė didesnis kraujospūdžio sumažėjimas, palyginti su tiriamaisiais, kurių kraujospūdis buvo kontroliuojamas gerai ir kuriems pasireiškė tik minimalus sumažėjimas, panašus į sveikų tiriamųjų. Pacientams, kurie kartu vartoja antihipertenzinių vaistinių preparatų, 20 mg tadalafilio dozė gali sukelti kraujospūdžio sumažėjimą, kuris dažniausiai būna nedidelis ir kliniškai nereikšmingas (išimtis – doksazosinas, žr. pirmiau).

Riociguatas

Ikiklinikiniai tyrimai parodė papildomą sisteminio kraujospūdžio sumažėjimą FDE5 inhibitorius vartojant kartu su riociguatu. Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, įrodyta, kad riociguatas padidina hipotenzinį FDE5 inhibitorių poveikį. Nėra palankaus tokio derinio klinikinio poveikio tirtoje populiacijoje įrodymų. Riociguatą vartoti kartu su FDE5 inhibitoriais, įskaitant tadalafilį, draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

CYP1A2 substratai (pvz., teofilinas)

10 mg tadafafilio dozę vartojant kartu su teofilinu (neselektyvus fosfodiesterazės inhibitorius), farmakokinetinė sąveika nepasireiškė. Vienintelis farmakodinaminis poveikis pasireiškė tik nežymiu širdies susitraukimų padažnėjimu (3,5 karto per min.[k/min]).

CYP2C9 substratai (pvz., R-varfarinas)

Tadafafilis (10 mg ir 20 mg) kliniškai reikšmingai neveikė S-varfarino ar R-varfarino (CYP2C9 substratas) ekspozicijos (*AUC*) ir neturėjo įtakos varfarino sukeltiems protrombino laiko pokyčiams.

Acetilsalicilo rūgštis

Tadafafilis (10 mg ir 20 mg) nepailgino acetilsalicilo rūgšties sukkelto kraujavimo laiko.

P-glikoproteino substratai (pvz., digoksinas)

Tadafafilis (40 mg vieną kartą per parą) kliniškai reikšmingai neveikė digoksino farmakokinetikos.

Geriamieji kontraceptikai

Susidarius pusiausvyrinei koncentracijai, tadafafilis (40 mg vieną kartą per parą) padidino etinilestradiolio ekspoziciją (*AUC*) 26 %, o C_{max} – 70 %, palyginti su kartu su placebo vartojamais geriamaisiais kontraceptikais. Statistiškai reikšmingo tadafafilio poveikio levonorgestreliui nebuvo, tai rodo, kad poveikis etinilestradioliui pasireiškia dėl to, kad tadafafilis slopina sulfatų prijungimą žarnyne. Šio reiškinio klinikinė reikšmė neaiški.

Terbutalinas

Panašaus *AUC* ir C_{max} padidėjimo, kaip ir vartojant etinilestradiolį, galima tikėtis per burną vartojant terbutaliną, greičiausiai dėl to, kad tadafafilis slopina sulfatų prijungimą žarnyne. Šio reiškinio klinikinė reikšmė neaiški.

Alkoholis

Kartu vartojamas tadafafilis (10 mg ar 20 mg) neveikė alkoholio koncentracijos. Be to, pavartojus kartu alkoholio, tadafafilio koncentracijos pokyčių nepastebėta. Tadafafilis (20 mg) nesustiprino alkoholio sukkelto kraujospūdžio sumažėjimo (0,7 g/kg arba maždaug 180 ml 40 % alkoholio [degtinės] 80 kg sveriančiam vyrui), bet kai kuriems tiriamiesiems pasireiškė pozicinis galvos svaigimas ir ortostatinė hipotenzija. Tadafafilis (10 mg) nesustiprino alkoholio poveikio pažinimo funkcijai.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Remiantis farmakokinetikos duomenų populiacijoje analize, tariamojo klirenso (*CL/F*) rodmenys ir bozentano poveikis *CL/F* vaikų populiacijos pacientų organizme buvo panašūs į PAH sergančių suaugusių pacientų. Kartu su bozentanu vartojamo tadafafilio dozės keisti nereikia.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenys apie tadafafilio vartojimą nėštumo metu riboti. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar postnataliniam vystymuisi neparodė (žr. 5.3 skyrių). Dėl atsargumo nėštumo metu tadafafilio geriau nevartoti.

Žindymas

Turimi farmakodinamikos/toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad tadafafilis išsiskiria į pieną. Rizikos žindomam kūdikiui paneigti negalima. ADCIRCA žindymo laikotarpiu vartoti negalima.

Vaisingumas

Pastebėtas poveikis šunims, kuris gali rodyti vaisingumo sutrikimą. Du vėlesni klinikiniai tyrimai parodė, kad žmonėms toks poveikis nėra tikėtinas, tačiau kai kuriems vyrams buvo pastebėtas spermatozoidų koncentracijos sumažėjimas (žr. 5.1 ir 5.3 skyrius).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

ADCIRCA gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Nors klinikinių tyrimų metu tadafilio ar placebo vartojusiems vyrams galvos svaigimo dažnis buvo panašus, vis dėlto pacientą reikia įspėti, kad prieš vairuojant ar valdant mechanizmus, jis turi žinoti, kaip reaguoja į ADCIRCA.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta dažniausiai, pasireiškusios $\geq 10\%$ pacientų gydymo 40 mg tadafilio doze grupėje, buvo galvos skausmas, pykinimas, nugaros skausmas, dispepsija, trumpalaikis veido ir kaklo paraudimas, migrena, nazofaringitas ir galūnių skausmas. Stebėtos nepageidaujamos reakcijos buvo laikinos ir paprastai lengvos ar vidutinio sunkumo. Duomenų apie nepageidaujamas reakcijas vyresniems nei 75 metų pacientams yra nedaug.

Pagrindžiamojo placebo kontroliuojamojo PAH gydymo ADCIRCA tyrimo duomenimis, ADCIRCA iš viso buvo gydyti 323 pacientai, kurie vartojo nuo 2,5 mg iki 40 mg dozes vieną kartą per parą, ir 82 pacientai vartojo placebo. Gydymas truko 16 savaičių. Bendras pasitraukimo iš tyrimo dėl nepageidujamų reiškinių dažnis buvo mažas (ADCIRCA 11 %, placebo 16 %). Trys šimtai penkiasdešimt septyni (357) tiriamieji, kurie baigė pagrindžiamąjį tyrimą, toliau dalyvavo ilgalaikiame gydymo pratęstimo tyrime. Buvo tirtos 20 mg ir 40 mg dozės vieną kartą per parą.

Nepageidujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau esančioje lentelėje išvardytos nepageidujamos reakcijos, kurios placebo kontroliuojamojo tyrimo metu pasireiškė pacientams, kurie sirgo PAH ir buvo gydyti ADCIRCA. Be to, į lentelę įtrauktos kai kurios nepageidujamos reakcijos, kurios pasireiškė vyrų erekcijos funkcijos sutrikimo gydymo tadafiliu klinikinių tyrimų metu ir (arba) po vaistinio preparato pateikimo į rinką. Šie reiškiniai buvo priskirti arba prie dažnio „nežinomas“, kadangi PAH sergantiems pacientams dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis, arba prie dažnio, paremto pagrindžiamojo placebo kontroliuojamo ADCIRCA tyrimo klinikinio tyrimo duomenimis.

Dažnio apibūdinimas: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Dažnis nežinomas¹
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjusio jautrumo reakcijos ⁵			Angioneurozinė edema
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas ⁶	Apalpimas (sinkopė), Migrena ⁵	Traukuliai ⁵ Laikina amnezija ⁵		Insultas ² (įskaitant kraujavimo reiškinius)

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Retas	Dažnis nežinomas ¹
Akių sutrikimai		Miglotas matymas			Ne arteritito sukelta priekinė regos nervo neuropatija (<i>NAION</i>) Tinklainės kraujagyslių okliuzija Regėjimo lauko defektas Centrinė serozinė chorioretinopatija
Ausų ir labirintų sutrikimai			Ūžesys (<i>tinnitus</i>)		Staigus klausos netekimas
Širdies sutrikimai		Palpitacijos ^{2,5}	Staigi širdinė mirtis ^{2,5} Tachikardija ^{2,5}		Nestabilioji krūtinės angina Skilvelinė aritmija Miokardo infarktas ²
Kraujagyslių sutrikimai	Trumpalaikis veido ir kaklo paraudimas	Hipotenzija	Hipertenzija		
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Nazofaringitas (įskaitant nosies užsikimšimą, nosies ančių paburkimą ir rinitą)	Kraujavimas iš nosies			
Virškinimo trakto sutrikimai	Pykinimas Dispepsija (įskaitant pilvo skausmą/diskomfortą ³)	Vėmimas Gastroezofaginis refluksas			
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Išbėrimas	Dilgėlinė ⁵ Hiperhidrozė (prakitavimas) ⁵		Stivenso-Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas Eksfoliacinis dermatitas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Mialgija Nugaros skausmas Galūnių skausmas (įskaitant galūnių diskomfortą)				
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			Hematurija		
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai		Kraujavimo iš gimdos sustiprėjimas ⁴	Priapizmas ⁵ Kraujavimas iš varpos Hematospermija		Ilgalaikė erekcija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Veido edema Krūtinės skausmas ²			

- (1) Reiškiniai, apie kuriuos nepranešta registracijos tyrimų metu ir jų dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis. Nepageidaujamos reakcijos į lentelę buvo įtrauktos, remiantis po vaistinio preparato pateikimo į rinką arba klinikinių tyrimų, kurių metu tadafafilis vartotas erekcijos funkcijos sutrikimui gydyti, metu gautais duomenimis.
- (2) Daugumai pacientų, kuriems pasireiškė reiškiniai, prieš pradėdant tyrimą buvo kardiovaskulinės rizikos veiksniai.
- (3) Apima tokius *MedDRA* terminus: pilvo diskomfortas, pilvo skausmas, apatinės pilvo dalies skausmas, viršutinės pilvo dalies skausmas ir skrandžio diskomfortas.
- (4) Apima klinikinius ne *MedDRA* terminus: nenormalus/pernelyg gausus menstruacinis kraujavimas, pavyzdžiui, menoragija, metroragija, menometroragija ar kraujavimas iš makšties.
- (5) Nepageidaujamos reakcijos į lentelę buvo įtrauktos, remiantis po vaistinio preparato pateikimo į rinką arba klinikinių tyrimų, kurių metu tadafafilis vartotas erekcijos funkcijos sutrikimui gydyti, metu gautais duomenimis; be to, dažnio įvertinimas yra paremtas tik 1 ar 2 pacientų, kuriems nepageidaujama reakcija pasireiškė pagrindinio placebo kontroliuojamo ADCIRCA tyrimo metu, duomenimis.
- (6) Nepageidaujama reakcija, apie kurią buvo pranešta dažniausiai, buvo galvos skausmas. Galvos skausmas gali pasireikšti gydymo pradžioje ir su laiku silpnėti, net gydymą tęsiant.

Vaikų populiacija

Klinikinių tyrimų (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG) metu tadafafilu buvo gydyti iš viso 51 PAH sergantis 2,5–17 metų amžiaus vaikų populiacijos pacientas. Stebėjimo po vaistinio preparato pateikimo į rinką tyrimo (H6D-JE-TD01) metu tadafafilu iš viso buvo gydyti 391 PAH sergantis vaikų populiacijos pacientas (nuo naujagimių iki mažiau kaip 18 metų). Vaikams ir paaugliams po tadafafilio pavartojimo pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų dažnis, pobūdis ir sunkumas buvo panašūs į suaugusiųjų. Dėl tyrimo plano, imties dydžio, lyties, amžiaus intervalo ir dozių skirtumų šių tyrimų saugumo išvados išsamiai aprašytos atskirai toliau.

