

ANNES I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

ADCIRCA 20 mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 20 mg tadalafil.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 233 mg lactose (bħala monohydrate).

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pilloli oranġjo ta' 12.09 mm x 7.37 mm miksijin b'rita u għandhom forma ta' lewża, immarkati "4467" fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Adulti

Trattament ta' ipertensjoni arterjali pulmonarja (PAH - *pulmonary arterial hypertension*) ikklassifikata bħala klassi II u III ta' funzjonalità skont il-WHO, biex titjeb il-kapaċità ta' eżerċizzju (ara sezzjoni 5.1).

L-effikaċja għet murija f'PAH idjopatika (IPAH) u f'PAH li għandha x'taqsam ma' mard vaskulari tal-kollaġini.

Popolazzjoni pedjatrika

Trattament ta' pazjenti pedjatriċi mill-età ta' sentejn u 'l fuq b'ipertensjoni arterjali pulmonarja (PAH) ikklassifikata bħala klassi II u III ta' funzjonalità skont il-WHO.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbeda u jiġi segwit biss minn speċjalista b'esperjenza fit-trattament ta' PAH.

Pożoloġija

Adulti

Id-doża rakkomandata hija ta' 40 mg (tnejn x 20 mg pilloli miksijin b'rita) li tittiehed darba kuljum.

Popolazzjoni pedjatrika (età ta' sentejn sa 17-il sena)

Id-doži rakkomandati ta' darba kuljum abbaži ta' kategoriji ta' età u piż f'pazjenti pedjatriċi huma murija hawn taħt.

Età u/jew piż tal-pazjent pedjatriku	Doża rakkomandata ta' kuljum u skeda ta' doża
Età ≥ sentejn Piż tal-ġisem ≥ 40 kg Piż tal-ġisem < 40 kg	40 mg (żewġ pilloli ta' 20 mg) darba kuljum 20 mg (pillola waħda ta' 20 mg jew 10 mL ta' suspensjoni orali (OS <i>oral suspension</i>), 2 mg/mL tadalafil*) darba kuljum

* Is-suspensjoni orali hija disponibbli għall-għoti lill-pazjenti pedjatriki li jkollhom bżonn ta' 20 mg jew inqas u mhumiex kapaċi jibilgħu l-pilloli.

Għal pazjenti < sentejn *data* dwar PK jew effikaċja mhumiex disponibbli minn provi kliniċi. L-aktar doża adattata ta' ADCIRCA fit-tfal ta' età bejn 6 xhur sa < sentejn ma ġietx stabbilita. Għalhekk, ADCIRCA mhijiex irrakkomandata f'dan is-sottosett ta' età.

Dewmien fid-doża, doża maqbuża, jew rimettar

Jekk hemm xi dewmien fl-għoti ta' ADCIRCA, iżda xorta fi żmien l-istess ġurnata, id-doża għandha tittiehed mingħajr ebda tibdil fl-iskedi tad-doži sussegwenti. Il-pazjenti m'għandhomx jiehdu doża żejda jekk inqabżet doża.

Il-pazjenti m'għandhomx jiehdu doża żejda jekk ikun hemm ir-rimettar.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani

Mhux meħtieġ tibdil tad-doża f'pazjenti anzjani.

Indeboliment renali

Popolazzjoni adulta u pedjatrika (sentejn sa 17 -il sena, b'piż ta' mill-inqas 40 kg)

Huwa rakkomandat li f'pazjent b'indeboliment renali hafif għal moderat it-trattament jibda b'doża ta' 20 mg kuljum. Skont l-effikaċja u t-tollerabbiltà fuq bażi individwali, id-doża tista' tiżdied għal 40 mg darba kuljum. F'pazjenti b'indeboliment renali sever, l-użu ta' tadalafil mhux rakkomandat. (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika (sentejn sa 17 -il sena, b'piż inqas minn 40 kg)

Huwa rakkomandat li f'pazjent b'indeboliment renali hafif għal moderat it-trattament jibda b'doża ta' 10 mg kuljum. Skont l-effikaċja u t-tollerabbiltà fuq bażi individwali, id-doża tista' tiżdied għal 20 mg darba kuljum. F'pazjenti b'indeboliment renali sever, l-użu ta' tadalafil mhux rakkomandat. (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment epatiku

Popolazzjoni adulta u pedjatrika (sentejn sa 17 -il sena, b'piż ta' mill-inqas 40 kg)

Minhabba esperjenza klinika limitata f'pazjenti b'ċirrozi epatika hafifa għal moderata (Child-Pugh ta' Klassi A u B), tista' tiġi kkunsidrata doża li tibda minn 20 mg darba kuljum.

Popolazzjoni pedjatrika (sentejn sa 17 -il sena, b'piż inqas minn 40 kg)

F'pazjenti < 40 kg b'indeboliment epatiku hafif għal moderat, tista' tiġi kkunsidrata doża li tibda minn 10 mg darba kuljum.

Għal pazjenti ta' kull età, jekk tinkiteb riċetta għal tadalafil, l-ispeċjalista li kitibha, fuq bażi individwali, għandu jagħmel evalwazzjoni tajba dwar ir-riskji u l-benefiċċji. Pazjenti b'ċirrozi epatika severa (Child-Pugh ta' Klassi C) ma ġewx studjati u għalhekk mhumiex rakkomandati doži ta' tadalafil (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika (età < sentejn)

Id-dożaġġ u l-effikaċja ta' ADCIRCA ma gietx stabbilita fit-tfal ta' età < sentejn . Id-data li hemm disponibbli bhalissa hija deskritta f' sezzjonijiet 4.8 u 5.1.

Metodu ta' kif għandu jingħata

ADCIRCA hu għall-użu orali.

Il-pilloli miksijin b'rita għandhom jinbelghu shaħ mal-ilma, bl-ikel jew fuq stonku vojta.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi sustanzi mhux attivi.

Infart mijokardijaku akut f'dawn l-aħħar 90 ġurnata.

Ipotensjoni severa (< 90/50 mm Hg).

Fi provi kliniċi, tadalafile intwera li jkabbar l-effetti ipotensivi tan-nitrati. Dan huwa maħsub li jirriżulta mill-effetti kkombinati ta' nitrati u tadalafile fir-rota ta' nitric oxide/cGMP. Għalhekk l-għoti ta' tadalafile lil pazjenti li qed jużaw kwalunkwe forma ta' nitrat organiku huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.5).

L-għoti flimkien ta' inibituri ta' phosphodiesterase tip 5 (PDE5), inkluż tadalafile, ma' stimulatori ta' guanylate cyclase, bħal riociguat, huwa kontraindikata għax hemm il-possibbiltà li dan iwassal għal ipotensjoni sintomatika (ara sezzjoni 4.5).

Pazjenti li tilfu d-dawl f'għajnejha waħda minhabba newropatija ottika iskemika anterjuri li m'hijiex arteritika (NAION), indipendentement mill-fatt jekk dan l-episodju kienx marbut jew le ma' użu preċedenti ta' inibitur ta' PDE5 (ara sezzjoni 4.4).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Mard kardjovaskulari

Il-gruppi ta' pazjenti li għejjin b'mard kardjovaskulari ma għewx inklużi fil-provi kliniċi ta' PAH:

- Pazjenti b'mard tal-valvola aortika u mitrali klinikament sinifikanti
- Pazjenti b'restrizzjoni perikardjali
- Pazjenti b'kardjomijopatija restrittiva jew kongestiva
- Pazjenti b'disfunzjoni sinifikanti fil-ventriklju tax-xellug
- Pazjenti b'arritmi li jistgħu jikkawżaw l-mewt
- Pazjenti b'mard tal-arterji koronarji bis-sintomi
- Pazjenti b'ipertensjoni li mhijiex ikkontrollata.

Minhabba li m'hemmx informazzjoni klinika dwar is-sigurtà ta' tadalafile f'dawn il-pazjenti, l-użu ta' tadalafile mhux rakkomandat.

B'vasodilataturi pulmonarji, l-istat kardjovaskulari ta' pazjenti b'mard veno-okklussiv tal-pulmun (MVOP) jista' jmur għall-agħar b'mod sinifikanti. Minhabba li m'hemmx informazzjoni klinika dwar l-għoti ta' tadalafile lill-pazjenti b'mard veno-okklussiv, l-għoti ta' tadalafile lil dawn il-pazjenti mhux rakkomandat. Jekk ikun hemm sinjali ta' edima pulmonarja meta jingħata tadalafile, għandha tiġi kkunsidrata l-possibbiltà li jkun hemm l-iżvilupp ta' MVOP.

Bħall-inibituri l-oħra ta' PDE5, tadalafile għandu karatteristiċi vasodilatorji sistemici li jistgħu jirriżultaw fi tnaqqis temporajnu fil-pessjoni tad-demem. L-ispeċjalisti għandhom jikkunsidraw bir-

reqqa jekk dawk il-pazjenti tagħhom li diġà jbatu minn xi kundizzjoni bħal ostruzzjoni severa fil-fluss tad-demmi mill-ventriklu tax-xellug, tnaqqis fil-fluwidi, ipotensjoni awtonomika jew pazjenti b'ipotensjoni waqt il-mistrieħ, se jkunux milquta b'mod avvers minn dawn l-effetti vasodilatorji. F'pazjenti li qed jieħdu α_1 blockers, l-amministrazzjoni konkomitanti ta' tadalafile tista' twassal għal ipotensjoni sintomatika f'xi pazjenti (ara sezzjoni 4.5). Għalhekk, mhuwiex rakkomandat li tadalafile jingħata flimkien ma' doxazosin.

Vista

Difetti fil-vista, li jinkludu Korjoretinopatija Seruża Ċentrali (CSCR - *Central Serous Chorioretinopathy*), u każijiet ta' NAION ġew irrappurtati b'konnessjoni mat-teħid ta' tadalafile u inibituri oħra ta' PDE5. Il-parti l-kbira tal-każijiet ta' CSCR issolvew b'mod spontanju wara li twaqqaf tadalafile. Fir-rigward ta' NAION, analiżi ta' tagħrif osservazzjonali tissuggerixxi żieda fir-riskju ta' NAION akuta f'irġiel b'disfunzjoni eretilli wara espożizzjoni għal tadalafile jew inibituri oħra ta' PDE5. Peress li dan jista' jkun rilevanti għall-pazjenti kollha esposti għal tadalafile, il-pazjent għandu jingħata parir li f'każ ta' difett fil-vista għal għarrieda, indeboliment tal-akutezza fil-vista, u/jew distorzjoni tal-vista, għandu jieqaf jieħu ADCIRCA u jikkonsulta mat-tabib minnufih (ara sezzjoni 4.3). Pazjenti li għandhom disturbi degenerattivi fir-retina li huma ereditarji u li jinkludu retinite pigmentosa, ma kinux inkluzi provi kliniċi u l-użu f'dawn il-pazjenti mhuwiex rakkomandat.

Tnaqqis jew telf ta' smiġh f'daqqa

Każijiet ta' telf ta' smiġh f'daqqa ġew irrappurtati wara l-użu ta' tadalafile. Għalkemm f'xi każijiet kienu preżenti fatturi ta' riskju oħra (bħall-età, id-dijabete, l-ipertensjoni, passat mediku ta' telf ta' smiġh preċedenti u mard fit-tessut konnettiv assoċjat miegħu) il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ifittxu trattament mediku minnufih f'każ ta' tnaqqis jew telf ta' smiġh f'daqqa.

Indeboliment renali u epatiku

Minhabba ż-żieda fl-espożizzjoni ta' tadalafile (AUC), esperjenza klinika limitata u l-fatt li d-dijalizi m'għandha ebda effett fuq it-tneħħija tiegħu, tadalafile mhux rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment renali sever.

Pazjenti b'ċirrozi epatika severa (Child-Pugh Klassi Ċ) ma ġewx studjati u għalhekk mhux rakkomandat li jingħataw doži ta' tadalafile.

Prijapiżmu u deformazzjoni anatomika tal-pene

Ġie rrapportat il-prijapiżmu f'irġiel ittrattati b'inibituri ta' PDE5. Pazjenti li jkollhom erezzjonijiet li jdumu għal 4 sigħat jew aktar għandhom ikunu avżati li għandhom ifittxu assistenza medika minnufih. Jekk il-prijapiżmu ma jigix ittrattat minnufih, jistgħu jirriżultaw ħsara fit-tessut penili u impotenza permanenti.

Tadalafile għandu jintuza b'kawtela f'pazjenti b'diformazzjoni anatomika tal-pene (bħal angolazzjoni, fibrozi kavernożali jew il-marda ta' Peyronie), jew f'pazjenti li għandhom kundizzjonijiet li jistgħu jippre-disponuhom għal prijapiżmu (bħal sickle cell enemija, majeloma multipla jew lewkimja).

L-użu ma' stimulatori jew inibituri ta' CYP3A4

Għal pazjenti li b'mod kroniku qegħdin jieħdu sustanzi li jstimulaw b'mod qawwi CYP3A4, bħal rifampicin, l-użu ta' tadalafile mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Għal pazjenti li fl-istess hin qegħdin jieħdu inibituri qawwjin ta' CYP3A4, bħal ketoconazole jew ritonavir, l-użu ta' tadalafile mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Trattamenti għad-disfunzjoni erettili

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-użu flimkien ta' tadalafil u inibituri oħrajn ta' PDE5 jew trattamenti oħra għat-trattament tad-disfunzjoni erettili ma għewx studjati. Il-pazjenti iridu jiġu mgħarrfa li m'għandhomx jiehdu ADCIRCA flimkien ma' dawn it-tipi ta' mediċini jew trattamenti.

Prostacyclin u l-analogi tiegħu

L-effikaċja u s-sigurtà ta' tadalafil meta jingħata flimkien ma' prostacyclin jew l-analogi tiegħu ma għewx studjati fil-provi kliniċi kkontrollati. Għalhekk wiehed għandu joqgħod attent meta dawn jingħataw flimkien.

Bosentan

L-effikaċja ta' tadalafil f'pazjenti li diġà qegħdin fuq terapija bil-bosentan ma gietx murija b'mod konkluziv (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

Lactose

ADCIRCA fih il-lactose monohydrate. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intoleranza għall-galactose, ta' nuqqas totali ta' lactase jew ta' malassorbiment ta' glucose-galactose m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn mmol 1 ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri tista' tghid essenzjalment "hielsa mis-sodium".

