

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADCIRCA 20 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 20 mg tadalafila (*tadalafil*)

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrā apvalkotajā tabletē ir 233 mg laktozes (monohidrāta formā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Oranžas mandeļu formas 12,09 x 7,37 mm lielas apvalkotās tabletes ar uzrakstu "4467" vienā pusē

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pieaugušie

II un III funkcionālās klases (pēc PVO klasifikācijas) plaušu artēriju hipertensijas (PAH) ārstēšanai, lai uzlabotu slodzes toleranci (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Efektivitāte pierādīta idiopātiskas PAH (IPAH) un ar kolagēnu asinsvadu slimību saistītas PAH gadījumos.

Pediatriskā populācija

II un III funkcionālās klases (pēc PVO klasifikācijas) plaušu artēriju hipertensijas (PAH) ārstēšanai pediatriskiem pacientiem no 2 gadu vecuma.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāsāk un jāuzrauga PAH ārstēšanā pieredzējušam ārstam.

Devas

Pieaugušie

Ieteicamā deva ir 40 mg (divas x 20 mg apvalkotās tabletes), kas jāieņem vienu reizi dienā.

Pediatriskā populācija (no 2 līdz 17 gadu vecumam)

Vienreiz dienā lietojamā ieteicamā deva atkarībā no bērna vecuma grupas un ķermeņa masas ir norādīta zemāk.

Bērna vecums un/vai ķermeņa masa	Ieteicamā dienas deva un dozēšanas shēma
No $\geq 2$ gadu vecuma Ķermeņa masa $\geq 40$ kg Ķermeņa masa $< 40$ kg	40 mg (divas 20 mg tabletes) vienu reizi dienā 20 mg (viena 20 mg tablete vai 10 ml iekšķīgi lietojamās suspensijas (OS), 2 mg/ml tadalafila*) vienu reizi dienā

\* Iekšķīgi lietojamo suspensiju var lietot bērni, kuriem nepieciešama 20 mg deva un kuri nespēj norīt tabletes.

Klīnisko pētījumu dati par FK un efektivitāti  $< 2$  gadu veciem pacientiem nav pieejami. Vispiemērotākā ADCIRCA deva bērniem vecumā no 6 mēnešiem līdz  $< 2$  gadiem nav noteikta. Tādēļ ADCIRCA šajā vecuma apakšgrupā lietot nav ieteicams.

#### Nokavēta deva, izlaista deva vai vemšana

Ja ADCIRCA devas lietošana aizkavējas vienas dienas laikā, tad deva jālieto, nemainot turpmāko dozēšanas grafiku. Izlaistas devas aizstāšanai pacienti nedrīkst lietot papildu devu.

Vemšanas gadījumā pacienti nedrīkst lietot papildu devu.

#### Īpašas grupas

##### Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo.

##### Nieru darbības traucējumi

###### *Pieaugušie un bērni (no 2 līdz 17 gadu vecumam, ar ķermeņa masu vismaz 40 kg)*

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ieteicama 20 mg liela sākumdeva vienu reizi dienā. Pamatojoties uz individuālo efektivitāti un panesamību, šo devu var palielināt līdz 40 mg vienu reizi dienā. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem tadalafila lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

###### *Pediātriskā populācija (no 2 līdz 17 gadu vecumam, ar ķermeņa masu, kas nepārsniedz 40 kg)*

Pacientiem ar ķermeņa masu  $< 40$  kg un viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ieteicamā sākumdeva ir 10 mg vienu reizi dienā. Atkarībā no individuālās efektivitātes un panesamības devu var palielināt līdz 20 mg vienu reizi dienā. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem tadalafila lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

##### Aknu darbības traucējumi

###### *Pieaugušie un bērni (no 2 līdz 17 gadu vecumam, ar ķermeņa masu vismaz 40 kg)*

Tā kā klīniskā pieredze pacientiem ar vieglu līdz vidēji smagu aknu cirozi (A un B smaguma pakāpi pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ir ierobežota, var apsvērt iespēju lietot 20 mg sākumdevu vienu reizi dienā.

###### *Pediātriskā populācija (no 2 līdz 17 gadu vecumam ar ķermeņa masu, kas nepārsniedz 40 kg)*

Pacientiem ar ķermeņa masu  $< 40$  kg un viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem var apsvērt 10 mg sākumdevas lietošanu vienu reizi dienā.

Visu vecumu pacientiem tadalafila ordinēšanas gadījumā ārstam, kurš nozīmējis zāles, rūpīgi jāvērtē attiecīgā pacienta ieguvuma un riska attiecība. Pacienti ar smagu aknu cirozi (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nav pētīti, tādēļ tadalafila lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

#### Pediātriskā populācija (līdz < 2 gadu vecumam)

ADCIRCA devas lielums un efektivitāte < 2 gadus veciem bērniem nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8. un 5.1. apakšpunktā.

#### Lietošanas veids

ADCIRCA paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Apvalkotās tabletes ir jānorij veselas, uzdzerot ūdeni, kopā ar ēdienu vai bez tā.

#### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Akūts miokarda infarkts pēdējo 90 dienu laikā.

Smaga hipotensija (< 90/50 mmHg).

Klīniskos pētījumos pierādīts, ka tadalafile palielina nitrātu hipotensīvo ietekmi. Tiek uzskatīts, ka to izraisa nitrātu un tadalafile kombinēta ietekme uz slāpekļa oksīda/cGMF metabolismu. Tādēļ tadalafile ir kontrindicēts pacientiem, kas lieto organiskos nitrātus jebkādā zāļu formā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Guānilātciklāzes stimulatoru, piemēram, riociguātu, vienlaicīga lietošana kopā ar 5. tipa fosfodiesterāzes (FDE-5) inhibitoriem, tajā skaitā tadalafile, ir kontrindicēta, jo pastāv simptomātiskas hipotensijas rašanās iespējamība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem sakarā ar ne-arteriālu išēmisku priekšējo optisko neiropātiju, ir redzes zudums vienā acī, neskatoties uz to vai šī epizode ir vai nav bijusi saistībā ar FDE-5 inhibitoru lietošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

##### Sirds-asinsvadu sistēmas slimības

PAH klīniskajos pētījumos netika iekļautas šādas pacientu grupas ar sirds-asinsvadu sistēmas slimībām:

- pacienti ar klīniski nozīmīgām aortālā un mitrālā vārstuļa slimībām;
- pacienti ar perikarda saaugumiem;
- pacienti ar restriktīvu vai sastrēguma kardiomiopātiju;
- pacienti ar nozīmīgiem sirds kreisā kambara darbības traucējumiem;
- pacienti ar dzīvībai bīstamām aritmijām;
- pacienti ar simptomātisku koronāro sirds slimību;
- pacienti ar nekontrolētu hipertensiju.

Tā kā klīnisko datu par tadalafile lietošanu šādiem pacientiem nav, tadalafile lietošana nav ieteicama.

Plaušu asinsvadus paplašinošie līdzekļi var ievērojami pasliktināt sirds-asinsvadu sistēmas stāvokli pacientiem ar okluzīvu plaušu vēnu slimību (*pulmonary veno-occlusive disease*; PVOD). Tā kā nav klīnisko datu par tadalafile lietošanu pacientiem ar okluzīvu vēnu slimību, šādiem pacientiem tadalafile lietošana nav ieteicama. Ja pēc tadalafile lietošanas parādās plaušu tūskas pazīmes, jāapsver ar to saistītas PVOD iespēja.

Tadalafilem ir raksturīga sistēmiska asinsvadus paplašinoša iedarbība, kā rezultātā iespējama pārejoša asinsspiediena pazemināšanās. Ārstiem rūpīgi jāapsver, vai šāda asinsvadus paplašinoša iedarbība nevēlami neietekmēs viņu pacientus ar noteiktiem fona stāvokļiem, piemēram, smagu sirds kreisā

kambara izplūdes trakta obstrukciju, cirkulējošā šķidrums deficītu, autonomu hipotensiju vai hipotensiju miera stāvoklī.

Dažiem pacientiem, kas lieto alfa<sub>1</sub> blokatorus, vienlaicīga tadafila lietošana var izraisīt simptomātisku hipotensiju (skatīt 4.5. apakšpunktu). Tādēļ tadafila lietošana kombinācijā ar doksazosīnu nav ieteicama.

### Redze

Ir saņemti ziņojumi par redzes defektiem, tai skaitā par centrālu serozu horioretinopātiju (CSHR) un ne-arterītisku priekšēju optisko neiropātiju (NAION), kas tika saistīta ar tadafila un citu FDE5 inhibitoru lietošanu. Vairumā gadījumu CSHR izzuda spontāni pēc tadafila lietošanas pārtraukšanas. Attiecībā uz NAION novēroto datu analīze norāda uz akūta NAION paaugstinātu risku vīriešiem ar erektilo disfunkciju, kuri epizodiski lietojuši tadafilu vai citus FDE-5 inhibitorus. Tā kā tas attiecas uz visiem pacientiem, kuri lietojuši tadafilu, tad pacientam jāpaskaidro, ka pēkšņa redzes defekta, redzes asuma pasliktināšanās un/vai redzes traucējumu gadījumā jāpārtrauc ADCIRCA lietošana un nekavējoties jākonsultējas ar ārstu (skatīt 4.3. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos netika iekļauti pacienti ar diagnosticētiem iedzimtiem deģeneratīviem tīklenes bojājumiem (tostarp arī pigmentozo retinītu) un šiem pacientiem preparāta lietošana nav ieteicama.

### Dzirdes pasliktināšanās vai pēkšņš zudums

Pēc tadafila lietošanas ir ziņots par pēkšņiem dzirdes zuduma gadījumiem. Lai gan dažos gadījumos bija arī citi riska faktori (tādi kā, vecums, diabēts, hipertensija, iepriekšēja dzirdes zuduma vēsture un ar saistaudiem saistītās slimības), pacientiem, pēkšņa dzirdes pasliktināšanās vai zuduma gadījumā, ir jāiesaka veikt tūlītēju medicīnisko izmeklēšanu.

### Nieru un aknu darbības traucējumi

Sakarā ar palielinātu tadafila iedarbības intensitāti (AUC), ierobežotu klīnisko pieredzi un nespēju ietekmēt vielas klīrensu ar dialīzes palīdzību, pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem tadafilu nav ieteicams.

Pacienti ar smagu aknu cirozi (C smaguma pakāpi pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nav pētīti un tādēļ tadafila lietošana nav ieteicama.

### Priapisms un dzimumlocekļa anatomiska deformācija

Ar FDE-5 inhibitoriem ārstētajiem vīriešiem aprakstīts priapisms. Pacientiem, kam erekcija ilgst 4 stundas vai vairāk, jāiesaka nekavējoties meklēt ārsta palīdzību. Ja priapisms netiek ārstēts nekavējoties, var rasties dzimumlocekļa audu bojājums un paliekoša dzimumnespēja.

Tadafilu piesardzīgi jālieto pacientiem ar anatomisku dzimumlocekļa deformāciju (piemēram, angulācija, kavernoza ķermeņu fibroze vai Peirona slimība) vai pacientiem ar klīniskiem stāvokļiem, kas var veicināt priapisma rašanos (piemēram, sirpjveida šūnu anēmija, multiplā mieloma vai leikoze).

### Lietošana kopā ar CYP3A4 induktoriem vai inhibitoriem

Tadafilu nav ieteicams pacientiem, kuri ilgstoši lieto spēcīgus CYP 3A4 induktorus, piemēram, rifampicīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Tadafilu nav ieteicams pacientiem, kuri vienlaikus lieto spēcīgus CYP 3A4 inhibitorus, piemēram, ketokonazolu vai ritonavīru (skatīt 4.5. apakšpunktu).

## Zāles erektilās disfunkcijas ārstēšanai

Tadalafila un citu FDE-5 inhibitoru vai erektilās disfunkcijas ārstēšanai paredzēto zāļu kombināciju lietošanas drošība un efektivitāte nav pētīta. Pacienti jāinformē, ka vienlaicīga ADCIRCA un šo zāļu lietošana nav atļauta.

## Prostaciklīns un tā analogi

Kontrolētu klīnisku pētījumu laikā nav pētīta tadalafila efektivitāte un lietošanas drošība, lietojot vienlaikus ar prostaciklīniem vai to analogiem. Tādēļ vienlaicīgas lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība.

## Bosentāns

Nav viennozīmīgi pierādīta tadalafila efektivitāte pacientiem, kurus jau ārstē ar bosentānu (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

## Laktoze

ADCIRCA sastāvā ir laktozes monohidrāts. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar reti sastopamu pārmantotu galaktozes nepanesamību, pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

## Nātrijs

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

### Citu zāļu ietekme uz tadalafilu

#### Citohroma P450 inhibitori

##### *Azolu grupas pretsēnīšu līdzekļi (piemēram, ketokonazols)*

Salīdzinot ar tadalafila AUC un  $C_{max}$ , to lietojot monoterapijas veidā, ketokonazols (pa 200 mg dienā) vienreizējas 10 mg tadalafila devas iedarbības intensitāti (AUC) palielināja 2 reizes, bet  $C_{max}$  – par 15 %. 400 mg ketokonazola dienas devas vienreizējas 20 mg tadalafila devas iedarbības intensitāti (AUC) palielināja 4 reizes, bet  $C_{max}$  – par 22 %.

##### *Proteāzes inhibitori (piemēram, ritonavīrs)*

Ritonavīrs (pa 200 mg divas reizes dienā), kas ir CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 un CYP2D6 inhibitors, vienreizējas 20 mg tadalafila devas iedarbības intensitāti (AUC) palielināja 2 reizes, bet  $C_{max}$  nemainījās. Ritonavīrs (pa 500 mg vai 600 mg divas reizes dienā) vienreizējas 20 mg tadalafila devas iedarbības intensitāti (AUC) palielināja par 32 %, bet  $C_{max}$  samazināja par 30 %.

#### Citohroma P450 induktori

##### *Endotelīna-1 receptoru antagonisti (piemēram, bosentāns)*

Bosentāns (pa 125 mg divas reizes dienā), kas ir CYP2C9 un CYP3A4 substrāts un vidēji spēcīgs CYP3A4, CYP2C9 un, iespējams, CYP2C19 induktors, pēc atkārtotām vienlaikus lietotām devām tadalafila (pa 40 mg vienu reizi dienā) sistēmiskās iedarbības intensitāti samazināja par 42 %, bet  $C_{max}$  - par 27 %. Tadalafila efektivitāte pacientiem, kurus jau ārstē ar bosentānu, nav viennozīmīgi pierādīta (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu). Bosentāna vai tā metabolītu iedarbības intensitāti (AUC un  $C_{max}$ ) tadalafils neietekmē.

Tadalafila un citu endotelīna-1 receptoru antagonistu kombināciju efektivitāte un lietošanas drošība nav pētīta.

### Pretmikobaktēriju līdzekļi (piemēram, rifampicīns)

Salīdzinot ar monoterapijas veidā lietotu 10 mg tadalafila devu AUC un  $C_{max}$  vērtībām, CYP3A4 induktors rifampicīns (pa 600 mg dienā) tadalafila AUC un  $C_{max}$  samazināja par attiecīgi 88 % un 46 %.

### Tadalafila ietekme uz citām zālēm

#### Nitrāti

Klīnisko pētījumu laikā pierādīts, ka 5 mg, 10 mg un 20 mg tadalafila devas pastiprina nitrātu asinsspiedienu pazeminošo iedarbību. Šī mijiedarbība bija ilgāka par 24 stundām un vairāk nebija konstatējama, kad bija pagājušas 48 stundas pēc pēdējās tadalafila devas lietošanas. Tādēļ tadalafila lietošana pacientiem, kuri lieto jebkuru organisko nitrātu zāļu veidu, ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

#### Līdzekļi pret hipertensiju (tostarp arī kalcija kanālu blokatori)

Vienlaicīga doksazosīna (pa 4 mg un 8 mg dienā) un tadalafila (pa 5 mg dienā vai 20 mg vienreizējas devas veidā) lietošana ievērojami pastiprina šī alfa receptoru blokatora asinsspiedienu pazeminošo iedarbību. Šī iedarbība ilgst vismaz divpadsmit stundas un ir iespējami tās simptomi, tostarp ģībonis. Tādēļ šī kombinācija nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Mijiedarbības pētījumos ar ierobežotu skaitu veselu brīvprātīgo, lietojot alfuzosīnu vai tamsulosīnu, šīs parādības netika aprakstītas.

Klīnisko farmakoloģijas pētījumu laikā tika pētīta 10 un 20 mg tadalafila devu spēja pastiprināt prethipertensijas zāļu asinsspiedienu pazeminošo iedarbību. Tika pētītas galvenās prethipertensijas zāļu grupas, lietojot vai nu monoterapijas veidā vai kā kombinētas terapijas shēmas daļu. Vairākas prethipertensijas zāles lietojošiem pacientiem, kuru hipertensija bija slikti kontrolēta, novēroja izteiktāku asinsspiediena pazemināšanos, salīdzinot ar pacientiem ar labu asinsspiediena kontroli, kuriem šī pazemināšanās bija minimāla un līdzīga tai, kas novērota veseliem cilvēkiem. Pacientiem, kuri vienlaikus saņem zāles pret hipertensiju, 20 mg tadalafila devas var izraisīt asinsspiediena pazemināšanos, kas (izņemot doksazosīna lietošanu – skatīt iepriekš) parasti ir niecīga un tās klīniskā nozīme nav ticama.

#### Riociguāts

Preklīniskie pētījumi liecināja par aditīvu sistēmiska asinsspiediena samazināšanās efektu, FDE-5 inhibitorus lietojot kopā ar riociguātu. Klīniskajos pētījumos, riociguāts apliecināja spēju palielināt FDE-5 inhibitoru hipotensīvo iedarbību. Lietojot šo kombināciju, pētāmajā populācijā labvēlīga klīniskā iedarbība netika novērota. Riociguāta vienlaicīga lietošana kopā ar PDE5 inhibitoriem, tajā skaitā, tadalafilu, ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

#### CYP1A2 substrāti (piemēram, teofilīns)

Gadījumos, kad 10 mg tadalafila devas tika lietotas vienlaikus ar teofilīnu (neselektīvs fosfodiesterāzes inhibitors), farmakokinētiskas mijiedarbības nebija. Vienīgā farmakodinamiskās iedarbības izpausme bija neliela sirdsdarbības ātruma palielināšanās (par 3,5 sitieniem minūtē).

#### CYP2C9 substrāti (piemēram, R-varfarīns)

10 mg un 20 mg tadalafila devām nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz S- vai R-varfarīna (CYP C9 substrāti) iedarbības intensitāti (AUC), kā arī tadalafils neietekmēja varfarīna izraisītās protrombīna laika izmaiņas.

#### Acetilsalicilskābe

10 mg un 20 mg tadalafila devas nepalielina acetilsalicilskābes izraisītu asiņošanas laika pagarināšanos.

#### P-glikoproteīna substrāti (piemēram, digoksīns)

Tadalafilam (pa 40 mg vienu reizi dienā) nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz digoksīna farmakokinētiku.

### Perorālā kontracepcija

Stabilas koncentrācijas apstākļos tadafils (pa 40 mg dienā) etinilestradiola iedarbības intensitāti (AUC) palielināja par 26 %, bet  $C_{\max}$  – par 70 % (salīdzinot ar perorālā kontracepcijas līdzekļa lietošanu kopā ar placebo). Statistiski nozīmīgas tadafila ietekmes uz levonorgestrelu nebija, kas liecina, ka ietekme uz etinilestradiolu ir saistīta ar tadafila izraisītu sulfatācijas procesu inhibīciju zarnu traktā. Šī fakta klīniskā nozīme nav zināma.

### Terbutalīns

Pēc perorālas terbutalīna lietošanas paredzamā AUC un  $C_{\max}$  palielināšanās ir līdzīga tai, kas novērota etinilestradiola gadījumā (iespējams, ka sakarā ar tadafila izraisītu sulfatācijas procesu inhibīciju zarnu traktā). Šī fakta klīniskā nozīme nav skaidra.

### Alkohols

Vienlaicīga tadafila lietošana (pa 10 mg vai 20 mg) alkohola koncentrāciju neietekmēja. Turklāt pēc vienlaicīgas alkoholisko dzērienu lietošanas netika novērotas arī tadafila koncentrācijas izmaiņas. Tadafils (20 mg) nepastiprināja etilspirta (0,7 g/kg vai aptuveni 180 ml 40 % etilspirta šķīduma [degvīna] 80 kg smagam vīrietim) izraisīto vidējā asinsspiediena pazemināšanos, tomēr dažiem pacientiem novēroja ortostatisku reiboni un ortostatisku hipotensiju. Tadafila 10 mg devas etilspirta ietekmi uz kognitīvo funkciju nepastiprina.

### Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Balstoties uz populācijas FK analīzi, aprēķinātās šķietamā klīrensa (CL/F) vērtības un bosentāna ietekme uz CL/F pediatriem pacientiem un pieaugušiem pacientiem ar PAH ir līdzīga. Bosentāna lietošanas gadījumā tadafila deva nav īpaši jāpielāgo.

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Grūtniecība

Dati par tadafila lietošanu grūtniecēm ir ierobežoti. Ar dzīvniekiem veikto pētījumu rezultāti neliecina par tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecības gaitu, embrija/augļa attīstību, atnešanos vai postnatālo attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības dēļ grūtniecības laikā no tadafila lietošanas labāk izvairīties.

### Barošana ar krūti

Dzīvniekiem pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati ir pierādījuši, ka tadafils izdalās mātes pienā. Nav iespējams izslēgt risku zīdaiņiem. Zīdīšanas laikā lietot ADCIRCA nav atļauts.

### Fertilitāte

Suņiem ir novērotas parādības, kas var liecināt par fertilitātes traucējumiem. Divu secīgi veiktu klīnisko pētījumu rezultāti liecina, ka šāda ietekme uz cilvēku ir maz ticama, tomēr dažiem vīriešiem ir novērota spermatozoīdu koncentrācijas samazināšanās (skatīt 5.1. un 5.3. apakšpunktu).