Placebu kontroliuojamas klininis tyrimas, kuriame dalyvavo vaikų populiacijos pacientai (H6D-MC-LVHV)

Remiantis atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamo tyrimo, kuriame dalyvavo 35 nuo 6,2 iki 17,9 metų PAH sergantys pacientai (amžiaus mediana – 14,2 metų), iš viso 17 pacientų buvo gydyti ADCIRCA 20 mg (vidutinės kūno masės [nuo ≥ 25 kg iki < 40 kg] grupė) arba 40 mg (didelės kūno masės [≥ 40 kg] grupė) dozėmis vieną kartą per parą ir 18 pacientų vartojo placebo 24 savaites. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai, kurie pasireiškė 2 ar daugiau tadafafilu gydytų pacientų, buvo galvos skausmas (29,4 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcija ir gripas (abiem atvejais po 17,6 %) bei artralgija ir kraujavimas iš nosies (abiem atvejais po 11,8 %). Pranešimų apie mirties atvejus ar sunkius nepageidaujamus reiškinius negauta. Trisdešimt du (32) iš 35 vaikų populiacijos pacientų, kurie buvo gydyti trumpo placebo kontroliuojamo tyrimo metu, perėjo į vaistinio preparato vartojimo pratęsimo atviru būdu 24 mėnesių trukmės ilgalaikį tyrimą ir stebėjimo laikotarpį užbaigė 26 pacientai. Naujų saugumo signalų nepastebėta.

Nekontroliuojamas farmakokinetikos tyrimas, kuriame dalyvavo vaikų populiacijos pacientai (H6D-MC-LVIG)

Remiantis dozės didinimo vaikų populiacijoje tyrimo duomenimis, 19 pacientų, kurių amžiaus mediana – 10,9 metų [kitimo sritis – 2,5–17 metų] vartojo ADCIRCA vieną kartą per parą: gydymo atviru būdu trukmė – 10 savaičių (1 laikotarpis) ir vartojimas buvo pratęstas iki papildomų 24 mėnesių (2 laikotarpis). Buvo pranešta, kad sunkūs nepageidaujami reiškiniai pasireiškė 8 pacientams (42,1 %). Tai buvo plaučių hipertenzija (21,0 %), virusinė infekcija (10,5 %) ir širdies nepakankamumas, gastritas, karščiavimas, 1 tipo cukrinis diabetas, febriliniai traukuliai, būseną prieš apalpstant (presinkopė), priepuoliai ir kiaušidžių cista (kiekvienam atveju po 5,3 %). Gydymo dėl nepageidaujamų reiškinių nenutraukė nė vienas pacientas. Buvo pranešta, kad gydymo sukeltus nepageidaujamus reiškinius patyrė 18 pacientų (94,7 %), o dažniausiai pasireiškę (≥ 5 pacientų) gydymo sukelti nepageidaujami reiškiniai buvo galvos skausmas, karščiavimas, virusinė viršutinių kvėpavimo takų infekcija ir vėmimas. Buvo pranešta apie du mirties atvejus.

Tyrimas po vaistinio preparato pateikimo į rinką, kuriame dalyvavo vaikų populiacijos pacientai (H6D-JE-TD01)

Saugumo duomenys buvo surinkti Japonijoje atlikto stebimojo tyrimo po vaistinio preparato pateikimo į rinką, į kurią buvo įtraukti 391 vaikų populiacijos PAH sergantys pacientai, metu (ilgiausias stebėjimo laikotarpis – 2 metai). Šiame tyrime dalyvavusių pacientų amžiaus vidurkis – $5,7 \pm 5,3$ metų, įskaitant 79 pacientus, kuriems buvo mažiau kaip 1 metai, 41 – nuo 1 iki mažiau kaip 2 metų, 122 – 2–6 metų, 110 – 7 – 14 metų ir 39 – 15 – 17 metų. Buvo pranešta, kad 123 pacientams (31,5 %) pasireiškė nepageidaujami reiškiniai. Nepageidaujamų reiškinų (≥ 5 pacientų) dažnis: plautinė hipertenzija (3,6 %), galvos skausmas (2,8 %), širdies nepakankamumas ir trombocitų skaičiaus sumažėjimas (abiem atvejais po 2,0 %), kraujavimas iš nosies ir viršutinių kvėpavimo takų infekcija (abiem atvejais po 1,8 %), bronchitas, viduriavimas ir nenormali kepenų funkcija (abiem atvejais po 1,5 %) bei gastroenteritas, baltymų netekimo gastroenteropatija ir aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas (kiekvienam atveju po 1,3 %). Sunkių nepageidaujamų reiškinų dažnis – 12,0 % (≥ 3 pacientų), įskaitant plautinę hipertenziją (3,6 %), širdies nepakankamumą (1,5 %) ir pneumoniją (0,8 %). Buvo pranešta apie 16 mirties atvejų (4,1 %). Nė vienas atvejis nebuvo susijęs su tadafafilium.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santykiu. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Sveiki suaugę tiriamieji gėrė ne didesnę kaip 500 mg vienkartinę dozę, ir pacientai, kuriems diagnozuotas erekcijos funkcijos sutrikimas, vartojo ne didesnes kaip 100 mg kartotines paros dozes. Nepageidaujamos reakcijos buvo tokios pat, kaip vartojant mažesnes dozes.

Perdozavus reikia gydyti įprastinėmis palaikomosiomis priemonėmis. Hemodializė tadafafilio eliminaciją veikia nereikšmingai.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – urogenitalinę sistemą veikiančios vaistiniai preparatai, vaistiniai preparatai nuo erekcijos disfunkcijos, ATC kodas – G04BE08

Veikimo mechanizmas

Tadafafilis yra stipriai veikiantis fermento FDE5, kuris yra atsakingas už ciklinio guanozino monofosfato (cGMF) suirimą, inhibitorius. Plautinės arterinės hipertenzijos atveju būna sutrikęs azoto oksido išsiskyrimas iš endotelio, dėl to plaučių kraujagyslių lygiuosiuose raumenyse būna sumažėjusi cGMF koncentracija. FDE5 yra pagrindinė plaučių kraujagyslių fosfodiesterazė. Dėl tadafafilio sukkelto FDE5 slopinimo, padidėja cGMF koncentracija, dėl to atsipalaiduoja plaučių kraujagyslių lygieji raumenys ir plaučių kraujagyslės išsiplečia.

Farmakodinaminis poveikis

Tyrimais *in vitro* įrodyta, kad tadafafilis selektyviai slopina FDE5. FDE5 yra fermentas, kurio yra lygiuosiuose akytkūnio, kraujagyslių ir vidaus organų raumenyse, skeleto raumenyse, trombocituose, inkstuose, plaučiuose ir smegenėlėse. FDE5 tadafafilis veikia daug stipriau negu kitas fosfodiesterazes. FDE5 jis veikia $> 10\,000$ kartų stipriau nei FDE1, FDE2 ar FDE4, kurių yra širdyje, smegenyse, kraujagyslėse, kepenyse ir kituose organuose. Tadafafilis veikia FDE5 $> 10\,000$ kartų stipriau nei FDE3, t.y. fermentą, kurio yra širdyje ir kraujagyslėse. Kad jis labiau veikia ne FDE3, bet FDE5, yra

svarbu, nes FDE3 dalyvauja širdies susitraukime. Be to, tadafafilis veikia FDE5 maždaug 700 kartų stipriau nei FDE6, t. y. fermentą, kurio yra tinklainėje ir kuris dalyvauja šviesos perdavime. Be to, tadafafilis veikia FDE5 > 10 000 kartų stipriau nei FDE7-FDE10.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Suaugusiųjų plautinė arterinė hipertenzija

Dvigubai koduotu būdu atliktas atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo 405 pacientai, kuriems diagnozuota plautinė arterinė hipertenzija. Pagal pagrindinio gydymo planą buvo galima vartoti bozentaną (pastovią palaikomąją dozę iki 125 mg du kartus per parą) ir taikyti ilgalaikį gydymą antikoagulantais, digoksinu, diuretikais ir deguonimi. Tyrimo metu daugiau nei pusė (53,3 %) pacientų kartu buvo gydyti bozentanu.

Pacientai atsitiktiniu būdu buvo priskirti vienai iš penkių gydymo grupių (2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg tadafafilio arba placebo). Pacientai buvo ne jaunesni kaip 12 metų ir jiems buvo diagnozuota PAH, kuri buvo idiopatinė arba susijusi su kolagenoze, apetitą mažinančių vaistinių preparatų vartojimu, žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcija, prieširdžių pertvaros defektu ar ne anksčiau kaip po vienerių metų po chirurginės įgimto sisteminės plautinės kraujotakos šunto koregavimo operacijos (pavyzdžiui, skilvelių pertvaros defekto, atviro arterinio latako). Vidutinis visų pacientų amžius buvo 54 metai (nuo 14 iki 90 metų), daugumą iš jų sudarė europidai (80,5 %) ir moterys (78,3 %). Pagal etiologiją, plautinė arterinė hipertenzija (PAH) dažniausiai buvo idiopatinė PAH (61,0 %) arba susijusi su kolagenoze (23,5 %). Daugumai pacientų pagal Pasaulinę sveikatos organizaciją (PSO) diagnozuota III (65,2 %) arba II (32,1 %) funkcinės klasės sutrikimas. Prieš pradėdant tyrimą, vidutinis per 6 minutes nueitas atstumas (angl. *the 6 minute walk distance*, 6MWD) buvo 343,6 metrai.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo 6 minučių ėjimo mėginio (6MWD) atstumo pokytis 16-tą savaitę, palyginti su pradiniu. Tik vartojant 40 mg tadafafilio dozę, koreguojant pagal placebo, buvo pasiekta pagal protokolą numatyto reikšmingumo lygio 6MWD pailgėjimo mediana – 26 metrai ($p = 0,0004$; 95 % PI: 9,5, 44,0; prieš tyrimą numatytu *Hodges-Lehman* metodu) (vidutiniškai 33 metrai, 95 % PI: 15,2, 50,3). Ėjimo atstumas pradėjo ilgėti nuo 8 gydymo savaitės. Reikšmingas 6MWD pailgėjimas ($p < 0,01$) nustatytas 12-tą savaitę, kai pacientų buvo paprašyta išgerti tiriamąjį vaistinį preparatą vėliau, kad atitiktų mažiausią veikliosios medžiagos koncentraciją. Tyrimo duomenys pogrupiuose pagal amžių, lytį, PAH etiologiją ir pradinę funkcinę klasę pagal PSO bei 6MWD dažniausiai buvo vienodi. Placebu koreguotas vidutinis 6MWD pailgėjimas buvo 17 metrų ($p = 0,09$; 95 % PI: -7,1, 43,0; prieš tyrimą numatytu *Hodges-Lehman* metodu) (vidutiniškai 23 metrai, 95 % PI: -2,4, 47,8) pacientams, kurie vartojo 40 mg tadafafilio papildomai kartu su bozentanu ($n = 39$) ir 39 metrai ($p < 0,01$, 95 % PI: 13,0, 66,0; prieš tyrimą numatytu *Hodges-Lehman* metodu) (vidutiniškai 44 metrai, 95 % PI: 19,7, 69,0) pacientams, kurie vartojo 40 mg vieno tadafafilio ($n = 37$).