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq tadalafil

Inibituri taċ-ċitokromu P450

L-Antifungali azole (eż. ketoconazole)

Ketoconazole (200 mg kuljum), zied l-espożizzjoni (AUC) ta' doża waħda ta' tadalafil (10 mg) b'darbtejn u C_{max} bi 15 %, relattivament għall-AUC u għal valuri ta' C_{max} għal tadalafil waħdu. Ketoconazole (400 mg kuljum) zied l-espożizzjoni (AUC) ta' doża waħda ta' tadalafil (20 mg) b'erba darbiet u C_{max} bi 22 %.

Inibituri ta' protease (eż. ritonavir)

Ritonavir (200 mg darbtejn kuljum), li huwa inibitur ta' CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, u CYP2D6, zied l-esponiment (AUC) ta' doża waħda ta' tadalafil (20 mg) b'darbtejn, bl-ebda tibdil f' C_{max} . Ritonavir (500 mg jew 600 mg darbtejn kuljum) zied l-esponiment (AUC) ta' doża waħda ta' tadalafil (20 mg) b'32 % u naqqas is- C_{max} b'30 %.

Sustanzi li jstimulaw iċ-ċitokromu P450

Antagonisti tar-riċettur endothelin-1 (eż. bosentan)

Bosentan (125 mg darbtejn kuljum), sustrat ta' CYP2C9 u CYP3A4 u stimulator moderat ta' CYP3A4, CYP2C9 u wisq probabbli ta' CYP2C19, naqqas l-espożizzjoni sistemika ta' tadalafil (40 mg darba kuljum) b'42 % u s- C_{max} b'27 % wara t-teħid flimkien ta' doži multipli. L-effikaċja ta' tadalafil f'pazjenti li diġà qegħdin fuq terapija bil-bosentan ma gietx murija b'mod konkluziv (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

L-espożizzjoni (AUC u C_{max}) ta' bosentan jew il-metaboliti tiegħu ma għewx affettwati minn tadalafil. L-effikaċja u s-sigurtà ta' meta tadalafil u l-antagonisti l-oħra ta' endothelin-1 jittieħdu flimkien ma għewx studjati.

Antimikobatterjali (eż. rifampicin)

Rifampicin (600 mg kuljum), stimulator ta' ta' CYP3A4, naqqas l-AUC ta' tadalafil bi 88 % u s- C_{max} b'46 % relattivament għall-valuri tal- AUC u s- C_{max} għal tadalafil wahdu (10 mg).

Effetti ta' tadalafil fuq prodotti mediċinali oħrajn

Nitrati

F'provi kliniċi, tadalafil (5, 10 u 20 mg) deher li jkabbar l-effetti ipotensivi tan-nitrati. Din l-interazzjoni damet għal iżjed minn 24 siegħa u ma baqgħatx tidher wara li għaddeu 48 siegħa minn l-aħħar doża ta' tadalafil. Għalhekk l-għoti ta' tadalafil lil pazjenti li qed jużaw kwalunkwe forma ta' nitrat organiku huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Anti-ipertensivi (li jinkludu sustanzi li jimblukkkjaw il-passaġġi tal-Kalċju)

It-teħid flimkien ta' doxazosin (4 u 8 mg kuljum) u tadalafil (doża ta' 5 mg kuljum u doża wahda ta' 20 mg) iżid b'mod sinifikanti l-effett tat-tnaqqis fil-pressjoni tad-demem ta' dan l-imblokkatur tar-reċetturi alpha. Dan l-effett idum għallinqas 12-il siegħa u jista' jkun sintomatiku u jinkludi s-sinkope. Għalhekk it-teħid ta' dawn it-tnejn flimkien mhuwiex irrakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

F'studji ta' interazzjoni bejn il-mediċini magħmula fuq numru limitat ta' volontiera b'saħħithom, dawn l-effetti ma gewx irrapportati b'alfuzosin u tamsulosin.

Fi studji ta' farmakoloġija klinika, il-potenzjal biex tadalafil (10 u 20 mg) iżid l-effetti ipotensivi tal-mediċini li jintużaw kontra l-pressjoni għolja kien eżaminat. Il-klassijiet ewlenin tas-sustanzi anti-ipertensivi ġew studjati kemm bħala monoterapija kif ukoll bħala parti minn terapija kkombinata. F'pazjenti li qed jiehdu iktar minn sustanza antiipertensiva wahda u fejn l-ipertensjoni tagħhom mhijiex ikkontrollata tajjeb ġie osservat li kellhom tnaqqis akbar fil-pressjoni tad-demem meta mqabbel ma sugġetti oħra li kellhom l-ipertensjoni tagħhom ikkontrollata tajjeb u fejn it-tnaqqis kien minimu u simili għal dak f'sugġetti b'saħħithom. F'pazjenti li fl-istess ħin qed jiehdu mediċini antiipertensiv, tadalafil 20 mg jista' jikkawża tnaqqis fil-pressjoni tad-demem, li (bl-eċċezzjoni ta' doxazosin –ara hawn fuq) huwa ġeneralment ħafif u x' aktarx ma jkunx klinikament rilevanti.

Riociguat

Studji qabel l-użu kliniku wrew zieda fl-effett li titbaxxa l-pressjoni sistemika tad-demem meta inibituri ta' PDE5 intużaw flimkien ma' riociguat. F'provi kliniċi, ġie muri li riociguat jżid l-effetti ipotensivi tal-inibituri ta' PDE5. Fil-popolazzjoni taħt studju ma kien hemm ebda evidenza li dan it-teħid flimkien kellu xi effett kliniku favorevoli. L-użu fl-istess ħin ta' riociguat ma' inibituri ta' PDE5, inkluż tadalafil, huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Sustrati ta' CYP1A2 (eż. theophylline)

Meta tadalafil 10 mg ingħata ma' theophylline (inibitur mhux selettiv tal-phosphodiesterase) ma kien hemm ebda interazzjoni farmakokinetika. L-uniku effett farmakodinamiku kien zieda żgħira (3.5 tahbita kull minuta [bpm]) fir-rata tat-tahbit tal-qalb.

Sustrati ta' CYP2C9 (eż. R-warfarin)

Tadalafil (10 mg 20 mg) ma kellu l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq l-espożizzjoni (AUC) ta' S-warfarin jew R-warfarin (sustrat ta' CYP2C9), u tadalafil lanqas ma affettwa tibdil fil-ħin tal-protrombin kkawżat mill-warfarin.

Acetylsalicylic acid

Tadalafil (10 mg 20 mg) ma kabbarx iż-zieda fil-ħin ta' fsada kkawżat minn acetyl salicylic acid.

Sustrati ta' p-glycoprotein (eż. digoxin)

Tadalafil (40 mg darba kuljum) ma kellu ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' digoxin.

Kontraċettiva orali

Fl-istat fiss, tadalafil (40 mg darba kuljum) žied l-espożizzjoni (AUC) ta' ethinylestradiol b'26 % u s- C_{max} b'70 % meta mqabbel ma meta l-kontraċettiv orali tiehed mal-plaċebo. Tadalafil ma kellu ebda effett statistikament sinifikanti fuq levonorgestrel li jagħti x'jifhem li l-effett ta' ethinylestradiol hu minhabba l-inibizzjoni tas-sulfazzjoni fl-imsaren permezz ta' tadalafil. Mhijiex magħrufa biċ-ċert ir-rilevanza klinika ta' din is-sejba.

Terbutaline

Žieda simili fl-AUC u s- C_{max} kif deher f' ethinylestradiol tista' tkun mistennija bit-teħid orali ta' terbutaline, wisq probabbli minhabba l-inibizzjoni tas-sulfazzjoni fl-imsaren permezz ta' tadalafil. Mhijiex magħrufa biċ-ċert ir-rilevanza klinika ta' din is-sejba.

L-Alkoħol

Il-konċentrazzjonijiet tal-alkoħol ma kinux affettwati meta tadalafil jingħata fl-istess ħin (10 mg jew 20 mg). Minbarra dan, l-ebda tibdil fil-konċentrazzjonijiet ta' tadalafil ma dehru wara t-teħid flimkien mal-alkoħol. Tadalafil (20 mg) ma žiedx il-medja tat-tnaqqis tal-pressjoni tad-demmm ikkawżata mill-alkoħol (0.7 g/kg jew madwar 180 mL ta' 40% alkoħol [vodka] f'raġel ta' 80 kg) iżda f'xi individwi, kienu osservati sturdament dovut għat-tibdil fil-pożizzjoni tal-persuna u ipotensjoni ortostatika.. L-effett tal-alkoħol fuq il-funzjoni konjittiva ma ždiedx b'tadalafil (10 mg).

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni saru biss fl-adulti.

Skont analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni, l-istimi tat-tneħħija apparenti (CL/F- *apparent clearance*) u l-effett ta' bosentan fuq CL/F f'pazjenti pedjatriċi huma simili għal dawk f'pazjenti adulti b'PAH. Mhu meqjus ebda bżonn ta' aġġustament fid-doża għal tadalafil bl-użu ta' bosentan.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Tqala

Għall-tadalafil hemm *data* limitata dwar l-użu f'nisa tqal. Studji f'animali ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti fuq it-tqala, fuq l-iżvilupp tal-embriju/fetu, ħlas jew żvilupp wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3). Bħala prekawżjoni, hu preferibbli li ma jintużax tadalafil waqt it-tqala.

Treddiġh

Data farmakodinamika/tossikoloġika fl-annimali uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' tadalafil fil-ħalib tas-sider. Ir-riskju għat-tarbija li qed titredda' mhux eskluż. ADCIRCA m'għandux jintuża waqt it-treddiġh.

Fertilità

Kien hemm xi effetti li dehru fil-klieb li jistgħu jindikaw xi ħsara fil-fertilità. Żewġ provi kliniċi sussegwenti jissuggerixxu li dan l-effett mhuwiex probabbli fil-bnedmin, għalkemm gie nnutat tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' sperma f'xi rġiel (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

ADCIRCA għandu effett insinifikanti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Minkejja li l-frekwenza ta' sturdament irrappurtata fil-fergħat ta' plaċebo u tadalafil fil-provi kliniċi kienet simili, il-pazjenti għandhom ikunu konxji dwar kif jirreaġixxu għal ADCIRCA, qabel ma jsuqu jew jużaw il-magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni, li sehhew f' $\geq 10\%$ tal-pazjenti fil-fergħa ta' trattament b'tadalafil 40 mg, kienu l-uġiġħ ta' ras, id-dardir, l-uġiġħ tad-dahar, id-dispepsja, il-hmura fil-wiċċ, il-majalġja, in-nasofaringite u l-uġiġħ fl-estremittajiet. Ir-reazzjonijiet avversi li ġew irrapportati kienu temporanji u hafna drabi ħfief jew moderati. Huwa limitat it-tagħrif dwar reazzjonijiet avversi f'pazjenti 'l fuq minn 75 sena.

Fl-istudju prinċipali kkontrollat bil-plaċebo ta' ADCIRCA fit-trattament ta' PAH, total ta' 323 pazjent kienu ttrattati b'ADCIRCA b'dozi li varjaw minn 2.5 mg sa 40 mg kuljum u 82 pazjent kienu ttrattati bil-plaċebo. It-trattament dam għal 16-il ġimgħa. Il-frekwenza totali ta' twaqqif mit-trattament minhabba avvenimenti avversi kien baxx (ADCIRCA 11 %, plaċebo 16 %). Tliet mija u sebgha u ħamsin (357) suġġett li spiċċaw l-istudju prinċipali daħlu f'studju ta' estensjoni li kien għal perjodu twil ta' zmien. Id-dozi li ġew studjati kienu ta' 20 mg u ta' 40 mg darba kuljum.

Lista f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi

It-tabella hawn taht turi r-reazzjonijiet avversi rrapportati waqt il-prova klinika kkontrollata bil-plaċebo f'pazjenti b'PAH ittrattati b'ADCIRCA. Fit-tabella huma wkoll inkluzi xi reazzjonijiet avversi li ġew irrapportati f'provi klinici u/jew wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, f'pazjenti li ħadu tadafil għat-trattament tad-disfunzjoni erettili fl-irġiel. Dawn l-avvenimenti ġew mogħtija frekwenza ta' jew "Mhux magħruf" minhabba li l-frekwenza f'pazjenti b'PAH ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli jew mogħtija frekwenza bbażata fuq tagħrif mill-prova klinika tal-istudju prinċipali kkontrollat bil-plaċebo ta' ADCIRCA.

Stima tal-frekwenza: Komuni hafna ($\geq 1/10$), Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), Mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$), Rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1000$), Rari Ħafna ($< 1/10,000$) u Mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mit-tagħrif disponibbli).

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux magħruf ¹
Disturbi fis-sistema immuni		Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva ⁵			Anġjoedima
Disturbi fis-sistema nervuza	Uġiġħ ta' ras ⁶	Sinkope, Emigranja ⁵	Konvulżjonijiet ⁵ Amnesija temporanja ⁵		Attakk ta' puplesija ² (inkluzi avvenimenti emorraġiċi)
Disturbi fl-ghajnejn		Vista mċajpra			Newropatija ottika iskemika anterjuri li m'hijiex arteritika (NAION) Okkluzjoni vaskulari tar-retina, Difett fil-kamp viżiv, Korjoretinopatija seruza ċentrali
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika			Tinnitus		Telf ta' smiġħ f'daqqa

Disturbi fil-qalb		Palpitazzjonijiet ^{2,5}	Mewta kardijaka għal għarrieda ^{2,5} Takikardija ^{2,5}		Angina pectoris instabbli, Arritmja ventrikulari, Infart mijokardijaku ²
Disturbi vaskulari	Ħmura fil-wiċċ	Ipotensjoni	Ipertensjoni		
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Nasofaringite (li tinkludi imnieher miżdud, sinusis miżdudin u rinite).	Epistassi			
Disturbi gastrointestinali	Dardir, Dispepsja (li tinkludi uġiġh/dwejjaq addominali ³)	Rimettar Rifluss gastroesofagali			
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		Raxx	Urtikarja ⁵ , Iperidrosi (ħafna għaraq) ⁵		Sindromu ta' Stevens-Johnson, Dermatite esfoljattiva
Disturbi muskolo-skeletriċi, tat-tessuti konnettivi u tal-ghadam	Majaġġja, Uġiġh tad-dahar, Uġiġh fl-estremittajiet (inkluż uġiġh ħafif fid-dirġħajn u/jew fir-riġlejn)				
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja			Ematurja		
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider		Żieda fil-fsada uterina ⁴	Prijapiżmu ⁵ , Emorragija fil-pene, Ematospermja		Erezzjonijiet fit-tul
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		Edima fil-wiċċ, Uġiġh fis-sider ²			

(1) Avvenimenti li ma ġewx irrapporati fil-provi ta' reġistrazzjoni u li ma jistgħux jiġu stmati mit-tagħrif disponibbli. Ir-reazzjonijiet avversi ġew inklużi fit-tabella bħala riżultat ta' tagħrif minn wara li l-prodott tqiegħed fis-suq jew minn prova klinika mill-użu ta' tadalafl fit-trattament tad-disfunzjoni eretilli.