## **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

ADCIRCA nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Lai gan klīniskos pētījumos novērotais reiboņu rašanās biežums placebo un tadafila grupās bija līdzīgs, pacientiem pirms transportlīdzekļu vadīšanas un mehānismu apkalpošanas jāpārlicinās par ADCIRCA ietekmi.



## 4.8 Nevēlamās blakusparādības

### Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk aprakstītās nevēlamās blakusparādības, kas novērotas  $\geq 10\%$  40 mg tadafila terapijas grupā iekļauto pacientu, bija galvassāpes, slikta dūša, muguras sāpes, dispepsija, pietvīkums, muskuļu sāpes, nazofaringīts un sāpes ekstremitātēs. Aprakstītās nevēlamās blakusparādības bija pārejošas un parasti vieglas vai vidēji smagas. Dati par nevēlamajām blakusparādībām pacientiem, kuri vecāki par 75 gadiem, ir ierobežoti.

Pivotālā, placebo kontrolētā pētījumā par ADCIRCA lietošanu PAH ārstēšanai pavisam 323 pacientus ārstēja ar 2,5 – 40 mg ADCIRCA devām vienu reizi dienā, bet 82 pacienti saņēma placebo. Ārstēšanas ilgums bija 16 nedēļas. Kopumā nevēlamo blakusparādību dēļ terapiju pārtrauca reti (11 % gadījumu, lietojot ADCIRCA, un 16 % gadījumu, lietojot placebo). 357 pacientus, kas pabeidza pivotālo pētījumu, iekļāva ilgstošā pētījuma pagarinājumā. Pētīja 20 un 40 mg devu lietošanu vienu reizi dienā.

### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Turpmākajā tabulā ir uzskaitītas ar placebo kontrolēta pētījuma laikā ar ADCIRCA ārstētajiem pacientiem ar PAH aprakstītās nevēlamās blakusparādības. Tabulā iekļautas arī dažas nevēlamās blakusparādības, kas aprakstītas klīniskajos pētījumos un/vai pēcreģistrācijas ziņojumos, tadafilu lietojot vīriešiem erektilās disfunkcijas ārstēšanai. Šo gadījumu sastopamība apzīmēta kā „nav zināma”, jo sastopamību pacientiem ar PAH pēc pieejamiem datiem aprēķināt nav iespējams vai piešķirt sastopamības apzīmējumu, pamatojoties uz klīnisko pētījumu datiem, kas iegūti pivotālo, ar placebo kontrolēto ADCIRCA pētījumu laikā.

Biežuma vērtējums: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži (no  $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk (no  $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti (no  $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi <sup>1</sup>
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstinātas jutības reakcijas <sup>5</sup>			Angioedēma
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes <sup>6</sup>	Sinkope, Migrēna <sup>5</sup>	Krampju lēkmes <sup>5</sup> , pārejoša amnēzija <sup>5</sup>		Insults <sup>2</sup> (tostarp asiņošanas gadījumi)

Orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi <sup>1</sup>
<b>Acu bojājumi</b>		Neskaidra redze			Nearterītiska išēmiska priekšējās daļas redzes nerva neiropātija ( <i>non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy</i> ; NAION), tīklenes asinsvadu aizsprostošanās, redzes lauka defekti, centrāla seroza horioretinopātija
<b>Ausu un labirinta bojājumi</b>			<i>Tinnitus</i>		Pēkšņš dzirdes zudums
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>		Sirdsklauves <sup>2, 5</sup>	Pēkšņa kardiāla nāve <sup>2, 5</sup> , tahikardija <sup>2, 5</sup>		Nestabila stenokardija, ventrikulāra aritmija, miokarda infarkts <sup>2</sup>
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>	Pietvīkums	Hipotensija	Hipertensija		
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>	Nazofaringīts (tostarp arī aizlikts deguns, sastrēgums deguna blakusdobumos un iesnas)	Deguna asiņošana			
<b>Kuņģa un zarnu trakta traucējumi</b>	Slikta dūša, dispepsija (tostarp arī sāpes/diskomforta sajūta vēderā <sup>3</sup> )	Vemšana, gastroezofageāls atvilkis			
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>		Izsitumi	Nātrene <sup>5</sup> , hiperhidroze (svīšana) <sup>5</sup>		Stīvensa-Džonsona sindroms, ekzfoliatīvs dermatīts

Orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi <sup>1</sup>
<b>Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>	Muskuļu sāpes, muguras sāpes, sāpes ekstremitātēs (arī diskomforta sajūta ekstremitātēs)				
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>			Hematūrija		
<b>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</b>		Pastiprināta dzemdes asiņošana <sup>4</sup>	Priapisms <sup>5</sup> , dzimumlocekļa asiņošana, hematospermija		Ilgstoša erekcija
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>		Sejas tūska, sāpes krūškurvī <sup>2</sup>			

(1) Reģistrācijas pētījumu laikā šādi gadījumi nav aprakstīti un pēc pieejamiem datiem sastopamību nav iespējams aprēķināt. Šīs nevēlamās blakusparādības tabulā iekļautas pamatojoties uz pēcreģistrācijas vai klīnisko pētījumu laikā iegūtajiem datiem, tadalafile lietojot erektilās disfunkcijas ārstēšanai.

(2) Lielākajai daļai šo pacientu, kuriem aprakstītas minētās parādības, jau bija kardiovaskulāri riska faktori.

(3) Faktiski iekļautie MedDRA termini ir diskomforta sajūta vēderā, sāpes vēderā, sāpes vēdera apakšdaļā, sāpes vēdera augšdaļā un diskomforta sajūta kuņģī.

(4) Klīniskie ne-MedDRA termini, kas jāiekļauj ziņojumos stāvokļiem, kas saistīti ar patoloģisku/pārāk izteiktu menstruālo asiņošanu, piemēram, menorāģija, metrorāģija, menometrorāģija vai maksts asiņošana.

(5) Šīs nevēlamās blakusparādības tabulā iekļautas pamatojoties uz pēcreģistrācijas vai klīnisko pētījumu laikā iegūtajiem datiem, tadalafile lietojot erektilās disfunkcijas ārstēšanai. Turklāt šī sastopamības aprēķina pamatā ir dati tikai par vienu vai diviem pacientiem, kuriem šīs nevēlamās blakusparādības tika novērotas pivotālā, ar placebo kontrolētā ADCIRCA pētījuma laikā.

(6) Visbiežāk aprakstītā nevēlamā blakusparādība bija galvassāpes. Galvassāpes iespējamās terapijas sākumā, tās laika gaitā kļūst vājākas pat tad, ja terapiju turpina.

### Pediātriskā populācija

Klīniskajos pētījumos (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG) terapiju ar tadalafile saņēma pavisam 51 pediātrisks PAH slimnieks vecumā no 2,5 līdz 17 gadiem. Pēcreģistrācijas novērojuma pētījumā (H6D-JE-TD01) terapiju ar tadalafile saņēma pavisam 391 pediātrisks PAH slimnieks vecumā no piedzimšanas brīža līdz < 18 gadiem. Pēc tadalafile lietošanas bērniem un pusaudžiem novēroto nevēlamo blakusparādību biežums, veids un smaguma pakāpe līdzinājās blakusparādību profilam, kāds novērots pieaugušajiem. Tā kā atšķīrās pētījumu plānojums, paraugkopu lielums, dzimums, vecumu diapazons un lietotās devas, šo pētījumu drošuma atrades sīkāk aprakstītas turpmāk.

### Ar placebo kontrolēts klīniskais pētījums pediātriskiem pacientiem (H6D-MC-LVHV)

Randomizētā, ar placebo kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās 35 PAH slimnieki vecumā no 6,2 līdz 17,9 gadiem (vecuma mediāna 14,2 gadi), 17 pacienti 24 nedēļas saņēma terapiju ar vienreiz dienā lietotu ADCIRCA 20 mg devu (vidējās ķermeņa masas kohorta, no  $\geq 25$  kg līdz < 40 kg) vai 40 mg devu (lielas ķermeņa masas kohorta,  $\geq 40$  kg), bet 18 pacienti saņēma placebo. Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības, kādas radās  $\geq 2$  tadalafile terapiju saņēmušiem pacientiem, bija galvassāpes (29,4 %), augšējo elpceļu infekcija un gripa (pa 17,6 %), kā arī artralģija un deguna

asiņošana (pa 11,8 %). Netika ziņots ne par vienu nāves vai būtiskas nevēlamas blakusparādības gadījumu. No 35 pediatriskiem pacientiem, kuri terapiju saņēma īslaicīgi, ar placebo kontrolētajā pētījumā, 32 pacienti turpināja dalību 24 mēnešus ilgajā nemaskētajā pētījuma pagarinājumā un 26 pacienti pabeidza novērošanu. Jauni drošuma signāli netika novēroti.

#### *Nekontrolēts farmakokinētikas pētījums pediatriskiem pacientiem (H6D-MC-LVIG)*

Pediatriskā, daudzu pieaugošu devu pētījumā 19 pacienti, kuru vecuma mediāna bija 10,9 gadi [diapazons: no 2,5 līdz 17 gadiem], 10 nedēļas ilgajā nemaskētās terapijas posmā (1. periods) un arī 24 mēnešus ilgajā pētījuma pagarinājuma posmā (2. periods) lietoja ADCIRCA vienu reizi dienā. Būtiskas nevēlamās blakusparādības tika novērotas 8 pacientiem (42,1 %). Tās bija pulmonāla hipertensija (21,0 %), vīrusu izraisīta infekcija (10,5 %) un sirds mazspēja, gastrīts, pireksija, 1. tipa cukura diabēts, febrili krampji, presinkope, krampju lēkme un olnīcu cista (katra pa 5,3 %). Nevienam pacientam nevēlamo blakusparādību dēļ terapija netika pārtraukta. Terapijas laikā radušās nevēlamās blakusparādības tika novērotas 18 pacientiem (94,7%), un biežākās terapijas laikā radušās nevēlamās blakusparādības (radās  $\geq 5$  pacientiem) bija galvassāpes, pireksija, vīrusa izraisīta augšējo elpceļu infekcija un vemšana. Tika ziņots par diviem nāves gadījumiem.

#### *Pēcregistrācijas pētījums pediatriskiem pacientiem (H6D-JE-TD01)*

Drošuma dati tika iegūti arī pēcregistrācijas novērojuma pētījumā Japānā, kurā tika iekļauti dati par 391 pediatrisku PAH slimnieku (maksimālais novērošanas ilgums – 2 gadi). Pacientu vidējais vecums šajā pētījumā bija  $5,7 \pm 5,3$  gadi, un tajā tika apkopoti dati par 79 pacientiem līdz  $< 1$  gada vecumam, 41 pacientu vecumā no 1 līdz  $< 2$  gadiem, 122 pacientiem vecumā no 2 līdz 6 gadiem, 110 pacientiem vecumā no 7 līdz 14 gadiem un 39 pacientiem vecumā no 15 līdz 17 gadiem. Nevēlamas blakusparādības bija novērotas 123 pacientiem (31,5 %). Nevēlamās blakusparādības ( $\geq 5$  pacientiem) bija šādas – pulmonāla hipertensija (sastopamība 3,6 %); galvassāpes (2,8 %); sirds mazspēja un samazināts trombocītu skaits (pa 2,0 %); deguna asiņošana un augšējo elpceļu infekcija (pa 1,8 %); bronhīts, caureja un aknu darbības traucējumi (pa 1,5 %), kā arī gastroenterīts, gastroenteropātija ar olbaltumvielu zudumu un paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis (katra pa 1,3 %). Nopietnu nevēlamu blakusparādību sastopamība bija 12,0 % ( $\geq 3$  pacientiem), tostarp pulmonāla hipertensija (3,6 %), sirds mazspēja (1,5 %) un pneimonija (0,8 %). Tika ziņots par 16 nāves gadījumiem (4,1 %); neviens no tiem nebija saistīts ar tadafilu.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Veselām personām tika ordinētas vienreizējas devas līdz 500 mg, un pacientiem ar erektilo disfunkciju – daudzkārtējas devas līdz 100 mg dienā. Nevēlamās blakusparādības bija līdzīgas tām, kādas novērotas, lietojot mazākas devas.

Pārdozēšanas gadījumā jāizmanto parastie uzturošas terapijas pasākumi, kad tas nepieciešams. Hemodialīze tadafīla izvadīšanai ir maz noderīga.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: uroloģiskie līdzekļi, zāles erektilās disfunkcijas ārstēšanai. ATĶ kods: G04BE08.

## Darbības mehānisms

Tadalafils ir spēcīgs un selektīvs FDE-5 – enzīma, kas atbild par cikliskā guanozīnmonofosfāta jeb cGMF noārdīšanos – inhibitors. Plaušu artēriju hipertensija ir saistīta ar slāpekļa oksīda atbrīvošanās traucējumiem no asinsvadu endotēlija, kam seko cGMF koncentrācijas pazemināšanās plaušu asinsvadu gludajos muskuļos. FDE-5 ir galvenā fosfodiesterāze plaušu asinsvadu sistēmā. Tadalafila izraisītā FDE-5 inhibīcija paaugstina cGMF koncentrāciju, kā rezultātā atslābinās plaušu asinsvadu gludās muskulatūras šūnas un paplašinās plaušu asinsvadi.

## Farmakodinamiskā iedarbība

Pētījumos *in vitro* pierādīts, ka tadalafils ir selektīvs FDE5 inhibitors. FDE5 ir ferments, ko atrod kavernoza ķermeņa gludajā muskulatūrā, asinsvadu un viscerālo audu gludajā muskulatūrā, skeleta muskulatūrā, trombocītos, nierēs, plaušās un smadzenītēs. Tadalafilam piemīt daudz spēcīgāka ietekme uz FDE5 nekā uz citām fosfodiesterāzēm. Tadalafils vairāk nekā 10 000 reīzu spēcīgāk ietekmē FDE5 nekā fermentus FDE1, FDE2 un FDE4, kas atrodas sirdī, smadzenēs, asinsvados, aknās un citos orgānos. Tadalafils vairāk nekā 10 000 reīzu stiprāk ietekmē FDE5 nekā FDE3 – fermentu, kas atrodas sirdī un asinsvados. Šīs selektīvās ietekmes uz FDE5 pārsvars salīdzinājumā ar FDE3 ir būtisks, jo ferments FDE3 piedalās sirds kontraktilitātes funkcijā. Turklāt tadalafilam ir aptuveni 700 reīzu stiprāka ietekme uz FDE5 nekā uz FDE6, kas atrodas tīklenē un atbild par gaismas uztveršanu un pārvadi. Tadalafils arī vairāk nekā 10 000 reīzu stiprāk ietekmē FDE5, salīdzinot ar FDE7 ar FDE10 starpniecību.

## Klīniskā efektivitāte un drošums

### Plaušu artēriju hipertensija (PAH) pieaugušajiem

Tika veikts randomizēts, dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts pētījums ar 405 pacientiem ar plaušu artēriju hipertensiju. Atļautā fona terapija ietvēra bosentānu (divas reizes dienā lietojot stabilu, līdz 125 mg balstdevu) un ilgstošu antikoagulantu lietošanu, kā arī digoksīnu, diurētiskos līdzekļus un skābekļa terapiju. Vairāk par pusi (53,3 %) pacientu vienlaikus saņēma bosentānu.

Pacientus randomizēti iedalīja vienā no piecām terapijas grupām (2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg tadalafila vai placebo). Pacienti bija vismaz 12 gadus veci un ar diagnosticētu PAH, kas bija idiopātiska, saistīta ar kolagēnu slimību, saistīta ar anoreksigēnu līdzekļu lietošanu, saistīta ar cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekciju, saistīta ar sirds priekškambaru starpsienas defektu vai saistīta ar vismaz vienu gadu ilga iedzimta sistēmiska šunta uz plaušām (piemēram, sirds kambaru starpsienas defekta vai atvērta *ductus arteriosus*) ķirurģisku korekciju. Visu pacientu vidējais vecums bija 54 gadi (no 14 līdz 90 gadiem) un lielākā daļa pacientu bija baltās rases pārstāvji (80,5 %) un sievietes dzimuma (78,3 %). Plaušu artēriju hipertensijas (PAH) etioloģija galvenokārt bija idiopātiska (61,0 %) un saistīta ar kolagēnu asinsvadu slimību (23,5 %). Lielākajai daļai pacientu bija III (65,2 %) vai II (32,1 %) slimības smaguma pakāpe pēc Pasaules Veselības organizācijas (PVO) klasifikācijas. Pirms terapijas sākuma vidējais 6 minūtēs noietais attālums (*6-minute-walk-distance*; 6MWD) bija 343,6 metri.

Primārais efektivitāti raksturojošais parametrs bija 16. nedēļā novērotās 6 minūtēs noietā attāluma (6MWD) izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli. Tikai lietojot 40 mg tadalafila devas, tika sasniegtas protokolā definētās nozīmīgās pēc placebo koriģētās vidējās 6MWD izmaiņas – 26 metri ( $p = 0,0004$ ; 95 % TI: 9,5, 44,0; pēc iepriekš definētās *Hodges-Lehman* metodes) (vidēji 33 metri, 95 % TI: 15,2, 50,3). Noietā attāluma palielināšanās parādījās, sākot ar ārstēšanas 8. nedēļu. Nozīmīga 6MWD palielināšanās ( $p < 0,01$ ) tika pierādīta 12. nedēļā, kad pacientiem lūdza atlikt pētījuma zāļu lietošanu, lai atainotu aktīvās vielas minimālo koncentrāciju. Apakšgrupu rezultāti visumā bija konsekventi atbilstoši pacienta vecumam un dzimumam, kā arī PAH etioloģijai, funkciju stāvoklim pēc PVO klasifikācijas un 6MWD pirms terapijas sākuma. Pacientiem ( $n = 39$ ), kuri 40 mg tadalafila devas saņēma papildus vienlaikus lietotajam bosentānam, pēc placebo koriģētā 6MWD palielināšanās bija 17 metri ( $p = 0,09$ ; 95 % TI: -7,1, 43,0; pēc iepriekš definētās *Hodges-Lehman* metodes) (vidēji 23 metri, 95 % TI : -2,4, 47,8), bet pacientiem ( $n = 37$ ), kuri saņēma tikai 40 mg tadalafila devas, tā

bija 39 metri ( $p < 0,01$ , 95 % TI: 13,0, 66,0; pēc iepriekš definētās *Hodges-Lehman* metodes) (vidēji 44 metri, 95 % TI: 19,7, 69,0).

Pacientu, kuru funkcijas pēc PVO klasifikācijas uzlabojās līdz terapijas 16. nedēļai, daļa 40 mg tadalafila grupā un placebo grupā bija līdzīga (23 %, salīdzinot ar 21 %). Klīniskā stāvokļa pasliktināšanās gadījumu biežums līdz 16. nedēļai, lietojot 40 mg tadalafila, bija mazāks (5 % gadījumu jeb 4 no 79 pacientiem), nekā lietojot placebo (16 % jeb 13 no 82 pacientiem). Gan lietojot placebo, gan 40 mg tadalafila, izmaiņas pēc *Borg* elpas trūkuma vērtējuma bija nelielas un nenozīmīgas.

Turklāt lietojot 40 mg tadalafila, uzlabošanās salīdzinājumā ar placebo tika novērota attiecībā uz fiziskajām funkcijām, jomās - fiziskās funkcijas, fiziskās sāpes, vispārējais veselības stāvoklis, vitalitāte un sociālās funkcijas (pēc SF-36 skalas). Netika novērota uzlabošanās attiecībā uz emocionālajām funkcijām un garīgo veselību (pēc SF-36 skalas). Lietojot 40 mg tadalafila, uzlabošanās salīdzinājumā ar placebo tika novērota attiecībā uz kustīgumu, pašaprūpi, parastajām aktivitātēm, sāpēm/diskomfortu, nemieru/depresiju (pēc EuroQol (EQ-5D) ASV un Lielbritānijas indeksiem un vizuālo analoģu jeb VAS skalas).

Kardiopulmonālā hemodinamika tika noteikta 93 pacientiem. Salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, 40 mg lielu tadalafila devu lietošana palielināja sirds izviedi (par 0,6 l/min) un samazināja spiedienu plaušu artērijās (par -4,3 mmHg) un plaušu asinsvadu pretestību (par -209 dyn.s/cm<sup>5</sup>) ( $p < 0,05$ ). Tomēr *post hoc* analīžu rezultāti pierādīja, ka 40 mg tadalafila grupā kardiopulmonālo hemodinamikas parametru izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli nozīmīgi neatšķīrās no tām, kas novērotas placebo grupā.

#### Ilgstoša terapija

357 ar placebo kontrolētā pētījuma pacienti tika iekļauti ilgstošā pagarinātā pētījumā. No šiem pacientiem 311 pacientus ar tadalafilu ārstēja vismaz 6 mēnešus, bet 293 pacientus ārstēja 1 gadu (vidējais zāļu iedarbības ilgums bija 365 dienas, robežās no 2 līdz 415 dienām). Pacientu, par kuriem ir dati, dzīvildze pēc 1 gada ir 96,4 %. Turklāt ar tadalafilu 1 gadu ārstētajiem pacientiem bija stabils 6 minūtēs noietais attālums un funkciju stāvoklis pēc PVO klasifikācijas.

Lietojot 20 mg tadalafila veselām personām, netika novērotas nozīmīgas sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena atšķirības guļus stāvoklī (attiecīgi maksimālā pazemināšanās vidēji par 1,6/0,8 mm Hg) un stāvus (attiecīgi maksimālā pazemināšanās vidēji par 0,2/4,6 mm Hg), salīdzinot ar placebo, kā arī netika izraisītas nozīmīgas sirdsdarbības ātruma pārmaiņas.