Funkcinė klasė pagal PSO 16-tą savaitę pagerėjo panašiai daliai 40 mg tadafafilio ir placebo grupės pacientų (23 %, palyginti su 21 %). Klinikinės būklės pasunkėjimo 16-tą savaitę dažnis pacientų, vartojusių 40 mg tadafafilio, buvo mažesnis (5 %; 4 iš 79 pacientų) nei placebo grupėje (16 %; 13 iš 82 pacientų). Pokytis pagal *Borg* dusulio skalę buvo mažas ir nereikšmingas ir placebo, ir 40 mg tadafafilio grupėse.

Be to, vartojant 40 mg tadafafilio dozę, palyginti su placebo, nustatytas fizinio funkcionavimo, fizinės būklės, fizinio skausmo, bendrosios sveikatos, gyvybingumo ir socialinio funkcionavimo domenų pagal SF-36 pagerėjimas. Nebuvo emocinio ir protinio domenų pagal SF-36 pagerėjimo. Vartojant 40 mg tadafafilio dozę, palyginti su placebo, nustatytas judrumo, apsitarnavimo, įprastinės veiklos, skausmo/diskomforto, nerimo/depresijos dedamųjų pagerėjimas pagal EuroQol (EQ-5D) Jungtinių Amerikos Valstijų ir Jungtinės Karalystės indekso balą bei regimosios analogijos skalę (angl. *the visual analogue scale*, VAS).

Buvo ištirta 93 pacientų kardiopulmoninė kraujotaka. Vartojant 40 mg tadafafilio dozę, padidėjo širdies išstūmimo tūris (0,6 l/min.) ir sumažėjo plautinis arterinis spaudimas (-4,3 mm Hg) bei plaučių

kraujagyslių pasipriešinimas (-209 din.s/cm^5), palyginti su buvusiu prieš tyrimą ($p < 0,05$). Vis dėlto vėlesnė po tyrimo atlikta analizė rodo, kad kardiopulmoninės kraujotakos parametrų, palyginti su pradiniais, pokyčių gydymo 40 mg tadafafilio grupėje skirtumas, palyginti su placebo, nėra reikšmingas.

Ilgalaikis gydymas

357 placebo kontroliuojamame tyrime dalyvavę pacientai toliau dalyvavo ilgalaikiame gydymo pratęsimo tyrime. Iš jų, 311 pacientų buvo gydyti tadafafilium bent 6 mėnesius ir 293 – vienerius metus (ekspozicijos mediana – 365 paros, kitimo sritis – 2–415 parų). Vienerius metus išgyvenusių pacientų, apie kuriuos turima duomenų, dalis – 96,4 %. Be to, pacientų, kurie vartojo tadafafilį vienerius metus, 6 minučių ėjimo mėginio atstumas ir funkcinė klasė pagal PSO nepakito.

Sveikiems tiriamiesiems 20 mg tadafafilio, palyginti su placebo, reikšmingo sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio pokyčio gulint (vidutinis didžiausias sumažėjimas buvo atitinkamai 1,6 mm Hg ir 0,8 mm Hg) ar stovint (vidutinis didžiausias sumažėjimas buvo atitinkamai 0,2 mm Hg ir 4,6 mm Hg) nesukėlė ir reikšmingai širdies susitraukimų dažnio nekeitė.

Tiriant tadafafilio poveikį regai, nenustatyta sutrikusio spalvų (mėlynos/žalios) skyrimo naudojant *Farnsworth-Munsell 100-hue* testą. Šie duomenys atitinka mažą tadafafilio afinitetą FDE6, palyginti su FDE5. Visų klinikinių tyrimų metu spalvinio regėjimo sutrikimo dažnis buvo mažas ($< 0,1 \%$).

Buvo atlikti 3 tyrimai, kurių metu nustatinėtas kasdien vartojamos 10 mg (tyrimas truko 6 mėn.) arba 20 mg (vienas tyrimas truko 6 mėn., kitas – 9 mėn.) tadafafilio dozės poveikis vyrų spermatogenezei. Dviejų šių tyrimų metu pasireiškė nuo tadafafilio vartojimo priklausomas spermos kiekio ir koncentracijos sumažėjimas, kuris klinikai vargu ar gali būti reikšmingas. Su kitų parametrų, pvz., judrumo, morfologijos ar FSH kiekio, pokyčiais minėtas sumažėjimas nebuvo susijęs.

Vaikų populiacija

Vaikų plautinė arterinė hipertenzija

Iš viso 35 PAH sergantys vaikų populiacijos pacientai nuo 6 metų, bet jaunesni kaip 18 metų amžiaus buvo gydomi 2 laikotarpių papildomo gydymo (papildant jau pacientui skiriamą gydymą endotelino receptorių antagonistu) tyrimo metu (H6D-MC-LVHV), kurio tikslas – įvertinti tadafafilio veiksmingumą, saugumą ir farmakokinetiką. Per 6 mėnesių dvigubai koduoto gydymo laikotarpį (1 laikotarpis) 17 pacientų vartojo tadafafilį ir 18 pacientų – placebo.

Skiriama tadafafilio dozė priklausė nuo paciento kūno masės atrankos apsilankymo metu. Daugumos pacientų kūno masė buvo 40 kg ar didesnė (25 [71,4 %]) ir jie vartojo 40 mg dozę, likusios dalies pacientų (10 [28,6 %]) kūno masė buvo nuo 25 kg ir didesnė, bet ne didesnė kaip 40 kg ir jie vartojo 20 mg dozę. Šiame tyrime dalyvavo 16 vyriškos ir 19 moteriškos lyties pacientų. Amžiaus mediana bendrojoje populiacijoje – 14,2 metų (kitimo sritis – 6,2–17,9 metų). Į tyrimą nebuvo įtraukta nė vieno jaunesnio kaip 6 metų paciento. Vyraujanti plautinės arterinės hipertenzijos etiologija – IPAH (74,3 %) ir PAH, susijusi su išliekančia arba pasikartojančia plautine hipertenzija po įgimto plaučių šunto į sisteminę kraujotaką koregavimo (25,7 %). Daugumos pacientų (80 %) liga buvo priskirta PSO II funkcinėi klasei.

Pagrindinis 1 laikotarpio tikslas – įvertinti tadafafilio, palyginti su placebo, veiksmingumą gerinant *6MWD* per laikotarpį nuo tyrimo pradžios iki 24-os savaitės, tiriant nuo 6 metų ir vyresnius, bet ne vyresnius kaip 18 metų pacientus, kurie buvo pakankamai subrendę, kad gebėtų atlikti *6MWD* testą. Remiantis pirmine analize (mišrūs kartotinių matavimų modeliai – angl. *Mixed Models for Repeated Measures, MMRM*), *6MWD* mažiausiųjų kvadratų (angl. *least squares, LS*) vidutinis (standartinė paklaida, SP) pokytis 24-ąją savaitę, palyginti su pradiniu, buvo 60 (SP – 20,4) metrų, vartojant tadafafilį, ir 37 (SP – 20,8) metrai, vartojant placebo.

Be to, remiantis PAH sergančių vaikų populiacijos pacientų, kuriems yra 2 ir daugiau metų, bet ne vyresnių kaip 18 metų, duomenimis, *6MWD* prognozuoti buvo naudojamas ekspozicijos – atsako (angl. *exposure-response, ER*) modelis, atsižvelgiant į ekspoziciją vaikų organizme po 20 arba 40 mg

paros dozių, apskaičiuotų naudojant farmakokinetikos populiacijoje modelį ir suaugusiesiems nustatyto ER modelį (H6D-MC-LVGY). Modelis atskleidė atsako panašumą tarp prognozuojamo modelio ir faktiškai išmatuoto 6MWD vaikams nuo 6 iki ne daugiau kaip 18 metų H6D-MC-LVHV tyrimo metu.

Nė vienoje gydymo grupėje per 1 laikotarpį nebuvo patvirtintų klinikinės būklės pasunkėjimo atvejų. Pacientų, kurių PSO funkcinė klasė 24-ąją savaitę pagerėjo, palyginti su pradine būkle, dalis tadafilio grupėje sudarė 40 %, palyginti su 20 % placebo grupėje. Be to, buvo pastebėta teigiama galimo veiksmingumo tendencija tadafilio grupėje, palyginti su placebo grupe, matuojant tokius parametrus, kaip N-galo pro B tipo natriurezinio peptido (angl. *N-terminal pro B-type natriuretic peptide, NT-proBNP*) rodmuo (skirtumas tarp gydymo būdų: -127,4, 95 % PI, nuo -247,05 iki -7,80), echokardiografijos parametrai (triburio vožtuvo žiedinės plokštumos sistolinis grįžtamai slenkamasis judėjimas – angl. *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion, TAPSE*, skirtumas tarp gydymo būdų: 0,43, 95 % PI, nuo 0,14 iki 0,71; kairiojo skilvelio sistolinis ekscentriškumo indeksas (EI), skirtumas tarp gydymo būdų: -0,40, 95 % PI, nuo -0,87 iki 0,07; kairiojo skilvelio diastolinis EI, skirtumas tarp gydymo būdų: -0,17, 95 % PI, nuo -0,43 iki 0,09; buvo pranešta apie 2 placebo grupės pacientams pasireiškusių perikardo efuziją ir tokių pacientų nebuvo gydymo tadafiliu grupėje) ir bendras klinikinis išpūdis (angl. *the Clinical Global Impression, CGI-I*) (pagerėjimas vartojant tadafilį 64,3 %, placebo grupėje – 46,7 %).

Ilgalaikio gydymo pratęsimo duomenys

Iš viso 32 pacientai iš placebo kontroliuojamojo tyrimo (H6D-MC-LVHV) perėjo į 2 metų trukmės gydymo pratęsimo atviru būdu laikotarpį (2 laikotarpis), kuriuo visi pacientai vartojo kūno masę atitinkančią tadafilio dozę. Pagrindinis 2 laikotarpio tikslas buvo įvertinti ilgalaikį tadafilio saugumą.

Iš viso 26 pacientai įvykdė tolimesnio stebėjimo planą, per tą laikotarpį naujų saugumo signalų nepastebėta. Penkių (5) pacientų klinikinė būklė pasunkėjo, 1 pasireiškė naujas apalpimas (sinkopė), 2 buvo padidinta endotelino receptorių antagonistų dozė, 1 gydymas buvo papildytas skiriant naują specifinį PAH gydymą ir 1 buvo gydytas ligoninėje dėl PAH progresavimo. Daugumos pacientų funkcinė klasė pagal PSO 2 laikotarpio pabaigoje nepakito arba pagerėjo.

Farmakodinaminis poveikis jaunesnių kaip 6 metų vaikų organizme

Informacijos apie farmakodinamikos rodmenis ir tinkamas patvirtintas klinikines baigtis jaunesniems nei 6 metų vaikams nepakanka, todėl veiksmingumas šioje populiacijoje ekstrapoliuojamas, atsižvelgiant į atitinkamą ekspoziciją suaugusiųjų, vartojančių vaistinių preparatų veiksmingų dozių ribose, organizme.

ADCIRCA dozavimas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 2 metų vaikams nenustatytas.