(2) Il-parti l-kbira tal-pazjenti li ġew irrappurtati li kellhom dawn l-avvenimenti kellhom fatturi ta' riskju kardjovaskulari li kienu jeżistu minn qabel.

(3) It-termini MedDRA attwalment inklużi huma uġiġh ħafif addominali, uġiġh addominali, uġiġh fin-naħa t'isfel tal-addome, uġiġh fin-naħa ta' fuq tal-addome, u uġiġh ħafif fl-istonku.

(4) Terminu kliniku li ma jagħmilx parti mill-MedDRA biex jinkludi rapporti ta' kundizzjonijiet ta' fsada mestrwali eċċessiva/mhux normali bħal menorraġja, metrorraġja, menometrorraġja jew emorraġja vaġinali.

(5) Ir-reazzjonijiet avversi ġew inklużi fit-tabella bħala riżultat ta' taġhrif miġbur wara li l-prodott tqiegħed fis-suq jew minn prova klinika fl-użu ta' tadalaflil fit-trattament tad-disfunzjoni eretilli; u barra minn hekk, l-istimi tal-frekwenza huma bbażati fuq 1 jew 2 pazjenti li kellhom ir-reazzjoni avvers fl-istudju prinċipali ta' ADCIRCA kkontrollat bil-plaċebo.

(6) Ir-reazzjoni avversa li ġiet irrapportata b'mod l-aktar komuni kienet l-uġiġħ ta' ras. L-uġiġħ ta' ras tista' sseħħ fil-bidu tat-trattament; u tonqos maż-żmien anki jekk it-trattament ikompli.

Popolazzjoni pedjatrika

Total ta' 51 pazjent pedjatriku b'etajiet minn 2.5 sa 17 -il sena b'PAH ġew ittrattati b'tadalaflil fi provi kliniċi (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG). Total ta' 391 pazjent pedjatriku b'PAH, mit-trabi tat-twelid sa < 18 -il sena, ġew ittrattati b'tadalaflil f'studju ta' osservazzjoni wara li l-prodott tqiegħed fis-suq (H6D-JE-TD01). Wara l-ġhoti ta' tadalaflil, il-frekwenza, it-tip u s-severità tar-reazzjonijiet avversi fit-tfal u fl-adolexxenti kienu simili għal dawk li deheru fl-adulti. Minhabba d-differenzi fl-għamla tal-istudju, daqs tal-kampjun, sess, firxa ta' età, u doži, il-konklużjonijiet dwar is-sigurtà minn dawn il-provi huma ddettaljati b'mod separat hawn taħt.

Prova klinika kkontrollata bil-plaċebo f'pazjenti pedjatriċi (H6D-MC-LVHV)

F'studju kkontrollat bil-plaċebo u magħmul b'mod arbitrarju f'35 pazjent ta' etajiet minn 6.2 sa 17.9 snin (età medjana ta' 14.2 snin) b'PAH, total ta' 17 -il pazjent ġew ittrattati darba kuljum b'ADCIRCA 20 mg (grupp ta' piż tan-nofs, ≥ 25 kg sa < 40 kg) jew 40 mg (grupp ta' piż qawwi, ≥ 40 kg), u 18 -il pazjent ġew ittrattati bil-plaċebo, għal 24 ġimgħa. L-aktar AEs komuni, li seħħew f' ≥ 2 pazjenti ttrattati b'tadalaflil, kienu wġiġħ ta' ras (29.4 %), infezzjoni tan-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju u influwenza (17.6 % kull wieħed), u artralġja u epistassi (11.8 % kull wieħed). Ma ġie rrapportat ebda mewt jew SAEs. Mill-35 pazjent pedjatriku ttrattati fl-istudju kkontrollat bil-plaċebo għal terminu qasir, 32 daħlu fl-estensjoni *open-label* għal terminu twil ta' 24 xahar u 26 pazjent temmew il-perjodu ta' segwitu. Ma ġew osservati ebda sinjali ġodda ta' sigurtà.

Studju farmakokinetiku mhux ikkontrollat f'pazjenti pedjatriċi (H6D-MC-LVIG)

F'studju pedjatriku b'doži multipli u li jiżdienu, 19 -il pazjent b'età medjana ta' 10.9 snin [margni 2.5 - 17 -il sena] irċevew ADCIRCA darba kuljum, għal tul ta' żmien ta' trattament *open-label* ta' 10 ġimgħat (Perjodu 1) u għal massimu ta' 24 xahar ieħor f'estensjoni (Perjodu 2). SAEs ġew irrapportati f'8 pazjenti (42.1 %). Dawn kienu ipertensjoni pulmonarja (21.0 %), infezzjoni virali (10.5 %), u insuffiċjenza kardijaka, gastrite, deni, dijabete mellitus ta' tip 1, konvulzjoni bid-deni, presinkope, aċċessjoni, u ċesta fl-ovarju (5.3 % kull wieħed). L-ebda pazjent ma twaqqaf minhabba AEs. TEAEs ġew irrapportati f'18 -il pazjent (94.7 %) u l-aktar TEAEs frekwenti (seħħew f' ≥ 5 pazjenti) kienu wġiġħ ta' ras, deni, infezzjoni virali fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju, u rimettar. Ġew irrapportati żewġ imwiet.

Studju ta' wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti pedjatriċi (H6D-JE-TD01)

Inġabret *data* dwar is-sigurtà waqt studju ta' osservazzjoni wara t-tqegħid fis-suq fil-Ġappun li kien jinkludi 391 pazjent pedjatriku bil-PAH (perjodu massimu ta' osservazzjoni ta' sentejn). L-età medja tal-pazjenti fl-istudju kien ta' 5.7 ± 5.3 snin, li kien jinkludi 79 pazjent b'età < sena, 41 b'età minn sena sa < sentejn, 122 b'età minn sentejn sa 6 snin, 110 b'età minn 7 sa 14 -il sena, u 39 b'età minn 15 sa 17 -il sena. AEs ġew irrapportati f'123 pazjent (31.5 %). L-inċidenza ta' AEs (≥ 5 pazjenti) kienu ipertensjoni pulmonarja (3.6 %); uġiġħ ta' ras (2.8 %); insuffiċjenza tal-qalb u tnaqqis fl-għadd tal-plejlits (2.0 % kull wieħed); epistassi u infezzjoni tan-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju (1.8 % kull wieħed); bronkite, dijarea, u funzjoni epatika mhux normali (1.5 % kull wieħed); u gastroenterite, gastroenteropatija b'telf ta' proteina, u zieda fl-aspartate aminotransferase (1.3 % kull wieħed). L-inċidenza ta' SAEs kienet ta' 12.0 % (≥ 3 pazjenti), li kienu jinkludu ipertensjoni pulmonarja (3.6 %), insuffiċjenza tal-qalb (1.5 %), u pulmonite (0.8 %). Ġew irrapportati sittax-il mewta (4.1 %) ; l-ebda waħda ma kienet relatata ma' tadalaflil.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#)**.

4.9 Doża eċċessiva

Doži singli sa 500 mg ngħataw lill-individwi f'saħħithom, u doži multipli sa 100 mg kuljum ingħataw lill-pazjenti b'disfunzjoni erettili. L-avvenimenti avversi kienu simili għal dawk li deħru b'doži aktar baxxi.

F'każijiet ta' doži eċċessivi, il-miżuri supportivi indikati għandhom jittiehdu skont il-ħtieġa. L-emodjalisi tikkontribwixxi fit-tneħħija ta' tadalafil b'mod negliġibbli.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Uroloġikali, mediċini użati għad-disfunzjoni erettili, Kodiċi ATC: G04BE08.

Mekkanizmu ta' azzjoni

Tadalafil huwa inibitur qawwi u selettiv ta' PDE5, l-enzima risponsabbli għad-degradazzjoni ta' cyclic guanosine monophosphate (cGMP). L-ipertensjoni arterjali pulmonarja hija assoċjata mat-tnaqqis fl-ammont ta' nitric oxide iġġenerat mill-endotelju vaskulari li jwassal għal tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet ta' cGMP fil-muskolu involontarju vaskulari tal-pulmun. PDE5 huwa l-aktar phosphodiesterase importanti fil-vaskulatura pulmonarja. L-inibizzjoni ta' PDE5 permezz ta' tadalafil iżid il-koncentrazzjonijiet ta' cGMP li jwassal għal rilassament taċ-ċellula tal-muskolu involontarju tal-pulmun u ta' vasodilatazzjoni fis-sistema vaskulari tal-pulmun.

Effetti farmakodinamiċi

Studji *in vitro* wrew li tadalafil huwa inibitur selettiv ta' PDE5. PDE5 hija enzima li tinsab fil-muskoli involontarji tal-corpus cavernosum, fil-muskoli involontarji vaskolari u vixxerali, fil-muskoli skeletali, plejtlits, fil-kliewi, fil-pulmuni u fiċ-ċervellett. L-effett ta' tadalafil huwa aktar qawwi fuq PDE5 milli fuq phosphodiesterases oħrajn. Tadalafil huwa > 10 000 darba aktar potenti għal PDE5 milli għal PDE1, PDE2 u PDE4, li huma enzimi li jinsabu fil-qalb, fil-moħħ, fil-vini u l-arterji, fil-fwied u f'organi oħra. Tadalafil huwa > 10 000 darba aktar potenti għal PDE5 milli għal PDE3, li hija enzima li tinsab fil-qalb u fil-vini u l-arterji. Din is-selettivita' għal PDE5 fuq il-PDE3 hija importanti għaliex PDE3 hija enzima li hija involuta fil-kontrattilita' kardijaka. Minbarra dan, tadalafil huwa madwar 700 darba aktar potenti għal PDE5 milli għal PDE6, li hija enzima li tinsab fir-retina u li hija responsabbli għall-fototransduzzjoni. Tadalafil huwa wkoll > 10 000 darba aktar potenti għal PDE5 milli għal PDE7 permezz ta' PDE10.

Effikaċja klinika u sigurtà

Ipertensjoni arterjali pulmonarja fl-adulti

Studju kkontrollat bil-plaċebo, *double-blind* u *randomised* gie magħmul fuq 405 pazjent b'ipertensjoni arterjali pulmonarja. Terapiji li thallew jintużaw fl-istess hin inkludew bosentan (doża stabbli ta' manteniment sa 125 mg darbtejn kuljum) u antikoagulazzjoni kronika, digoxin, dijuretiċi u ossigeno. Aktar minn nofs (53.3%) tas-suġġetti fl-istudju kienu qed jirċievi t-terapija bosentan fl-istess hin.

B'mod arbitrarju l-pazjenti ġew mqassma f'ħames gruppi differenti ta' trattament (tadalafil 2.5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg jew plaċebo). Is-suġġetti kellhom mill-inqas 12-il sena u kellhom dijanjosi ta'

PAH li kienet idjopatika u relatata ma' mard tal-kollaġini, relatata mal-użu anoreksiġenu, relatata mal-infezzjoni tal-virus ta' immunodeficijenza umana (HIV), assoċjata ma' difett atriju-settali jew assoċjata ma' intervent kirurġiku ta' tiswija li ilu li sar għall-inqas sena ta' 'shunt' sistemiku għal pulmonarju kongenitali, (per eżempju difett settali ventrikulari, patent ductus arteriosus). L-età medja tas-suġġetti kienet ta' 54 sena (margni ta' 14 sa 90 sena) bil-parti l-kbira tas-suġġetti jkunu Kawkasi (80.5%) u nisa (78.3 %). Il-parti l-kbira tal-etjoloġiji tal-ipertensjoni arterjali pulmonarja kienu PAH idjopatika (61.0%) u relatata ma' mard vaskulari tal-kollaġini (23.5%). Il-maġġoranza tas-suġġetti kienu ta' Klassi III (65.2%) jew II (32.1%) ta' Funzjonament skont l-Organizzazzjoni Dinija tas-Saħħa (WHO). Il-medja tal-linja bażi tad-distanza li wiehed jista' jimxi f'6 minuti (6MWD) kienet ta' 343.6 metri.

Bħala l-aktar riżultat indikattiv ta' effikaċja giet użata l-bidla mil-linja bażi wara 16-il ġimġha fid-distanza li wiehed jista' jimxi f'6 minuti (6MWD). Tadalafil 40 mg biss laħaq il-livell ta' sinifikanza kif definit fil-protokoll b'zieda medjana fis-6MWD ta' 26 metru aġġustat għall-placebo ($p = 0.0004$; 95% CI: 9.5, 44.0; Metodu Hodges-Lehman kif speċifikat minn qabel) (medja ta' 33 metres, 95 % CI: 15.2, 50.3). It-titjib fid-distanza ta' mixi deher wara 8 ġimġhat ta' trattament. Titjib sinifikanti ($p < 0.01$) fis-6MWD gie muri fit-12 -il ġimġha, fejn is-suġġetti ġew mitluba biex jittardjaw milli jieħdu il-medikazzjoni taħt studju sabiex joħroġ l-aktar livell baxx ta' koncentrazzjoni tal-medicina. B'mod ġenerali, ir-riżultati kienu konsistenti fis-sottogruppi skont l-età, sess, etjoloġija tal-PAH u linja bażi ta' klassi ta' funzjonament WHO u ta' 6MWD. Iż-zieda medjana, aġġustata għall-placebo, fis-6MWD kienet ta' 17 -il metru ($p = 0.09$; 95% CI: -7.1, 43.0; Metodu Hodges-Lehman kif speċifikat minn qabel) (medja ta' 23 metru, 95% CI; -2.4, 47.8) f'dawk il-pazjenti li rċevew tadalafil 40 mg flimkien ma' bosentan li kienu diġà qed jieħdu ($n = 39$) u kien ta' 39 metru ($p < 0.01$, 95% CI: 13.0, 66.0; Metodu Hodges-Lehman kif speċifikat minn qabel) (medja ta' 44 metres, 95% CI: 19.7, 69.0) f'dawk il-pazjenti li rċevew tadalafil 40 mg biss ($n = 37$).