Pētījumā, kas vērtē tadalafila ietekmi uz redzi, netika novēroti krāsu (zilas/zaļas) izšķiršanas traucējumi, izmantojot *Farnsworth-Munsell* 100 toņu testu. Šī atrade atbilst tadalafila zemajai afinitātei pret FDE6, salīdzinot ar FDE5. Kopumā visos klīniskos pētījumos krāsu redzes pārmaiņas tika novērotas reti ( $< 0,1$  %).

Vīriešiem tika veikti trīs pētījumi, lai noteiktu tadalafila 10 mg (viens sešus mēnešus ilgs pētījums) un 20 mg (viens sešus mēnešus ilgs pētījums un viens deviņus mēnešus ilgs pētījums) iespējamo ietekmi uz spermatoģenēzi, lietojot zāles katru dienu. Dīvos no šiem pētījumiem saistībā ar tadalafila lietošanu novēroja spermatozoīdu skaita un koncentrācijas samazināšanos bez klīniskas nozīmes. Šī ietekme nebija saistīta ar citu raksturlielumu, piemēram, kustīguma, morfoloģijas un FSH, pārmaiņām.

#### Pediātriskā populācija

##### Plaušu artēriju hipertensija bērniem

Divu periodu papildterapijas (papildus pacienta jau lietotajam endotelīna receptora antagonistam) pētījumā (H6D-MC-LVHV) tadalafila efektivitāte, drošums un FK tika noteikta pavisam 35 pediātriskiem PAH slimniekiem vecumā no 6 līdz < 18 gadiem. Sešus mēnešus ilgajā dubultmaskētajā posmā (1. periods) 17 pacienti lietoja tadalafilu, bet 18 pacienti - placebo.

Tadalafila deva tika noteikta atbilstoši pacienta ķermeņa masai atlases vizītē. Vairumam pacientu (25 [71,4 %]) ķermeņa masa bija  $\geq 40$  kg, tādēļ viņi saņēma 40 mg devu, savukārt pārējie pacienti

(10 [28,6 %]), kuru ķermeņa masa bija diapazonā no  $\geq 25$  kg līdz  $< 40$  kg, saņēma 20 mg devu. Šajā pētījumā piedalījās 16 zēni un 19 meitenes; vecuma mediāna visā populācijā bija 14,2 gadi (diapazonā no 6,2 līdz 17,9 gadiem). Pētījumā netika iesaistīts neviens pacients līdz  $< 6$  gadu vecumam. Pulmonālās arteriālās hipertensijas etioloģija bija galvenokārt IPAHA (74,3 %) un PAHA, kas saistīta ar pastāvīgu vai recidivējošu pulmonālu hipertensiju pēc iedzimta sistēmiskās un pulmonālās asinsrites šunta ķirurģiskas terapijas (25,7 %). Vairums pacientu atbilda PVO II funkcionālajai klasei (80 %).

Primārais mērķis pētījuma 1. periodā bija noteikt tadalafilefektivitāti salīdzinājumā ar placebo, vērtējot pēc 6MWD (6 minūtēs noietā attāluma) uzlabojuma no sākotnējā stāvokļa līdz 24. nedēļai, saskaņā ar novērtējumu par tiem pacientiem vecumā no  $\geq 6$  līdz  $< 18$  gadiem, kuri atbilstoši attīstības stadijai spēja veikt 6MW (6 minūšu iešanas) testu. Primārajā analīzē (atkārtotu mērījumu jauktais modelis; MMRM) 6MWD vidējās pārmaiņas (standartklūda: SK) pēc MK (mazāko kvadrātu) metodes no sākotnējā stāvokļa līdz 24. nedēļai tadalafile grupā bija 60 metri (SK 20,4 metri), bet placebo grupā 37 metri (SK 20,8 metri).

Pediatriem PAHA slimniekiem vecumā no  $\geq 2$  līdz  $< 18$  gadiem tika piemērots arī ekspozīcijas un atbildes reakcijas (ER) modelis, lai paredzētu 6 minūtēs noieto attālumu (6MWD) atkarībā no pediatrikās ekspozīcijas pēc 20 mg vai 40 mg dienas devas lietošanas, kas aprēķināta, izmantojot populācijas FK modeli un aprobētu pieaugušo ER modeli (H6D-MC-LVGY). Modeļa paredzētā 6MWD atbildes reakcija bija līdzīga ar pētījumā H6D-MC-LVHV pediatriem pacientiem vecumā no 6 līdz  $< 18$  gadiem patiesi novēroto 6MWD atbildes reakciju.

Nevienā no terapijas grupām pētījuma 1. periodā nebija neviena apstiprināta klīniskā stāvokļa pasliktinājuma gadījuma. To pacientu īpatsvars, kuriem salīdzinot ar sākotnējo stāvokli līdz 24. nedēļai uzlabojās PVO funkcionālā klase, tadalafile grupā bija 40 %, bet placebo grupā 20 %. Tadalafile un placebo grupas salīdzinājumā iespējamās efektivitātes pozitīva tendence tika novērota arī šādiem mērījumiem: NT-Pro-BNP līmenis (starpība starp terapijas grupām: -127,4, 95 % TI: no -247,05 līdz -7,80), ehokardiogrāfiskie raksturlielumi (TAPSE: starpība starp terapijas grupām 0,43, 95 % TI: no 0,14 līdz 0,71; kreisā kambara EI sistoliskais: starpība starp terapijas grupām -0,40, 95 % TI: no -0,87 līdz 0,07; kreisā kambara EI diastoliskais: starpība starp terapijas grupām -0,17, 95 % TI: no -0,43 līdz 0,09; perikardiāls izvīdums tika novērots 2 pacientiem placebo grupā un netika novērota nevienam pacientam tadalafile grupā) un CGI-I (tadalafile grupā uzlabojums 64,3 %, placebo grupā 46,7 %).

#### Ilgtērmiņa pagarinājuma dati

Pavisam 32 ar placebo kontrolētā pētījuma (H6D-MC-LVHV) dalībnieki turpināja dalību 2 gadus ilgā, atklātā pētījuma pagarinājuma periodā (2. periods), kura laikā visi pacienti saņēma tadalafile ķermeņa masas kohortai atbilstošā devā. Pētījuma 2. perioda primārais mērķis bija noteikt tadalafile ilgtermiņa lietošanas drošumu.

Novērošanas periodu pabeidza pavisam 26 pacienti, un šai periodā jauni drošuma signāli netika novēroti. Klīniskais stāvoklis pasliktinājās 5 pacientiem; 1 pacientam bija pirmreizējs ģibonis, 2 pacientiem tika palielināta endotelīna receptora antagonista deva, 1 pacientam terapija tika papildināta ar jaunu PAHA ārstēšanai paredzētu, vienlaikus lietotu terapiju un 1 pacients tika hospitalizēts PAHA progresēšanas dēļ. Vairumam pacientu pētījuma 2. perioda beigās PVO funkcionālā klase nebija mainījusies vai bija uzlabojusies.

#### Farmakodinamiskā iedarbība $< 6$ gadus veciem bērniem

Tā kā dati par farmakodinamikas raksturlielumiem bērniem līdz 6 gadu vecumam ir ierobežoti un nav piemēroti un apstiprināti klīnisko mērķa kritēriju, šajā pacientu grupā efektivitāte ir ekstrapolēta, balstoties uz darbības intensitātes samērošanu ar pieaugušajiem efektīvo devu diapazonu.

Bērniem līdz 2 gadu vecumam ADCIRCA devas un efektivitāte nav noskaidrota.

#### Dišēna (Duchenne) muskuļu distrofija

Viens pētījums tika veikts pediatriem pacientiem ar Dišēna (Duchenne) muskuļu distrofiju (DMD), un tajā netika iegūti pierādījumi par efektivitāti. Randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā,

paralēlas terapijas, trīs grupu pētījumā par tadalfilu piedalījās 331 zēns vecumā no 7 līdz 14 gadiem ar DMD, kas vienlaikus lietoja kortikosteroīdus. Pētījumā bija arī 48 nedēļas ilgs dubultmaskēts posms, kura laikā pacienti randomizēti tika iedalīti grupās terapijai ar tadalfila 0,3 mg/kg dienas devu, tadalfila 0,6 mg/kg dienas devu vai placebo. Tadalafils nebija efektīvs – tas neaizkavēja staigāšanas mazināšanos atbilstoši primārajam mērķa kritērijam, proti, 6 minūtēs noietajam attālumam (6MWD): vidējās 6MWD pārmaiņas pēc mazāko kvadrātu (MK) metodes pēc 48 nedēļām bija -51,0 metri (m) placebo grupā, -64,7 m tadalfila 0,3 mg/kg devas grupā ( $p = 0,307$ ) un -59,1 m tadalfila 0,6 mg/kg devas grupā ( $p = 0,538$ ). Efektivitātes pierādījumi netika iegūti arī nevienā no par šo pētījumu veiktajām sekundārajām analizēm. Šajā pētījumā iegūtie vispārējā drošuma rezultāti kopumā bija saskanīgi ar tadalfila zināmo drošuma profilu un ar nevēlamo blakusparādību profilu, kāds sagaidāms kortikosteroīdus lietojošu pediatriku DMD slimnieku populācijā.

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Farmakokinētikas pētījumos novērots, ka ADCIRCA tabletes un iekšķīgi lietojamā suspensija ir bioloģiski ekvivalentas balstoties uz AUC(0-∞) tukšā dūšā. Iekšķīgi lietojamās suspensijas  $t_{max}$  tiek sasniegta apmēram 1 stundu vēlāk, nekā lietojot tabletes, tomēr atšķirība netika atzīta par klīniski nozīmīgu. Lai gan tabletes var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm, iekšķīgi lietojamā suspensija ir jālieto tukšā dūšā vismaz 1 stundu pirms vai 2 stundas pēc katras maltītes.

### Uzsūkšanās

Tadalafils viegli uzsūcas pēc perorālas lietošanas, sasniedzot vidējo maksimālo koncentrāciju plazmā ( $C_{max}$ ) ar laika mediānu 4 stundas pēc lietošanas. Farmakokinētikas pētījumi liecina, ka, vērtējot pēc AUC(0-∞), ADCIRCA tabletes un suspensija iekšķīgai lietošanai ir bioekvivalentas. Nav noteikta tadalfila absolūtā bioloģiskā pieejamība pēc perorālas lietošanas.

Uzturs neietekmē tadalfila apvalkoto tablešu uzsūkšanās ātrumu un apjomu, tādēļ ADCIRCA tabletes var lietot neatkarīgi no ēšanas. Ēdiena ietekme uz tadalfila iekšķīgi lietojamās suspensijas absorbcijas ātrumu un apjomu nav pētīta, tāpēc tadalfila suspensija ir jālieto tukšā dūšā vismaz 1 stundu pirms ēšanas vai arī 2 stundas pēc ēšanas. Pēc 10 mg devas lietošanas dozēšanas laikam (no rīta vai vakarā) nebija klīniski nozīmīga ietekme uz uzsūkšanās ātrumu un apjomu. Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas pētījumos bērni tadalfilu lietoja, neņemot vērā ēdiena uzņemšanu, un drošuma apdraudējumi netika novēroti.

### Izkliede

Vidējais izklijes tilpums līdzsvara stāvoklī ir aptuveni 77 l, kas liecina, ka tadalfils izplatās audos. Terapeitiskā koncentrācijā ar plazmas olbaltumvielām saistās 94 % tadalfila. Nieru darbības traucējumi neietekmē saistīšanos ar olbaltumvielām.

Veselām personām spermā nokļuva mazāk par 0,0005 % devas.

### Biotransformācija

Tadalofilu galvenokārt metabolizē citohroma P450 (CYP) 3A4 izoforma. Galvenais asinsritē cirkulējošais metabolīts ir metilkateholglikuronīds. Šim metabolītam ir vismaz 13 000 reižu mazāka ietekme uz FDE-5 nekā tadalfilam. Tādēļ nav gaidāms, ka tas novērotā metabolīta koncentrācijā būtu klīniski aktīvs.

### Eliminācija

Veselām personām vidējais tadalfila klīrenss pēc perorālas lietošanas stabilas koncentrācijas apstākļos ir 3,4 l/h un vidējais terminālais eliminācijas pusperiods ir 16 stundas. Tadalafils galvenokārt izdalās neaktīvu metabolītu veidā, lielākoties ar izkārnījumiem (aptuveni 61 % devas) un mazākā daudzumā ar urīnu (aptuveni 36 % devas).



## Linearitāte/nelinearitāte

Ja tadafila deva ir robežās no 2,5 mg līdz 20 mg, tā iedarbības intensitāte (AUC) veseliem cilvēkiem palielinās proporcionāli devas lielumam. Starp 20 mg un 40 mg novēro intensitātes palielināšanos, kas mazāka par proporcionālu. Vienu reizi dienā lietojot 20–40 mg tadafila devas, stabila vielas koncentrācija plazmā tiek sasniegta 5 dienu laikā un iedarbības intensitāte ir aptuveni 1,5 reizes lielāka nekā pēc vienreizējas devas.

## Farmakokinētika populācijā

Pacientiem ar pulmonālu hipertensiju, kuri vienlaikus nesaņem bosentānu, pēc 40 mg tadafila devu lietošanas tā vidējā iedarbības intensitāte stabilas koncentrācijas apstākļos ir par 26 % lielāka nekā veseliem brīvprātīgajiem. Salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem, klīniski nozīmīgas  $C_{max}$  atšķirības nav konstatētas. Šie rezultāti liecina, ka pacientiem ar pulmonālu hipertensiju tadafila klīrenss ir lēnāks nekā veseliem brīvprātīgajiem.

## Īpašas populācijas

### Gados vecāki pacienti

Pēc 10 mg devas veseliem gados veciem pacientiem ( $\geq 65$  g.v.) pēc perorālas lietošanas bija mazāks tadafila klīrenss, radot par 25 % lielāku zāļu ietekmi (AUC), salīdzinot ar veseliem vīriešiem 19 – 45 gadu vecumā. Šī vecuma ietekme nav klīniski nozīmīga un tās dēļ deva nav jāpielāgo.

### Nieru darbības traucējumi

Klīniskās farmakoloģijas pētījumos, lietojot vienu tadafila devu (5 mg – 20 mg), personām ar vieglas pakāpes (kreatinīna klīrenss 51 – 80 ml/min) vai vidēji smagas pakāpes (kreatinīna klīrenss 31 - 50 ml/min) nieru mazspēju, kā arī pacientiem ar terminālu nieru slimību, kam tiek veikta dialīze, tadafila ietekme (AUC) bija aptuveni divreiz lielāka. Pacientiem, kam tiek veikta hemodialīze,  $C_{max}$  bija par 41 % lielāka nekā veseliem indivīdiem. Hemodialīzē tadafils tiek izvadīts nenozīmīgā daudzumā.

Sakarā ar palielinātu tadafila iedarbības intensitāti (AUC), ierobežotu klīnisko pieredzi un nespēju ietekmēt vielas klīrensu ar dialīzes palīdzību, pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem tadafils nav ieteicams.

### Aknu darbības traucējumi

Tadafila ietekme (AUC) pēc 10 mg devas lietošanas personām ar vieglu vai vidēji smagu aknu bojājumu (A vai B pakāpe pēc *Child–Pugh* klasifikācijas) bija līdzīga tai, kādu novēro veselām personām. Ja ordinēts tadafils, ārstam, kurš nozīmējis zāles, rūpīgi jāvērtē attiecīgā pacienta ieguvuma un riska attiecība. Dati par tadafila devu, kas lielākas par 10 mg, ordinēšanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pieejami.

Pacienti ar smagu aknu cirozi (C smaguma pakāpi pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nav pētīti un tādēļ šādiem pacientiem tadafila lietošana nav ieteicama.

### Pacienti ar cukura diabētu

Pēc 10 mg devas tadafila ietekme (AUC) pacientiem ar cukura diabētu bija par aptuveni 19 % mazāka nekā AUC veselām personām. Šī atšķirība nav klīniski nozīmīga un tās dēļ deva nav jāpielāgo.

### Rase

Farmakokinētikas pētījumos tika iekļauti dažādu etnisko grupu cilvēki un pacienti, tomēr parastās tadafila iedarbības intensitātes atšķirības netika konstatētas. Deva nav jāpielāgo.

### Dzimums

Veselām sievietēm un veseliem vīriešiem pēc vienreizējām un atkārtotām tadafila devām klīniski nozīmīgas iedarbības intensitātes atšķirības netika novērotas. Deva nav jāpielāgo.

### Pediātriskā populācija

Balstoties uz datiem par 36 pediātriskiem PAH slimniekiem vecumā no 2 līdz < 18 gadiem, ķermeņa masai nebija ietekmes uz tadafila klīrensu; lietojot atbilstošas devas, visās pediātrisko pacientu ķermeņa masas grupās AUC vērtības līdzinājās AUC vērtībām, kādas novērotas pieaugušiem pacientiem. Tika pierādīts, ka ķermeņa masa ir faktors, kas ļauj paredzēt maksimālo iedarbību bērniem; pateicoties šai ķermeņa masas ietekmei, pediātriskiem pacientiem no  $\geq 2$  gadu vecuma un ar ķermeņa masu < 40 kg deva ir 20 mg dienā un paredzams, ka  $C_{max}$  būs līdzīga  $C_{max}$  pediātriskiem pacientiem ar ķermeņa masu  $\geq 40$  kg, kas lieto 40 mg dienas devu. Aprēķinātais  $T_{max}$  zālēm tablešu formā ir aptuveni 4 stundas un nav atkarīgs no ķermeņa masas. Aprēķinātās tadafila eliminācijas pusperioda vērtības atrodas diapazonā no 13,6 līdz 24,2 stundām, ja ķermeņa masa ir no 10 līdz 80 kg, un tās neuzrādīja klīniski nozīmīgas atšķirības.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskie dati, kas iegūti pamatpētījumos par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktīvo funkciju, par īpašu risku cilvēkam neliecina.

Žurkām un pelēm, kas saņēma līdz 1000 mg/kg tadafila dienā, netika novērota teratogēna, embriotoksiska vai fetotoksiska ietekme. Pētījumos par žurku prenatalo un postnatalo attīstību, traucējumus nenovēroja, lietojot 30 mg/kg devu dienā. Grūsnām žurkām šai devai aprēķinātās nesaistītās aktīvās vielas AUC bija aptuveni 18 reizes lielākas nekā cilvēkam pēc 20 mg lietošanas.

Žurku tēviņiem un mātītēm netika novēroti auglības traucējumi. Suņiem, kas saņēma tadafilu katru dienu 6–12 mēnešus pa 25 mg/kg dienā (kas izraisīja vismaz 3 reizes lielāku zāļu ietekmi (AUC) [3,7--18,6 robežās] nekā pēc 20 mg reizes devas lietošanas cilvēkam) un lielākas devas, radās sēklinieku kanāliņu epitēlija regresija, kas dažiem suņiem izraisīja spermatoģenēzes mazināšanos. Skatīt arī 5.1. apakšpunktu.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts  
Kroskarmelozes nātrijs sāls  
Hidroksipropilceluloze  
Mikrokristāliskā celuloze  
Nātrijs laurilsulfāts  
Magnija stearāts

#### Apvalks

Laktozes monohidrāts  
Hipromeloze  
Triacetīns  
Titāna dioksīds (E171)  
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)  
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)  
Talks

## **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

## **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

## **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Alumīnija/PVH/PE/PHTFE blisteros, kārbīņās pa 28 un 56 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/476/005-006

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2008. gada 1. oktobris  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2013. gada 22. maijs

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADCIRCA 2 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs iekšķīgi lietojamās suspensijas mililitrs satur 2 mg tadalafila (*tadalafil*)

### Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katrs ml iekšķīgi lietojamās suspensijas satur:

2,1 mg nātrija benzoāta (E211),

110,25 mg sorbīta (E420),

3,1 mg propilēnglikola (E1520).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Suspensija iekšķīgai lietošanai

Balta līdz gandrīz balta suspensija

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

#### Pieaugušie

II un III funkcionālās klases (pēc PVO klasifikācijas) plaušu artēriju hipertensijas (PAH) ārstēšanai pieaugušajiem, lai uzlabotu slodzes toleranci (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Efektivitāte pierādīta idiopātiskas PAH (IPAH) un ar kolagēnu asinsvadu slimību saistītas PAH gadījumos.

#### Pediātriskā populācija

II un III funkcionālās klases (pēc PVO klasifikācijas) plaušu artēriju hipertensijas (PAH) ārstēšanai pediātriskiem pacientiem no 2 gadu vecuma.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāsāk un jāuzrauga PAH ārstēšanā pieredzējušam ārstam.

#### Devas

#### Pieaugušie

Ieteicamā deva ir 40 mg (divas x 20 mg apvalkotās tabletes), kas jāieņem vienu reizi dienā.

#### Pediātriskā populācija (no 2 gadu līdz 17 gadu vecumam)

Vienreiz dienā lietojamā ieteicamā deva atkarībā no bērna vecuma grupas un ķermeņa masas ir norādīta zemāk.

Bērna vecums un/vai ķermeņa masa	Ieteicamā dienas deva un dozēšanas shēma
No $\geq 2$ gadu vecuma Ķermeņa masa $\geq 40$ kg Ķermeņa masa $< 40$ kg	40 mg (divas 20 mg tabletes*) vienu reizi dienā 20 mg (viena 20 mg tablete vai 10 ml iekšķīgi lietojamās suspensijas (OS), 2 mg/ml taladafila*) vienu reizi dienā

\* Pacientiem, kuri spēj norīt tabletes un lieto 20 mg vai 40 mg devu, šīs zāles ir pieejamas arī tablešu formā.

Klīnisko pētījumu dati par FK un efektivitāti pacientiem līdz  $< 2$  gadu vecumam nav pieejami. Vispiemērotākā ADCIRCA deva bērniem vecumā no 6 mēnešiem līdz  $< 2$  gadiem nav noteikta. Tādēļ ADCIRCA šajā vecuma apakšgrupā lietot nav ieteicams.