Diušeno (Duchenne) raumenų distrofija

Buvo atliktas vienas tyrimas, kuriame dalyvavo vaikų populiacijos pacientai, sergantys Diušeno (Duchenne) raumenų distrofija (DRD), kuris neįrodė vaistinio preparato veiksmingumo. Atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamajame, lygiagrečių 3 grupių tadafilio tyrime dalyvavo 331 berniukas, kuriems buvo 7-14 metų ir diagnozuota DRD, kartu gydyti kortikosteroidais. Tyrimo metu 48 savaites vaistiniai preparatai buvo vartoti dvigubai koduotu būdu, pacientams atsitiktinės atrankos būdu paskyrus 0,3 mg/kg tadafilio, 0,6 mg/kg tadafilio arba placebo paros dozes. Neįrodyta, kad tadafilis būtų veiksmingas lėtinant laisvo judėjimo namų aplinkoje mažėjimą, įvertintą pagal svarbiausiąją vertinamąją baigtį – per 6 minutes nueitą atstumą (angl. *the 6 minute walk distance, 6MWD*): 6MWD mažiausiųjų kvadratų (angl. *least squares, LS*) vidutinis pokytis 48-ąją savaitę buvo -51,0 metras (m) placebo grupėje, palyginti su -64,7 m 0,3 mg/kg tadafilio dozės grupėje (p = 0,307) ir -59,1 m 0,6 mg/kg tadafilio dozės grupėje (p = 0,538). Be to, neįrodytas veiksmingumas nė vienos antrinės šio tyrimo vertinamosios baigties atžvilgiu. Šio tyrimo metu atskleisti bendrojo saugumo duomenys dažniausiai atitiko žinomus tadafilio saugumo ir nepageidaujamų reiškinių (NR) suaugusiesiems duomenis, kurių tikimasi kortikosteroidais gydomų vaikų, sergančių DRD, populiacijoje.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Farmakokinetikos tyrimai atskleidė, kad atsižvelgiant į $AUC_{(0-\infty)}$ nevalgius, ADCIRCA tabletės ir geriamoji suspensija yra bioekvivalentiškos. Vartojant geriamąją suspensiją, t_{max} yra maždaug 1 valanda ilgesnis nei vartojant tabletes, tačiau skirtumas nelaikomas kliniškai reikšmingu. Nors tabletes galima gerti valgant arba nevalgius, geriamąją suspensiją reikia gerti nevalgius, likus bent 1 valandai iki valgymo arba praėjus 2 valandoms po valgio.

Absorbicija

Išgertas tadafafilis greitai absorbuojamas, vidutinė didžiausia koncentracija (C_{max}) kraujo plazmoje atsiranda po laikotarpio, kurio mediana – 4 val. po dozės pavartojimo. Farmakokinetikos tyrimai atskleidė, kad atsižvelgiant į $AUC_{(0-\infty)}$, ADCIRCA tabletės ir geriamoji suspensija yra bioekvivalentiškos. Absoliutus biologinis tadafafilio prieinamumas išgėrus dozę nenustatytas.

Vartojant plėvele dengtas tabletes, maistas tadafafilio absorbcijos greičiui ir apimčiai įtakos nedaro, todėl ADCIRCA tabletes galima vartoti valgant arba be maisto. Maisto poveikis tadafafilio absorbcijos greičiui ir apimčiai vartojant geriamąją suspensiją netirtas. Todėl tadafafilio geriamąją suspensiją reikia išgerti nevalgius, likus ne mažiau kaip 1 valandai iki valgymo arba praėjus 2 valandoms po valgio. Vartojimo laikas (vienkartinės 10 mg dozės vartojimas ryte, palyginti su vartojimu vakare) kliniškai reikšmingo poveikio absorbcijos apimčiai ir greičiui neturėjo. Gydant vaikus klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato pateikimo į rinką, tadafafilio buvo dozuojama neatsižvelgiant į maistą ir jokių saugumo problemų nekilo.

Pasiskirstymas

Vidutinis pasiskirstymo tūris susidarius pusiausvyrinei koncentracijai yra maždaug 77 l. Tai rodo, kad tadafafilis pasiskirsto audiniuose. Esant gydomąjį poveikį sukeliančiai koncentracijai, apie 94 % tadafafilio susijungia su kraujo plazmos baltymais. Inkstų funkcijos sutrikimas neturi įtakos jungimuisi su baltymais.

Mažiau kaip 0,0005 % pavartotos dozės patenka į sveikų vyrų spermą.

Biotransformacija

Daugiausia tadafafilio metabolizuojama, veikiant citochromo P 450 (CYP) 3A4 izofermentams. Pagrindinis metabolitas, kurio būna kraujyje, yra metilkatecholgliukuronidas. Šis metabolitas FDE5 veikia mažiausiai 13 000 kartų silpniau nei tadafafilis. Todėl manoma, kad tokia jo koncentracija klinikinio poveikio nesukelia.

Eliminacija

Vidutinis išgerto tadafafilio klirensas iš sveikų tiriamųjų organizmo susidarius pusiausvyros koncentracijai yra 3,4 l/val., vidutinis galutinis pusinės eliminacijos periodas – 16 val. Daugiausia tadafafilio šalinama neaktyvių metabolitų pavidalu, daugiausiai su išmatomis (maždaug 61 % dozės), mažesnė dalis su šlapimu (maždaug 36 % dozės).

Tiesinis ar netiesinis pobūdis

Vartojant 2,5-20 mg dozes, tadafafilio ekspozicija (AUC) sveikų tiriamųjų organizme didėja proporcingai dozei. Didinant dozę nuo 20 mg iki 40 mg, ekspozicija didėja mažiau negu proporcingai dozei. Vartojant 20 mg ir 40 mg tadafafilio dozes vieną kartą per parą, pusiausvyros koncentracija plazmoje pasiekama per 5 paras ir ekspozicija būna maždaug 1,5 karto didesnė nei po vienos dozės.

Farmakokinetika populiacijoje

Pacientų, kurie serga plautine hipertenzija ir nevartoja kartu bozentano, organizme vidutinė tadalafilio ekspozicija susidarius pusiausvyrinei koncentracijai po 40 mg dozės pavartojimo buvo 26 % didesnė, palyginti su sveikų savanorių. Kliniškai reikšmingų C_{max} skirtumų, palyginti su sveikais savanoriais, nebuvo. Šie duomenys rodo, kad tadalafilio klirensas iš plautine hipertenzija sergančių pacientų organizmo yra lėtesnis, palyginti su sveikų savanorių.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Išgerto tadalafilio klirensas iš sveikų senyvų tiriamųjų (65 metų ir vyresnių) organizmo yra mažesnis, todėl ekspozicija (AUC) yra 25 % didesnė palyginti su sveikų 19-45 metų tiriamųjų po 10 mg dozės pavartojimo. Tokia amžiaus įtaka nėra kliniškai reikšminga, todėl dozės keisti nereikia.

Inkštų funkcijos sutrikimas

Klinikinių farmakologinių tyrimų metu tiriamųjų, kuriems buvo lengvas (kreatinino klirensas 51-80 ml/min.) ar vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 31-50 ml/min.) inkštų funkcijos sutrikimas, ir tiriamųjų, kuriems buvo atliekamos hemodializės dėl terminalinės inkštų ligos stadijos, organizme vienkartinės nuo 5 mg iki 20 mg tadalafilio dozės ekspozicija (AUC) buvo vidutiniškai du kartus didesnė. Hemodializuojamų pacientų organizme C_{max} buvo 41 % didesnė nei sveikų tiriamųjų. Hemodializė šiek tiek pagreitina tadalafilio eliminaciją.

Tadalafilio nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkštų funkcijos sutrikimas, nes padidėja tadalafilio ekspozicija (AUC), yra nedaug klinikinės patirties ir nėra galimybės pašalinti vaistinio preparato iš organizmo dializės metu.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Vartojant 10 mg dozę, tadalafilio ekspozicija (AUC) pacientų, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (A arba B klasės pagal *Child-Pugh*), organizme yra panaši į ekspoziciją sveikų tiriamųjų organizme. Jeigu skiriama vartoti tadalafilio, vaistinį preparatą skiriantis gydytojas turi atidžiai įvertinti individualų naudos ir rizikos santykį. Duomenų apie didesnių kaip 10 mg tadalafilio dozių vartojimą pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas, nėra.

Tyrimų su pacientais, kurie serga kepenų ciroze (C klasės pagal *Child-Pugh*), neatlikta, todėl tokiems pacientams tadalafilio vartoti nerekomenduojama.

Cukriniu diabetu sergantys pacientai

Cukriniu diabetu sergančių pacientų organizme tadalafilio ekspozicija (AUC) buvo maždaug 19 % mažesnė nei sveikų tiriamųjų AUC po 10 mg dozės pavartojimo. Dėl tokio ekspozicijos skirtumo dozės keisti nereikia.

Rasė

Farmakokinetikos tyrimuose dalyvavo įvairių etninių grupių tiriamieji ir pacientai ir įprastos tadalafilio ekspozicijos skirtumų nenustatyta. Dozės keisti nereikia.

Lytis

Sveikoms moterims ir vyrams pavartojus vienkartinę arba vartojant kartotines tadalafilio dozes, kliniškai reikšmingų ekspozicijos skirtumų nepastebėta. Dozės keisti nereikia.

Vaikų populiacija

Remiantis PAH sergančių pacientų nuo 2 metų amžiaus, bet jaunesnių kaip 18 metų duomenimis, kūno masė neturėjo įtakos tadalafilio klirensui. AUC rodmenys visose vaikų kūno masės grupėse yra panašios į suaugusių pacientų, vartojančių tokią pat dozę. Nustatyta, kad kūno masė yra geriausiai didžiausią ekspoziciją vaikų organizme prognozuojantis veiksnys. Dėl tokio kūno masės poveikio vaikams, tikėtina, kad vyresniems kaip 2 metų ir sveriantiems mažiau kaip 40 kg vaikams vartojant 20 mg dozę per parą, C_{max} turėtų būti panaši į tą, kuri pasiekama vaikų, sveriančių 40 kg ir daugiau,

vartojančių 40 mg dozę per parą, organizme. Vartojant tablečių formos vaistinių preparatą, t_{max} truko maždaug 4 valandas ir nepriklausė nuo kūno masės. Tadalafilio pusinės eliminacijos laikas kito 13,6–24,2 valandų ribose, kai kūno masė yra 10–80 kg ribose, ir neatskleidė jokių kliniškai reikšmingų skirtumų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastinių ikiklinikinių farmakologinių saugumo, toksinio kartotinių dozių poveikio, genotoksinio bei kancerogeninio poveikio ir toksinio poveikio dauginimosi funkcijai tyrimų duomenimis, specifinio poveikio žmogui vaistinis preparatas nekelia.

Žiurkėms ir pelėms, vartojusioms ne didesnes kaip 1 000 mg/kg kūno svorio tadalafilio paros dozes, teratogeninio, embriotoksinio ar fetotoksinio poveikio nepasireiškė. Žiurkių vystymosi prenataliniu ir postnataliniu laikotarpiu tyrimo metu toksinio poveikio nesukelianti paros dozė buvo 30 mg/kg kūno svorio. Nuo minėtų dozių vaikingų žiurkių organizme *AUC*, apskaičiuotas atsižvelgiant į laisvos veikliosios medžiagos koncentraciją, buvo maždaug 18 kartų didesnė nei 20 mg dozę vartojančio žmogaus organizme.