Il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom titjib fil-klassi ta' funzjonament WHO sas-16 -il ġimġha kien simili fil-gruppi ta' tadalafil 40 mg u tal-placebo (23% kontra 21%). L-inciċenza ta' pazjenti li wara 16-il ġimġha marru klinikament aġħar kienet inqas f'dawk ittrattati b'tadalafil 40 mg (5%; 4 minn 79 pazjent) milli bil-placebo (16%; 13 minn 82 pazjent). It-tibdil fil-valuri tad-dispnea skont il-klassifika Borg kienu zġħar u mhux sinifikanti kemm bil-placebo u kemm b'tadalafil 40 mg.

Barra minn hekk, meta mqabbel ma' placebo gie osservat titjib b'tadalafil 40 mg fil-funzjonament fiżiku, rwol-fiżiku, uġiġh fil-ġisem, saħħa in ġenerali, vitalità u fl-isferi ta' funzjonament soċjali tal-SF 36. Ma gie osservat ebda titjib fir-rwol ta' emozjonijiet u fis-sferi ta' saħħa mentali tal-SF-36. Meta mqabbel ma' placebo, gie osservat titjib b'tadalafil 40 mg fil-valuri tal-indiċi EuroQol (EQ-5D) tal-Istati Uniti u tar-Renju Unit, li jinkludu mobilità, kura tiegħek innifsek, attivitajiet normali, uġiġh/skumdità, fatturi ta' ansjetà/dipressjoni u fl-iskala viżiva analog (VAS).

Ġiet magħmula l-emodinamika kardjopulmonarja f'93 pazjent. Tadalafil 40 mg zied il-volum ta' demm li tippompja l-qalb (0.6L/min) u naqqas il-pressjoni fl-arterja pulmonarja (-4.3mmHg) u r-resiżtenza vaskulari pulmonarja (-209dyn.s/cm⁵) meta mqabbla mal-linja bażi ($p < 0.05$). Madankollu, analiżi post hoc wera li t-tibdil mil-linja bażi tal-parametri emodinamiċi kardjopulmonarji għall-grupp ta' trattament ta' tadalafil 40 mg ma kienux differenti b'mod sinifikanti meta mqabbla ma' dawk ta' placebo.

Trattament fit-tul

357 pazjent mill-istudju kkontrollat bil-placebo daħlu f'studju ta' estensjoni għal perijodu twil ta' żmien. Minn dawn, 311-il pazjent kienu ġew ittrattati b'tadalafil għal mill-inqas 6 xhur u 293 għal sena (espożizzjoni medjana ta' 365 ġurnata; margni ta' jumejn sa 415-il ġurnata). Għal dawk il-pazjenti li dwarhom hemm infomazzjoni, ir-rata ta' sopravivenza wara sena hi ta' 96.4 %. Barra minn hekk, id-distanza ta' mixi f'6 minuti u l-istat ta' klassi ta' funzjonament WHO deheru li kienu stabbli f'dawk ittrattati b'tadalafil għal sena.

Tadalafil 20 mg li nġhata lill-individwi b'saħħithom, meta mqabbel ma' placebo, ma pproduċa l-ebda differenza sinifikanti fil-pressjoni sistolika u diastolika meħuda meta l-individwu kien mimdud fuq dahru (medja massima ta' tnaqqis ta' 1.6/0.8 mm Hg, rispettivament), fil-pressjoni sistolika u

dijastolika meħuda meta l-individwu kien bilwieqfa (medja massima ta' tnaqqis ta' 0.2/4.6 mm Hg, rispattivament), u l-ebda tibdil sinifikanti fir-rata tat-taħbit tal-qalb.

Fi studju li sar biex ikunu ttestjati l-effetti ta' tadalafil fuq il-viżjoni, fejn intuża t-test Farnsworth-Munsell ta' 100-lewn, ma deherx li kien hemm problemi biex jintgħarfu l-kuluri (blu/aħdar). Din is-sejba hija konsistenti ma' l-affinita' baxxa ta' tadalafil għal PDE6 meta mqabbel ma' PDE5. Fil-provi kliniċi kollha, ir-rapporti tat-tibdil fil-viżjoni tal-kulur kienu rari (< 0.1%).

Saru tliet provi fil-irġiel biex ikun stmat l-effett potenzjali fuq l-ispermatogenezi ta' tadalafil 10 mg (studju wieħed ta' 6 xhur) u 20 mg (studju wieħed ta' 6 xhur u studju wieħed ta' 9 xhur) mogħtija kuljum..F'tnejn minn dawn il-provi ġew osservati tnaqqis fl-għadd u fil-koncentrazzjoni ta' sperma relatati ma' trattament b'tadalafil ta' relevanza klinika improbabli. Dawn l-effetti ma ġewx assoċjati ma' tibdil fil-parametri l-oħra bħal motilità, morfologija u FSH.

Popolazzjoni pedjatrika

Ipertensjoni arterjali pulmonarja fit-tfal

Total ta' 35 pazjent pedjatriku b'PAH b'etajiet minn 6 sa <18 -il sena kienu ttrattati f'studju ta' zieda fit-trattament fuq 2 perjodi (flimkien mal-antagonist tar-riċettur tal-*endothelin* li qed jieħu bħalissa l-pazjent) (H6D-MC-LVHV) biex tiġi evalwata l-effikaċja, is-sigurtà u l-PK ta' tadalafil. Fil-perjodu *double-blind* ta' 6 xhur (Perjodu 1), 17 -il pazjent irċevew tadalafil u 18 -il pazjent irċevew placebo.

Id-doża ta' tadalafil ingħatat skont il-piż tal-pazjent fl-ewwel viżta ta' eżaminazzjoni. Il-parti l-kbira tal-pazjenti (25 [71.4 %]) kienu ≥ 40 kg u rċevew 40 mg, bil-bqija (10 [28.6 %]) jiżnu ≥ 25 kg sa < 40 kg u rċevew 20 mg. Kien hemm 16 -il pazjent maskili u 19 -il pazjent femminili f'dan l-istudju; l-età medjana fil-popolazzjoni in ġenerali kienet ta' 14.2 snin (tvarja minn 6.2 sa 17.9 snin). Ma ġie rreġistrat ebda pazjent < 6 snin fl-istudju. L-etjologiji tal-ipertensjoni arterjali pulmonarja kienu l-aktar IPAH (74.3 %) u PAH assoċjat ma' ipertensjoni pulmonarja persistent jew rikorrenti wara tiswija ta' *shunt* kongenitali sistemika għal pulmonarja (25.7 %). Il-parti l-kbira tal-pazjenti kienu fil-Klassi II funzjonali tad-WHO (80 %).

L-objettiv primarju ta' perjodu 1 kien biex tiġi evalwata l-effikaċja ta' tadalafil meta mqabbel ma' placebo sabiex titjib is-6MWD mil-linja bażi sa Ġimgħa 24, kif evalwat f'pazjenti ≥ 6 sa < 18 -il sena ta' età li mill-aspett ta' żvilupp kienu kapaċi jwettqu t-test ta' 6MW. Għall-analiżi primarja (MMRM), il-bidla medja LS (*Standard Error*: SE) mil-linja bażi sa 24 ġimgħa f'6MWD kienet ta' 60 (SE: 20.4) metru għal tadalafil u ta' 37 (SE: 20.8) metru għal placebo.

Barra minn hekk, f'pazjenti pedjatriċi b'PAH ta' etajiet ≥ 2 sa < 18 -il sena, intuża mudell ta' espożizzjoni-rispons (ER) biex titbassar is-6MWD abbażi ta' espożizzjoni pedjatrika wara dożi ta' kuljum ta' 20 jew 40 mg stmati bl-użu ta' mudell ta' PK ta' Popolazzjoni u mudell stabbilit ER tal-adulti (H6D-MC-LVGY). Il-mudell wera li r-rispons imbassar mill-mudell kien simili għas-6MWD osservat fir-realtà f'pazjenti pedjatriċi ta' età ta' 6 sa < 18 -il sena mill-istudju H6D-MC-LVHV.

Ma kien hemm ebda każ ikkonfermat fejn l-aspett kliniku mar għall-aġħar f'ebda miż-żewġ gruppi matul perjodu 1. Il-proporzjon ta' pazjenti b'titjib fil-klassi funzjonali tad-WHO mil-linja bażi sa ġimgħa 24 kien ta' 40 % fil-grupp ta' tadalafil meta mqabbel ma' 20 % fil-grupp ta' placebo. Barra minn hekk ġiet osservata wkoll tendenza pożittiva ta' potenzjal ta' effikaċja fil-grupp ta' tadalafil kontra l-grupp ta' placebo f'miżuri bħal NT-Pro-BNP (differenza fit-trattament: -127.4, 95 % CI, -247.05 sa -7.80), parametri ekokardjografiċi (TAPSE: differenza fit-trattament 0.43, 95 % CI, 0.14 sa 0.71; EI-*systolic* tal-ventriklu tax-xellug: differenza fit-trattament -0.40, 95 % CI, -0.87 sa 0.07; EI-*diastolic* tal-ventriklu tax-xellug: differenza fit-trattament -0.17, 95 % CI, -0.43 sa 0.09; 2 pazjenti rrapportati b'effużjoni perikardjali mill-grupp ta' placebo u ebda wieħed mill-grupp ta' tadalafil), u CGI-I (tjieb f'tadalafil 64.3 %, placebo 46.7 %).

Data ta' estensjoni fit-tul

Total ta' 32 pazjent mill-istudju kkontrollat bil-placebo (H6D-MC-LVHV) daħlu fil-perjodu ta' estensjoni *open-label* ta' sentejn (perjodu 2) li matulu l-pazjenti kollha rċevew tadalafil fid-doża

xierqa relatata skont il-kategorija tagħhom ta' piż. L-objettiv primarju ta' perjodu 2 kien biex tiġi evalwata s-sigurtà fit-tul ta' tadalafl.

Fit-total, 26 pazjent temmew is-segwitu, li matulu ma ġew osservati ebda sinjali ġodda ta' sigurtà. 5 pazjenti kellhom esperjenza fejn klinikament marru għall-agħar; kien hemm każ 1 ta' episodju ġdid ta' sinkope, 2 kellhom zieda fid-doża tal-antagonist tar-riċettur tal-*endothelin*, kien hemm każ 1 ta' zieda ta' terapija ġdida konkomitanti speċifika għal PAH u każ 1 li kellu jittieħed l-isptar minħabba progressjoni fil-PAH. Il-klassi tal-funzjoni tad-WHO inżammet jew tjebet fil-parti l-kbira tal-pazjenti fit-tmiem ta' perjodu 2.

Effetti farmakodinamiċi fit-tfal b'età < 6 snin

Minħabba disponibilità limitata ta' miżuri farmakodinamiċi u n-nuqqas ta' skop finali kliniku approvat u xieraq fi tfal inqas minn 6 snin, l-effikaċja hija estrapolata f'din il-popolazzjoni abbażi ta' espożizzjonijiet li jaqblu mal-marġni tad-doži ta' effikaċja fl-adulti.

Id-dożaġġ u l-effikaċja ta' ADCIRCA ma ġewx stabbiliti fit-tfal ta' età inqas minn sentejn.

Distrofija Muskolari ta' Duchenne

Sar studju wieħed f'pazjenti pedjatriċi b'Distrofija Muskolari ta' Duchenne (DMD - *Duchenne Muscular Dystrophy*) fejn ma ntweriet ebda evidenza ta' effikaċja. L-istudju ta' tadalafl, bi 3 fergħat, parallel, magħmul b'mod arbitrarju, *double-blind* u kkontrollat bi placebo sar f'331 tifel b'etajiet minn 7-14-il sena b'DMD li fl-istess ħin kienu qed jirċievu t-terapija bil-kortikosteroidi. L-istudju kien jinkludi perijodu *double-blind* ta' 84 ġimġha fejn il-pazjenti, b'mod arbitrarju, ngħataw kuljum tadalafl 0.3 mg/kg, tadalafl 0.6 mg/kg, jew placebo. Tadalafl ma weriex effikaċja biex inaqqas it-tnaqqis fl-ippassiġġar kif imkejjel permezz tal-punt finali primarju tad-distanza li wieħed jimxi f'6 minuti (6MWD - *6 minute walk distance*): il-bidla medja fl-inqas numru ta' kwadrati (LS *-least squares*) f'6MWD fit-48 ġimġha kien -51.0 metri (m) fil-grupp tal-placebo, meta mqabbel ma' -64.7 m fil-grupp ta' tadalafl 0.3 mg/kg ($p = 0.307$) u -59.1 m fil-grupp ta' tadalafl 0.6 mg/kg ($p = 0.538$). Barra minn hekk, ma kien hemm ebda evidenza ta' effikaċja minn ebda wieħed mill-analiżi sekondarji li saru f'dan l-istudju. Ir-riżultati totali ta' sigurtà kienu fil-parti l-kbira konsistenti mal-profil ta' sigurtà magħruf ta' tadalafl u bl-avvenimenti avversi mistennija f'popolazzjoni pedjatrika b'DMD li qieghda tirċievi l-kortikosteroidi.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Studji farmakokinetiċi wrew li l-pilloli u s-suspensjoni orali ta' ADCIRCA huma bijoekwivalenti abbażi tal-AUC(0-∞) fl-istat ta' sawm. It- t_{max} tas-suspensjoni orali huwa madwar siegħa wara dak tal-pilloli, madankollu d-differenza mhijiex meqjusa klinikament rilevanti. Waqt li l-pilloli jistgħu jittieħdu mal-ikel jew fuq stonku vojta, is-suspensjoni orali għandha tittieħed fuq stonku vojta mill-inqas siegħa qabel jew saġtejn wara l-ikel.