#### *Nokavēta deva, izlaista deva vai vemšana*

Ja ADCIRCA devas lietošana aizkavējas vienas dienas laikā, tad deva jālieto, nemainot turpmāko dozēšanas grafiku. Izlaistas devas aizstāšanai pacienti nedrīkst lietot papildu devu.

Vemšanas gadījumā pacienti nedrīkst lietot papildu devu.

#### Īpašas grupas

##### *Gados vecāki pacienti*

Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo.

##### *Nieru darbības traucējumi*

##### *Pieaugušie un bērni (no 2 līdz 17 gadu vecumam, ar ķermeņa masu vismaz 40 kg)*

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ieteicama 20 mg liela sākumdeva vienu reizi dienā. Pamatojoties uz individuālo efektivitāti un panesamību, šo devu var palielināt līdz 40 mg vienu reizi dienā. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem taladafila lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

##### *Pediātriskā populācija (no 2 līdz 17 gadu vecumam, ar ķermeņa masu, kas nepārsniedz 40 kg)*

Pacientiem ar ķermeņa masu  $< 40$  kg un viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ieteicamā sākumdeva ir 10 mg vienu reizi dienā. Atkarībā no individuālās efektivitātes un panesamības devu var palielināt līdz 20 mg vienu reizi dienā. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem taladafila lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

##### *Aknu darbības traucējumi*

##### *Pieaugušie un bērni (no 2 līdz 17 gadu vecumam, ar ķermeņa masu vismaz 40 kg)*

Tā kā klīniskā pieredze pacientiem ar vieglu līdz vidēji smagu aknu cirozi (A un B smaguma pakāpi pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ir ierobežota, var apsvērt 20 mg sākumdevu vienu reizi dienā.

##### *Pediātriskā populācija (no 2 līdz 17 gadu vecumam ar ķermeņa masu, kas nepārsniedz 40 kg)*

Pacientiem ar ķermeņa masu  $< 40$  kg un viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem var apsvērt 10 mg sākumdevas lietošanu vienu reizi dienā.

Visu vecumu pacientiem taladafila ordinēšanas gadījumā ārstam, kurš nozīmējis zāles, rūpīgi jāvērtē attiecīgā pacienta ieguvuma un riska attiecība. Pacienti ar smagu aknu cirozi (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nav pētīti, tādēļ taladafila lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

##### *Pediātriskā populācija (līdz $< 2$ gadu vecumam)*

ADCIRCA devas lielums un efektivitāte bērniem līdz  $< 2$  gadu vecumam nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8. un 5.1. apakšpunktā.

## Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Iekšķīgi lietojamā suspensija jālieto tukšā dūšā vismaz 1 stundu pirms ēšanas vai 2 stundas pēc maltītes.

Norādījumus par šo zāļu sagatavošanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

Nozīmēto ADCIRCA iekšķīgi lietojamās suspensijas devu var ievadīt arī caur nazogastrālo (NG) zondi. Ievadot šīs zāles, ievērojiet NG zondes ražotāja norādījumus. Lai nodrošinātu adekvātu dozēšanu, pēc iekšķīgi lietojamās suspensijas ievadīšanas enterālās barošanas zonē ir jāizskalo ar vismaz 3 ml ūdens vai 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīduma infūzijām.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Akūts miokarda infarkts pēdējo 90 dienu laikā.

Smaga hipotensija (< 90/50 mmHg).

Klīniskajos pētījumos pierādīts, ka tadafils palielina nitrātu hipotensīvo iedarbību. Tiek uzskatīts, ka to izraisa nitrātu un tadafila kombinēta ietekme uz slāpekļa oksīda/cGMF metabolismu. Tādēļ tadafils ir kontrindicēts pacientiem, kuri lieto organiskos nitrātus jebkādā zāļu formā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Guanylāciklāzes stimulatoru, piemēram, riociguāta, vienlaicīga lietošana kopā ar 5. tipa fosfodiesterāzes (FDE-5) inhibitoriem, tajā skaitā tadafilu, ir kontrindicēta, jo pastāv simptomātiskas hipotensijas rašanās iespējamība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem sakarā ar ne-arteriālu išēmisku priekšējo optisko neiroopātiju, ir redzes zudums vienā acī, neskatoties uz to vai šī epizode ir vai nav bijusi saistībā ar FDE-5 inhibitoru lietošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Sirds un asinsvadu sistēmas slimības

PAH klīniskajos pētījumos netika iekļautas šādas pacientu grupas ar sirds un asinsvadu sistēmas slimībām:

- pacienti ar klīniski nozīmīgām aortālā un mitrālā vārstuļa slimībām;
- pacienti ar perikarda saaugumiem;
- pacienti ar restriktīvu vai sastrēguma kardiomiopātiju;
- pacienti ar nozīmīgiem sirds kreisā kambara darbības traucējumiem;
- pacienti ar dzīvībai bīstamām aritmijām;
- pacienti ar simptomātisku koronāro sirds slimību;
- pacienti ar nekontrolētu hipertensiju.

Tā kā klīnisko datu par tadafila lietošanas drošumu šādiem pacientiem nav, tadafila lietošana nav ieteicama.

Plaušu asinsvadus paplašinošie līdzekļi var ievērojami pasliktināt sirds un asinsvadu sistēmas stāvokli pacientiem ar okluzīvu plaušu vēnu slimību (*pulmonary veno-occlusive disease*; PVOD). Tā kā nav klīnisko datu par tadafila lietošanu pacientiem ar okluzīvu vēnu slimību, šādiem pacientiem

tadalafila lietošana nav ieteicama. Ja pēc tadalafila lietošanas parādās plaušu tūskas pazīmes, jāapsver ar to saistītas PVOD iespēja.

Tadalafilam ir raksturīga sistēmiska asinsvadu paplašinoša iedarbība, kā rezultātā iespējama pārejoša asinsspiediena pazemināšanās. Ārstiem rūpīgi jāapsver, vai šāda asinsvadu paplašinoša iedarbība nevēlami neietekmēs viņu pacientus ar noteiktāmpamatslimībām, piemēram, smagu sirds kreisā kambara izplūdes trakta obstrukciju, cirkulējošā šķidruma deficītu, autonomu hipotensiju vai hipotensiju miera stāvoklī.

Dažiem pacientiem, kuri lieto alfa<sub>1</sub> blokatorus, vienlaicīga tadalafila lietošana var izraisīt simptomātisku hipotensiju (skatīt 4.5. apakšpunktu). Tādēļ tadalafila lietošana kombinācijā ar doksazosīnu nav ieteicama.

### Redze

Ir saņemti ziņojumi par redzes defektiem, tai skaitā par centrālu serozu horioretinopātiju (CSHR) un ne-arteritisku priekšēju optisko neiropātiju (NAION), kas tika saistīta ar tadalafila un citu FDE5 inhibitoru lietošanu. Vairumā gadījumu CSHR pārgāja spontāni pēc tadalafila lietošanas pārtraukšanas. Attiecībā uz NAION novēroto datu analīze norāda uz akūta NAION paaugstinātu risku vīriešiem ar erektilo disfunkciju, kuri lietojuši tadalafilu vai citus FDE-5 inhibitorus. Tā kā tas attiecas uz visiem pacientiem, kuri lietojuši tadalafilu, tad pacientam jāpaskaidro, ka pēkšņa redzes defekta, redzes asuma pasliktināšanās un/vai redzes traucējumu gadījumā gadījumā jāpārtrauc ADCIRCA lietošana un nekavējoties jākonsultējas ar ārstu (skatīt 4.3. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos netika iekļauti pacienti ar diagnosticētiem iedzimtiem deģeneratīviem tīklenes bojājumiem (tostarp arī pigmentozo retinītu) un šiem pacientiem zāļu lietošana nav ieteicama.

### Dzirdes pasliktināšanās vai pēkšņš zudums

Pēc tadalafila lietošanas ir ziņots par pēkšņiem dzirdes zuduma gadījumiem. Lai gan dažos gadījumos bija arī citi riska faktori ( tādi kā, vecums, diabēts, hipertensija, anamnēzē iepriekšējs dzirdes zudums un ar saistaudiem saistītās slimības), pacientiem, pēkšņa dzirdes pasliktināšanās vai zuduma gadījumā, ir jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību.

### Nieru un aknu darbības traucējumi

Sakarā ar palielinātu tadalafila iedarbības intensitāti (AUC), ierobežotu klīnisko pieredzi un nespēju ietekmēt vielas klīrensu ar dialīzes palīdzību, pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem tadalafils nav ieteicams.

Pacienti ar smagu aknu cirozi (C smaguma pakāpi pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nav pētīti un tādēļ tadalafila lietošana nav ieteicama.

### Priapisms un dzimumlocekļa anatomiska deformācija

Ar FDE-5 inhibitoriem ārstētajiem vīriešiem aprakstīts priapisms. Pacientiem, kuriem erekcija ilgst 4 stundas vai vairāk, jāiesaka nekavējoties meklēt ārsta palīdzību. Ja priapisms netiek ārstēts nekavējoties, var rasties dzimumlocekļa audu bojājums un paliekoša dzimumnespēja.

Tadalafils piesardzīgi jālieto pacientiem ar anatomisku dzimumlocekļa deformāciju (piemēram, angulācija, kavernoza ķermeņu fibroze vai Peirona slimība) vai pacientiem ar klīniskiem stāvokļiem, kas var veicināt priapisma rašanos (piemēram, sirpjveida šūnu anēmija, multiplā mieloma vai leikoze).

### Lietošana kopā ar CYP3A4 induktoriem vai inhibitoriem

Tadalafils nav ieteicams pacientiem, kuri ilgstoši lieto spēcīgus CYP 3A4 induktorus, piemēram, rifampicīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Tadalafils nav ieteicams pacientiem, kuri vienlaikus lieto spēcīgus CYP 3A4 inhibitorus, piemēram, ketokonazolu vai ritonavīru (skatīt 4.5. apakšpunktu).

#### Zāles erektilās disfunkcijas ārstēšanai

Tadalafila un citu FDE-5 inhibitoru vai erektilās disfunkcijas ārstēšanai paredzēto zāļu kombināciju lietošanas drošums un efektivitāte nav pētīta. Pacienti jāinformē, ka vienlaicīga ADCIRCA un šo zāļu lietošana nav atļauta.

#### Prostaciklīns un tā analogi

Kontrolētu klīnisko pētījumu laikā nav pētīta tadalafila efektivitāte un lietošanas drošums, lietojot vienlaikus ar prostaciklīniem vai to analogiem. Tādēļ vienlaicīgas lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība.

#### Bosentāns

Nav viennozīmīgi pierādīta tadalafila efektivitāte pacientiem, kurus jau ārstē ar bosentānu (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

#### Palīgvielas

##### *Nātrijs benzoāts*

Šīs zāles satur 2,1 mg nātrijs benzoāta katrā ml iekšķīgi lietojamas suspensijas.

##### *Sorbīts*

Šīs zāles satur 110,25 mg sorbīta katrā ml. Sorbīts ir fruktozes avots. Jāņem vērā papildu ietekme no vienlaicīgi lietotiem sorbītu (vai fruktozi) saturošiem produktiem un sorbīta (vai fruktozes) uzņemšanas ar uzturu. Pacienti ar iedzimtu fruktozes nepanesību (IFN) nedrīkst lietot šīs zāles, ja vien tas nav absolūti nepieciešams.

##### *Propilēnglikols*

Šīs zāles satur 3,1 mg propilēnglikola katrā ml.

##### *Nātrijs*

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrijs (23 mg) vienā mililitrā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

#### Citu zāļu ietekme uz tadalafilu

##### *Citohroma P450 inhibitori*

###### *Azolu grupas pretēnīšu līdzekļi (piemēram, ketokonazols)*

Salīdzinot ar tadalafila AUC un  $C_{max}$ , to lietojot monoterapijas veidā, ketokonazols (pa 200 mg dienā) vienreizējas 10 mg tadalafila devas iedarbības intensitāti (AUC) palielināja 2 reizes, bet  $C_{max}$  - par 15 %. 400 mg ketokonazola dienas devas vienreizējas 20 mg tadalafila devas iedarbības intensitāti (AUC) palielināja 4 reizes, bet  $C_{max}$  - par 22 %.

###### *Proteāzes inhibitori (piemēram, ritonavīrs)*

Ritonavīrs (pa 200 mg divas reizes dienā), kas ir CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 un CYP2D6 inhibitors, vienreizējas 20 mg tadalafila devas iedarbības intensitāti (AUC) palielināja 2 reizes, bet  $C_{max}$  nemainījās. Ritonavīrs (pa 500 mg vai 600 mg divas reizes dienā) vienreizējas 20 mg tadalafila devas iedarbības intensitāti (AUC) palielināja par 32 %, bet  $C_{max}$  samazināja par 30 %.



## Citohroma P450 induktori

### Endotelīna-1 receptoru antagonisti (piemēram, bosentāns)

Bosentāns (pa 125 mg divas reizes dienā), kas ir CYP2C9 un CYP3A4 substrāts un vidēji spēcīgs CYP3A4, CYP2C9 un, iespējams, CYP2C19 induktors, pēc atkārtotām vienlaikus lietotām devām tadafila (pa 40 mg vienu reizi dienā) sistēmiskās iedarbības intensitāti samazināja par 42 %, bet  $C_{\max}$  – par 27 %. Tadafila efektivitāte pacientiem, kurus jau ārstē ar bosentānu, nav viennozīmīgi pierādīta (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu). Bosentāna vai tā metabolītu iedarbības intensitāti (AUC un  $C_{\max}$ ) tadafils neietekmē.

Tadafila un citu endotelīna-1 receptoru antagonistu kombināciju efektivitāte un lietošanas drošums nav pētīts.

### Pretmikobaktēriju līdzekļi (piemēram, rifampicīns)

Salīdzinot ar monoterapijas veidā lietotu 10 mg tadafila devu AUC un  $C_{\max}$  vērtībām, CYP3A4 induktors rifampicīns (pa 600 mg dienā) tadafila AUC un  $C_{\max}$  samazināja par attiecīgi 88 % un 46 %.

## Tadafila ietekme uz citām zālēm

### Nitrāti

Klīnisko pētījumu laikā pierādīts, ka 5 mg, 10 mg un 20 mg tadafila devas pastiprina nitrātu asinsspiedienu pazeminošo iedarbību. Šī mijiedarbība bija ilgāka par 24 stundām un vairāk nebija konstatējama, kad bija pagājušas 48 stundas pēc pēdējās tadafila devas lietošanas. Tādēļ tadafila lietošana pacientiem, kuri lieto jebkuru veida organiskos nitrātus, ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

### Līdzekļi pret hipertensiju (tostarp arī kalcija kanālu blokatori)

Vienlaicīga doksazosīna (pa 4 mg un 8 mg dienā) un tadafila (pa 5 mg dienā vai 20 mg vienreizējas devas veidā) lietošana ievērojami pastiprina šī alfa receptoru blokatora asinsspiedienu pazeminošo iedarbību. Šī iedarbība ilgst vismaz 12 stundas, un ir iespējami tās simptomi, tostarp ģībonis. Tādēļ šī kombinācija nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Mijiedarbības pētījumos ar ierobežotu skaitu veselu brīvprātīgo, lietojot alfuzosīnu vai tamsulosīnu, šīs parādības netika aprakstītas.

Klīnisko farmakoloģijas pētījumu laikā tika pētīta 10 mg un 20 mg tadafila devu spēja pastiprināt prethipertensijas zāļu asinsspiedienu pazeminošo iedarbību. Tika pētītas galvenās prethipertensijas zāļu grupas, lietojot vai nu monoterapijas veidā, vai kā kombinētas terapijas shēmas daļu. Vairākas prethipertensijas zāles lietojošiem pacientiem, kuru hipertensija bija slikti kontrolēta, novēroja izteiktāku asinsspiediena pazemināšanos, salīdzinot ar pacientiem ar labu asinsspiediena kontroli, kuriem šī pazemināšanās bija minimāla un līdzīga tai, kas novērota veseliem cilvēkiem. Pacientiem, kuri vienlaikus saņem zāles pret hipertensiju, 20 mg tadafila devas var izraisīt asinsspiediena pazemināšanos, kas (izņemot doksazosīna lietošanu – skatīt iepriekš) parasti ir niecīga un tās klīniskā nozīme nav ticama.

### Riociguāts

Preklīniskie pētījumi liecināja par aditīvu sistēmiska asinsspiediena samazināšanās efektu, FDE-5 inhibitorus lietojot kopā ar riociguātu. Klīniskajos pētījumos, riociguāts apliecināja spēju palielināt FDE-5 inhibitoru hipotensīvo iedarbību. Lietojot šo kombināciju, pētāmajā populācijā labvēlīga klīniskā iedarbība netika novērota. Riociguāta vienlaicīga lietošana kopā ar PDE5 inhibitoriem, tajā skaitā, tadafilu, ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

### CYP1A2 substrāti (piemēram, teofilīns)

Gadījumos, kad 10 mg tadafila devas tika lietotas vienlaikus ar teofilīnu (neselektīvs fosfodiesterāzes inhibitors), farmakokinētiskas mijiedarbības nebija. Vienīgā farmakodinamiskās iedarbības izpausme bija neliela sirdsdarbības ātruma palielināšanās (par 3,5 sitieniem minūtē).

#### CYP2C9 substrāti (piemēram, R-varfarīns)

10 mg un 20 mg tadalafila devām nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz S- vai R-varfarīna (CYP2 C9 substrāti) iedarbības intensitāti (AUC), kā arī tadalafils neietekmēja varfarīna izraisītās protrombīna laika izmaiņas.

#### Acetilsalicilskābe

10 mg un 20 mg tadalafila devas nepalielina acetilsalicilskābes izraisītu asiņošanas laika pagarināšanos.

#### P-glikoproteīna substrāti (piemēram, digoksīns)

Tadalafilam (pa 40 mg vienu reizi dienā) nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz digoksīna farmakokinētiku.

#### Perorālā kontracepcija

Līdzsvara stāvoklī tadalafils (pa 40 mg dienā) etinilestradiola iedarbības intensitāti (AUC) palielināja par 26 %, bet  $C_{max}$  – par 70 % (salīdzinot ar perorālā kontracepcijas līdzekļa lietošanu kopā ar placebo). Statistiski nozīmīgas tadalafila ietekmes uz levonorgestrelu nebija, kas liecina, ka ietekme uz etinilestradiolu ir saistīta ar tadalafila izraisītu sulfācijas procesu inhibīciju zarnu traktā. Šī fakta klīniskā nozīme nav zināma.

#### Terbutalīns

Pēc perorālas terbutalīna lietošanas paredzamā AUC un  $C_{max}$  palielināšanās ir līdzīga tai, kas novērota etinilestradiola gadījumā (iespējams, ka sakarā ar tadalafila izraisītu sulfācijas procesu inhibīciju zarnu traktā). Šī fakta klīniskā nozīme nav skaidra.

#### Alkohols

Vienlaicīga tadalafila lietošana (pa 10 mg vai 20 mg) alkohola koncentrāciju neietekmēja. Turklāt pēc vienlaicīgas alkoholisko dzērienu lietošanas netika novērotas arī tadalafila koncentrācijas izmaiņas. Tadalafils (20 mg) nepastiprināja alkohola (0,7 g/kg vai aptuveni 180 ml 40 % alkohola [degvīna] 80 kg smagam vīrietim) izraisīto vidējā asinsspiediena pazemināšanos, tomēr dažiem pacientiem novēroja ortostatisku reiboni un ortostatisku hipotensiju. Tadalafila 10 mg devas alkohola ietekmi uz kognitīvo funkciju nepastiprina.

#### Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Balstoties uz populācijas FK analīzi, aprēķinātās šķietamā klīrensa (CL/F) vērtības un bosentāna ietekme uz CL/F pediatriem pacientiem un pieaugušiem pacientiem ar PAH ir līdzīga. Bosentāna lietošanas gadījumā tadalafila deva nav īpaši jāpielāgo.

### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

#### Grūtniecība

Dati par tadalafila lietošanu grūtniecēm ir ierobežoti. Ar dzīvniekiem veikto pētījumu rezultāti neliecina par tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecības gaitu, embrija/augļa attīstību, atnešanos vai postnatālo attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības dēļ grūtniecības laikā no tadalafila lietošanas labāk izvairīties.

#### Barošana ar krūti

Dzīvniekiem pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati ir pierādījuši, ka tadalafils izdalās mātes pienā. Nav iespējams izslēgt risku zīdainim. Barošanas ar krūti laikā lietot ADCIRCA nav atļauts.

## Fertilitāte

Suņiem ir novērota ietekme, kas var liecināt par fertilitātes traucējumiem. Divu secīgi veiktu klīnisko pētījumu rezultāti liecina, ka šāda ietekme uz cilvēkiem ir maz ticama, tomēr dažiem vīriešiem ir novērota spermatozoīdu koncentrācijas samazināšanās (skatīt 5.1. un 5.3. apakšpunktu).

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

ADCIRCA nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Lai gan klīniskajos pētījumos novērotais reiboņa rašanās biežums placebo un tadalafile grupās bija līdzīgs, pacientiem pirms transportlīdzekļu vadīšanas un mehānismu apkalpošanas jāpārliedzinās par ADCIRCA ietekmi.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk aprakstītās nevēlamās blakusparādības, kas novērotas  $\geq 10\%$  40 mg tadalafile terapijas grupā iekļauto pacientu, bija galvassāpes, slikta dūša, muguras sāpes, dispepsija, pietvīkums, muskuļu sāpes, nazofaringīts un sāpes ekstremitātēs. Aprakstītās nevēlamās blakusparādības bija pārejošas un parasti vieglas vai vidēji smagas. Dati par nevēlamajām blakusparādībām pacientiem, kuri vecāki par 75 gadiem, ir ierobežoti.