Žiurkių patinų ir patelių vaisingumo vaistinis preparatas netrikdė. Šunims, 6-12 mėn. vartojusiems 25 mg/kg kūno svorio (nuo jos gyvūnų organizme ekspozicija buvo mažiausiai 3 kartus [nuo 3,7 iki 18,6] didesnė negu vienkartinę 20 mg dozę išgėrusių žmonių organizme) ar didesnę tadalafilio paros dozę, atsirado sėklinių kanalėlių spermatogeninio epitelio regresija, dėl kurios kai kuriems šunims sumažėjo spermatogenezė. Taip pat žr. 5.1 skyrių.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Ksantano lipai
Mikrokristalinė celiuliozė
Karmeliozės natrio druska
Citrinų rūgštis
Natrio citratas
Natrio benzoatas (E211)
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Skystasis sorbitolis (E420), galintis kristalizuotis
Polisorbatas 80
Sukralozė
Simetikono emulsija, 30 % (sudėtyje yra simetikono, metilceliuliozės, sorbo rūgšties, išgryninto vandens)
Dirbtinė vyšnių skonio medžiaga (sudėtyje yra propilenglikolio) (E1520)
Išgrynintas vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai
Po buteliuko atidarymo pirmąjį kartą – 110 dienų.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Buteliuką laikyti vertikaliajoje padėtyje. Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia. Pirmą kartą atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Polietileno tereftalato (PET) buteliukas su nuplėšiamu sandarikliu ir vaikų neatidaromu polipropileno (PP) uždoriu, kuriame yra 220 ml geriamosios suspensijos, kartono dėžutėje

Kiekvienoje kartono dėžutėje yra vienas buteliukas, 10 ml mažo tankio polietileno (MTPE) graduotas švirkštas su 1 ml padalomis ir išspaudžiamas MTPE buteliuko adapteris.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Paruošimas. Vaistinio preparato dėžutėje esantis išspaudžiamas buteliuko adapteris (ISBA) turi būti tvirtai įstatytas į buteliuko kaklelį prieš pirmą kartą vartojant ir likti jame visą buteliuko naudojimo laiką. Kiekvieną kartą prieš vartojant, buteliuką reikia gerai pakratyti mažiausiai 10 sekundžių. Jeigu buteliukas pastovėjo ilgiau kaip 15 minučių, jį reikia pakratyti dar kartą. Dozavimo švirkštą reikia įkišti į ISBA ir iš apversto buteliuko ištraukti dozę, sulygiuojant ml gradavimo žymą su briaunos apačia. Po kiekvieno vartojimo reikia užsukti dangtelį. Švirkštą reikia išskalauti, pritraukiant į jį vandens iš puodelio ir išstumiant vandenį iš švirkšto.

Tadalafilio dozė buvo pasiekta suleidžiant per 60 cm ilgio ir 8 Fr dydžio nazogastrinį (NG) iš silikono ir poliuretano pagamintą zondą. Kad būtų užtikrintas tinkamas dozavimas, NG zondą po geriamosios suspensijos suleidimo reikia praplauti bent 3 ml vandens arba 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuzinio tirpalo.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMONUMERIS (-IAI)

EU/1/08/476/007

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2008 m. spalio 1 d.
Paskutinio perregistravimo data 2013 m. gegužės 22 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Lilly S.A.
Avda. de la Industria 30
28108 Alcobendas (Madridas)
Ispanija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas RVP turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS – PLĖVELE DENGTOs TABLETĖS
IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ADCIRCA 20 mg plėvele dengtos tabletės
tadalafilis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 20 mg tadalafilio.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės.

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

plėvele dengtos tabletės

28 plėvele dengtos tabletės

56 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Laikyti ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/476/005-006

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

ADCIRCA 20 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTLIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ADCIRCA 20 mg tabletės
tadalafilis

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Lilly

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

P.
A.
T.
K.
Pn.
Š.
S.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS – GERIAMOJI SUSPENSIIJA

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ADCIRCA 2 mg/ml geriamoji suspensija
tadalafilis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename geriamosios suspensijos mililitre yra 2 mg tadalafilio.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio benzoatas (E211), galintis kristalizuotis skystasis sorbitolis (E420), propilenglikolis (E1520).
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

geriamoji suspensija

220 ml

Kiekvienoje kartono dėžutėje yra 1 buteliukas, 1 švirkštas ir 1 į buteliuką įspaudžiamas adapteris.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojant, kiekvieną kartą vaisto buteliuką gerai pakratykite mažiausiai 10 sekundžių, kad suspensija visiškai susimaišytų.

Jeigu buteliukas pastovėjo ilgiau kaip 15 minučių, jį dar kartą pakratykite.

Vieną kartą per parą.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Pirmą kartą atidarius: suvartoti per 110 dienų. Atidarymo data: _____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Buteliuką laikyti vertikaliajje padėtyje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/476/007

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

ADCIRCA 2 mg/ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS – GERIAMOJI SUSPENSIJA

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ADCIRCA 2 mg/ml geriamoji suspensija
tadalafilis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename geriamosios suspensijos mililitre yra 2 mg tadalafilio.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio benzoatas (E211), galintis kristalizuotis skystasis sorbitolis (E420), propilenglikolis (E1520).
Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

geriamoji suspensija
220 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojant, bent 10 sekundžių gerai pakratyti.
Vieną kartą per parą.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP
Pirmą kartą atidarius: suvartoti per 110 dienų.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Buteliuką laikyti vertikaliaje padėtyje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/476/007

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

ADCIRCA 20 mg plėvele dengtos tabletės tadalafilis

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra ADCIRCA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant ADCIRCA
3. Kaip vartoti ADCIRCA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti ADCIRCA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra ADCIRCA ir kam jis vartojamas

ADCIRCA sudėtyje yra veikliosios medžiagos tadalafilio.

ADCIRCA gydoma plautinė arterinė hipertenzija suaugusiesiems ir 2 metų bei vyresniems vaikams.

Šis vaistas priklauso vaistų, vadinamų 5 tipo fosfodiesterazės (FDE5) inhibitoriais, kurie padeda atsipalaiduoti plaučių arterijoms ir pagerina plaučių kraujotaką, grupei. Dėl to pagerėja fizinis aktyvumas.

2. Kas žinotina prieš vartojant ADCIRCA

ADCIRCA vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija tadalafiliui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu vartojate bet kokios formos nitratų, pavyzdžiui, amilnitrato, kuriais gydomas krūtinės skausmas. Nustatyta, kad ADCIRCA stiprina šių vaistų sukiamą poveikį. Jeigu vartojate bet kokios formos nitratų arba abejojate, pasakykite gydytojui;
- jeigu pasireiškė aklumas – t. y. sutrikimas, kuris dar vadinamas akies insultu (ne arterito sukelta priekinė išeminė regos nervo neuropatija [angl. *non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION*]);
- jeigu per praėjusius 3 mėnesius patyrėte širdies priepuolį;
- jeigu yra mažas kraujospūdis;
- jeigu vartojate riociguatą. Šiuo vaistu yra gydoma plautinė arterinė hipertenzija (t. y. kraujospūdžio plaučiuose padidėjimas) ir lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija (t. y. kraujo krešulių sukeltas kraujospūdžio plaučiuose padidėjimas). Įrodyta, kad FDE5 inhibitoriai (pavyzdžiui, ADCIRCA) padidina šio vaisto hipotenzinį poveikį. Jeigu vartojate riociguatą arba abejojate dėl to, pasakykite savo gydytojui.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vartoti ADCIRCA.

Prieš pradėdami gerti tabletes, pasakykite gydytojui, jeigu:

- yra kokių nors širdies sutrikimų, kitokių nei plautinė hipertenzija;
- yra problemų dėl kraujospūdžio;
- sergate kokia nors paveldima akies liga;
- yra raudonųjų kraujo ląstelių sutrikimų (sergate pjautuvo pavidalo ląstelių anemija);
- sergate kaulų čiulpų vėžiu (daugine mieloma);
- sergate baltųjų kraujo ląstelių vėžiu (leukoze);
- yra kokių nors varpos deformacijų arba nepageidaujamai pasireiškia arba pasireiškia ilgalaikė erekcija, kuri trunka ilgiau nei 4 valandas;
- yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas;
- yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas.

Jei vartojant ADCIRCA staiga susilpnėtų regėjimas ar apaktumėte arba būtų matomas iškreiptas, blankus vaizdas, nutraukite ADCIRCA vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Kai kuriems pacientams, vartojusiems tadafafilį, buvo pastebėta susilpnėjusi klausa arba staigus klausos netekimas. Nors nėra žinoma, ar įvykis yra tiesiogiai susijęs su tadafafilium, jei jaučiate, kad klausa susilpnėjo ar staiga netekote klausos, ADCIRCA vartojimą nutraukite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Vaikai ir paaugliai

ADCIRCA nerekomenduojamas vartoti jaunesniems kaip 2 metų vaikams plautinei arterinei hipertenzijai gydyti, nes tyrimų su šios amžiaus grupės pacientais neatlikta.

Kiti vaistai ir ADCIRCA

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jeigu jau vartojate nitratų, šių tablečių vartoti NEGALIMA.

ADCIRCA gali keisti kai kurių vaistų veikimą arba kiti vaistai gali sutrikdyti ADCIRCA veikimą. Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate:

- bozentaną (kitas vaistas nuo plautinės arterinės hipertenzijos);
- nitratų (nuo krūtinės skausmo);
- alfa adrenoreceptorių blokatorių, kuriais gydomas kraujospūdžio padidėjimas arba prostatos sutrikimai;
- riociguatą;
- rifampiciną (gydoma nuo bakterijų sukeltos infekcijos);
- ketokonazolo tablečių (gydoma nuo grybelių sukeltos infekcijos);
- ritonavirą (gydoma nuo ŽIV infekcijos);
- tablečių nuo erekcijos funkcijos sutrikimų (FDE5 inhibitorių).

ADCIRCA vartojimas su alkoholiu

Geriant alkoholio, gali trumpam sumažėti kraujospūdis. Jeigu vartojate arba ketinate vartoti ADCIRCA, negerkite daug alkoholio (daugiau kaip 5 alkoholio vienetus), nes tai gali padidinti galvos svaigimo riziką atsistojus.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su savo gydytoju. ADCIRCA nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai tai neabejotinai būtina ir tai aptarėte su gydytoju.

Vartojant šias tabletes, žindyti negalima, nes nežinoma, ar šis vaistas išsiskiria į motinos pieną. Prieš vartojant bet kokį vaistą nėštumo metu ar žindymo laikotarpiu, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Gydant šiuo vaistu šunis, buvo pranešta apie spermatozoidų vystymosi sėklidėse sumažėjimą. Kai kuriems vyrams buvo pastebėtas spermos kiekio sumažėjimas. Mažai tikėtina, kad šie reiškiniai sutrikdytų vaisingumą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Pranešta apie galvos svaigimą. Prieš vairavimą ar mechanizmų valdymą atidžiai pasitikrinkite savo reakciją į šį vaistą.

ADCIRCA sudėtyje yra laktozės

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

ADCIRCA sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti ADCIRCA

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką.

Tiekiamos ADCIRCA 20 mg tabletės. Reikia nuryti visą tabletę (tabletes) užgeriant vandeniu. Tabletę (tabletes) galima vartoti valgant arba be maisto.

Suaugusiųjų plautinė arterinė hipertenzija

Įprasta dozė yra dvi 20 mg tabletės vieną kartą per parą. Abi tabletes reikia išgerti iš karto arba vieną po kitos. Jeigu sergate lengvu ar vidutinio sunkumo kepenų ar inkstų funkcijos sutrikimu, gydytojas gali rekomenduoti gerti tik vieną 20 mg tabletę per parą.