Assorbiment

Tadalafl jiġi assorbit malajr wara li jittieħed mill-ħalq u l-medja massima osservata ta' konċentrazzjoni fil-plażma (C_{max}) tintlaħaq f'ħin medjan ta' 4 sigħat wara li tittieħed id-doża. Studji farmakokinetiċi wrew li l-pilloli u s-suspensjoni orali ta' ADCIRCA huma bijoekwivalenti abbażi tal-AUC(0-∞). Il-biodisponibilità assoluta ta' tadalafl wara doża orali ma ġietx determinata.

Ir-rata u l-grad tal-assorbiment tal-pilloli miksiġin b'rita ta' tadalafl mhumiex influwenzati bl-ikel, għalhekk il-pilloli ta' ADCIRCA jista' jittieħed mal-ikel jew fuq stonku vojta. L-effett tal-ikel fuq ir-rata u l-grad tal-assorbiment bis-suspensjoni orali ta' tadalafl ma ġiex investigat; għalhekk, is-suspensjoni ta' tadalafl għandha tittieħed fuq stonku vojta mill-inqas siegħa qabel jew saġtejn wara ikla. Il-ħin tad-doża (filgħodu versu filgħaxija wara għotja waħda ta' 10 mg) ma kellu l-ebda effetti klinikament rilevanti fuq ir-rata u l-grad tal-assorbiment. Għat-tfal, f'provi kliniċi u f'provi wara li l-prodott tqieghed fis-suq, tadalafl ġie ddożat mingħajr ebda rigward ta' ikel b'ebda kwistjonijiet ta' sigurtà.

Distribuzzjoni

Il-volum medju tad-distribuzzjoni huwa madwar 77 L fl-istat fiss, li jindika li tadalafil jġi distribwit fit-tessuti. F'koncentrazzjonijiet terapewtiċi, 94 % ta' tadalafil fil-plażma jkun marbut mal-proteini. L-irbit mal-proteini mhuwiex effettwat mill-funzjoni tal-kliewi.

Inqas minn 0.0005 % tad-doża mogħtija dehret fis-semen ta' individwi b'saħħithom.

Bijotrasformazzjoni

Tadalafil huwa prinċipalment metabolizzat permezz tal-izoforma ċitokromju P450 (CYP) 3A4 . Il-metabolu prinċipali ċirkolanti huwa methylcatechol glucuronide. Dan il-metabolu huwa mill-inqas 13 000-il darba inqas qawwi minn tadalafil għal PDE5. Konsegwentement, mhuwiex mistenni li jkun klinikament attiv fil-koncentrazzjonijiet osservati tal-metabolu.

Eliminazzjoni

It-tneħħija medja orali ta' tadalafil hija 3.4 L/siegħa fl-istat fiss u l-medja tal-half-life terminali hija ta' 16-il siegħa f'individwi b'saħħithom.

Tadalafil jitneħħa prinċipalment bħala metaboli mhux attivi, l-aktar fl-ippurgar (madwar 61 % tad-doża) u b'ammont inqas fl-awrina (madwar 36 % tad-doża).

Linearità/nuqqas ta' linearità

F'suġġetti b'saħħithom, fi skala ta' doża minn 2.5 sa 20 mg, l-esponiment (AUC) ta' tadalafil jizdied b'mod proporzjonali għad-doża. Bejn 20 mg sa 40 mg, giet osservata żieda li kienet inqas minn dik proporzjonali. Waqt id-dożagġ ta' tadalafil 20 mg u 40 mg darba kuljum, koncentrazzjonijiet fissi fil-plażma ġew milhuqa fi żmien 5 ijiem u l-esponiment hija ta' madwar 1.5 darbiet ta' dik wara doża waħda.

Farmakokinetika ta' popolazzjoni

F'pazjenti b'ipertensjoni pulmonarja li mhux qed jirċievu bosentan fl-istess hin, il-medja tal-esponiment ta' tadalafil fl-istat fiss wara 40 mg kien 26 % oġhla meta mqabbel ma' dawk ta' volontiera b'saħħithom. Ma kien hemm ebda differenza klinikament sinifikanti fis- C_{max} meta mqabbel ma' volontiera b'saħħithom. Ir-rizultati jindikaw li hemm tnaqqis fit-tneħħija ta' tadalafil f'pazjenti b'ipertensjoni pulmonarja meta mqabbla ma' volontiera b'saħħithom.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Anzjani b'saħħithom (65 sena jew akbar) kellhom tneħħija aktar baxxa ta' tadalafil mehud oralment, li rriżulta f' 25 % aktar esponiment (AUC) meta mqabbel ma' individwi b'saħħithom ta' eta' minn 19 sa 45 sena wara doża ta' 10 mg. Dan l-effett tal-età mhuwiex klinikament sinifikanti u ma jeħtieġx tibdil fid-doża.

Indeboliment renali

Fl-istudji tal-farmakoloġija klinika fejn intużat doża waħda ta' tadalafil (5 mg sa 20 mg), l-esponiment għal tadalafil (AUC) kien madwar id-doppju f'individwi b'indeboliment ħafif fil-kliewi (tneħħija tal-kreatinina 51 sa 80 mL/min) jew moderat (tneħħija tal-kreatinina 31 sa 50 mL/min) u f'individwi fuq id-dijalizi bi stat terminali tal-funzjoni tal-kliewi. Fil-pazjenti fuq l-emodjalizi, C_{max} kien 41 % oġhla minn dak osservat f'individwi b'saħħithom. L-emodjalizi tikkontribwixxi ftit li xejn għat-tneħħija ta' tadalafil.

Minhabba ż-żieda fl-espożizzjoni ta' tadalafil (AUC), esperjenza klinika limitata u l-fatt li d-dijalizi m'għandha ebda effett fuq it-tneħħija tiegħu, tadalafil mhux rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment renali sever.

Indeboliment epatiku

L-espożizzjoni għal tadalafile (AUC) f'individwi b'indeboliment epatiku ħafif u moderat (Child-Pugh Klassi A u B) huwa komparabbli mal-espożizzjoni f'individwi b'saħħithom meta tingħata doża ta' 10 mg. Jekk tinkiteb riċetta għal tadalafile, l-ispeċjalista li kitibha, fuq bażi individwali, għandu jagħmel evalwazzjoni tajba dwar ir-riskji u l-benefiċċji. M'hemmx tagħrif disponibbli, f'pazjenti b'indeboliment epatiku dwar l-għoti ta' doži oġġla minn 10 mg ta' tadalafile.

Pazjenti b'cirrozi epatika severa (Child-Pugh Klassi C) ma gēwx studjati u għalhekk f'dawn il-pazjenti mhux rakkomandat li jingħataw doži ta' tadalafile.

Pazjenti bid-dijabete

L-espożizzjoni għal tadalafile (AUC) f'individwi bid-dijabete kien madwar 19 % inqas mill-valur ta' AUC f'individwi b'saħħithom wara doża ta' 10 mg. Din id-differenza fl-espożizzjoni ma teħtieġ tibdil fid-doża.

Razza

Studji farmakokinetiċi inkludew suġġetti u pazjenti minn gruppi etniċi differenti u ma gēw identifikati ebda differenzi fl-espożizzjoni tipika ta' tadalafile. Għalhekk l-ebda aġġustament fid-doża ma hu meħtieġ.

Sess

Ma gēw osservati ebda differenzi klinikament rilevanti fl-espożizzjoni wara doži multipli u waħdiena ta' tadalafile f'suġġetti femminili u maskili b'saħħithom. Għalhekk l-ebda aġġustament fid-doża ma hu meħtieġ.

Popolazzjoni pedjatrika

Abbażi ta' data minn 36 pazjent pedjatriku b'PAH b'etajiet minn 2 sa < 18 -il sena, il-piż tal-gisem ma kellux impatt fuq it-tneħħija ta' tadalafile; il-valuri tal-AUC fil-gruppi pedjatriċi kollha ta' piż kienu simili għal dawk f'pazjenti adulti għall-istess doża. Ġie muri li fit-tfal il-piż tal-gisem huwa indikatur tal-oġġla espożizzjoni; minħabba dan l-effett tal-piż, id-doża hija ta' 20 mg kuljum għal pazjenti pedjatriċi \geq sentejn u li jiżnu < 40 kg, u $s-C_{max}$ huwa mistenni li jkun simili għal pazjenti pedjatriċi li jiżnu \geq 40 kg li qed jieħdu 40 mg kuljum. It- T_{max} tal-formulazzjoni tal-pillola ġie stmat għal madwar 4 sigħat u kien indipendenti mill-piż tal-gisem. Il-valuri tal-*half-life* ta' tadalafile kienu stmati li jvarjaw minn 13.6 għal 24.2 sigħat għal margni ta' 10 sa 80 kg ta' piż tal-gisem u ma wrew ebda differenza klinikament rilevanti.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq provi konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Ma kien hemm ebda evidenza ta' teratoġenicità jew ta' effett tossiku fuq l-embriju jew il-fetu f'firien jew ġrieden li rċevew sa 1 000 mg/kg/jum tadalafile. Fi studju tal-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid tal-firien, id-doża li fiha ma ġie osservat l-ebda effett kienet ta' 30 mg/kg/jum. F'fara tqila, l-AUC għal medicina ħielsa kkalkulata f'din id-doża kienet madwar 18-il darba akbar minn l-AUC fil-bniedem f'doża ta' 20 mg.

Ma kien hemm l-ebda indeboliment fil-fertilita' tal-firien maskili u femminili. Fi klieb li ngħataw tadalafile kuljum għal 6 sa 12 -il xahar f'doži ta' 25 mg/kg/jum (li jirriżulta f'espożizzjoni mill-inqas 3 darbiet akbar [skala 3.7 – 18.6] milli jidher fil-bnedmin li ngħataw doża waħda ta' 20 mg) u aktar, kien hemm rigressjoni tal-epitelju tubulari seminiferu li rriżulta fi tnaqqis tal-ispermatogenezi f'xi klieb. Ara wkoll sezzjoni 5.1

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Lactose monohydrate
Croscarmellose sodium
Hydroxypropylcellulose
Microcrystalline cellulose
Sodium laurilsulfate
Magnesium stearate

Kisja b'rita

Lactose monohydrate
Hypromellose
Triacetin
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide isfar (E172)
Iron oxide aħmar (E172)
Talc

6.2 Inkompatibilitajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Tahżinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Folji tal-aluminju /PVC/PE/PCTFE f'kartuniet ta' 28 u 56 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Kull fdal ta' prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/08/476/005-006

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 1 Ottubru 2008

Data tal-aħhar tiġdid: 22 Mejju 2013

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

ADCIRCA 2 mg/mL suspensjoni orali

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull mL tas-suspensjoni orali fih 2 mg tadalafil.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull mL tas-suspensjoni orali fih:

2.1 mg sodium benzoate (E211)

110.25 mg sorbitol (E420)

3.1 mg propylene glycol (E1520)

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Suspensjoni orali

Suspensjoni bajda għal prattikament bajda

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Adulti

Trattament ta' ipertensjoni arterjali pulmonarja (PAH - *pulmonary arterial hypertension*) ikklassifikata bħala klassi II u III ta' funzjonalità skont il-WHO, biex titjeb il-kapaċità ta' eżerċizzju (ara sezzjoni 5.1).

L-effikaċja għet murija f'PAH idjopatika (IPAH) u f'PAH li għandha x'taqsam ma' mard vaskulari tal-kollagini.

Popolazzjoni pedjatrika

Trattament ta' pazjenti pedjatriċi mill-età ta' sentejn u 'l fuq b'ipertensjoni arterjali pulmonarja (PAH) ikklassifikata bħala klassi II u III ta' funzjonalità skont il-WHO.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbeda u jiġi segwit biss minn speċjalista b'esperjenza fit-trattament ta' PAH.

Pożoloġija

Adulti

Id-doża rakkomandata hija ta' 40 mg (tnejn x 20 mg pilloli miksijin b'rita) li tittiehed darba kuljum.

Popolazzjoni pedjatrika (età ta' sentejn sa 17-il sena)

Id-doži rakkomandati ta' darba kuljum abbaži ta' kategoriji ta' età u piż f'pazjenti pedjatriċi huma murija hawn taħt.

Età u/jew piż tal-pazjent pedjatriku	Doża rrakkomandata ta' kuljum u skeda ta' doża
Età ≥ sentejn Piż tal-ġisem ≥ 40 kg Piż tal-ġisem < 40 kg	40 mg (żewġ pilloli ta' 20 mg*) darba kuljum 20 mg (pillola waħda ta' 20 mg jew 10 mL ta' suspensjoni orali (OS <i>oral suspension</i>), 2 mg/mL tadalafil*) darba kuljum

* Il-pilloli huma disponibbli għal pazjenti li huma kapaċi li jibilgħuhom u li qed jiehdu doża ta' 20 mg jew 40 mg.

Għal pazjenti < sentejn *data* dwar PK jew effikaċja mhumiex disponibbli minn provi kliniċi. L-aktar doża adattata ta' ADCIRCA fit-tfal ta' età bejn 6 xhur sa < sentejn ma gietx stabbilita. Għalhekk, ADCIRCA mhijiex irrakkomandata f'dan is-sottosett ta' età.

Dewmien fid-doża, doża maqbuża, jew rimettar

Jekk hemm xi dewmien fl-għoti ta' ADCIRCA, iżda xorta fi żmien l-istess ġurnata, id-doża għandha tittiehed mingħajr ebda tibdil fl-iskedi tad-doži sussegwenti. Il-pazjenti m'għandhomx jiehdu doża żejda jekk inqabżet doża.

Il-pazjenti m'għandhomx jiehdu doża żejda jekk ikun hemm ir-rimettar.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani

Mhux meħtieġ tibdil tad-doża f'pazjenti anzjani.