Pivotālā, placebo kontrolētā pētījumā par ADCIRCA lietošanu PAH ārstēšanai pavisam 323 pacientus ārstēja ar 2,5 – 40 mg ADCIRCA devām vienu reizi dienā, bet 82 pacienti saņēma placebo. Ārstēšanas ilgums bija 16 nedēļas. Kopumā nevēlamo blakusparādību dēļ terapiju pārtrauca reti (11 % gadījumu, lietojot ADCIRCA, un 16 % gadījumu, lietojot placebo). 357 pacientus, kuri pabeidza pivotālo pētījumu, iekļāva ilgstošā pētījuma pagarinājumā. Pētīja 20 un 40 mg devu lietošanu vienu reizi dienā.

#### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Turpmākajā tabulā ir uzskaitītas ar placebo kontrolēta pētījuma laikā ar ADCIRCA ārstētajiem pacientiem ar PAH aprakstītās nevēlamās blakusparādības. Tabulā iekļautas arī dažas nevēlamās blakusparādības, kas aprakstītas klīniskajos pētījumos un/vai pēcreģistrācijas ziņojumos, tadalafile lietojot vīriešiem erektilās disfunkcijas ārstēšanai. Šo gadījumu sastopamība apzīmēta kā „nav zināmi”, jo sastopamību pacientiem ar PAH pēc pieejamiem datiem aprēķināt nav iespējams vai piešķirt sastopamības biežuma apzīmējumu, pamatojoties uz klīnisko pētījumu datiem, kas iegūti pivotālā, ar placebo kontrolētā ADCIRCA pētījuma laikā.

Biežuma vērtējums: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži (no  $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk (no  $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti (no  $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

<b>Orgānu sistēmu klase</b>	<b>Ļoti bieži</b>	<b>Bieži</b>	<b>Retāk</b>	<b>Reti</b>	<b>Nav zināmi <sup>1</sup></b>
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstinātas jutības reakcijas <sup>5</sup>			Angioedēma
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes <sup>6</sup>	Sinkope, Migrēna <sup>5</sup>	Krampju lēkmes <sup>5</sup> , pārejoša amnēzija <sup>5</sup>		Insults <sup>2</sup> (tostarp asiņošanas gadījumi)

Orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi <sup>1</sup>
Acu bojājumi		Neskaidra redze			Nearterītiska išēmiska priekšējās daļas redzes nerva neiropātija ( <i>non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy</i> ; NAION), tīklenes asinsvadu aizsprostošanās, redzes lauka defekti, centrāla seroza horioretinopātija
Ausu un labirinta bojājumi			<i>Tinnitus</i>		Pēkšņs dzirdes zudums
Sirds funkcijas traucējumi		Sirdsklauves <sup>2, 5</sup>	Pēkšņa kardiāla nāve <sup>2, 5</sup> , tahikardija <sup>2, 5</sup>		Nestabila stenokardija, ventrikulāra aritmija, miokarda infarkts <sup>2</sup>
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Pietvīkums	Hipotensija	Hipertensija		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Nazofaringīts (tostarp arī aizlikts deguns, sastrēgums deguna blakusdobumos un iesnas)	Deguna asiņošana			
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša, dispepsija (tostarp arī sāpes/diskomforta sajūta vēderā <sup>3</sup> )	Vemšana, gastroezofageāls atvilkis			
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi	Nātrene <sup>5</sup> , hiperhidroze (svīšana) <sup>5</sup>		Sīvensa-Džonsona sindroms, eksofoliatīvs dermatīts

Orgānu sistēmu klase	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi <sup>1</sup>
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Muskuļu sāpes, muguras sāpes, sāpes ekstremitātēs (arī diskomforta sajūta ekstremitātēs)				
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			Hematūrija		
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības		Pastiprināta dzemdes asiņošana <sup>4</sup>	Priapisms <sup>5</sup> , dzimumlocekļa asiņošana, hematospermija		Ilgstoša erekcija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Sejas tūska, sāpes krūškurvī <sup>2</sup>			

(1) Reģistrācijas pētījumu laikā šādi gadījumi nav aprakstīti un pēc pieejamiem datiem sastopamību nav iespējams aprēķināt. Šīs nevēlamās blakusparādības tabulā iekļautas pamatojoties uz pēcreģistrācijas vai klīnisko pētījumu laikā iegūtajiem datiem, tādā gadījumā lietojot erektilās disfunkcijas ārstēšanai.

(2) Lielākajai daļai šo pacientu, kuriem aprakstītas minētās parādības, jau bija kardiovaskulāri riska faktori.

(3) Faktiski iekļautie MedDRA termini ir diskomforta sajūta vēderā, sāpes vēderā, sāpes vēdera apakšdaļā, sāpes vēdera augšdaļā un diskomforta sajūta kuņģī.

(4) Klīniskie ne-MedDRA termini, kas jāiekļauj ziņojumos stāvokļiem, kas saistīti ar patoloģisku/pārāk izteiktu menstruālo asiņošanu, piemēram, menorāģija, metrorāģija, menometrorāģija vai maksts asiņošana.

(5) Šīs nevēlamās blakusparādības tabulā iekļautas pamatojoties uz pēcreģistrācijas vai klīnisko pētījumu laikā iegūtajiem datiem, tādā gadījumā lietojot erektilās disfunkcijas ārstēšanai. Turklāt šīs sastopamības biežuma aprēķina pamatā ir dati tikai par vienu vai diviem pacientiem, kuriem šīs nevēlamās blakusparādības tika novērotas pivotālā, ar placebo kontrolētā ADCIRCA pētījuma laikā.

(6) Visbiežāk aprakstītā nevēlamā blakusparādība bija galvassāpes. Galvassāpes iespējamās terapijas sākumā, tās laika gaitā kļūst vājākas pat tad, ja terapiju turpina.

### Pediātriskā populācija

Klīniskajos pētījumos (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG) terapiju ar tadalafilu saņēma pavisam 51 pediātrisks PAH slimnieks vecumā no 2,5 līdz 17 gadiem. Pēcreģistrācijas novērojuma pētījumā (H6D-JE-TD01) terapiju ar tadalafilu saņēma pavisam 391 pediātrisks PAH slimnieks vecumā no piedzimšanas brīža līdz < 18 gadiem. Pēc tadalafila lietošanas bērniem un pusaudžiem novēroto nevēlamo blakusparādību biežums, veids un smaguma pakāpe līdzinājās blakusparādību profilam, kāds novērots pieaugušajiem. Tā kā atšķīrās pētījumu plānojums, paraugkopu lielums, dzimums, vecumu diapazons un lietotās devas, šo pētījumu drošuma atrades sīkāk aprakstītas turpmāk.

### Ar placebo kontrolēts klīniskais pētījums pediātriskiem pacientiem (H6D-MC-LVHV)

Randomizētā, ar placebo kontrolētā pētījumā, kurā piedalījās 35 PAH slimnieki vecumā no 6,2 līdz 17,9 gadiem (vecuma mediāna 14,2 gadi), 17 pacienti 24 nedēļas saņēma terapiju ar vienreiz dienā lietotu ADCIRCA 20 mg devu (vidējās ķermeņa masas kohorta, no  $\geq 25$  kg līdz < 40 kg) vai 40 mg devu (lielas ķermeņa masas kohorta,  $\geq 40$  kg), bet 18 pacienti saņēma placebo. Visbiežākās novērotās nevēlamās blakusparādības, kādas radās  $\geq 2$  tadalafila terapiju saņēmušiem pacientiem, bija galvassāpes (29,4 %), augšējo elpceļu infekcija un gripa (pa 17,6 %), kā arī artralģija un deguna asiņošana (pa 11,8 %). Netika ziņots ne par vienu nāves vai būtiskas nevēlamas blakusparādības

gadījumu. No 35 pediatriem pacientiem, kuri terapiju saņēma īslaicīgi, ar placebo kontrolētajā pētījumā, 32 pacienti turpināja dalību 24 mēnešus ilgajā nemaskētajā pētījuma pagarinājumā un 26 pacienti pabeidza novērošanu. Jauni drošuma signāli netika novēroti.

#### *Nekontrolēts farmakokinētikas pētījums pediatriem pacientiem (H6D-MC-LVIG)*

Pediatrikā, daudzu pieaugošu devu pētījumā 19 pacienti, kuru vecuma mediāna bija 10,9 gadi [diapazons: no 2,5 līdz 17 gadiem], 10 nedēļas ilgajā nemaskētās terapijas posmā (1. periods) un arī 24 mēnešus ilgajā pētījuma pagarinājuma posmā (2. periods) lietoja ADCIRCA vienu reizi dienā. Būtiskas nevēlamās blakusparādības tika novērotas 8 pacientiem (42,1 %). Tās bija pulmonāla hipertensija (21,0 %), vīrusu izraisīta infekcija (10,5 %) un sirds mazspēja, gastrīts, pireksija, 1. tipa cukura diabēts, febrili krampji, presinkope, krampju lēkme un olnīcu cista (pa 5,3 %). Nevienam pacientam nevēlamo blakusparādību dēļ terapija netika pārtraukta. Terapijas laikā radušās nevēlamās blakusparādības tika novērotas 18 pacientiem (94,7%), un biežākās terapijas laikā radušās nevēlamās blakusparādības (radās  $\geq 5$  pacientiem) bija galvassāpes, pireksija, vīrusa izraisīta augšējo elpceļu infekcija un vemšana. Tika ziņots par diviem nāves gadījumiem.

#### *Pēcregistrācijas pētījums pediatriem pacientiem (H6D-JE-TD01)*

Drošuma dati tika iegūti arī pēcregistrācijas novērojuma pētījumā Japānā, kurā tika iekļauti dati par 391 pediatriku PAH slimnieku (maksimālais novērošanas ilgums – 2 gadi). Pacientu vidējais vecums šajā pētījumā bija  $5,7 \pm 5,3$  gadi, un tajā tika apkopoti dati par 79 pacientiem līdz  $< 1$  gada vecumam, 41 pacientu vecumā no 1 līdz  $< 2$  gadiem, 122 pacientiem vecumā no 2 līdz 6 gadiem, 110 pacientiem vecumā no 7 līdz 14 gadiem un 39 pacientiem vecumā no 15 līdz 17 gadiem. Nevēlamās blakusparādības bija novērotas 123 pacientiem (31,5 %). Nevēlamās blakusparādības ( $\geq 5$  pacientiem) bija šādas – pulmonāla hipertensija (sastopamība 3,6 %); galvassāpes (2,8 %); sirds mazspēja un samazināts trombocītu skaits (pa 2,0 %); deguna asiņošana un augšējo elpceļu infekcija (pa 1,8 %); bronhīts, caureja un aknu darbības traucējumi (pa 1,5 %), kā arī gastroeneterīts, gastroenteropātija ar olbaltumvielu zudumu un paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis (pa 1,3 %). Būtisku nevēlamu blakusparādību sastopamība bija 12,0 % ( $\geq 3$  pacientiem), tostarp pulmonāla hipertensija (3,6 %), sirds mazspēja (1,5 %) un pneimonija (0,8 %). Tika ziņots par 16 nāves gadījumiem (4,1 %); neviens no tiem nebija saistīts ar tadalafile.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Veselām personām tika ordinētas vienreizējas devas līdz 500 mg, un pacientiem ar erektilo disfunkciju – daudzkārtējas devas līdz 100 mg dienā. Nevēlamās blakusparādības bija līdzīgas tām, kādas novērotas, lietojot mazākas devas.

Pārdozēšanas gadījumā jāizmanto parastie uzturošas terapijas pasākumi, kad tas nepieciešams. Hemodialīze nenozīmīgi veicina tadalafile elimināciju.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: uroloģiskie līdzekļi, zāles erektilās disfunkcijas ārstēšanai. ATĶ kods: G04BE08.

## Darbības mehānisms

Tadalafils ir spēcīgs un selektīvs FDE-5 – enzīma, kas atbild par cikliskā guanozīnmonofosfāta jeb cGMF noārdīšanos – inhibitors. Plaušu artēriju hipertensija ir saistīta ar slāpekļa oksīda atbrīvošanās traucējumiem no asinsvadu endotēlija, kam seko cGMF koncentrācijas pazemināšanās plaušu asinsvadu gludajos muskuļos. FDE-5 ir galvenā fosfodiesterāze plaušu asinsvadu sistēmā. Tadalafila izraisītā FDE-5 inhibīcija paaugstina cGMF koncentrāciju, kā rezultātā atslābinās plaušu asinsvadu gludās muskulatūras šūnas un paplašinās plaušu asinsvadi.

## Farmakodinamiskā iedarbība

Pētījumos *in vitro* pierādīts, ka tadalafils ir selektīvs FDE5 inhibitors. FDE5 ir enzīms, ko atrod kavernoza ķermeņa gludajā muskulatūrā, asinsvadu un viscerālo audu gludajā muskulatūrā, skeleta muskulatūrā, trombocītos, nierēs, plaušās un smadzenītēs. Tadalafilam piemīt daudz spēcīgāka ietekme uz FDE5 nekā uz citām fosfodiesterāzēm. Tadalafils vairāk nekā 10 000 reizu spēcīgāk ietekmē FDE5 nekā enzīmus FDE1, FDE2 un FDE4, kas atrodas sirdī, smadzenēs, asinsvados, aknās un citos orgānos. Tadalafils vairāk nekā 10 000 reizu stiprāk ietekmē FDE5 nekā FDE3 –enzīmu, kas atrodas sirdī un asinsvados. Šis selektīvās ietekmes uz FDE5 pārsvars salīdzinājumā ar FDE3 ir būtisks, jo enzīms FDE3 piedalās sirds kontraktilitātes funkcijā. Turklāt tadalafilam ir aptuveni 700 reizu stiprāka ietekme uz FDE5 nekā uz FDE6, enzīmu, kas atrodas tīklenē un atbild par gaismas uztveršanu un pārvadi. Tadalafils arī vairāk nekā 10 000 reizu stiprāk ietekmē FDE5, salīdzinot ar FDE7 ar FDE10 starpniecību.

## Klīniskā efektivitāte un drošums

### Plaušu artēriju hipertensija (PAH) pieaugušajiem

Tika veikts randomizēts, dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts pētījums ar 405 pacientiem ar plaušu artēriju hipertensiju. Atļautā fona terapija ietvēra bosentānu (divas reizes dienā lietojot stabilu, līdz 125 mg balstdevu) un ilgstošu antikoagulantu lietošanu, kā arī digoksīnu, diurētiskos līdzekļus un skābekļa terapiju. Vairāk par pusi (53,3 %) pētījumā iekļauto pacientu vienlaikus saņēma bosentānu.

Pacientus randomizēti iedalīja vienā no piecām terapijas grupām (2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg tadalafila vai placebo). Pacienti bija vismaz 12 gadus veci un ar diagnosticētu PAH, kas bija idiopātiska, saistīta ar kolagēna slimību, saistīta ar anoreksigēnu līdzekļu lietošanu, saistīta ar cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekciju, saistīta ar sirds priekškambaru starpsienas defektu vai saistīta ar vismaz vienu gadu ilga iedzimta sistēmiska šunta uz plaušām (piemēram, sirds kambaru starpsienas defekta vai atvērta *ductus arteriosus*) ķirurģisku korekciju. Visu pacientu vidējais vecums bija 54 gadi (no 14 līdz 90 gadiem) un lielākā daļa pacientu bija baltās rases pārstāvji (80,5 %) un sievietes dzimuma (78,3 %). Plaušu artēriju hipertensijas (PAH) etioloģija galvenokārt bija idiopātiska (61,0 %) un saistīta ar kolagēna asinsvadu slimību (23,5 %). Lielākajai daļai pacientu bija III (65,2 %) vai II (32,1 %) slimības smaguma pakāpe pēc Pasaules Veselības organizācijas (PVO) klasifikācijas. Pirms terapijas sākuma vidējais 6 minūtēs noietais attālums (*6-minute-walk-distance*; 6MWD) bija 343,6 metri.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija 16. nedēļā novērotās 6 minūtēs noietā attāluma (6MWD) izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli. Tikai lietojot 40 mg tadalafila devas, tika sasniegtas protokolā definētās nozīmīgās pēc placebo koriģētās vidējās 6MWD izmaiņas – 26 metri ( $p = 0,0004$ ; 95 % TI: 9,5, 44,0; pēc iepriekš definētās *Hodges-Lehman* metodes) (vidēji 33 metri, 95 % TI: 15,2, 50,3). Noietā attāluma palielināšanās parādījās, sākot ar ārstēšanas 8. nedēļu. Nozīmīga 6MWD palielināšanās ( $p < 0,01$ ) tika pierādīta 12. nedēļā, kad pacientiem lūdza atlikt pētījuma zāļu lietošanu, lai atainotu aktīvās vielas minimālo koncentrāciju. Apakšgrupu rezultāti visumā bija konsekventi atbilstoši pacienta vecumam un dzimumam, kā arī PAH etioloģijai, funkciju stāvoklim pēc PVO klasifikācijas un 6MWD pirms terapijas sākuma. Pacientiem ( $n = 39$ ), kuri 40 mg tadalafila devas saņēma papildus vienlaikus lietotajam bosentānam, pēc placebo koriģētā 6MWD palielināšanās bija 17 metri ( $p = 0,09$ ; 95 % TI: -7,1, 43,0; pēc iepriekš definētās *Hodges-Lehman* metodes) (vidēji 23 metri, 95 % TI : -2,4, 47,8), bet pacientiem ( $n = 37$ ), kuri saņēma tikai 40 mg tadalafila devas, tā bija

39 metri ( $p < 0,01$ , 95 % TI: 13,0, 66,0; pēc iepriekš definētās *Hodges-Lehman* metodes) (vidēji 44 metri, 95 % TI: 19,7, 69,0).

Pacientu, kuru funkcijas pēc PVO klasifikācijas uzlabojās līdz terapijas 16. nedēļai, daļa 40 mg tadalafila grupā un placebo grupā bija līdzīga (23 %, salīdzinot ar 21 %). Klīniskā stāvokļa pasliktināšanās gadījumu biežums līdz 16. nedēļai, lietojot 40 mg tadalafila, bija mazāks (5 % gadījumu jeb 4 no 79 pacientiem), nekā lietojot placebo (16 % jeb 13 no 82 pacientiem). Gan lietojot placebo, gan 40 mg tadalafila, izmaiņas pēc *Borg* elpas trūkuma vērtējuma bija nelielas un nenozīmīgas.

Turklāt lietojot 40 mg tadalafila, uzlabošanās salīdzinājumā ar placebo tika novērota attiecībā uz fiziskajām funkcijām, jomās - fiziskās funkcijas, fiziskās sāpes, vispārējais veselības stāvoklis, vitalitāte un sociālās funkcijas (pēc SF-36 skalas). Netika novērota uzlabošanās attiecībā uz emocionālajām funkcijām un garīgo veselību (pēc SF-36 skalas). Lietojot 40 mg tadalafila, uzlabošanās salīdzinājumā ar placebo tika novērota attiecībā uz kustīgumu, pašaprūpi, parastajām aktivitātēm, sāpēm/diskomfortu, nemieru/depresiju (pēc EuroQol (EQ-5D) ASV un Lielbritānijas indeksiem un vizuālo analoģu jeb VAS skalas).

Kardiopulmonālā hemodinamika tika noteikta 93 pacientiem. Salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, 40 mg tadalafila devu lietošana palielināja sirds izviedi (par 0,6 l/min) un samazināja spiedienu plaušu artērijās (par -4,3 mmHg) un plaušu asinsvadu pretestību (par -209 dyn.s/cm<sup>5</sup>) ( $p < 0,05$ ). Tomēr *post hoc* analīžu rezultāti pierādīja, ka 40 mg tadalafila grupā kardiopulmonālo hemodinamikas parametru izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli nozīmīgi neatšķīrās no tām, kas novērotas placebo grupā.

#### Ilgstoša terapija

357 ar placebo kontrolētā pētījuma pacienti tika iekļauti ilgtermiņa pagarinājuma pētījumā. No šiem pacientiem 311 pacientus ar tadalafilu ārstēja vismaz 6 mēnešus, bet 293 pacientus ārstēja 1 gadu (mediānais zāļu iedarbības ilgums bija 365 dienas, robežās no 2 līdz 415 dienām). Pacientu, par kuriem ir dati, dzīvildze pēc 1 gada ir 96,4 %. Turklāt ar tadalafilu 1 gadu ārstētajiem pacientiem bija stabils 6 minūtēs noietais attālums un funkciju stāvoklis pēc PVO klasifikācijas.

Lietojot 20 mg tadalafila veselām personām, netika novērotas nozīmīgas sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena atšķirības guļus stāvoklī (attiecīgi maksimālā pazemināšanās vidēji par 1,6/0,8 mm Hg) un stāvus (attiecīgi maksimālā pazemināšanās vidēji par 0,2/4,6 mm Hg), salīdzinot ar placebo, kā arī netika izraisītas nozīmīgas sirdsdarbības ātruma pārmaiņas.

Pētījumā, lai novērtētu tadalafila ietekmi uz redzi, netika novēroti krāsu (zilas/zaļas) izšķiršanas traucējumi, izmantojot *Farnsworth-Munsell* 100 toņu testu. Šī atrade atbilst tadalafila zemajai afinitātei pret FDE6, salīdzinot ar FDE5. Kopumā visos klīniskos pētījumos krāsu redzes pārmaiņas tika novērotas reti ( $< 0,1$  %).

Vīriešiem tika veikti trīs pētījumi, lai noteiktu tadalafila 10 mg (viens sešus mēnešus ilgs pētījums) un 20 mg (viens sešus mēnešus ilgs pētījums un viens deviņus mēnešus ilgs pētījums) iespējamo ietekmi uz spermatoģenēzi, lietojot zāles katru dienu. Dīvos no šiem pētījumiem saistībā ar tadalafila lietošanu novēroja spermatozoīdu skaita un koncentrācijas samazināšanos bez klīniskas nozīmes. Šī ietekme nebija saistīta ar citu raksturlielumu, piemēram, kustīguma, morfoloģijas un FSH, pārmaiņām.