Vaikų (2 metų ir vyresnių), kurių kūno masė yra ne mažesnė 40 kg, plautinė arterinė hipertenzija

Rekomenduojama dozė – dvi 20 mg tabletės vieną kartą per parą. Abi tabletes reikia išgerti iš karto arba vieną po kitos. Jeigu sergate lengvu ar vidutinio sunkumo kepenų ar inkstų funkcijos sutrikimu, gydytojas gali rekomenduoti gerti tik vieną 20 mg tabletę per parą.

Vaikų (2 metų ir vyresnių), kurių kūno masė yra mažesnė 40 kg, plautinė arterinė hipertenzija

Rekomenduojama dozė – dvi 20 mg tabletės vieną kartą per parą. Jeigu sergate lengvu ar vidutinio sunkumo kepenų ar inkstų funkcijos sutrikimu, gydytojas gali rekomenduoti gerti 10 mg dozę per parą.

Kitokia (kitokios) šio vaisto forma (formos) gali būti tinkamesnė (tinkamesnės) vaikams. Klauskite savo gydytojo arba vaistininko.

Ką daryti pavartojus per didelę ADCIRCA dozę?

Jeigu Jūs arba kas nors kitas išgėrė daugiau tablečių nei paskirta, pasakykite gydytojui arba nedelsdami vykite į ligoninę, kartu pasiimkite vaistą ir pakuotę. Gali pasireikšti bet kuris šalutinis poveikis, aprašytas 4 skyriuje.

Pamiršus pavartoti ADCIRCA

Išgerkite dozę, kai tik prisiminsite, jeigu dar nepraėję daugiau kaip 8 valandos po laiko, kada turėjote išgerti vaisto. **NEGALIMA** vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti ADCIRCA

Tablečių vartojimo nenutraukite tol, kol kitaip nenurodys gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Paprastai toks poveikis būna lengvas arba vidutinio sunkumo.

Jeigu pasireiškė kuris nors toliau išvardytas šalutinis poveikis, nutraukite vaisto vartojimą ir nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos:

- alerginės reakcijos, įskaitant odos išbėrimus (dažnas);
- krūtinės skausmas – negalima vartoti nitratų, bet reikia nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos (dažnas);
- ilgalaikė arba gali būti skausminga erekcija (priapizmas), po ADCIRCA pavartojimo (nedažnas). Jeigu pasireiškė tokia erekcija, kuri trunka ilgiau kaip 4 valandas, turite nedelsdami kreiptis į gydytoją;
- staigus apakimas (dažnis retas), iškreiptas, blankus, neryškus centrinis matymas arba staigus regos susilpnėjimas (dažnis nežinomas).

Apie toliau išvardytą šalutinį poveikį pacientams, vartojantiems ADCIRCA, buvo pranešta labai dažnai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 žmonių): galvos skausmas, veido ir kaklo paraudimas, nosies ir nosies ančių užgulimas (nosies užsikimšimas), pykinimas, nevirškinimas (įskaitant pilvo skausmą ar diskomfortą), raumenų diegliai, nugaros skausmas ir galūnių skausmas (įskaitant galūnių diskomfortą).

Gauta pranešimų apie kitą šalutinį poveikį.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- miglotas matymas, kraujospūdžio sumažėjimas, kraujavimas iš nosies, vėmimas, kraujavimo iš gimdos sustiprėjimas arba nenormalus kraujavimas iš gimdos, veido patinimas, rūgštis grįžtamasis tekėjimas, migrena, krūtinės skausmas, nereguliarus širdies plakimas ir apalpinimas.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- traukuliai, praeinantis atminties praradimas, dilgėlinė, gausus prakaitavimas, kraujavimas iš varpos, kraujas spermoje ir (arba) šlapime, didelis kraujospūdis, dažnas širdies plakimas. staigi širdinė mirtis ir spengimas ausyse.

FDE5 inhibitoriais gydomas ir vyrų erekcijos funkcijos sutrikimas. Kai kuriems iš jų retais atvejais pasireiškė toks šalutinis poveikis:

- dalinis, laikinas arba ilgalaikis regėjimo viena akimi arba abiem akimis susilpnėjimas arba apakimas ir sunki alerginė reakcija, sukelti veido ar gerklės patinimą. Be to, pasireiškė klausos susilpnėjimas arba prikurtimas.

Kai kuris šalutinis poveikis pasireiškė vyrams, kurie tadafiliu buvo gydyti dėl erekcijos funkcijos sutrikimo. Šie reiškiniai klinikinių plautinės arterinės hipertenzijos tyrimų metu nepasireiškė ir todėl jų dažnis nežinomas:

- akių vokų patinimas, akių skausmas, akių paraudimas, širdies priepuolis ir smegenų insultas.

Buvo pranešta apie tadafafilį vartojantiems vyrams pasireiškusių kai kurį papildomą retą šalutinį poveikį, kuris nebuvo pastebėtas klinikinių tyrimų metu. Tai yra:

- iškreiptas, blankus, neryškus centrinis matymas arba staigus regos susilpnėjimas (dažnis nežinomas).

Buvo pranešta, kad dauguma, bet ne visi šių vyrų, kuriems pasireiškė dažnas širdies ritmas, nereguliarus širdies ritmas, širdies priepuolis, smegenų insultas ar staigi širdinė mirtis, turėjo širdies sutrikimų prieš pradėdant vartoti tadafafilį. Ar šie reiškiniai yra tiesiogiai susiję su tadafiliu, nustatyti neįmanoma.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta

nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti ADCIRCA

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės. Laikyti ne aukštesnėje kaip 30°C temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

ADCIRCA sudėtis

Veiklioji medžiaga yra tadalafilis. Kiekvienoje tabletėje yra 20 mg tadalafilio.

Pagalbinės medžiagos

Tabletės branduolys: laktozė monohidratas, kroskarmeliozės natrio druska, hidroksipropilceliuliozė, mikrokristalinė celiuliozė, natrio laurilsulfatas, magnio stearatas, žr. 2 skyriuje skyrelius „ADCIRCA sudėtyje yra laktozės“ ir „ADCIRCA sudėtyje yra natrio“.

Tabletės plėvelė: laktozė monohidratas, hipromeliozė, triacetinas, titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172), raudonasis geležies oksidas (E172), talkas.

ADCIRCA išvaizda ir kiekis pakuotėje

ADCIRCA 20 mg tabletės yra oranžinės, migdolo formos plėvele dengtos tabletės, viena jų pusė ženklinta užrašu „4467“.

ADCIRCA 20 mg tiekiamas lizdinėse plokštelėse, kuriose yra 28 arba 56 tabletės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nyderlandai.

Gamintojas: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Ispanija.

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
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 Latvija
Tel: +371 7364000

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Eli Lilly Sweden AB
Tel: +46 (0) 8 7378800

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:
<http://www.ema.europa.eu>

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

ADCIRCA 2 mg/ml geriamoji suspensija tadalafilis

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra ADCIRCA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant ADCIRCA
3. Kaip vartoti ADCIRCA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti ADCIRCA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra ADCIRCA ir kam jis vartojamas

ADCIRCA sudėtyje yra veikliosios medžiagos tadalafilio.

ADCIRCA gydoma plautinė arterinė hipertenzija suaugusiesiems ir 2 metų bei vyresniems vaikams. Geriamoji suspensija yra skirta vaikų populiacijos pacientams, kurie negali nuryti tablečių ir turi vartoti 20 mg dozę.

Šis vaistas priklauso vaistų, vadinamų 5 tipo fosfodiesterazės (FDE5) inhibitoriais, kurie padeda atsipalaiduoti plaučių arterijoms ir pagerina plaučių kraujotaką, grupei. Dėl to gerėja fizinis aktyvumas.

2. Kas žinotina prieš vartojant ADCIRCA

ADCIRCA vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija tadalafilui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu vartojate bet kokios formos nitratų, pavyzdžiui, amilnitrito, kuriais gydomas krūtinės skausmas. Nustatyta, kad ADCIRCA stiprina šių vaistų sukeltą poveikį. Jeigu vartojate bet kokios formos nitratų arba abejojate, pasakykite gydytojui;
- jeigu pasireiškė aklumas – t. y. sutrikimas, kuris dar vadinamas akies insultu (ne arterito sukelta priekinė išeminė regos nervo neuropatija [angl. *non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION*]);
- jeigu per praėjusius 3 mėnesius patyrėte širdies priepuolį;
- jeigu yra mažas kraujospūdis.
- jeigu vartojate riociguatą. Šiuo vaistu yra gydoma plautinė arterinė hipertenzija (t. y. kraujospūdžio plaučiuose padidėjimas) ir lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija (t. y. kraujo krešulių sukeltas kraujospūdžio plaučiuose padidėjimas). Įrodyta, kad FDE5 inhibitoriai (pavyzdžiui, ADCIRCA) padidina šio vaisto hipotenzinį poveikį. Jeigu vartojate riociguatą arba abejojate dėl to, pasakykite savo gydytojui.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vartoti ADCIRCA.

Prieš pradėdami vartoti ADCIRCA, pasakykite gydytojui, jeigu:

- yra kokių nors širdies sutrikimų, kitokių nei plautinė hipertenzija;
- yra problemų dėl kraujospūdžio;
- sergate kokia nors paveldima akies liga;
- yra raudonųjų kraujo ląstelių sutrikimų (sergate pjautuvo pavidalo ląstelių anemija);
- sergate kaulų čiulpų vėžiu (daugine mieloma);
- sergate baltųjų kraujo ląstelių vėžiu (leukoze);
- yra kokių nors varpos deformacijų arba nepageidaujamai pasireiškia arba pasireiškia ilgalaikė erekcija, kuri trunka ilgiau nei 4 valandas;
- yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas;
- yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas.

Jei vartojant ADCIRCA staiga susilpnėtų regėjimas ar apaktumėte arba būtų matomas iškreiptas, blankus vaizdas, nutraukite ADCIRCA vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Kai kuriems pacientams, vartojusiems tadafilio, buvo pastebėta susilpnėjusi klausa arba staigus klausos netekimas. Nors nėra žinoma, ar įvykis yra tiesiogiai susijęs su tadafiliu, jei jaučiate, kad klausa susilpnėjo ar staiga netekote klausos, ADCIRCA vartojimą nutraukite ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Vaikai ir paaugliai

ADCIRCA nerekomenduojamas vartoti jaunesniems kaip 2 metų vaikams plautinei arterinei hipertenzijai gydyti, nes tyrimų su šios amžiaus grupės pacientais neatlikta.

Kiti vaistai ir ADCIRCA

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jeigu jau vartojate nitratų, šių tablečių vartoti NEGALIMA.

ADCIRCA gali keisti kai kurių vaistų veikimą arba kiti vaistai gali sutrikdyti ADCIRCA veikimą. Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate:

- bozentaną (kitas vaistas nuo plautinės arterinės hipertenzijos);
- nitratų (nuo krūtinės skausmo);
- alfa adrenoreptorių blokatorių, kuriais gydomas kraujospūdžio padidėjimas arba prostatos sutrikimai;
- riociguatą;
- rifampiciną (gydoma nuo bakterijų sukeltos infekcijos);
- ketokonazolo tablečių (gydoma nuo grybelių sukeltos infekcijos);
- ritonavirą (gydoma nuo ŽIV infekcijos);
- tablečių nuo erekcijos funkcijos sutrikimų (FDE5 inhibitorių).