Indeboliment renali

Popolazzjoni adulta u pedjatrika (sentejn sa 17 -il sena, b'piż ta' mill-inqas 40 kg)

Huwa rakkomandat li f'pazjent b'indeboliment renali ħafif għal moderat it-trattament jibda b'doża ta' 20 mg kuljum. Skont l-effikaċja u t-tollerabbiltà fuq bażi individwali, id-doża tista' tiżdied għal 40 mg darba kuljum. F'pazjenti b'indeboliment renali sever, l-użu ta' tadalafil mhux rakkomandat. (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika (sentejn sa 17 -il sena, b'piż inqas minn 40 kg)

Huwa rakkomandat li f'pazjenti < 40kg u b'indeboliment renali ħafif għal moderat it-trattament jibda b'doża ta' 10 mg kuljum. Skont l-effikaċja u t-tollerabbiltà fuq bażi individwali, id-doża tista' tiżdied għal 20 mg darba kuljum. F'pazjenti b'indeboliment renali sever, l-użu ta' tadalafil mhux rakkomandat. (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment epatiku

Popolazzjoni adulta u pedjatrika (sentejn sa 17 -il sena, b'piż ta' mill-inqas 40 kg)

Minhabba esperjenza klinika limitata f'pazjenti b'ċirrozi epatika ħafifa għal moderata (Child-Pugh ta' Klassi A u B), tista' tiġi kkunsidrata doża li tibda minn 20 mg darba kuljum.

Popolazzjoni pedjatrika (sentejn sa 17 -il sena, b'piż inqas minn 40 kg)

F'pazjenti < 40 kg u b'indeboliment epatiku ħafif għal moderat, tista' tiġi kkunsidrata doża li tibda minn 10 mg darba kuljum.

Għal pazjenti ta' kull età, jekk tinkiteb riċetta għal tadalafil, l-ispeċjalista li kitibha, fuq bażi individwali, għandu jagħmel evalwazzjoni tajba dwar ir-riskji u l-benefiċċji. Pazjenti b'ċirrozi epatika severa (Child-Pugh ta' Klassi C) ma għewx studjati u għalhekk mhumiex rakkomandati doži ta' tadalafil (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika (età < sentejn)

Id-dożaġġ u l-effikaċja ta' ADCIRCA ma gietx stabbilita fit-tfal ta' età < sentejn . Id-data li hemm disponibbli bhalissa hija deskritta f' sezzjonijiet 4.8 u 5.1.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Is-suspensjoni orali għandha tittiehed fuq stonku vojta mill-inqas siegħa qabel jew sagħtejn wara ikla. Il-pilloli miksijin b'rita għandhom jinbelgħu sħaħ mal-ilma, bl-ikel jew fuq stonku vojta.

Għal istruzzjonijiet dwar il-preparazzjoni tal-prodott mediċinali qabel ma jingħata, ara sezzjoni 6.6.

Id-doża ordnata tas-suspensjoni orali ta' ADCIRCA tista' tingħata permezz ta' tubu nasogastriku (NG). Segwi l-istruzzjonijiet tal-manifattur tat-tubu NG għall-għoti tal-prodott mediċinali. Sabiex jiġi assigurat dożaġġ adegwat, wara l-għoti tas-suspensjoni orali, it-tubu li minnu jgħaddi l-prodott għall-istonku jrid jiġi mgħoddi b' mill-inqas 3 mL ta' ilma jew soluzzjoni għall-infużjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi sustanzi mhux attivi.

Infart mijokardjaku akut f'dawn l-aħħar 90 gurnata.

Ipotensjoni severa (< 90/50 mm Hg).

Fi provi kliniċi, tadalafile intwera li jkabbar l-effetti ipotensivi tan-nitrati. Dan huwa maħsub li jirriżulta mill-effetti kkombinati ta' nitrati u tadalafile fir-rotta ta' nitric oxide/cGMP. Għalhekk l-għoti ta' tadalafile lil pazjenti li qed jużaw kwalunkwe forma ta' nitrat organiku huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.5).

L-għoti flimkien ta' inibituri ta' phosphodiesterase tip 5 (PDE5), inkluż tadalafile, ma' stimulatori ta' guanylate cyclase, bħal riociguat, huwa kontraindikata għax hemm il-possibbiltà li dan iwassal għal ipotensjoni sintomatika (ara sezzjoni 4.5).

Pazjenti li tilfu d-dawl f'għajnejha waħda minhabba newropatija ottika iskemika anterjuri li m'hijiex arteritika (NAION), indipendentement mill-fatt jekk dan l-episodju kienx marbut jew le ma' użu preċedenti ta' inibitur ta' PDE5 (ara sezzjoni 4.4).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Mard kardjovaskulari

Il-gruppi ta' pazjenti li għejjin b'mard kardjovaskulari ma għewx inklużi fil-provi kliniċi ta' PAH:

- Pazjenti b'mard tal-valvola aortika u mitrali klinikament sinifikanti
- Pazjenti b'restrizzjoni perikardjali
- Pazjenti b'kardjomijopatija restrittiva jew kongestiva
- Pazjenti b'disfunzjoni sinifikanti fil-ventriklju tax-xellug
- Pazjenti b'arritmi li jistgħu jikkawża l-mewt
- Pazjenti b'mard tal-arterji koronarji bis-sintomi
- Pazjenti b'ipertensjoni li mhijiex ikkontrollata.

Minhabba li m'hemmx informazzjoni klinika dwar is-sigurtà ta' tadalafile f'dawn il-pazjenti, l-użu ta' tadalafile mhux rakkomandat.

B'vasodilataturi pulmonarji, l-istat kardjovaskulari ta' pazjenti b'mard veno-okklussiv tal-pulmun (MVOP) jista' jmur għall-agħar b'mod sinifikanti. Minhabba li m'hemmx informazzjoni klinika dwar l-għoti ta' tadalafile lill-pazjenti b'mard veno-okklussiv, l-għoti ta' tadalafile lil dawn il-pazjenti mhux rakkomandat. Jekk ikun hemm sinjali ta' edima pulmonarja meta jingħata tadalafile, għandha tiġi kkunsidrata l-possibiltà li jkun hemm l-iżvilupp ta' MVOP.

Tadalafile għandu karatteristiċi vasodilatorji sistemici li jistgħu jirriżultaw fi tnaqqis temporajnu fil-pessjoni tad-demem. L-ispeċjalisti għandhom jikkunsidraw bir-reqqa jekk daww il-pazjenti tagħhom li diġà jbatu minn xi kundizzjoni bħal ostruzzjoni severa fil-fluss tad-demem mill-ventriklju tax-xellug, tnaqqis fil-fluwidi, ipotensjoni awtonomika jew pazjenti b'ipotensjoni waqt il-mistrieħ, se jkunux milquta b'mod avvers minn dawn l-effetti vasodilatorji.

F'pazjenti li qed jieħdu α_1 blockers, l-amministrazzjoni konkomitanti ta' tadalafile tista' twassal għal ipotensjoni sintomatika f'xi pazjenti (ara sezzjoni 4.5). Għalhekk, mhuwiex rakkomandat li tadalafile jingħata flimkien ma' doxazosin.

Vista

Difetti fil-vista, li jinkludu Korjoretinopatija Seruża Ċentrali (CSCR - *Central Serous Chorioretinopathy*), u każijiet ta' NAION ġew irrappurtati b'konnessjoni mat-teħid ta' tadalafile u inibituri oħra ta' PDE5. Il-parti l-kbira tal-każijiet ta' CSCR issolvew b'mod spontanju wara li twaqqaf tadalafile. Fir-rigward ta' NAION, analiżi ta' tagħrif osservazzjonali tissuggerixxi zieda fir-riskju ta' NAION akuta f'irġiel b'disfunzjoni eretilli wara espożizzjoni għal tadalafile jew inibituri oħra ta' PDE5. Peress li dan jista' jkun rilevanti għall-pazjenti kollha esposti għal tadalafile, il-pazjent għandu jingħata parir li f'każ ta' difett fil-vista għal għarrieda, indeboliment tal-akutezza fil-vista, u/jew distorzjoni tal-vista, għandu jieqaf jieħu ADCIRCA u jikkonsulta mat-tabib minnufih (ara sezzjoni 4.3). Pazjenti li għandhom disturbi degenerattivi fir-retina li huma ereditarji u li jinkludu retinite pigmentosa, ma kinux inkluzi provi klinici u l-użu f'dawn il-pazjenti mhuwiex rakkomandat.

Tnaqqis jew telf ta' smiġh f'daqqa

Każijiet ta' telf ta' smiġh f'daqqa ġew irrappurtati wara l-użu ta' tadalafile. Għalkemm f'xi każijiet kienu preżenti fatturi ta' riskju oħra (bħall-età, id-dijabete, l-ipertensjoni, passat mediku ta' telf ta' smiġh preċedenti u mard fit-tessut konnettiv assoċjat miegħu) il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ifittxu trattament mediku minnufih f'każ ta' tnaqqis jew telf ta' smiġh f'daqqa.

Indeboliment renali u epatiku

Minhabba ž-zieda fl-espożizzjoni ta' tadalafile (AUC), esperjenza klinika limitata u l-fatt li d-dijalizi m'għandha ebda effett fuq it-tneħħija tiegħu, tadalafile mhux rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment renali sever.

Pazjenti b'cirrozi epatika severa (Child-Pugh Klassi Ċ) ma ġewx studjati u għalhekk mhux rakkomandat li jingħataw dozi ta' tadalafile.

Prijapiżmu u deformazzjoni anatomika tal-pene

Ġie rrapportat il-prijapiżmu f'irġiel ittrattati b'inibituri ta' PDE5. Pazjenti li jkollhom erezzjonijiet li jdumu għal 4 sigħat jew aktar għandhom ikunu avżati li għandhom ifittxu assistenza medika minnufih. Jekk il-prijapiżmu ma jigix ittrattat minnufih, jistgħu jirriżultaw ħsara fit-tessut penili u impotenza permanenti.

Tadalafile għandu jintuza b'kawtela f'pazjenti b'diformazzjoni anatomika tal-pene (bħal angolazzjoni, fibrozi kavernożali jew il-marda ta' Peyronie), jew f'pazjenti li għandhom kundizzjonijiet li jistgħu jippre-disponuhom għal prijapiżmu (bħal sickle cell enemija, majeloma multipla jew lewkimja).

L-użu ma' stimulatori jew inibituri ta' CYP3A4

Għal pazjenti li b'mod kroniku qegħdin jiehdu sustanzi li jstimulaw b'mod qawwi CYP3A4, bħal rifampicin, l-użu ta' tadafafil mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Għal pazjenti li fl-istess hin qegħdin jiehdu inibituri qawwijin ta' CYP3A4, bħal ketoconazole jew ritonavir, l-użu ta' tadafafil mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Trattamenti għad-disfunzjoni erettili

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-użu flimkien ta' tadafafil u inibituri oħrajn ta' PDE5 jew trattamenti oħra għat-trattament tad-disfunzjoni erettili ma ġewx studjati. Il-pazjenti iridu jiġu mgħarrfa li m'għandhomx jiehdu ADCIRCA flimkien ma' dawn it-tipi ta' mediċini jew trattamenti.

Prostacyclin u l-analogi tiegħu

L-effikaċja u s-sigurtà ta' tadafafil meta jingħata flimkien ma' prostacyclin jew l-analogi tiegħu ma ġewx studjati fil-provi kliniċi kkontrollati. Għalhekk wieħed għandu joqgħod attent meta dawn jingħataw flimkien.

Bosentan

L-effikaċja ta' tadafafil f'pazjenti li diġà qegħdin fuq terapija bil-bosentan ma ġietx murija b'mod konkluziv (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

Eċċipjenti

Sodium benzoate

Dan il-prodott mediċinali fih 2.1 mg sodium benzoate f'kull mL ta' suspensjoni orali.

Sorbitol

Dan il-prodott mediċinali fih 110.25 mg sorbitol f'kull mL. Sorbitol huwa sors ta' fructose. Wieħed għandu jagħti każ tal-effett addittiv ta' prodotti meħuda fl-istess hin li fihom sorbitol (jew fructose) u t-teħid mid-dieta ta' sorbitol (jew fructose). Pazjenti b'intolleranza ereditarja għal fructose (HFI-*hereditary fructose intolerance*) m'għandhomx jingħataw din il-mediċina sakemm mhux verament neċessarju.

Propylene glycol

Dan il-prodott mediċinali fih 3.1 mg propylene glycol f'kull mL.

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn mmol 1 ta' sodium (23 mg) f'kull mL, jiġifieri tista' tghid essenzjalment "hieles mis-sodium".

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq tadafafil

Inibituri taċ-ċitokromu P450

L-Antifungali azole (eż. ketoconazole)

Ketoconazole (200 mg kuljum), žied l-espożizzjoni (AUC) ta' doża waħda ta' tadafafil (10 mg) b'darbtejn u C_{max} bi 15 %, relattivament għall-AUC u għal valuri ta' C_{max} għal tadafafil waħdu.

Ketoconazole (400 mg kuljum) žied l-espożizzjoni (AUC) ta' doża waħda ta' tadafafil (20 mg) b'erba darbiet u C_{max} bi 22 %.

Inibituri ta' protease (eż. ritonavir)

Ritonavir (200 mg darbtejn kuljum), li huwa inibitur ta' CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, u CYP2D6, zied l-esponiment (AUC) ta' doża waħda ta' tadalafil (20 mg) b' darbtejn, bl-ebda tibdil f' C_{max} .

Ritonavir (500 mg jew 600 mg darbtejn kuljum) zied l-esponiment (AUC) ta' doża waħda ta' tadalafil (20 mg) b'32 % u naqqas is- C_{max} b'30 %.

Sustanzi li jstimulaw iċ-ċitokromu P450

Antagonisti tar-riċettur endothelin-1 (eż. bosentan)

Bosentan (125 mg darbtejn kuljum), sustrat ta' CYP2C9 u CYP3A4 u stimulator moderat ta' CYP3A4, CYP2C9 u wisq probabbli ta' CYP2C19, naqqas l-espożizzjoni sistemika ta' tadalafil (40 mg darba kuljum) b'42 % u s- C_{max} b'27 % wara t-teħid flimkien ta' doži multipli. L-effikaċja ta' tadalafil f'pazjenti li diġà qegħdin fuq terapija bil-bosentan ma ġietx murija b'mod konkluziv (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1). L-espożizzjoni (AUC u C_{max}) ta' bosentan jew il-metaboliti tiegħu ma ġewx affettwati minn tadalafil.