#### Pediātriskā populācija

##### Plaušu arteriju hipertensija bērniem

Divu periodu papildterapijas (papildus pacienta jau lietotajam endotelīna receptora antagonistam) pētījumā (H6D-MC-LVHV) tadalafila efektivitāte, drošums un FK tika noteikta pavisam 35 pediātriskiem PAH slimniekiem vecumā no 6 līdz <18 gadiem. Sešus mēnešus ilgajā dubultmaskētajā posmā (1. periods) 17 pacienti lietoja tadalafilu, bet 18 pacienti - placebo.

Tadalafila deva tika noteikta atbilstoši pacienta ķermeņa masai atlases vizītē. Vairumam pacientu (25 [71,4 %]) ķermeņa masa bija  $\geq 40$  kg, tādēļ viņi saņēma 40 mg devu, savukārt pārējie pacienti



(10 [28,6 %]), kuru ķermeņa masa bija diapazonā no  $\geq 25$  kg līdz  $< 40$  kg, saņēma 20 mg devu. Šajā pētījumā piedalījās 16 zēni un 19 meitenes; vecuma mediāna visā populācijā bija 14,2 gadi (diapazonā no 6,2 līdz 17,9 gadiem). Pētījumā netika iesaistīts neviens pacients līdz  $< 6$  gadu vecumam. Pulmonālas arteriālās hipertensijas etioloģija bija galvenokārt IPAHA (74,3 %) un PAHA, kas saistīta ar pastāvīgu vai recidivējošu pulmonālu hipertensiju pēc iedzimta sistēmiskās un pulmonālās asinsrites šunta ķirurģiskas terapijas (25,7 %). Vairums pacientu atbilda PVO II funkcionālajai klasei (80 %).

Primārais mērķis pētījuma 1. periodā bija noteikt tadalafilefektivitāti salīdzinājumā ar placebo, vērtējot pēc 6MWD (6 minūtēs noietā attāluma) uzlabojuma no sākotnējā stāvokļa līdz 24. nedēļai, saskaņā ar novērtējumu par tiem pacientiem vecumā no  $\geq 6$  līdz  $< 18$  gadiem, kuri atbilstoši attīstības stadijai spēja veikt 6MW (6 minūšu iešanas) testu. Primārajā analīzē (atkārtotu mērījumu jauktais modelis; MMRM) 6MWD vidējās pārmaiņas (standartklūda: SK) pēc MK (mazāko kvadrātu) metodes no sākotnējā stāvokļa līdz 24. nedēļai tadalafile grupā bija 60 metri (SK 20,4 m), bet placebo grupā 37 metri (SK 20,8 m).

Pediatriem PAHA slimniekiem vecumā no  $\geq 2$  līdz  $< 18$  gadiem tika piemērots arī ekspozīcijas un atbildes reakcijas (ER) modelis, lai paredzētu 6 minūtēs noieto attālumu (6MWD) atkarībā no pediatrikās ekspozīcijas pēc 20 mg vai 40 mg dienas devas lietošanas, kas aprēķināta, izmantojot populācijas FK modeli un noteiktu pieaugušo ER modeli (H6D-MC-LVGY). Modeļa paredzētā 6MWD atbildes reakcija bija līdzīga ar pētījumā H6D-MC-LVHV starp pediatriem pacientiem vecumā no 6 līdz  $< 18$  gadiem patiesi novēroto 6MWD atbildes reakciju.

Nevienā no terapijas grupām pētījuma 1. periodā nebija neviena apstiprināta klīniskā stāvokļa pasliktinājuma gadījuma. To pacientu īpatsvars, kuriem, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, līdz 24. nedēļai uzlabojās PVO funkcionālā klase, tadalafile grupā bija 40 %, bet placebo grupā 20 %. Tadalafila un placebo grupas salīdzinājumā iespējamās efektivitātes pozitīva tendence tika novērota arī šādiem mērījumiem: NT-Pro-BNP līmenis (starpība starp terapijas grupām: -127,4, 95 % TI: no -247,05 līdz -7,80), ehokardiogrāfiskie raksturlielumi (TAPSE: starpība starp terapijas grupām 0,43, 95 % TI: no 0,14 līdz 0,71; kreisā kambara EI sistoliskais: starpība starp terapijas grupām -0,40, 95 % TI: no -0,87 līdz 0,07; kreisā kambara EI diastoliskais: starpība starp terapijas grupām -0,17, 95 % TI: no -0,43 līdz 0,09; perikardiāls izvīdums tika novērots 2 pacientiem placebo grupā un netika novērota nevienam pacientam tadalafile grupā) un CGI-I (tadalafila grupā uzlabojums 64,3 %, placebo grupā 46,7 %).

#### Ilgtērmiņa pagarinājuma dati

Pavisam 32 ar placebo kontrolētā pētījuma (H6D-MC-LVHV) dalībnieki turpināja dalību 2 gadus ilgā, atklātā pētījuma pagarinājuma periodā (2. periods), kura laikā visi pacienti saņēma tadalafile ķermeņa masas kohortai atbilstošā devā. Pētījuma 2. perioda primārais mērķis bija noteikt tadalafile ilgtermiņa lietošanas drošumu.

Novērošanas periodu pabeidza pavisam 26 pacienti, un šai periodā jauni drošuma signāli netika novēroti. Klīniskais stāvoklis pasliktinājās 5 pacientiem; 1 pacientam bija pirmreizējs ģibonis, 2 pacientiem tika palielināta endotelīna receptora antagonista deva, 1 pacientam terapija tika papildināta ar jaunu PAHA ārstēšanai paredzētu, vienlaikus lietotu terapiju un 1 pacients tika hospitalizēts PAHA progresēšanas dēļ. Vairumam pacientu pētījuma 2. perioda beigās PVO funkcionālā klase nebija mainījusies vai bija uzlabojusies.

#### Farmakodinamiskā iedarbība $< 6$ gadus veciem bērniem

Tā kā dati par farmakodinamikas raksturlielumiem bērniem līdz 6 gadu vecumam ir ierobežoti un nav piemēroti un apstiprinātu klīnisko mērķa kritēriju, šajā pacientu grupā efektivitāte ir ekstrapolēta, balstoties uz darbības intensitātes samērošanu ar pieaugušajiem efektīvo devu diapazonu.

Bērniem līdz 2 gadu vecumam ADCIRCA devas un efektivitāte nav noskaidrota.

#### Dišēna (Duchenne) muskuļu distrofija

Viens pētījums tika veikts pediatriem pacientiem ar Dišēna (Duchenne) muskuļu distrofiju (DMD), un tajā netika iegūti pierādījumi par efektivitāti. Randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā,

paralēlas terapijas, trīs grupu pētījumā par tadalfilu piedalījās 331 zēns vecumā no 7 līdz 14 gadiem ar DMD, kas vienlaikus lietoja kortikosteroīdus. Pētījumā bija arī 48 nedēļas ilgs dubultmaskēts posms, kura laikā pacienti randomizēti tika iedalīti grupās terapijai ar tadalfila 0,3 mg/kg dienas devu, tadalfila 0,6 mg/kg dienas devu vai placebo. Tadalafils nebija efektīvs – tas neaizkavēja staigāšanas mazināšanos atbilstoši primārajam mērķa kritērijam, proti, 6 minūtēs noietajam attālumam (6MWD): vidējās 6MWD pārmaiņas pēc mazāko kvadrātu (MK) metodes pēc 48 nedēļām bija -51,0 metri placebo grupā, -64,7 m tadalfila 0,3 mg/kg devas grupā ( $p = 0,307$ ) un -59,1 m tadalfila 0,6 mg/kg devas grupā ( $p = 0,538$ ). Efektivitātes pierādījumi netika iegūti arī nevienā no par šo pētījumu veiktajām sekundārajām analizēm. Šajā pētījumā iegūtie vispārējā drošuma rezultāti kopumā bija saskanīgi ar tadalfila zināmo drošuma profilu un ar nevēlamo blakusparādību profilu, kāds sagaidāms kortikosteroīdus lietojošu pediatriķu DMD slimnieku populācijā.

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Farmakokinētikas pētījumos novērots, ka ADCIRCA tabletes un iekšķīgi lietojamā suspensija ir bioloģiski ekvivalentas balstoties uz AUC(0-∞) tukšā dūšā. Iekšķīgi lietojamās suspensijas  $t_{max}$  tiek sasniegta apmēram 1 stundu vēlāk, nekā lietojot tabletes, tomēr atšķirība netika atzīta par klīniski nozīmīgu. Lai gan tabletes var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm, iekšķīgi lietojamā suspensija ir jālieto tukšā dūšā vismaz 1 stundu pirms vai 2 stundas pēc katras maltītes.

### Uzsūkšanās

Tadalafils viegli uzsūcas pēc perorālas lietošanas, sasniedzot vidējo maksimālo koncentrāciju plazmā ( $C_{max}$ ) ar laika mediānu 4 stundas pēc lietošanas. Farmakokinētikas pētījumi liecina, ka, vērtējot pēc AUC(0-∞), ADCIRCA tabletes un suspensija iekšķīgai lietošanai ir bioekvivalentas. Nav noteikta tadalfila absolūtā bioloģiskā pieejamība pēc perorālas lietošanas.

Uzturs neietekmē tadalfila apvalkoto tablešu uzsūkšanās ātrumu un apjomu, tādēļ ADCIRCA tabletes var lietot neatkarīgi no ēšanas. Ēdiena ietekme uz tadalfila iekšķīgi lietojamās suspensijas absorbcijas ātrumu un un apjomu nav pētīta, tāpēc tadalfila suspensija ir jālieto tukšā dūšā vismaz 1 stundu pirms ēšanas vai arī 2 stundas pēc ēšanas. Pēc 10 mg devas lietošanas dozēšanas laikam (no rīta vai vakarā) nebija klīniski nozīmīga ietekme uz uzsūkšanās ātrumu un apjomu. Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas pētījumos bērni tadalfilu lietoja, neņemot vērā ēdiena uzņemšanu, un drošuma apdraudējumi netika novēroti.

### Izkliede

Vidējais izklijes tilpums līdzsvara stāvoklī ir aptuveni 77 l, kas liecina, ka tadalfils izplatās audos. Terapeitiskā koncentrācijā ar plazmas olbaltumvielām saistās 94 % tadalfila. Nieru darbības traucējumi neietekmē saistīšanos ar olbaltumvielām.

Veselām personām spermā nokļuva mazāk par 0,0005 % devas.

### Biotransformācija

Tadalafilu galvenokārt metabolizē citohroma P450 (CYP) 3A4 izoforma. Galvenais asinsritē cirkulējošais metabolīts ir metilkateholglikuronīds. Šim metabolītam ir vismaz 13 000 reižu mazāka ietekme uz FDE-5 nekā tadalfilam. Tādēļ nav gaidāms, ka tas novērotā metabolīta koncentrācijā būtu klīniski aktīvs.

### Eliminācija

Veselām personām vidējais tadalfila klīrenss pēc perorālas lietošanas līdzsvara stāvoklī ir 3,4 l/h un vidējais terminālais eliminācijas pusperiods ir 16 stundas. Tadalafils galvenokārt izdalās neaktīvu metabolītu veidā, lielākoties ar izkārnījumiem (aptuveni 61 % devas) un mazākā daudzumā ar urīnu (aptuveni 36 % devas).

## Linearitāte/nelinearitāte

Ja tadafila deva ir robežās no 2,5 mg līdz 20 mg, tā iedarbības intensitāte (AUC) veseliem cilvēkiem palielinās proporcionāli devas lielumam. Starp 20 mg un 40 mg novēro iedarbības intensitātes palielināšanos, kas mazāka par proporcionālu. Vienu reizi dienā lietojot 20–40 mg tadafila devas, līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta 5 dienu laikā un iedarbības intensitāte ir aptuveni 1,5 reizes lielāka nekā pēc vienreizējas devas.

## Farmakokinētika populācijā

Pacientiem ar pulmonālu hipertensiju, kuri vienlaikus nesaņem bosentānu, pēc 40 mg tadafila devu lietošanas tā vidējā iedarbības intensitāte līdzsvara stāvoklī ir par 26 % lielāka nekā veseliem brīvprātīgajiem. Salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem, klīniski nozīmīgas  $C_{max}$  atšķirības nav konstatētas. Šie rezultāti liecina, ka pacientiem ar pulmonālu hipertensiju tadafila klīrenss ir lēnāks nekā veseliem brīvprātīgajiem.

## Īpašas populācijas

### Gados vecāki pacienti

Pēc 10 mg devas veseliem gados veciem pacientiem ( $\geq 65$  g.v.) pēc perorālas lietošanas bija mazāks tadafila klīrenss, radot par 25 % lielāku zāļu iedarbību (AUC), salīdzinot ar veseliem cilvēkiem vecumā no 19 – 45 gadiem. Šī vecuma ietekme nav klīniski nozīmīga un tās dēļ deva nav jāpielāgo.

### Nieru darbības traucējumi

Klīniskās farmakoloģijas pētījumos, lietojot vienreizēju tadafila devu (5 mg – 20 mg), personām ar vieglas pakāpes (kreatinīna klīrenss 51 – 80 ml/min) vai vidēji smagas pakāpes (kreatinīna klīrenss 31 – 50 ml/min) nieru bojājumu, kā arī pacientiem ar terminālu nieru slimību, kuriem tiek veikta dialīze, tadafila iedarbība (AUC) bija aptuveni divreiz lielāka. Pacientiem, kuriem tiek veikta hemodialīze,  $C_{max}$  bija par 41 % lielāka nekā veseliem indivīdiem. Hemodialīzē tadafils tiek izvadīts nenozīmīgā daudzumā.

Sakarā ar palielinātu tadafila iedarbības intensitāti (AUC), ierobežotu klīnisko pieredzi un nespēju ietekmēt vielas klīrensu ar dialīzes palīdzību, pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem tadafils nav ieteicams.

### Aknu darbu traucējumi

Tadafila iedarbība (AUC) pēc 10 mg devas lietošanas personām ar vieglu vai vidēji smagu aknu bojājumu (A vai B pakāpe pēc *Child–Pugh* klasifikācijas) bija līdzīga tai, kādu novēro veselām personām. Ja ordinēts tadafils, ārstam, kurš nozīmējis zāles, rūpīgi jāvērtē attiecīgā pacienta ieguvuma un riska attiecība. Dati par tadafila devu, kas lielākas par 10 mg, ordinēšanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pieejami.

Pacienti ar smagu aknu cirozi (C smaguma pakāpi pēc *Child–Pugh* klasifikācijas) nav pētīti un tādēļ šādiem pacientiem tadafila lietošana nav ieteicama.

### Pacienti ar cukura diabētu

Pēc 10 mg devas tadafila ieiedarbība (AUC) pacientiem ar cukura diabētu bija par aptuveni 19 % mazāka nekā AUC veselām personām. Šī iedarbības atšķirība nav klīniski nozīmīga un tās dēļ deva nav jāpielāgo.

### Rase

Farmakokinētikas pētījumos tika iekļauti dažādu etnisko grupu cilvēki un pacienti, tomēr parastās tadafila iedarbības intensitātes atšķirības netika konstatētas. Deva nav jāpielāgo.

### Dzimums

Veselām sievietēm un veseliem vīriešiem pēc vienreizējām un atkārtotām tadafila devām klīniski nozīmīgas iedarbības intensitātes atšķirības netika novērotas. Deva nav jāpielāgo.

### Pediātriskā populācija

Balstoties uz datiem par 36 pediātriskiem PAH slimniekiem vecumā no 2 līdz < 18 gadiem, ķermeņa masai nebija nekādas ietekmes uz tadafila klīrensu; lietojot atbilstošās devas, visās pediātrisko pacientu ķermeņa masas grupās AUC vērtības līdzinājās AUC vērtībām, kādas novērotas pieaugušiem pacientiem. Tika pierādīts, ka ķermeņa masa ir faktors, kas ļauj paredzēt maksimālo ekspozīciju bērniem; pateicoties šai ķermeņa masas ietekmei, pediātriskiem pacientiem no  $\geq 2$  gadu vecuma un ar ķermeņa masu < 40 kg deva ir 20 mg dienā un paredzams, ka  $C_{max}$  būs līdzīga  $C_{max}$  pediātriskiem pacientiem ar ķermeņa masu  $\geq 40$  kg, kuri lieto 40 mg dienas devu. Aprēķinātais  $T_{max}$  zālēm tablešu formā ir aptuveni 4 stundas un nav atkarīgs no ķermeņa masas. Aprēķinātās tadafila eliminācijas pusperioda vērtības atrodas diapazonā no 13,6 līdz 24,2 stundām, ja ķermeņa masa ir no 10 līdz 80 kg, un tās neuzrādīja klīniski nozīmīgas atšķirības.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktīvo funkciju, par īpašu risku cilvēkam neliecina.

Žurkām un pelēm, kas saņēma līdz 1000 mg/kg tadafila dienā, netika novērota teratogēna, embriotoksiska vai fetotoksiska ietekme. Pētījumos par žurku prenatalo un postnatalo attīstību, traucējumus nenovēroja, lietojot 30 mg/kg devu dienā. Grūsnām žurkām šai devai aprēķinātās nesaistītās aktīvās vielas AUC bija aptuveni 18 reizes lielāks nekā AUC cilvēkam pēc 20 mg lietošanas.

Žurku tēviņiem un mātītēm netika novēroti auglības traucējumi. Suņiem, kas saņēma tadafilu katru dienu 6–12 mēnešus pa 25 mg/kg dienā (kas izraisīja vismaz 3 reizes lielāku zāļu iedarbību (AUC) [3,7-18,6 robežās] nekā pēc 20 mg reizes devas lietošanas cilvēkam) un lielākas devas, radās sēklinieku kanāliņu epitēlija regresija, kas dažiem suņiem izraisīja spermatogēnēzes mazināšanos. Skatīt arī 5.1. apakšpunktu.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Ksantāna sveķi  
Mikrokristāliskā celuloze  
Karmelozes nātrija sāls  
Citronskābe  
Nātrija citrāts  
Nātrija benzoāts (E211)  
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds  
Sorbīts (E420), šķīdums (kristālus veidojošs)  
Polisorbāts 80  
Sukraloze  
Simetikona emulsija, 30 % (satur simetikonu, metilcelulozi, sorbīnskābi, attīrītu ūdeni)  
Mākslīgs ķiršu aromatizētājs (satur propilēnglikolu (E1520))  
Attīrīts ūdens

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

2 gadi.

Pēc pudeles pirmreizējās atvēršanas: 110 dienas

#### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Pudeli uzglabāt stāvus. Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi. Norādījumus par uzglabāšanu pēc šo zāļu iepakojuma pirmreizējās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

#### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Kastītē ievietota pudele no polietilēna tereftalāta (PET) ar nolobāmu blīvi un bērniem neatveramu polipropilēna (PP) aizvākojumu; pudelē ir 220 ml suspensijas iekšķīgai lietošanai.

Katrā kastītē ir viena pudele un graduēta 10 ml šļirce no zema blīvuma polietilēna (LDPE) ar 1 ml iedaļām, kā arī pudelē iespiežams adapters no ZBPE.

#### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Sagatavošana lietošanai. Pirms zāļu pirmās lietošanas reizes kastītē ievietotais pudelē iespiežamais adapters (PIA) ir stingri jāiespiež pudeles kakliņā, un tam ir jāpaliek iespiestam pudeles kakliņā visu šo zāļu lietošanas laiku. Pirms katras lietošanas reizes pudeli ir labi jāsakrata vismaz 10 sekundes. Ja pudele nav aiztikta vairāk nekā 15 minūtes, tā ir atkārtoti jāsakrata. Dozēšanas šļirce ir jāievieto PIA un no otrādi apvērstas pudeles ir jāatvelk deva; mililitru iedalījuma atzīmei ir jāatrodas pret atloka apakšējo malu. Pēc katras lietošanas reizes pudelei ir jāuzskrūvē vāciņš. Izskalojiet šļirci, iepildot krūzē ūdeni, ievērojot ūdeni šļircē un to izspiežot no šļirces.

Visa tadafila deva tika atgūta, lietojot nazogastrālās (NG) zondes, kas bija pagatavotas no silikona un poliuretāna, bija 60 cm garas un ar zondes izmēru 8 Fr. Lai organismā nonāktu atbilstoša deva, pēc iekšķīgi lietojamās suspensijas ievadīšanas NG zonde ir jāizskalo ar vismaz 3 ml ūdens vai 9 mg/ml (9 %) nātrija hlorīda šķīduma infūzijām.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/476/007

### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2008. gada 1. oktobris  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2013. gada 22. maijs

### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Lilly S.A.,  
Avda. De la Industria 30,  
28108 Alcobendas, Madrid,  
Spānija

## B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības *atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā)*, kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**



## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA – APVALKOTĀS  
TABLETES**

**ĀRĒJĀ KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ADCIRCA 20 mg apvalkotās tabletes  
tadalafil

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katrā apvalkotajā tabletē ir 20 mg tadalafila.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

laktoze

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN AKTĪVĀS VIELAS DAUDZUMS**

apvalkotā tablete

28 apvalkotās tabletes

56 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN  
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/476/005-006

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ADCIRCA 20 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ADCIRCA 20 mg tabletes  
tadalafil

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Lilly

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

P.  
O.  
T.  
C.  
Pk.  
S.  
Sv.

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA – SUSPENSĪJA IEKŠĶĪGAI LIETOŠANAI**

**ĀRĒJĀ KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ADCIRCA 2 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai  
tadalafil

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katrs iekšķīgi lietojamās suspensijas mililitrs satur 2 mg tadalafila.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

nātrija benzoāts (E211); sorbīts (E420), šķīdums (kristālus veidojošs); propilēnglikols (E1520). **Sīkaku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.**

**4. ZĀĻU FORMA UN AKTĪVĀS VIELAS DAUDZUMS**

suspensija iekšķīgai lietošanai.