ADCIRCA vartojimas su alkoholiu

Geriant alkoholio, gali trumpam sumažėti kraujospūdis. Jeigu vartojate arba ketinate vartoti ADCIRCA, negerkite daug alkoholio (daugiau kaip 5 alkoholio vienetų), nes tai gali padidinti galvos svaigimo riziką atsistojus.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su savo gydytoju. ADCIRCA nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai tai neabejotinai būtina ir tai aptarėte su gydytoju.

Vartojant geriamąją suspensiją, žindyti negalima, nes nežinoma, ar šis vaistas išsiskiria į motinos pieną. Prieš vartojant bet kokį vaistą nėštumo metu ar žindymo laikotarpiu, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Gydant šiuo vaistu šunis, buvo pranešta apie spermatozoidų vystymosi sėklidėse sumažėjimą. Kai kuriems vyrams buvo pastebėtas spermos kiekio sumažėjimas. Mažai tikėtina, kad šie reiškiniai sutrikdytų vaisingumą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Pranešta apie galvos svaigimą. Prieš vairavimą ar mechanizmų valdymą atidžiai pasitikrinkite savo reakciją į šį vaistą.

ADCIRCA sudėtyje yra natrio benzoato (E211)

Viename šio vaisto mililitre yra 2,1 mg natrio benzoato.

ADCIRCA sudėtyje yra sorbitolio (E420)

Viename šio vaisto mililitre yra 110,25 mg sorbitolio. Sorbitolis yra fruktozės šaltinis. Jeigu Jūsų gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate (arba Jūsų vaikas netoleruoja) kokių nors angliavandenių, arba Jums yra diagnozuotas retas paveldimas sutrikimas – įgimtas fruktozės netoleravimas (IFN), kuriam esant, žmogaus organizme nesuskaidoma fruktozė, pasitarkite su savo gydytoju prieš vartodami (arba prieš pradėdami vartoti savo vaikui) šį vaistą.

ADCIRCA sudėtyje yra propilenglikolio (E1520)

Viename šio vaisto mililitre yra 3,1 mg proplenglikolio.

ADCIRCA sudėtyje yra natrio

Viename šio vaisto mililitre yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti ADCIRCA

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką.

ADCIRCA geriamoji suspensija tiekama buteliuke. Tai yra pakuotės dalis, kurioje taip pat yra dozavimo įtaisas, kuriame yra 10 ml geriamasis švirkštas, sužymėtas padalomis kas 1 ml, ir išspaudžiamas buteliuko adapteris. Perskaitykite vartojimo instrukcijas, esančias kartono dėžutėje, kad sužinotumėte, kaip naudoti adapterį ir švirkštą.

Rekomenduojama dozė 2 metų ir vyresniems vaikams, kurių kūno masė yra mažesnė kaip 40 kg – 10 ml geriamosios suspensijos vieną kartą per parą.

Sergant lengvu ar vidutinio sunkumo inkstų arba kepenų funkcijos sutrikimu, gydytojas gali skirti mažesnę dozę.

Geriamąją suspensiją reikia išgerti nevalgius, likus ne mažiau kaip 1 valandai iki valgymo arba praėjus 2 valandoms po valgio.

Ką daryti pavartojus per didelę ADCIRCA dozę?

Jeigu Jūs arba kas nors kitas išgėrė daugiau suspensijos nei paskirta, pasakykite gydytojui arba nedelsdami vykite į ligoninę, kartu pasiimkite vaisto buteliuką. Gali pasireikšti bet kuris šalutinis poveikis, aprašytas 4 skyriuje.

Pamiršus pavartoti ADCIRCA

Išgerkite dozę, kai tik prisiminsite, jeigu dar nepraėję daugiau kaip 8 valandos po laiko, kada turėjote išgerti vaisto. NEGALIMA vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti ADCIRCA

Vaisto vartojimo nenutraukite tol, kol kitaip nenurodys gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Paprastai toks poveikis būna lengvas arba vidutinio sunkumo.

Jeigu pasireiškė kuris nors toliau išvardytas šalutinis poveikis, nutraukite vaisto vartojimą ir nedelsdami kreipkitės medicininės pagalbos:

- alerginės reakcijos, įskaitant odos išbėrimus (dažnas);
- krūtinės skausmas – negalima vartoti nitratų, bet reikia nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos (dažnas);
- ilgalaikė arba gali būti skausminga erekcija (priapizmas), po ADCIRCA pavartojimo (nedažnas). Jeigu pasireiškė tokia erekcija, kuri trunka ilgiau kaip 4 valandas, turite nedelsdami kreiptis į gydytoją;
- staigus apakimas (dažnis retas), iškreiptas, blankus, neryškus centrinis matymas arba staigus regos susilpnėjimas (dažnis nežinomas).

Apie toliau išvardytą šalutinį poveikį pacientams, vartojantiems ADCIRCA, buvo pranešta labai dažnai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 žmonių): galvos skausmas, veido ir kaklo paraudimas, nosies ir nosies ančių užgulimas (nosies užsikimšimas), pykinimas, nevirškinimas (įskaitant pilvo skausmą ar diskomfortą), raumenų diegliai, nugaros skausmas ir galūnių skausmas (įskaitant galūnių diskomfortą).

Gauta pranešimų apie kitą šalutinį poveikį.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- miglotas matymas, kraujospūdžio sumažėjimas, kraujavimas iš nosies, vėmimas, kraujavimo iš gimdos sustiprėjimas arba nenormalus kraujavimas iš gimdos, veido patinimas, rūgštis grįžtamasis tekėjimas, migrena, krūtinės skausmas, nereguliarus širdies plakimas ir apalpimas.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- traukuliai, praeinantis atminties praradimas, dilgėlinė, gausus prakaitavimas, kraujavimas iš varpos, kraujas spermoje ir (arba) šlapime, didelis kraujospūdis, dažnas širdies plakimas. staigi širdinė mirtis ir spengimas ausyse.

FDE5 inhibitoriais gydomas ir vyrų erekcijos funkcijos sutrikimas. Kai kuriems iš jų retais atvejais pasireiškė toks šalutinis poveikis:

- dalinis, laikinas arba ilgalaikis regėjimo viena akimi arba abiem akimis susilpnėjimas arba apakimas ir sunki alerginė reakcija, sukelianti veido ar gerklės patinimą. Be to, pasireiškė klausos susilpnėjimas arba prikurtimas.

Kai kuris šalutinis poveikis pasireiškė vyrams, kurie tadafiliu buvo gydyti dėl erekcijos funkcijos sutrikimo. Šie reiškiniai klinikinių plautinės arterinės hipertenzijos tyrimų metu nepasireiškė ir todėl jų dažnis nežinomas:

- akių vokų patinimas, akių skausmas, akių paraudimas, širdies priepuolis ir smegenų insultas.

Buvo pranešta apie tadafilį vartojantiems vyrams pasireiškusių kai kurių papildomą retą šalutinį poveikį, kuris nebuvo pastebėtas klinikinių tyrimų metu. Tai yra:

- iškreiptas, blankus, neryškus centrinis matymas arba staigus regos susilpnėjimas (dažnis nežinomas).

Buvo pranešta, kad dauguma, bet ne visi šių vyrų, kuriems pasireiškė dažnas širdies ritmas, nereguliarus širdies ritmas, širdies priepuolis, smegenų insultas ar staigi širdinė mirtis, turėjo širdies sutrikimų prieš pradėdant vartoti tadafilį. Ar šie reiškiniai yra tiesiogiai susiję su tadafiliu, nustatyti neįmanoma.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti ADCIRCA

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės ir buteliuko po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Jeigu buteliukas buvo atidarytas ilgiau kaip 110 dienų, šio vaisto vartoti negalima. Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Laikyti gamintojo pakuotėje. Buteliuką laikykite vertikaliaje padėtyje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

ADCIRCA sudėtis

Veiklioji medžiaga yra tadalafilis. Kiekviename mililitre yra 2 mg tadalafilio.

Pagalbinės medžiagos yra ksantano lipai, mikrokristalinė celiuliozė, karmeliozės natrio druska, citrinų rūgštis, natrio citratas, natrio benzoatas (E211), silicio dioksidas (bevandenis kloidinis), sorbitolis (E420) (skystasis, galintis kristalizuotis), polisorbatas 80, sukralozė, simetikono emulsija (sudėtyje yra simetikono, metilceliuliozės, sorbo rūgšties, išgryninto vandens), dirbtinė vyšnių skonio medžiaga (sudėtyje yra propilenglikolio) (E1520) ir išgrynintas vanduo. Daugiau informacijos apie sorbitolį, natrio benzoatą, propilenglikolį ir natrių žr. 2 skyriuje skyrelius „ADCIRCA sudėtyje yra...“.

ADCIRCA išvaizda ir kiekis pakuotėje

ADCIRCA 2 mg/ml yra baltos arba beveik baltos spalvos suspensija.

Tiekiami ADCIRCA buteliukai, kuriose yra 220 ml geriamosios suspensijos, su nuplėšiamu sandarikliu ir vaikų neatidaromu uždoriu, kartono dėžutėje. Kiekvienoje kartono dėžutėje yra vienas buteliukas, kas 1 ml sužymėtas graduotas 10 ml švirkštas ir į buteliuką įspaudžiamas adapteris.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nyderlandai.

Gamintojas: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Ispanija.

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

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

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

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

Magyarország
Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta
Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sverige
Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:
<http://www.ema.europa.eu>

VARTOJIMO INSTRUKCIJOS
ADCIRCA 2 mg/ml geriamoji suspensija
tadalafilis

Prieš vartodami ADCIRCA geriamąją suspensiją, perskaitykite ir atidžiai laikykitės visų veiksmas po veiksmo instrukcijų.

Šiose „Vartojimo instrukcijose“ yra pateikta informacija apie tai, kaip vartoti ADCIRCA geriamąją suspensiją.



SVARBI INFORMACIJA, KURIAŲ TURITE ŽINOTI PRIEŠ PRADĖDAMI VARTOTI ADCIRCA GERIAMĄJĄ SUSPENSIJĄ



Adapteris kelia UŽSPRINGIMO PAVOJŲ – sudėtyje yra smulkių detalių. Geriamojo švirkšto prie adapterio negalima prijungti tol, kol adapteris nebus pilnai įstatytas į buteliuką. Kad būtų galima saugiai vartoti vaistą, adapteris turi būti pilnai įstatytas į buteliuką. Vaistas turi būti vartojamas tik prižiūrint suaugusiesiems.

Neleiskite vaikui vartoti vaisto be Jūsų pagalbos.

Jeigu buteliukas, sandariklis, adapteris arba geriamasis švirkštas yra sugadinti, vaisto vartoti **negalima**.

Jeigu buteliukas buvo atidarytas prieš daugiau kaip **110 dienų**, vaisto vartoti **negalima**. Kad sužinotumėte, ką daryti su vaistu, kurio nevertosite, žr. skyrelį „**Kaip laikyti ADCIRCA**““.

Data, kada buteliukas buvo atidarytas pirmą kartą, įrašykite čia: _____

Geriamojo švirkšto **negalima** plauti su muilu ar plovikliu. Valymo instrukcijas žr. 4b–4c veiksmuose.

Geriamojo švirkšto **negalima** plauti indaplovėje. Švirkštas gali neveikti taip gerai, kaip turėtų.

Po **30 dienų** naudokite naują geriamąjį švirkštą.

Vaisto nerekomenduojama maišyti su maistu ar vandeniu. Tai gali turėti įtakos skoniui arba neleisti suvartoti visą dozę.