L-effikaċja u s-sigurtà ta' meta tadalafil u l-antagonisti l-oħra ta' endothelin-1 jittieħdu flimkien ma ġewx studjati.

Antimikobatterjali (eż. rifampicin)

Rifampicin (600 mg kuljum), stimulator ta' ta' CYP3A4, naqqas l-AUC ta' tadalafil bi 88 % u s- C_{max} b'46 % relattivament għall-valuri tal- AUC u s- C_{max} għal tadalafil waħdu (10 mg).

Effetti ta' tadalafil fuq prodotti mediċinali oħrajn

Nitrati

F'provi kliniċi, tadalafil (5, 10 u 20 mg) deher li jkabbar l-effetti ipotensivi tan-nitrati. Din l-interazzjoni damet għal iżjed minn 24 siegħa u ma baqgħatx tidher wara li għaddew 48 siegħa minn l-aħħar doża ta' tadalafil. Għalhekk l-għoti ta' tadalafil lil pazjenti li qed jużaw kwalunkwe forma ta' nitrat organiku huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Anti-ipertensivi (li jinkludu sustanzi li jimblukkwaw il-passaġġi tal-Kalċju)

It-teħid flimkien ta' doxazosin (4 u 8 mg kuljum) u tadalafil (doża ta' 5 mg kuljum u doża waħda ta' 20 mg) iżid b'mod sinifikanti l-effett tat-tnaqqis fil-pressjoni tad-demem ta' dan l-imblokkatur tar-reċetturi alpha. Dan l-effett idum għallinqas 12-il siegħa u jista' jkun sintomatiku u jinkludi s-sinkope. Għalhekk it-teħid ta' dawn it-tnejn flimkien mhuwiex irrakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

F'studji ta' interazzjoni bejn il-mediċini magħmula fuq numru limitat ta' volontiera b'saħħithom, dawn l-effetti ma ġewx irrapportati b'alfuzosin u tamsulosin.

Fi studji ta' farmakoloġija klinika, il-potenzjal biex tadalafil (10 u 20 mg) iżid l-effetti ipotensivi tal-mediċini li jintużaw kontra l-pressjoni għolja kien eżaminat. Il-klassijiet ewlenin tas-sustanzi anti-ipertensivi ġew studjati kemm b'ħala monoterapija kif ukoll b'ħala parti minn terapija kkombinata. F'pazjenti li qed jieħdu iktar minn sustanza antiipertensiva waħda u fejn l-ipertensjoni tagħhom mhijiex ikkontrollata tajjeb ġie osservat li kellhom tnaqqis akbar fil-pressjoni tad-demem meta mqabbel ma sugġetti oħra li kellhom l-ipertensjoni tagħhom ikkontrollata tajjeb u fejn it-tnaqqis kien minimu u simili għal dak f'sugġetti b'saħħithom. F'pazjenti li fl-istess ħin qed jieħdu mediċini antiipertensivi, tadalafil 20 mg jista' jikkawża tnaqqis fil-pressjoni tad-demem, li (bl-eċċezzjoni ta' doxazosin –ara hawn fuq) huwa ġeneralment hafif u x' aktarx ma jkunx klinikament rilevanti.

Riociguat

Studji qabel l-użu kliniku wrew zieda fl-effett li titbaxxa l-pressjoni sistemika tad-demem meta inibituri ta' PDE5 intużaw flimkien ma' riociguat. F'provi kliniċi, ġie muri li riociguat jzid l-effetti ipotensivi tal-inibituri ta' PDE5. Fil-popolazzjoni taħt studju ma kien hemm ebda evidenza li dan it-teħid flimkien kellu xi effett kliniku favorevoli. L-użu fl-istess ħin ta' riociguat ma' inibituri ta' PDE5, inkluż tadalafil, huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Sustrati ta' CYP1A2 (eż. theophylline)

Meta tadalafil 10 mg ingħata ma' theophylline (inibitur mhux selettiv tal-phosphodiesterase) ma kien hemm ebda interazzjoni farmakokinetika. L-uniku effett farmakodinamiku kien żieda żgħira (3.5 taħbita kull minuta [bpm]) fir-rata tat-taħbit tal-qalb.

Sustrati ta' CYP2C9 (eż. R-warfarin)

Tadalafil (10 mg 20 mg) ma kellu l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq l-espożizzjoni (AUC) ta' S-warfarin jew R-warfarin (sustrat ta' CYP2C9), u tadalafil lanqas ma affettwa tibdil fil-ħin tal-protrombin kkawżat mill-warfarin.

Acetylsalicylic acid

Tadalafil (10 mg 20 mg) ma kabbarx iż-żieda fil-ħin ta' fsada kkawżat minn acetyl salicylic acid.

Sustrati ta' p-glycoprotein (eż. digoxin)

Tadalafil (40 mg darba kuljum) ma kellu ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' digoxin.

Kontraċettiva orali

Fl-istat fiss, tadalafil (40 mg darba kuljum) żied l-espożizzjoni (AUC) ta' ethinylestradiol b'26 % u s- C_{max} b'70 % meta mqabbel ma meta l-kontraċettiv orali tiegħed mal-placebo. Tadalafil ma kellu ebda effett statistikament sinifikanti fuq levonorgestrel li jagħti x'jifhem li l-effett ta' ethinylestradiol hu minhabba l-inibizzjoni tas-sulfazzjoni fl-imsaren permezz ta' tadalafil. Mhijiex magħrufa biċ-ċert ir-rilevanza klinika ta' din is-sejba.

Terbutaline

Żieda simili fl-AUC u s- C_{max} kif deher f' ethinylestradiol tista' tkun mistennija bit-teħid orali ta' terbutaline, wisq probabbli minhabba l-inibizzjoni tas-sulfazzjoni fl-imsaren permezz ta' tadalafil. Mhijiex magħrufa biċ-ċert ir-rilevanza klinika ta' din is-sejba.

L-Alkoħol

Il-konċentrazzjonijiet tal-alkoħol ma kinux affettwati meta tadalafil jingħata fl-istess ħin (10 mg jew 20 mg). Minbarra dan, l-ebda tibdil fil-konċentrazzjonijiet ta' tadalafil ma dehru wara t-teħid flimkien mal-alkoħol. Tadalafil (20 mg) ma żiedx il-medja tat-tnaqqis tal-pressjoni tad-demem ikkawżata mill-alkoħol (0.7 g/kg jew madwar 180 mL ta' 40 % alkoħol [vodka] f'raġel ta' 80 kg) iżda f'xi individwi, kienu osservati sturdament dovut għat-tibdil fil-pożizzjoni tal-persuna u ipotensjoni ortostatika. L-effett tal-alkoħol fuq il-funzjoni konjittiva ma żdiedx b'tadalafil (10 mg).

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni saru biss fl-adulti.

Skont analiżi farmakokinetika ta' popolazzjoni, l-istimi tat-tneħħija apparenti (CL/F- *apparent clearance*) u l-effett ta' bosentan fuq CL/F f'pazjenti pedjatriċi huma simili għal dawk f'pazjenti adulti b'PAH. Mhu meqjus ebda bżonn ta' aġġustament fid-doża għal tadalafil bl-użu ta' bosentan.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Għall-tadalafil hemm *data* limitata dwar l-użu f'nisa tqal. Studji f'animali ma jurux effetti ħżiena diretti jew indiretti fuq it-tqala, fuq l-iżvilupp tal-embriju/fetu, ħlas jew żvilupp wara t-twelid (ara sezzjoni 5.3). Bħala prekawżjoni, hu preferibbli li ma jintużax tadalafil waqt it-tqala.

Treddiġh

Data farmakodinamika/tossikoloġika fl-annimali uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' tadalafile fil-halib tas-sider. Ir-riskju għat-tarbija li qed titredda' mhux eskluż. ADCIRCA m'għandux jintuza waqt it-treddiġh.

Fertilità

Kien hemm xi effetti li deheru fil-klieb li jistgħu jindikaw xi ħsara fil-fertilità. Żewġ provi kliniċi sussegwenti jissuggerixxu li dan l-effett mhuwiex probabbli fil-bnedmin, għalkemm gie nnutat tnaqqis fil-koncentrazzjoni ta' sperma f'xi rġiel (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

ADCIRCA għandu effett insinifikanti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Minkejja li l-frekwenza ta' sturdament irrappurtata fil-fergħat ta' placebo u tadalafile fil-provi kliniċi kienet simili, il-pazjenti għandhom ikunu konxji dwar kif jirreagixxu għal ADCIRCA, qabel ma jsuqu jew jużaw il-magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni, li sehew f' $\geq 10\%$ tal-pazjenti fil-fergħa ta' trattament b'tadalafile 40 mg, kienu l-uġiġh ta' ras, id-dardir, l-uġiġh tad-dahar, id-dispepsja, il-hmura fil-wiċċ, il-majalġja, in-nasofaringite u l-uġiġh fl-estremittajiet. Ir-reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati kienu temporanji u hafna drabi ħfief jew moderati. Huwa limitat it-tagħrif dwar reazzjonijiet avversi f'pazjenti 'l fuq minn 75 sena.

Fl-istudju prinċipali kkontrollat bil-placebo ta' ADCIRCA fit-trattament ta' PAH, total ta' 323 pazjent kienu ttrattati b'ADCIRCA b'dozi li varjaw minn 2.5 mg sa 40 mg kuljum u 82 pazjent kienu ttrattati bil-placebo. It-trattament dam għal 16-il ġimgħa. Il-frekwenza totali ta' twaqqif mit-trattament minhabba avvenimenti avversi kien baxx (ADCIRCA 11 %, placebo 16 %). Tliet mija u sebgha u ħamsin (357) sugġett li spiċċaw l-istudju prinċipali daħlu f'studju ta' estensjoni li kien għal perjodu twil ta' żmien.

Id-dozi li ġew studjati kienu ta' 20 mg u ta' 40 mg darba kuljum.

Lista f'forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi

It-tabella hawn taht turi r-reazzjonijiet avversi rrapportati waqt il-prova klinika kkontrollata bil-placebo f'pazjenti b'PAH ittrattati b'ADCIRCA. Fit-tabella huma wkoll inkluzi xi reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati f'provi kliniċi u/jew wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, f'pazjenti li hađu tadalafile għat-trattament tad-disfunzjoni erettili fl-irġiel. Dawn l-avvenimenti ġew mogħtija frekwenza ta' jew "Mhux magħruf" minhabba li l-frekwenza f'pazjenti b'PAH ma tistax tiġi stmata mit-tagħrif disponibbli jew mogħtija frekwenza bbażata fuq tagħrif mill-prova klinika tal-istudju prinċipali kkontrollat bil-placebo ta' ADCIRCA.

Stima tal-frekwenza: Komuni hafna ($\geq 1/10$), Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), Mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$), Rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1000$), Rari Ħafna ($< 1/10,000$) u Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mit-tagħrif disponibbli).

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Mhux magħruf¹
Disturbi fis-sistema immuni		Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva ⁵			Anġjoedima

Disturbi fis-sistema nervuża	Ugigh ta' ras ⁶	Sinkope, Emigranja ⁵	Konvulżjonijiet ⁵ Amnesija temporanja ⁵		Attakk ta' puplesija ² (inklużi avvenimenti emorraġiċi)
Disturbi fl-ghajnejn		Vista m'cajpra			Newropatija ottika iskemika anterjuri li m'hijjex arteritika (NAION) Okkluzjoni vaskulari tar-retina, Difett fil-kamp viżiv, Korjoretinopatija seruża ċentrali
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika			Tinnitus		Telf ta' smigh f'daqqa
Disturbi fil-qalb		Palpitazzjonijiet ^{2,5}	Mewta kardijaka għal għarrieda ^{2,5} Takikardija ^{2,5}		Angina pectoris instabli, Arritmja ventrikulari, Infart mijokardijaku ²
Disturbi vaskulari	Ħmura fil-wieċ	Ipotensjoni	Ipertensjoni		
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Nasofaringite (li tinkludi imnieher miżdud, sinusis miżdudin u rinite).	Epistassi			
Disturbi gastrointestinali	Dardir, Dispepsja (li tinkludi ugigh/dwejjaq addominali ³)	Rimettar Rifluss gastroesofagali			
Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taht il-gilda		Raxx	Urtikarja ⁵ , Iperidrosi (ħafna għaraq) ⁵		Sindromu ta' Stevens-Johnson, Dermatite esfoljattiva
Disturbi muskolo-skeletriċi, tat-tessuti konnettivi u tal-ghadam	Majalgja, Ugigh tad-dahar, Ugigh fl-estremitajiet (inkluż ugigh ħafif fid-dirghajn u/jew fir-riglejn)				
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja			Ematurja		

Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider		Żieda fil-fsada uterina ⁴	Prijapiżmu ⁵ , Emorraġija fil-pene, Ematospermja		Erezzjonijiet fit-tul
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		Edima fil-wieċ, Uġiġh fis-sider ²			

(1) Avvenimenti li ma ġewx irrapportati fil-provi ta' reġistrazzjoni u li ma jistgħux jiġu stmati mit-tagħrif disponibbli. Ir-reazzjonijiet avversi ġew inklużi fit-tabella bħala riżultat ta' tagħrif minn wara li l-prodott tqiegħed fis-suq jew minn prova klinika mill-użu ta' tadalaflil fit-trattament tad-disfunzjoni eretilli.

(2) Il-parti l-kbira tal-pazjenti li ġew irrappurtati li kellhom dawn l-avvenimenti kellhom fatturi ta' riskju kardjovaskulari li kienu jeżistu minn qabel.

(3) It-termini MedDRA attwalment inklużi huma uġiġh hafif addominali, uġiġh addominali, uġiġh fin-naħa t'isfel tal-addome, uġiġh fin-naħa ta' fuq tal-addome, u uġiġh hafif fl-istonku.

(4) Terminu kliniku li ma jaġhmilx parti mill-MedDRA biex jinkludi rapporti ta' kundizzjonijiet ta' fsada mestrwali eċċessiva/mhux normali bħal menorraġja, metrorraġja, menometrorraġja jew emorraġija vaġinali.