220 ml

Katrā kastītē ir 1 pudele, 1 šļirce un 1 pudelē iespiežams adapters.

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms katras lietošanas reizes, vismaz 10 sekundes labi sakratiet zāļu pudeli, lai pilnīgi samaisītu suspensiju.

Ja pudele nav aiztikta ilgāk par 15 minūtēm, sakratiet to atkārtoti.

Vienu reizi dienā.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

Pēc pirmās atvēršanas reizes: jāizlieto 110 dienu laikā. Atvēršanas datums: \_\_\_\_\_

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt pudeli stāvus.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/476/007

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

ADCIRCA 2 mg/ml

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA - SUSPENSĪJA  
IEKŠĶĪGAI LIETOŠANAI**

**PUDELES ETIĶETE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ADCIRCA 2 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai  
tadalafil

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katrs iekšķīgi lietojamās suspensijas mililitrs satur 2 mg tadalafila.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

nātrija benzoāts (E211); sorbīts (E420), šķīdums (kristālus veidojošs); propilēnglikols (E1520). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN AKTĪVĀS VIELAS DAUDZUMS**

Suspensija iekšķīgai lietošanai.  
220 ml

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas vismaz 10 sekundes labi sakratiet zāļu pudeli.  
Vienu reizi dienā.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN  
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP  
Pēc pirmās atvēršanas reizes: jāizlieto 110 dienu laikā.

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt pudeli stāvus.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/08/476/007

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**



## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### ADCIRCA 20 mg apvalkotās tabletes tadalafil

#### **Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Skatīt 4. punktu.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt**

1. Kas ir ADCIRCA un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms ADCIRCA lietošanas
3. Kā lietot ADCIRCA
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt ADCIRCA
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir ADCIRCA un kādam nolūkam tās lieto**

ADCIRCA satur aktīvo vielu tadalafilu.

ADCIRCA ir zāles plaušu artēriju hipertensijas ārstēšanai pieaugušajiem un bērniem no 2 gadu vecuma.

Tās pieder zāļu grupai, ko sauc par 5. tipa fosfodiesterāzes jeb FDE-5 inhibitoriem, kuru iedarbība palīdz atslābināties asinsvadiem ap Jūsu plaušām, uzlabojot asins ieplūšanu plaušās. Rezultātā uzlabojas Jūsu spējas veikt fiziskas aktivitātes.

#### **2. Kas jāzina pirms ADCIRCA lietošanas**

##### **Nelietojiet ADCIRCA:**

- ja Jums ir alerģija pret tadalafilu vai kādu citu (6. sadaļā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja lietojat jebkura veida nitrātus, piemēram, amilnitrītu, ko lieto pret sāpēm krūtīs. Ir konstatēts, ka ADCIRCA pastiprina šo zāļu iedarbību. Ja lietojat kādus nitrātus vai jums nav īstas skaidrības, aprunājieties par to ar ārstu;
- ja Jums kādreiz ir bijis redzes zudums - tas ir stāvoklis, kuru sauc arī par „acs trieku” (nearteriālu priekšējās daļas redzes nerva iekaisumu);
- ja Jums pēdējo trīs mēnešu laikā ir bijusi sirdslēkme;
- ja Jums ir zems asinsspiediens;
- Jūs lietojat riociguātu. Šīs zāles lieto pulmonālās arteriālās hipertensijas (t.i., augsta asinsspiediena plaušās) un hroniskas tromboemboliskas pulmonālās hipertensijas (t.i., asins trombu radīta augsta asinsspiediena plaušās) ārstēšanai. Ir pierādīts, ka FDE-5 inhibitori, tajā skaitā ADCIRCA, palielina šo zāļu hipotensīvo iedarbību. Ja Jūs lietojat riociguātu vai neesat pārliecināts, kā to lietot, jautājiet to savam ārstam.

##### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms ADCIRCA lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Pirms šo tablešu lietošanas pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir:

- jebkāda sirds slimība (izņemot Jūsu plaušu artēriju hipertensiju);
- paaugstināts vai pazemināts asinsspiediens;
- jebkāda iedzimta acu slimība;

- eritrocītu patoloģija (sirpjveida šūnu anēmija);
- kaulu smadzeņu vēzis (multiplā mieloma);
- asins šūnu vēzis (leikoze);
- jebkāda veida dzimumlocekļa deformācija vai nevēlama/nepārejoša erekcija, kas ilgāka par 4 stundām;
- nopietna aknu slimība;
- nopietna nieru slimība.

Ja Jums laikā, kad lietojat ADCIRCA, pēkšņi pasliktinās vai pazūd redze, ir redzes traucējumi vai redze kļūst blāva, pārtrauciet lietot ADCIRCA un nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

Dažiem pacientiem, kuri lietojuši tadalafile, tika novērota pēkšņa dzirdes pasliktināšanās vai zudums. Lai gan nav zināms, vai šis gadījums ir tieši saistāms ar tadalafile, ja Jums pēkšņi pasliktinās vai zūd dzirde, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

### **Bērni un pusaudži**

ADCIRCA nav ieteicams pulmonālas arteriālās hipertensijas ārstēšanai bērniem līdz 2 gadu vecumam, jo šai vecuma grupā tas nav pētīts.

### **Citas zāles un ADCIRCA**

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. **NELIETOJIET** šīs tabletes, ja Jūs jau lietojat nitrātus.

ADCIRCA var ietekmēt dažas zāles vai arī tās var ietekmēt ADCIRCA iedarbību. Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja jau lietojat:

- bosentānu (vēl vienas zāles plaušu artēriju hipertensijas ārstēšanai);
- nitrātus (pret sāpēm krūšu kurvī);
- alfa blokatorus, ko lieto paaugstināta asinsspiediena vai prostatas slimību ārstēšanai;
- riociguātu;
- rifampicīnu (bakteriālo infekciju ārstēšanai);
- ketokonazola tabletes (sēnīšu infekciju ārstēšanai);
- ritonavīru (HIV ārstēšanai);
- tabletes erektilās disfunkcijas ārstēšanai (FDE-5 inhibitorus).

### **ADCIRCA kopā ar alkoholu**

Alkoholisko dzērienu lietošana var uz laiku pazemināt Jūsu asinsspiedienu. Ja esat lietojis vai plānojat lietot ADCIRCA, izvairieties no pārmērīgas alkoholisko dzērienu lietošanas (vairāk nekā 5 alkohola vienības), jo tas var paaugstināt reiboņa risku pieceļoties.

### **Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte**

Ja Jums ir iestājusies grūtniecība, Jūs barojat bērnu ar krūti vai domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Ja vien tas nav absolūti nepieciešams un ja to neesat apspriedusi ar savu ārstu, grūtniecības laikā ADCIRCA nelietojiet.

Tā kā nav zināms, vai šīs zāles izdalās mātes pienā, šo tablešu lietošanas laikā nebarojiet bērnu ar krūti. Grūtniecības vai barošanas ar krūti periodā pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Zāles saņēmušo suņu sēkliniekos samazinājās spermatozoīdu veidošanās. Dažiem vīriešiem ir novērota spermatozoīdu skaita samazināšanās. Maz ticams, ka šī ietekme varētu izraisīt neauglību.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Ir aprakstīts reibonis. Pirms sēšanās pie stūres vai mehānismu darbināšanas noskaidrojiet, kāda ir Jūsu reakcija uz šīm zālēm.

### **ADCIRCA satur laktozi**

Ja ārsts Jums ir teicis, ka Jums ir dažu cukura veidu nepanesamība, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

### **ADCIRCA satur nātriju**

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## **3. Kā lietot ADCIRCA**

Vienmēr lietojiet šīs zāles saskaņā ar ārsta norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

ADCIRCA ir pieejams 20 mg tabletēs. Norijiet tableti(-es) veselu(-as), uzdzērot ūdeni. Tableti(-es) var lietot kopā ar ēdienu vai tukšā dūšā.

#### Pulmonāla arteriālā hipertensija pieaugušajiem

**Parastā** deva ir divas 20 mg tabletes, kas jāieņem vienu reizi dienā. Abas tabletes viena pēc otras jāieņem vienlaicīgi. Ja Jums ir viegla vai vidēji smaga aknu vai nieru slimība, Jūsu ārsts var ieteikt lietot tikai vienu 20 mg tableti dienā.

#### Pulmonāla arteriālā hipertensija bērniem (no 2 gadu vecuma) ar ķermeņa masu vismaz 40 kg

Ieteicamā deva ir divas 20 mg tabletes, ko lieto vienu reizi dienā. Abas tabletes jālieto vienā laikā, vienu pēc otras. Ja Jums ir viegli vai vidēji smagi aknu vai nieru darbības traucējumi, ārsts var ieteikt lietot tikai vienu 20 mg tableti dienā.

#### Pulmonāla arteriālā hipertensija bērniem (no 2 gadu vecuma) ar ķermeņa masu, kas nepārsniedz 40 kg

Ieteicamā deva ir viena 20 mg tablete, ko lieto vienu reizi dienā. Ja Jums ir viegli vai vidēji smagi aknu vai nieru darbības traucējumi, ārsts var ieteikt lietot 10 mg devu vienu reizi dienā.

Bērniem labāk piemērotas var būt citas šo zāļu formas; vaicājiēt ārstam vai farmaceitam.

### **Ja esat lietojis ADCIRCA vairāk, nekā noteikts**

Ja Jūs vai kāds cits ieņēmis vairāk tablešu nekā noteikts, nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam vai dodieties uz tuvāko slimnīcu, paņemot līdzi šīs zāles vai to iepakojumu. Jums ir iespējama jebkura no 4. sadaļā aprakstītajām nevēlamajām blakusparādībām.

### **Ja esat aizmirsis lietot ADCIRCA**

Ieņemiet devu, tiklīdz par to atceraties, ja tas noticis astoņu stundu laikā pēc tam, kad Jums bija jālieto zāļu deva. **NELIETOJĪET** dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

### **Ja pārtraucat lietot ADCIRCA**

Ja vien ārsts nav ieteicis citādi, tablešu lietošanu nepārtrauciet.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Blakusparādības parasti ir vājas vai mērenas.

### **Ja Jums rodas kāda no šīm nevēlamajām blakusparādībām, nekavējoties pārtrauciet zāļu lietošanu un meklējiēt medicīnisko palīdzību:**

- alerģiskas reakcijas, to vidū arī ādas izsitumi (bieža blakusparādība);
- sāpes krūtīs (bieža blakusparādība). Šādā gadījumā nevis lietojiēt nitrātus, bet nekavējoties meklējiēt medicīnisku palīdzību;

- priapisms, ilgstoša un, iespējams, sāpīga erekcija pēc ADCIRCA lietošanas (biežums - retāk). Ja Jums ir šāda nepārtraukta erekcija ilgāk par četrām stundām, Jums nekavējoties jāsazinās ar ārstu;
- pēkšņš redzes zudums (aprakstīts reti), traucēta, blāvāka vai neskaidra centrālā redze vai pēkšņa redzes pasliktināšanās (biežums nav zināms).

ADCIRCA lietotājiem ļoti bieži aprakstītas šādas nevēlamās blakusparādības (var rasties vairāk nekā vienam no 10 cilvēkiem): galvassāpes, pietūkušums, deguna un tā blakusdobumu aizlikums (aizlikts deguns), slikta dūša un gremošanas traucējumi (to vidū arī sāpes vai diskomforta sajūta vēderā), muskuļu, muguras un ekstremitāšu sāpes (to vidū arī diskomforta sajūta ekstremitātēs).

Aprakstītas citas nevēlamas blakusparādības:

**Bieži** (var rasties līdz vienam no 10 cilvēkiem)

- Neskaidra redze, zems asinsspiediens, deguna asiņošana, vemšana, pastiprināta vai patoloģiska dzemdes asiņošana, sejas tūska, skābes atviltis, migrēna, neregulāra sirdsdarbība un ģībonis.

**Retāk** (var rasties līdz vienam no 100 cilvēkiem)

- krampji, pārejošs atmiņas zudums, nātrene, pārmērīga svīšana, dzimumlocekļa asiņošana, asinis sēklas šķidrumā un/vai urīnā paaugstināts asinsspiediens, ātra sirdsdarbība, pēkšņa kardiāla nāve un dzīkstēšana ausīs.

**FDE-5 inhibitorus** lieto arī erektilās disfunkcijas ārstēšanai vīriešiem. Dažas retos gadījumos novērotas nevēlamas blakusparādības ir:

- daļēja īslaicīga vai paliekoša vienas vai abu acu redzes pasliktināšanās vai zudums un smaga alerģiska reakcija, kas izraisa sejas un rīkles pietūkumu. Aprakstīta arī pēkšņa dzirdes pasliktināšanās vai tās zudums.

Dažas blakusparādības aprakstītas vīriešiem, kuri tadafila lietojuši erektilās disfunkcijas ārstēšanai. Šīs parādības plaušu artēriju hipertensijas ārstēšanas pētījumu laikā nav novērotas, tādēļ to biežums nav zināms:

- plakstiņu tūska, acu sāpes, acu apsarkums, sirdslēkme un insults.

Ir ziņots arī par retām, klīniskajos pētījumos nenovērotām tadafila lietošanas blakusparādībām vīriešiem. Tās ir:

- traucēta, blāvāka neskaidra centrālā redze vai pēkšņa redzes pasliktināšanās (biežums nav zināms).

Lielākajai daļai šo vīriešu (bet ne visiem), kuriem aprakstīta paātrināta sirdsdarbība, neregulāra sirdsdarbība, sirdslēkme, insults un pēkšņa kardiāla nāve, pirms tadafila lietošanas ir bijuši diagnosticēti sirdsdarbības traucējumi. Vai šie gadījumi ir tieši saistīti ar tadafila lietošanu, nav iespējams noteikt.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt ADCIRCA**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko ADCIRCA satur

Aktīvā viela tadalafile. Katrā tabletē ir 20 mg tadalafile.

Citas sastāvdaļas ir:

Tabletes kodols: laktozes monohidrāts, kroskarmelozes nātrija sāls, hidroksipropilceluloze, mikrokristāliskā celuloze, nātrija laurilsulfāts, magnija stearāts, skatīt 2. punktu "ADCIRCA satur laktozi" un "ADCIRCA satur nātriju".

Apvalks: laktozes monohidrāts, hipromeloze, triacetīns, titāna dioksīds (E171), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172), talka.

### ADCIRCA ārējais izskats un iepakojums

ADCIRCA 20 mg tiek ražots kā oranžas apvalkotas tabletes (tabletes). Tām ir mandeļu forma, un vienā pusē tām ir uzraksts "4467".

Tabletes pieejamas blisteriepakojumos pa 28 vai 56 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks: Eli Lilly Nederland B.V, Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nīderlande

Ražotājs: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spānija

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

#### **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

#### **Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

**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 Pārštāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67364000

**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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### ADCIRCA 2 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai tadalafil

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir ADCIRCA un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms ADCIRCA lietošanas
3. Kā lietot ADCIRCA
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt ADCIRCA
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### 1. Kas ir ADCIRCA un kādam nolūkam tās lieto

ADCIRCA satur aktīvo vielu tadalafilu.

ADCIRCA ir zāles plaušu artēriju hipertensijas ārstēšanai pieaugušajiem un bērniem no  $\geq 2$  gadu vecuma. Iekšķīgi lietojamā suspensija ir paredzēta pediatriem pacientiem, kas nespēj norīt tabletes un kuriem ir jālieto 20 mg deva.

Tās pieder zāļu grupai, ko sauc par 5. tipa fosfodiesterāzes jeb FDE-5 inhibitoriem, kuru iedarbība palīdz atslābināties asinsvadiem ap Jūsu plaušām, uzlabojot asins plūsmu plaušās. Rezultātā uzlabojas Jūsu spējas veikt fiziskas aktivitātes.

#### 2. Kas Jums jāzina pirms ADCIRCA lietošanas

##### Nelietojiet ADCIRCA šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret tadalafilu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs lietojat jebkura veida nitrātus, piemēram, amilnitrītu, ko lieto pret sāpēm krūtīs. Ir konstatēts, ka ADCIRCA pastiprina šo zāļu iedarbību. Ja lietojat jebkāda veida nitrātus vai Jums nav īstas skaidrības, aprunājieties par to ar ārstu;
- ja Jums kādreiz ir bijis redzes zudums - tas ir stāvoklis, kuru sauc arī par „acs insultu” (nearteritiska priekšējā išēmiskā redzes nerva neiropātija);
- ja Jums pēdējo trīs mēnešu laikā ir bijusi sirdslēkme;
- ja Jums ir zems asinsspiediens;
- ja Jūs lietojat riociguātu. Šīs zāles lieto pulmonālās arteriālās hipertensijas (t.i., augsta asinsspiediena plaušās) un hroniskas tromboemboliskas pulmonālās hipertensijas (t.i., asins trombu radīta augsta asinsspiediena plaušās) ārstēšanai. Ir pierādīts, ka FDE-5 inhibitori, tajā skaitā ADCIRCA, palielina šo zāļu hipotensīvo iedarbību. Ja Jūs lietojat riociguātu vai neesat pārliecināts, kā to lietot, jautājiet to savam ārstam.

##### Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms ADCIRCA lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Pirms ADCIRCA lietošanas pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir:

- jebkāda sirds slimība (izņemot Jūsu plaušu artēriju hipertensiju);



- paaugstināts vai pazemināts asinsspiediens;
- jebkāda iedzimta acu slimība;
- eritrocītu patoloģija (sīrpjveida šūnu anēmija);
- kaulu smadzeņu vēzis (multiplā mieloma);
- asins šūnu vēzis (leikoze);
- jebkāda veida dzimumlocekļa deformācija vai nevēlama/nepārejoša erekcija, kas ilgst vairāk par 4 stundām;
- nopietna aknu slimība;
- nopietna nieru slimība.

Ja Jums laikā, kad lietojat ADCIRCA, pēkšņi pasliktinās vai zūd redze, vai arī redzes traucējumi vai redze kļūst bāla, pārtrauciet lietot ADCIRCA un nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

Dažiem pacientiem, kuri lietojuši talafilu, tika novērota pēkšņa dzirdes pasliktināšanās vai zudums. Lai gan nav zināms, vai šis gadījums ir tieši saistāms ar talafilu, ja Jums pēkšņi pasliktinās vai zūd dzirde, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

### **Bērni un pusaudži**

ADCIRCA nav ieteicams pulmonālas arteriālās hipertensijas ārstēšanai bērniem līdz 2 gadu vecumam, jo šai vecuma grupā tas nav pētīts.

### **Citas zāles un ADCIRCA**

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. **NELIETOJIET** šo suspensiju iekšķīgai lietošanai, ja Jūs jau lietojat nitrātus.

ADCIRCA var ietekmēt dažas zāles vai arī tās var ietekmēt ADCIRCA iedarbību. Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja jau lietojat:

- bosentanu (vēl vienas zāles plaušu artēriju hipertensijas ārstēšanai);
- nitrātus (pret sāpēm krūšu kurvī);
- alfa blokatorus, ko lieto paaugstināta asinsspiediena vai prostatas slimību ārstēšanai;
- riociguātu;
- rifampicīnu (bakteriālo infekciju ārstēšanai);
- ketokonazola tabletes (sēnīšu infekciju ārstēšanai);
- ritonavīru (HIV ārstēšanai);
- tabletes erektilās disfunkcijas ārstēšanai (FDE-5 inhibitorus).

### **ADCIRCA kopā ar alkoholu**

Alkoholisko dzērienu lietošana var uz laiku pazemināt Jūsu asinsspiedienu. Ja esat lietojis vai plānojat lietot ADCIRCA, izvairieties no pārmērīgas alkoholisko dzērienu lietošanas (vairāk nekā 5 alkohola vienības), jo tas var paaugstināt reiboņa risku pieceļoties.

### **Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte**

Ja Jums ir iestājusies grūtniecība, Jūs barojat bērnu ar krūti vai domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Ja vien tas nav absolūti nepieciešams un ja to neesat apspriedusi ar savu ārstu, grūtniecības laikā ADCIRCA nelietojiet.

Tā kā nav zināms, vai šīs zāles izdalās mātes pienā, šīs iekšķīgi lietojamās suspensijas lietošanas laikā nebarojiet bērnu ar krūti. Grūtniecības vai barošanas ar krūti periodā pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Zāles saņēmušo suņu sēkliniekos samazinājās spermatozoīdu veidošanās. Dažiem vīriešiem ir novērota spermatozoīdu skaita samazināšanās. Maz ticams, ka šī ietekme varētu izraisīt neauglību.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Ir aprakstīts reibonis. Pirms transportlīdzekļa vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas noskaidrojiet, kāda ir Jūsu reakcija uz šīm zālēm.

**ADCIRCA satur nātrija benzoātu (E211)**

Šīs zāles satur 2,1 mg nātrija benzoāta katrā ml.

**ADCIRCA satur sorbītu (E420)**

Šīs zāles satur 110,25 mg sorbīta katrā ml. Sorbīts ir fruktozes avots. Ja ārsts ir teicis, ka Jums (vai Jūsu bērnam) ir kāda cukura nepanesība, vai Jums ir diagnosticēta reta ģenētiska slimība – iedzimta fruktozes nepanesība, kuras gadījumā organismā nesadalās fruktoze, pirms lietojat vai saņemat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

**ADCIRCA satur propilēnglikolu (E1520)**

Šīs zāles satur 3,1 mg propilēnglikola katrā ml.

**ADCIRCA satur nātriju**

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) vienā mililitrā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

**3. Kā lietot ADCIRCA**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

ADCIRCA iekšķīgi lietojamā suspensija ir pildīta pudelē. Tā ir daļa no iepakojuma, kas satur arī dozēšanas ierīci - 10 ml iekšķīgas dozēšanas šļirci ar graduējuma 1 ml iedaļām un pudelē iespiežamu adapteru. Norādījumus par adaptera un šļirces lietošanu varat izlasīt kastītē ievietotajā lietošanas instrukciju bukletā.