ADCIRCA geriamoji suspensija turi būti sugirdyta naudojant tik su vaistu pateiktą geriamąjį švirkštą.

Vaistas yra baltos spalvos. Ruošiant dozę, gali būti sunku įžvelgti oro tarpus geriamajame švirkšte ir dėl to gali būti nustatyta neteisinga dozė.



Perdozavus vaisto, nedelsdami kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Greita medicininė pagalba yra svarbi suaugusiesiems ir vaikams, net jei nepastebite jokių požymių ar simptomų.

ADCIRCA geriamosios suspensijos vartojimo sistemos dalys



1 VEIKSMAS. BUTELIUKO PARUOŠIMAS

1a



**Paimkite vaisto buteliuką ir adapterį.
Nusiplaukite rankas su muilu ir vandeniu.**

1b



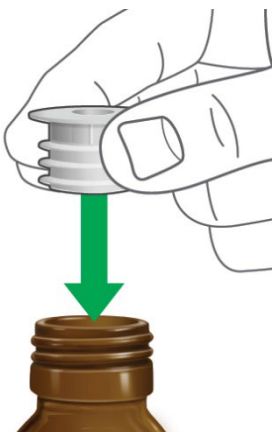
Nuimkite buteliuko dangtelį.
Tvirtai paspauskite dangtelį žemyn, sukdami jį prieš laikrodžio rodyklę.
Nuimkite dangtelį.

1c



Tik prieš vartodami pirmąjį kartą, pakeldami nuimkite nuplėšiamą sandariklį.
Įsitikinkite, kad sandariklis pilnai pašalintas.

1d



Tik prieš vartodami pirmąjį kartą, adapterį iki galo įstumkite į buteliuko angą.



Adapteris kelia UŽSPRINGIMO PAVOJŲ – sudėtyje yra smulkių detalių. Kad būtų galima saugiai vartoti vaistą, adapteris turi būti pilnai įstatytas į buteliuką.

Geriamojo švirkšto prie adapterio **negalima** prijungti tol, kol adapteris nebus pilnai įstatytas į buteliuką.
Adapterio **negalima** sukuti.

1e



Vėl tvirtai užsukite dangtelį ant buteliuko.
Dangtelis tiks ant adapterio.

2 VEIKSMAS. DOZĖS PARUOŠIMAS

2a



Paimkite vaisto buteliuką su įstatytu adapteriu ir geriamąjį švirkštą.

Įsitikinkite, kad dangtelis yra sandariai užsuktas.

Nusiplaukite rankas su muilu ir vandeniu.

2b



Pakratykite buteliuką.

Kiekvieną kartą prieš vartojant, vaisto buteliuką gerai pakratykite mažiausiai 10 sekundžių, kad suspensija visiškai susimaišytų.

Jeigu buteliukas pastovėjo ilgiau kaip 15 minučių, pakratykite dar kartą.

2c

2d



Nuimkite buteliuko dangtelį.

Tvirtai įstatykite geriamąjį švirkštą į adapterio angą.

Įsitikinkite, kad švirkšto antgalis yra iki galo adapterio viduje, o stūmoklis yra įstumtas iki pat švirkšto galo.

2e

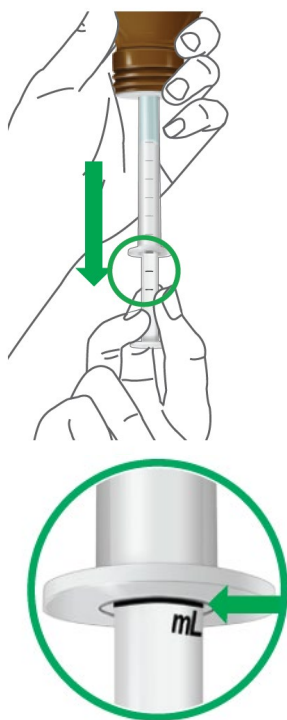


Laikydami įstatytą švirkštą, apverskite buteliuką su geriamuoju švirkštu, kad buteliuko dugnas būtų nukreiptas aukštyn.

Būtinai apverskite buteliuką.

Įsitikinkite, kad geriamasis švirkštas liko pilnai įstatytas į adapterį.

2f



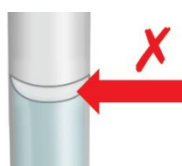
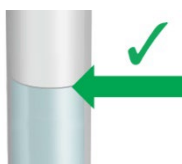
Ištraukite dozę.

Lėtai traukite stūmoklį žemyn, kol po briaunos apačia bus matoma ml padalos žyma, atitinkanti Jūsų vaikai paskirtąją dozę.

Padalos žyma yra ant geriamojo švirkšto stūmoklio.

Įsitikinkite, kad viršutinis žymos kraštas yra sulygiuotas su briaunos apačia.

2g



Apverskite buteliuką į vertikalią padėtį ir atidžiai patikrinkite, ar geriamajame švirkšte nėra oro tarpų.

 Oro tarpai gali lemti neteisingą dozę.

Vaistas yra baltos spalvos – tokios pat, kaip ir švirkštas. Gali būti sunku įžiūrėti oro tarpus.

Jeigu yra oro tarpų, sušvirkškite vaistą atgal į buteliuką ir pakartokite nuo 2e iki 2g veiksmus.

2h



Išimkite geriamąjį švirkštą iš buteliuko.

Nelieskite stūmoklio.

3 VEIKSMAS. DOZĖS SUGIRDYMAS



Įkiškite geriamąjį švirkštą į vaiko burnos kampą.

Paprašykite vaiko, kad švirkšto nesukąstų.

Negalima purkšti vaisto į gerklės nugarinę sienelę.

Lėtai ir švelniai įstumdami stūmoklį iki švirkšto galo, visą vaistą sušvirkškite į vaiko burną.

Įsitikinkite, kad vaikas nurijo visą vaistą.

4 VEIKSMAS. VALYMAS

4a



Tvirtai užsukite dangtelį ant buteliuko.
Negalima išimti adapterio. Dangtelis tiks ant adapterio.

4b



Į geriamąjį švirkštą pritraukite švaraus vandens.



Geriamojo švirkšto **negalima** plauti muilu ar plovikliu.



Neišimkite stūmoklio iš geriamojo švirkšto.

Į puodelį įpilkite švaraus vandens, įkiškite geriamąjį švirkštą ir patraukite stūmoklį aukštyn, kad **švirkštą užpildytumėte vandeniu.**

4c



Spausdami stūmoklį, išpurškite vandenį į puodelį arba į kriauklę.

Įsitikinkite, kad pašalinote vandenį iš geriamojo švirkšto. Išpurtykite vandens likučius iš švirkšto ir nusauskite popieriniu rankšluosčiu.

Geriamąjį švirkštą ir buteliuką laikykite gamintojo kartono dėžutėje.

Nusiplaukite rankas su muilu ir vandeniu.

VAISTŲ IŠMETIMAS

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

ŠVIRKŠTO IŠMETIMAS

Kaip išmesti švirkštą, klauskite gydytojo, vaistininko arba slaugytojo.

KAIP LAIKYTI VAISTUS

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia

Buteliuką laikykite vertikaloje padėtyje.

Buteliuką ir geriamąjį švirkštą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

DAŽNAI UŽDUODAMI KLAUSIMAI

K. Ką daryti, jei geriamajame švirkšte matau oro tarpus?

A. Vaisto sugirdyti **negalima**. Oro tarpai gali lemti neteisingą dozę. Sušvirkškite vaistą atgal į buteliuką ir pakartokite nuo 2e iki 2g veiksmus.

K. Ką daryti, jeigu geriamajame švirkšte yra per daug vaisto?

A. Laikykite švirkšto galą buteliuke. Laikykite buteliuką vertikaliaje padėtyje. Stumkite stūmoklį tol, kol geriamajame švirkšte liks reikiama dozė.

K. Ką daryti, jeigu geriamajame švirkšte yra per mažai vaisto?

A. Laikykite švirkšto galą buteliuke. Laikykite buteliuką dugnu aukštyn. Traukite stūmoklį tol, kol geriamajame švirkšte bus reikiama dozė.

K. Ką daryti, jeigu vaisto pateko į mano arba vaiko akį?

A. Nedelsdami praplaukite akis vandeniu ir kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Kuo greičiau nusiplaukite rankas ir paviršius, kurie galėjo liestis su vaistu.

K. Kaip keliauti su šiuo vaistu?

A. Įsitikinkite, kad turite pakankamai vaistų visai kelionei. Geriamąjį švirkštą ir vaistą laikykite gamintojo pakuotėje. Laikykite vaistą saugioje vietoje vertikaliaje padėtyje.

K. Ar galima šį vaistą maišyti su maistu ar vandeniu prieš sugirdant vaikui?

A. Šio vaisto nerekomenduojama maišyti su maistu ar vandeniu. Tai gali turėti įtakos vaisto skoniu arba neleisti išgerti visos dozės. Išgėrus visą vaisto dozę, galite duoti vaikui atsigerti stiklinę vandens.

K. Ką daryti, jeigu vaikas išspjauna vaistą?

A. Vaikui duoti papildomai vaisto **negalima**. Kreipkitės į gydytoją, vaistininką ar slaugytoją.

K. Ką daryti, jeigu vaikas nenurijo viso vaisto?

A. Kreipkitės į gydytoją, vaistininką ar slaugytoją.

K. Ką daryti, jeigu vaikas nurijo per daug vaisto?

A. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, vaistininką ar slaugytoją.

KLAUSIMAI ARBA NORINT SUŽINOTI DAUGIAU APIE ADCIRCA GERIAMĄJĄ SUSPENSIJĄ

Kilus klausimų arba norint sužinoti daugiau apie ADCIRCA

- Paskambinkite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui
- Paskambinkite **Lilly**

Norėdami sužinoti daugiau apie vaistą, perskaitykite visą dėžutės viduje esantį ADCIRCA pakuotės lapelį.

Kilus klausimų arba norint sužinoti daugiau apie ADCIRCA geriamąją suspensiją

Jeigu kilo klausimų ar problemų dėl geriamosios suspensijos švirkšto, kreipkitės į **Lilly** arba savo gydytoją, vaistininką ar slaugytoją. Apie visus SKUNDUS DĖL MEDICINOS ĮTAISŲ arba NEPAGEIDAUJAMĄ ŠALUTINĮ POVEIKĮ, įskaitant ĮTARIAMUS PAVOJINGUS REIŠKINIUS praneškite **Lilly**.

IV PRIEDAS

**MOKSLINĒS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĒJIMO (-Ū)
SĀLYGŪ KEITIMO PAGRINDAS**

Mokslinės išvados

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*), atsižvelgdamas į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) tadafilio periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas.

Atsižvelgdamas į turimus literatūros ir savanoriškų pranešimų duomenis apie serozinę centrinę chorioretinopatiją, įskaitant kai kuriais atvejais glaudų ryšį laiko atžvilgiu, reakcijos išnykimą nutraukus vaistinio preparato vartojimą ir (arba) reakcijos pasikartojimą atnaujinus vartojimą bei tikėtiną veikimo mechanizmą, *PRAC* mano, kad yra bent jau pagrįstas priežastinis ryšys tarp tadafilio vartojimo ir centrinės serozinės chorioretinopatijos pasireiškimo. *PRAC* padarė išvadą, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra tadafilio, informaciniuose dokumentuose reikia padaryti atitinkamus pakeitimus.

CHMP pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

CHMP, remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl tadafilio, laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra tadafilio, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.