Ieteicamā deva ir 10 ml iekšķīgi lietojamās suspensijas vienu reizi dienā bērniem no 2 gadu vecuma ar ķermeņa masu līdz 40 kg.

Vieglu vai vidēji smagu aknu vai nieru darbības traucējumu gadījumā ārsts var Jums nozīmēt mazāku devu.

Iekšķīgi lietojamā suspensija jālieto tukšā dūšā vismaz 1 stundu pirms vai 2 stundas pēc ēšanas.

**Ja esat lietojis ADCIRCA vairāk, nekā noteikts**

Ja Jūs vai kāds cits lietojis vairāk suspensijas, nekā noteikts, nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam vai dodieties uz tuvāko slimnīcu, paņemot līdzi šo zāļu pudeli. Jums ir iespējama jebkura no 4. punktā aprakstītajām nevēlamajām blakusparādībām.

**Ja esat aizmirsis lietot ADCIRCA**

Ieņemiet devu, tiklīdz par to atceraties, ja tas noticis astoņu stundu laikā pēc tam, kad Jums bija jālieto zāļu deva. **NELIETOJIET** dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

**Ja pārtraucat lietot ADCIRCA**

Ja vien ārsts nav ieteicis citādi, šo zāļu lietošanu nepārtrauciet.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

**4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Blakusparādības parasti ir vājas vai vidēji smagas.

**Ja Jums rodas kāda no tālāk minētajām nevēlamajām blakusparādībām, nekavējoties pārtrauciet zāļu lietošanu un meklējiet medicīnisko palīdzību:**

- alerģiskas reakcijas, to vidū arī ādas izsitumi (bieža blakusparādība);
- sāpes krūtīs (bieža blakusparādība). Šādā gadījumā nelietojiet nitrātus, bet nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību;
- priapisms, ilgstoša un, iespējams, sāpīga erekcija pēc ADCIRCA lietošanas (biežums - retāk). Ja Jums ir šāda nepārtraukta erekcija ilgāk par četrām stundām, Jums nekavējoties jāsaazinās ar ārstu;
- pēkšņš redzes zudums (aprakstīts reti), traucēta, blāvāka, neskaidra centrālā redze vai pēkšņa redzes pasliktināšanās (biežums nav zināms).

ADCIRCA lietotājiem ļoti bieži aprakstītas šādas nevēlamās blakusparādības (var rasties vairāk nekā vienam no 10 cilvēkiem): galvassāpes, pietvīkums, deguna un tā blakusdobumu aizlikums (aizlikts deguns), slikta dūša un gremošanas traucējumi (to vidū arī sāpes vai diskomforta sajūta vēderā), muskuļu, muguras un ekstremitāšu sāpes (to vidū arī diskomforta sajūta ekstremitātēs).

Aprakstītas citas nevēlamas blakusparādības:

**Bieži** (var rasties līdz vienam no 10 cilvēkiem)

- neskaidra redze, zems asinsspiediens, deguna asiņošana, vemšana, pastiprināta vai patoloģiska dzemdes asiņošana, sejas tūska, skābes atviltis, migrēna, neregulāra sirdsdarbība un ģībonis.

**Retāk** (var rasties līdz vienam no 100 cilvēkiem)

- krampji, pārejošs atmiņas zudums, nātrene, pārmērīga svīšana, dzimumlocekļa asiņošana, asinis sēklas šķidrums un/vai urīnā, paaugstināts asinsspiediens, ātra sirdsdarbība, pēkšņa kardiāla nāve un dzīvkstēšana ausīs.

**FDE-5 inhibitorus** lieto arī erektilās disfunkcijas ārstēšanai vīriešiem. Dažas retos gadījumos novērotas nevēlamas blakusparādības ir:

- daļēja īslaicīga vai paliekoša vienas vai abu acu redzes pasliktināšanās vai zudums un smaga alerģiska reakcija, kas izraisa sejas un rīkles pietūkumu. Aprakstīta arī pēkšņa dzirdes pasliktināšanās vai tās zudums.

Dažas blakusparādības aprakstītas vīriešiem, kuri tadafila lietojuši erektilās disfunkcijas ārstēšanai. Šīs blakusparādības plaušu artēriju hipertensijas ārstēšanas pētījumu laikā nav novērotas, tādēļ to biežums nav zināmi:

- plakstiņu tūska, acu sāpes, acu apsarkums, sirdslēkme un insults.

Ir ziņots arī par retām, klīniskajos pētījumos nenovērotām tadafila lietošanas blakusparādībām vīriešiem. Tās ir:

- traucēta, blāvāka, neskaidra centrālā redze vai pēkšņa redzes pasliktināšanās (biežums nav zināms).

Lielākajai daļai šo vīriešu (bet ne visiem), kuriem aprakstīta paātrināta sirdsdarbība, neregulāra sirdsdarbība, sirdslēkme, insults un pēkšņa kardiāla nāve, pirms tadafila lietošanas ir bijuši diagnosticēti sirdsdarbības traucējumi. Vai šie gadījumi ir tieši saistīti ar tadafila lietošanu, nav iespējams noteikt.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt ADCIRCA**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles pēc "EXP".

Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Nelietojiet šīs zāles, ja pudele ir bijusi atvērta vairāk nekā 110 dienas. Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Uzglabāt pudeli stāvus.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko ADCIRCA satur

Aktīvā viela tadalafils. Katrā mililitrā ir 2 mg tadalafila.

Citas sastāvdaļas ir ksantāna sveķi, mikrokrīstāliskā celuloze, karmelozes nātrija sāls, citronskābe, nātrija citrāts, nātrija benzoāts (E211), silīcija dioksīds (koloidāls bezūdens), sorbīts (E420) (šķīdums, kristālus veidojošs), polisorbāts 80, sukraloze, simetikona emulsija (simetikons, metilceluloze, sorbīnskābe, attīrīts ūdens), mākslīgs ķiršu aromāzētājs (satur propilēnglikolu (E1520)) un ūdens. Sīkāku informāciju par sorbītu, nātrija benzoātu, propilēnglikolu un nātriju skatīt 2. punktā "ADCIRCA satur".

### ADCIRCA ārējais izskats un iepakojums

ADCIRCA 2 mg/ml ir balta vai gandrīz balta suspensija iekšķīgai lietošanai.

ADCIRCA ir pildīta pudelē, kurā ir 220 ml iekšķīgi lietojamās suspensijas, kam ir nolobāma blīve un bērniem neatverams aizvākojums; pudele ir ievietota kastītē. Katrā kastītē ir viena pudele, graduēta 10 ml šļirce ar 1 ml iedaļām un pudelē iespīezams adaptors.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks: Eli Lilly Nederland B.V, Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nīderlande

Ražotājs: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spānija

Lai iegūtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

#### **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

#### **Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Deutschland**

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

**Eesti**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: +372 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

**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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>

**LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**  
**ADCIRCA 2 mg/ml suspensija iekšķīgai lietošanai**  
**tadalafil**

Pirms ADCIRCA iekšķīgi lietojamās suspensijas lietošanas, izlasiet un rūpīgi ievērojiet visus secīgos norādījumus.

**Šī lietošanas instrukcija satur informāciju par to, kā lietot ADCIRCA suspensiju iekšķīgai lietošanai.**



**SVARĪGA INFORMĀCIJA, KAS JUMS JĀZINA PIRMS ADCIRCA IEKŠĶĪGI LIETOJAMĀS SUSPENSIJAS LIETOŠANAS**



**Adapters rada NOSMAKŠANAS DRAUDUS - sīkas detaļas. Nepievienojiet iekšķīgās dozēšanas šļirci adapteram, kamēr tas nav pilnīgi iespiests pudelē. Lai lietošana būtu droša, tam ir jābūt pilnīgi iespiestam pudelē. Lietojama tikai pieaugušā uzraudzībā.**

**Neļaujiet** savam bērnam lietot šīs zāles bez Jūsu palīdzības.

**Nelietojiet**, ja pudele, blīve, adapters vai iekšķīgās dozēšanas šļirce ir bojāta.

Nelietojiet šīs zāles, ja pudele ir bijusi atvērta vairāk nekā 110 dienas. Informāciju par to, kā rīkoties ar zālēm, kuras vairs nelietojat, skatīt nodaļā **Izmešana**.

**Šeit ierakstiet pudeles pirmās atvēršanas reizes datumu:** \_\_\_\_\_

Mazgājot iekšķīgās dozēšanas šļirci, **nelietojiet** ziepes vai detergentu. Norādījumus par tīrīšanu skatīt 4b-4c punktā.

**Nelieciet** iekšķīgās dozēšanas šļirci trauku mazgāšanas iekārtā. Šādas rīcības gadījumā šļirce var nedarboties tā, kā tai vajadzētu.

Pēc **30 dienām** sāciet lietot jaunu iekšķīgās dozēšanas šļirci.

Šīs zāles nav ieteicams samaisīt ar ēdienu vai ūdeni. Tas var ietekmēt garšu vai arī neļaut organismā nokļūt pilnai zāļu devai.

**ADCIRCA** iekšķīgi lietojamās suspensijas devu drīkst lietot, izmantojot tikai zāļu iepakojumam pievienoto iekšķīgās dozēšanas šļirci.

Šīs zāles ir baltā krāsā. Sagatavojot devu lietošanai, iekšķīgās dozēšanas šļircē var būt grūti saskatīt gaisa spraugas, tādēļ deva var nebūt pareiza.



Pārdozēšanas gadījumā nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Pat tad, ja nenovērojat nekādas pārdozēšanas pazīmes vai simptomus, ir svarīgi, lai pieaugušie un bērni ātri saņemtu medicīnisku palīdzību.

#### ADCIRCA iekšķīgi lietojamās suspensijas ievadišanas sistēmas elementi



## 1. SOLIS. SAGATAVOJIET PUDELI

1a



**Paņemiet zāļu pudeli un adapteru.**  
**Nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.**

1b



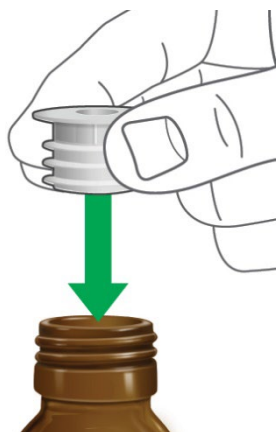
**Noskrūvējiet vāciņu no pudeles.**  
Stingri piespiediet vāciņu uz leju, vienlaikus to pagriežot pretēji pulksteņa rādītāja virzienam.  
Noņemiet vāciņu no pudeles.

1c



**Tikai pirms pirmās lietošanas reizes - noņemiet paceļamo un nolobāmo blīvi.**  
Pārliedzinieties, ka blīve ir pilnīgi noņemta.

1d



**Tikai pirms pirmās lietošanas reizes - līdz galam iespiediet adapteru pudeles kakliņā.**



**Adapters rada NOSMAKŠANAS DRAUDUS - sīkas detaļas. Lai lietošana būtu droša, tam ir jābūt pilnīgi iespiestam pudelē.**

**Nepievienojiet iekšējās dozēšanas šļirci adapteram, kamēr tas nav pilnīgi iespiests pudelē.**  
**Nekādā gadījumā negrieziet adapteru.**

1e



**Stingri uzskrūvējiet vāciņu atpakaļ uz pudeles.**  
Vāciņš būs ļoti uzskrūvējams uz adaptera.



## 2. SOLIS. SAGATAVOJIET DEVU

2a



**Paņemiet zāļu pudeli, kurā ir ievietots adapters, un iekšķīgās dozēšanas šļirci.**

Pārliedzinieties, ka vāciņš ir stingri uzskrūvēts.

**Nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.**

2b



**Sakratiet pudeli.**

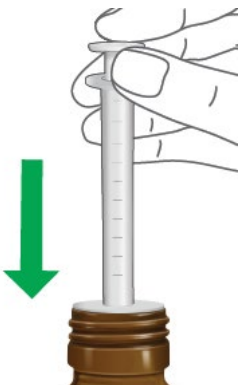
**Pirms katras lietošanas reizes** vismaz 10 sekundes labi sakratiet zāļu pudeli, lai pilnīgi samaisītu suspensiju.

Ja pudele nav aiztikta vairāk nekā 15 minūtes, tā ir jāsakrata atkārtoti.

2c

**Noskrūvējiet vāciņu no pudeles.**

2d



**Stingri iespiediet iekšķīgās dozēšanas šļirci adaptera atverē.**

Pārliedzinieties, ka šļirces galiņš ir pilnīgi ievietots adapterā un ka virzulis ir iespiests šļircē līdz šļirces galiņam.

2e

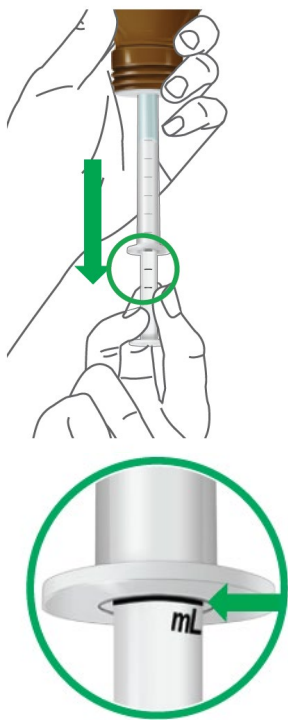


**Noturot šļirci iespiestu adapterā, apgrieziet pudeli un iekšķīgās dozēšanas šļirci otrādi.**

Pārliedzinieties, ka pudele ir apvērsta otrādi.

Pārliedzinieties, ka iekšķīgās dozēšanas šļirce vēl arvien ir pilnīgi iespiesta adapterā.

2f



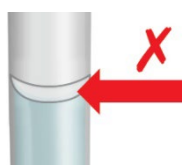
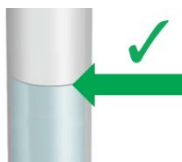
**Atvelciet devu.**

**Lēni velciet virzuli uz leju, līdz zem atloka apakšējās malas redzamā ml iedaļas atzīme atbilst Jūsu bērnam nozīmētajai devai.**

Iedaļas atzīme atrodas uz iekšējās dozēšanas šļirciņas virzuļa.

Pārliecinieties, ka iedaļas atzīmes augšējā mala atbilst atloka apakšējai malai.

2g



**Pagrieziet pudeli otrādi un pārbaudiet, vai iekšķīgās dozēšanas šļircē nav gaisa spraugu.**

**⚠ Ja šļircē ir gaisa spraugas, deva var nebūt pareiza.**

Zāles ir baltā krāsā - tādā pašā krāsā, kādā ir iekšķīgās dozēšanas šļirce. Gaisa spraugas var būt grūti saskatāmas.

**Ja šļircē ir gaisa sprauga, iztukšojiet tās saturu atpakaļ zāļu pudelē un atkārtojiet visas darbības no 2e līdz 2g.**

2h



**Noņemiet iekšķīgās dozēšanas šļirci no pudeles.**

**Nekādā gadījumā nepieskarieties virzulim.**

### 3. SOLIS. DEVAS LIETOŠANA



**Ievietojiet iekšķīgās dozēšanas šļirci bērna mutes kaktiņā. Pastāstiet bērnam, ka šļircē nedrīkst kost. Zāles nedrīkst izšļākt rīkles mugurējā daļā. Lēni un maigi iespiediet virzuli līdz šļirces galam tā, lai viss zāļu daudzums nonāktu bērna mutē. Pārliecinieties, ka bērns ir norijis visu zāļu devu.**

#### 4. SOLIS. TĪRĪŠANA

4a



**Stingri uzskrūvējiet vāciņu atpakaļ uz pudeles. Neizņemiet adapteri. Vāciņš būs labi uzskrūvējams uz adaptera.**

4b



**Piepildiet iekšķīgās dozēšanas šļirci ar tīru ūdeni.**

**⚠** Mazgājot iekšķīgās dozēšanas šļirci, **nelietojiet** ziepes vai mazgāšanas līdzekli.

**⚠** **Nekādā gadījumā** neizņemiet virzuli no iekšķīgās dozēšanas šļirces.

Iepildiet krūzē tīru ūdeni, ievietojiet tajā iekšķīgās dozēšanas šļirci un atvelciet virzuli līdz galam, lai **šļirci piepildītu ar ūdeni.**

4c



**Spiediet virzuli uz leju un izspiediet ūdeni krūzē vai izlietnē.**

Pārliecinieties, ka no iekšķīgās dozēšanas šļirces ir izvadīts viss ūdens.

Nokratiet atlikušo ūdeni no šļirces un nosusiniet to ar papīra dvieli.

Iekšķīgās dozēšanas šļirci un pudeli uzglabājiet zāļu kastītē.

**Nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.**

#### ZĀĻU IZMEŠANA

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

#### ŠĻIRCES IZMEŠANA

Vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, kā izmest šļirci.

#### KĀ UZGLABĀT ŠĪS ZĀLES

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Uzglabājiet pudeli stāvus.

Pudelei un iekšķīgās dozēšanas šļircei ir jāatrodas bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### BIEŽI VAICĀTIE JAUTĀJUMI

**J. Kā rīkoties, ja iekšķīgās dozēšanas šļircē es redzu gaisa spraugas?**

**A. Nekādā gadījumā** nedodiet zāļu devu bērnam. Ja šļircē ir gaisa spraugas, deva var nebūt pareiza. Iztukšojiet šļirces saturu atpakaļ zāļu pudelē un atkārtojiet visas darbības no 2e līdz 2g.

**J. Kā rīkoties, ja iekšķīgās dozēšanas šļircē ir pārāk liels zāļu daudzums?**

**A.** Pārlicinieties, ka šļircēs galiņš ir iespiests adapterā. Turiet pudeli, vērstu uz augšu. Nospiediet virzuli, līdz iekšķīgās dozēšanas šļircē ir pareizā deva.

**J. Kā rīkoties, ja iekšķīgās dozēšanas šļircē nav pietiekams zāļu daudzums?**

**A.** Pārlicinieties, ka šļircēs galiņš ir iespiests adapterā. Turiet pudeli pavērstu otrādi. Atvelciet virzuli, līdz iekšķīgās dozēšanas šļircē ir pareizā deva.

**J. Kā rīkoties, ja zāles iekļūst man vai bērnam acī?**

**A.** Nekavējoties izskalojiet aci ar ūdeni un sazinieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Cik vien ātri iespējams, nomazgājiet rokas un virsmas, kas var būt nonākušas saskarē ar šīm zālēm.

**J. Kā sagatavoties ceļošanai?**

**A.** Pārlicinieties, ka Jums ir pietiekams zāļu daudzums visam ceļojuma laikam. Ņemiet līdzi iekšķīgās dozēšanas šļirci un šīs zāles oriģinālajā iepakojumā. Uzglabājiet zāles drošā vietā, stāvus.

**J. Vai pirms devas došanas bērnam es varu šīs zāles samaisīt ar ēdienu vai ūdeni?**

**A.** Šīs zāles nav ieteicams samaisīt ar ēdienu vai ūdeni. Tas var ietekmēt šo zāļu garšu un samazināt organismā nonākušo zāļu daudzumu. Pēc tam, kad bērns ir uzņēmis visu šo zāļu devu, Jūs varat viņam vai viņai iedot izdzert glāzi ūdens.

**J. Kā rīkoties, ja bērns atvemj šīs zāles?**

**A.** Nekādā gadījumā nedodiet bērnam papildus zāļu daudzumu. Sazinieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

**J. Kā rīkoties, ja bērns nenorij visu zāļu daudzumu?**

**A.** Sazinieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

**J. Kā rīkoties, ja bērns ir norijis pārāk lielu šo zāļu daudzumu?**

**A.** Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

**JA JUMS IR VĒL KĀDI JAUTĀJUMI VAI VĒLATIES IEGŪT VAIRĀK INFORMĀCIJAS PAR ADCIRCA SUPENSIJU IEKŠĶĪGAI LIETOŠANAI**

**Ja Jums ir papildu jautājumi vai vēlaties iegūt vairāk informācijas par ADCIRCA**

- Sazinieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu;
- Sazinieties ar **Lilly**.

**Lai uzzinātu vairāk informācijas par savām zālēm, izlasiet visu šajā kastītē ievietoto ADCIRCA lietošanas instrukciju.**

**Ja Jums ir vēl kādi jautājumi vai vēlaties iegūt vairāk informācijas par ADCIRCA suspensiju iekšķīgai lietošanai**

Ja Jums ir kādi jautājumi vai problēmas saistībā ar iekšķīgi lietojamās suspensijas šļirci, meklējiet palīdzību, sazinoties ar **Lilly** vai savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Visas SŪDZĪBAS PAR MEDICĪNISKO IERĪCI, kā arī informāciju par NEVĒLAMĀM BLAKUSPARĀDĪBĀM, tai skaitā IESPĒJAMIEM BŪTISKIEM NEGADĪJUMIEM, paziņojiet **Lilly**.

**IV PIELIKUMS**  
**ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU**  
**PAMATOJUMS**

## **Zinātniskie secinājumi**

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par tadalafile PADZ, Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*Committee for Medicinal Products for Human Use — CHMP*) zinātniskie secinājumi ir šādi:

Ņemot vērā datus par serozo centrālo horioīretinopātiju, kas pieejami literatūrā un spontānajos ziņojumos, tai skaitā dažos gadījumos ar ciešu saistību laikā, un pozitīvu reakciju, pārtraucot un/vai atsākot zāļu lietošanu, kā arī ar traucējuma rašanos iespējami saistīto darbības mehānismu, *PRAC* uzskata, ka cēloniska saistība starp tadalafile un centrālu serozo horioīretinopātiju ir vismaz pamatoti iespējama. *PRAC* secināja, ka jāveic atbilstošas izmaiņas tadalafile zāļu informācijā.

*CHMP* piekrīt *PRAC* sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

## **Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums**

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par tadalafile, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu tadalafile, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

*CHMP* iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.