(5) Ir-reazzjonijiet avversi ġew inklużi fit-tabella bħala riżultat ta' tagħrif miġbur wara li l-prodott tqiegħed fis-suq jew minn prova klinika fl-użu ta' tadalaflil fit-trattament tad-disfunzjoni eretilli; u barra minn hekk, l-istimi tal-frekwenza huma bbażati fuq 1 jew 2 pazjenti li kellhom ir-reazzjoni avvers fl-istudju prinċipali ta' ADCIRCA kkontrollat bil-plaċebo.

(6) Ir-reazzjoni avversa li ġiet irrapportata b'mod l-aktar komuni kienet l-uġiġh ta' ras. L-uġiġh ta' ras tista' sseħħ fil-bidu tat-trattament; u tonqos maż-żmien anki jekk it-trattament ikompli.

Popolazzjoni pedjatrika

Total ta' 51 pazjent pedjatriku b'etajiet minn 2.5 sa 17 -il sena b'PAH ġew ittrattati b'tadalaflil fi provi kliniċi (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG). Total ta' 391 pazjent pedjatriku b'PAH, mit-trabi tat-twelid sa < 18 -il sena, ġew ittrattati b'tadalaflil f'studju ta' osservazzjoni wara li l-prodott tqiegħed fis-suq (H6D-JE-TD01). Wara l-ġhoti ta' tadalaflil, il-frekwenza, it-tip u s-severità tar-reazzjonijiet avversi fit-ftal u fl-adolexxenti kienu simili għal dawk li deheru fl-adulti. Minhabba d-differenzi fl-għamla tal-istudju, daqs tal-kampjun, sess, firxa ta' età, u doži, il-konklużjonijiet dwar is-sigurtà minn dawn il-provi huma ddetaljati b'mod separat hawn taht.

Prova klinika kkontrollata bil-plaċebo f'pazjenti pedjatriċi (H6D-MC-LVHV)

F'studju kkontrollat bil-plaċebo u magħmul b'mod arbitrarju f'35 pazjent ta' etajiet minn 6.2 sa 17.9 snin (età medjana ta' 14.2 snin) b'PAH, total ta' 17 -il pazjent ġew ittrattati darba kuljum b'ADCIRCA 20 mg (grupp ta' piż tan-nofs, ≥ 25 kg sa < 40 kg) jew 40 mg (grupp ta' piż qawwi, ≥ 40 kg), u 18 -il pazjent ġew ittrattati bil-plaċebo, għal 24 ġimġha. L-aktar AEs komuni, li seħħew f' ≥ 2 pazjenti ttrattati b'tadalaflil, kienu wġiġh ta' ras (29.4 %), infezzjoni tan-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju u influwenza (17.6 % kull wieħed), u artralġja u epistassi (11.8 % kull wieħed). Ma ġie rrapportat ebda mewt jew SAEs. Mill-35 pazjent pedjatriku ttrattati fl-istudju kkontrollat bil-plaċebo għal terminu qasir, 32 daħlu fl-estensjoni *open-label* għal terminu twil ta' 24 xahar u 26 pazjent temmew il-perjodu ta' segwitu. Ma ġew osservati ebda sinjali ġodda ta' sigurtà.

Studju farmakokinetiku mhux ikkontrollat f'pazjenti pedjatriċi (H6D-MC-LVIG)

F'studju pedjatriku b'doži multipli u li jiżdiedu, 19 -il pazjent b'età medjana ta' 10.9 snin [margni 2.5 - 17 -il sena] irċewew ADCIRCA darba kuljum, għal tul ta' żmien ta' trattament *open-label* ta' 10 ġimġhat (Perjodu 1) u għal massimu ta' 24 xahar ieħor f'estensjoni (Perjodu 2). SAEs ġew irrapportati f'8 pazjenti (42.1 %). Dawn kienu ipertensjoni pulmonarja (21.0 %), infezzjoni virali (10.5 %), u insuffiċjenza kardijaka, gastrite, deni, dijabete mellitus ta' tip 1, konvulzjoni bid-deni, presinkope, aċċessjoni, u ċesta fl-ovarju (5.3 % kull wieħed). L-ebda pazjent ma twaqqaf minhabba AEs. TEAEs ġew irrapportati f'18 -il pazjent (94.7 %) u l-aktar TEAEs frekwenti (seħħew f' ≥ 5 pazjenti) kienu wġiġh ta' ras, deni, infezzjoni virali fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju, u rimettar. Ġew irrapportati żewġ imwiet.

Studju ta' wara t-tqeghid fis-sug f'pazjenti pedjatriċi (H6D-JE-TD01)

Ingabret *data* dwar is-sigurtà waqt studju ta' osservazzjoni wara t-tqeghid fis-sug fil-Ġappun li kien jinkludi 391 pazjent pedjatriku bil-PAH (perjodu massimu ta' osservazzjoni ta' sentejn). L-età medja tal-pazjenti fl-istudju kien ta' 5.7 ± 5.3 snin, li kien jinkludi 79 pazjent b'età < sena, 41 b'età minn sena sa < sentejn, 122 b'età minn sentejn sa 6 snin, 110 b'età minn 7 sa 14 -il sena, u 39 b'età minn 15 sa 17 -il sena. AEs ġew irrapportati f' 123 pazjent (31.5 %). L-inċidenza ta' AEs (≥ 5 pazjenti) kienu ipertensjoni pulmonarja (3.6 %); uġiġh ta' ras (2.8 %); insuffiċjenza tal-qalb u tnaqqis fl-għadd tal-plejlits (2.0 % kull wiehed); epistassi u infezzjoni tan-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju (1.8 % kull wiehed); bronkite, dijarea, u funzjoni epatika mhux normali (1.5 % kull wiehed); u gastroenterite, gastroenteropatija b'telf ta' proteina, u żieda fl-aspartate aminotransferase (1.3 % kull wiehed). L-inċidenza ta' SAEs kienet ta' 12.0 % (≥ 3 pazjenti), li kienu jinkludu ipertensjoni pulmonarja (3.6 %), insuffiċjenza tal-qalb (1.5 %), u pulmonite (0.8 %). Ġew irrapportati sittax-il mewta (4.1 %) ; l-ebda waħda ma kienet relatata ma' tadalafile.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Doži singli sa 500 mg ngħataw lill-individwi f'saħħithom, u doži multipli sa 100 mg kuljum ingħataw lill-pazjenti b'disfunzjoni erettili. L-avvenimenti avversi kienu simili għal dawk li deħru b'doži aktar baxxi.

F'każijiet ta' doži eċċessivi, il-miżuri supportivi indikati għandhom jittieħdu skont il-htieġa. L-emodjalisi tikkontribwixxi fit-tneħħija ta' tadalafile b'mod negligibbli.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Uroloġikali, mediċini użati għad-disfunzjoni erettili, Kodiċi ATC: G04BE08.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Tadalafile huwa inibitur qawwi u selettiv ta' PDE5, l-enzima risponsabbli għad-degradazzjoni ta' cyclic guanosine monophosphate (cGMP). L-ipertensjoni arterjali pulmonarja hija assoċjata mat-tnaqqis fl-ammont ta' nitric oxide iġġenerat mill-endotelju vaskulari li jwassal għal tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' cGMP fil-muskolu involontarju vaskulari tal-pulmun. PDE5 huwa l-aktar phosphodiesterase importanti fil-vaskulatura pulmonarja. L-inibizzjoni ta' PDE5 permezz ta' tadalafile iżid il-konċentrazzjonijiet ta' cGMP li jwassal għal rilassament taċ-ċellula tal-muskolu involontarju tal-pulmun u ta' vasodilatazzjoni fis-sistema vaskulari tal-pulmun.

Effetti farmakodinamiċi

Studji *in vitro* wrew li tadalafile huwa inibitur selettiv ta' PDE5. PDE5 hija enzima li tinsab fil-muskoli involontarji tal-corpus cavernosum, fil-muskoli involontarji vaskolari u vixxerali, fil-muskoli skeletalli, plejlits, fil-kliewi, fil-pulmuni u fiċ-ċervellett. L-effett ta' tadalafile huwa aktar qawwi fuq PDE5 milli fuq phosphodiesterases oħrajn. Tadalafile huwa > 10 000 darba aktar potenti għal PDE5 milli għal PDE1, PDE2 u PDE4, li huma enzimi li jinsabu fil-qalb, fil-moħħ, fil-vini u l-arterji, fil-fwied u f'organi oħra. Tadalafile huwa > 10 000 darba aktar potenti għal PDE5 milli għal PDE3, li hija enzima

li tinsab fil-qalb u fil-vini u l-arterji. Din is-selettività għal PDE5 fuq il-PDE3 hija importanti għaliex PDE3 hija enzima li hija involuta fil-kontrattilità kardijaka. Minbarra dan, tadalaflil huwa madwar 700 darba aktar potenti għal PDE5 milli għal PDE6, li hija enzima li tinsab fir-retina u li hija responsabbli għall-fototransduzzjoni. Tadalaflil huwa wkoll > 10 000 darba aktar potenti għal PDE5 milli għal PDE7 permezz ta' PDE10.

Effikaċja klinika u sigurtà

Ipertensjoni arterjali pulmonarja fl-adulti

Studju kkontrollat bil-plaċebo, *double-blind* u *randomised* gie magħmul fuq 405 pazjent b'ipertensjoni arterjali pulmonarja. Terapija li tħallew jintużaw fl-istess ħin inkludew bosentan (doża stabbli ta' manteniment sa 125 mg darbtejn kuljum) u antikoagulazzjoni kronika, digoxin, diuretiki u ossiġenu. Aktar minn nofs (53.3 %) tas-sugġetti fl-istudju kienu qed jirċievi t-terapija bosentan fl-istess ħin.

B'mod arbitrarju l-pazjenti ġew mqassma f'ħames gruppi differenti ta' trattament (tadalaflil 2.5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg jew plaċebo). Is-sugġetti kellhom mill-inqas 12-il sena u kellhom dijanjosi ta' PAH li kienet idjopatika u relatata ma' mard tal-kollaġini, relatata mal-użu anoreksigenu, relatata mal-infezzjoni tal-virus ta' immunodeficijenza umana (HIV), assoċjata ma' difett atriju-settali jew assoċjata ma' intervent kirurgiku ta' tiswija li ilu li sar għall-inqas sena ta' 'shunt' sistemiku għal pulmonarju kongenitali, (per eżempju difett settali ventrikulari, patent ductus arteriosus). L-età medja tas-sugġetti kienet ta' 54 sena (margni ta' 14 sa 90 sena) bil-parti l-kbira tas-sugġetti jkunu Kawkasi (80.5 %) u nisa (78.3 %). Il-parti l-kbira tal-etjoloġiji tal-ipertensjoni arterjali pulmonarja kienu PAH idjopatika (61.0 %) u relatata ma' mard vaskulari tal-kollaġini (23.5 %). Il-maġġoranza tas-sugġetti kienu ta' Klassi III (65.2 %) jew II (32.1 %) ta' Funzjonament skont l-Organizzazzjoni Dinija tas-Saħħa (WHO). Il-medja tal-linja bażi tad-distanza li wiehed jista' jimxi f'6 minuti (6MWD) kienet ta' 343.6 metri.

Bħala l-aktar riżultat indikattiv ta' effikaċja giet użata l-bidla mil-linja bażi wara 16-il ġimgħa fid-distanza li wiehed jista' jimxi f'6 minuti (6MWD). Tadalaflil 40 mg biss laħaq il-livell ta' sinifikanza kif definit fil-protokoll b'zieda medjana fis-6MWD ta' 26 metru aġġustat għall-plaċebo ($p = 0.0004$; 95 % CI: 9.5, 44.0; Metodu Hodges-Lehman kif speċifikat minn qabel) (medja ta' 33 metres, 95 % CI: 15.2, 50.3). It-titjib fid-distanza ta' mixi deher wara 8 ġimgħat ta' trattament. Titjib sinifikanti ($p < 0.01$) fis-6MWD gie muri fit-12 -il ġimgħa, fejn is-sugġetti ġew mitluba biex jittardjaw milli jieħdu il-medikazzjoni taht studju sabiex joħroġ l-aktar livell baxx ta' konċentrazzjoni tal-medicina. B'mod ġenerali, ir-riżultati kienu konsistenti fis-sottogruppi skont l-età, sess, etjoloġija tal-PAH u linja bażi ta' klassi ta' funzjonament WHO u ta' 6MWD. Iż-zieda medjana, aġġustata għall-plaċebo, fis-6MWD kienet ta' 17 -il metru ($p = 0.09$; 95 % CI: -7.1, 43.0; Metodu Hodges-Lehman kif speċifikat minn qabel) (medja ta' 23 metru, 95 % CI: -2.4, 47.8) f'dawk il-pazjenti li rċewew tadalaflil 40 mg flimkien ma' bosentan li kienu diġà qed jieħdu ($n = 39$) u kien ta' 39 metru ($p < 0.01$, 95 % CI: 13.0, 66.0; Metodu Hodges-Lehman kif speċifikat minn qabel) (medja ta' 44 metres, 95 % CI: 19.7, 69.0) f'dawk il-pazjenti li rċewew tadalaflil 40 mg biss ($n = 37$).

Il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom titjib fil-klassi ta' funzjonament WHO sas-16 -il ġimgħa kien simili fil-gruppi ta' tadalaflil 40 mg u tal-plaċebo (23 % kontra 21 %). L-inċidenza ta' pazjenti li wara 16-il ġimgħa marru klinikament aghar kienet inqas f'dawk ittrattati b'tadalaflil 40 mg (5 %; 4 minn 79 pazjent) milli bil-plaċebo (16 %; 13 minn 82 pazjent). It-tibdil fil-valuri tad-dispnea skont il-klassifika Borg kienu żgħar u mhux sinifikanti kemm bil-plaċebo u kemm b'tadalaflil 40 mg.

Barra minn hekk, meta mqabbel ma' plaċebo gie osservat titjib b'tadalaflil 40 mg fil-funzjonament fiżiku, rwol-fiżiku, uġiġh fil-ġisem, saħħa in ġenerali, vitalità u fl-isferi ta' funzjonament soċjali tal-SF 36. Ma gie osservat ebda titjib fir-rwol ta' emozjonijiet u fis-sferi ta' saħħa mentali tal-SF-36. Meta mqabbel ma' plaċebo, gie osservat titjib b'tadalaflil 40 mg fil-valuri tal-indiċi EuroQol (EQ-5D) tal-Istati Uniti u tar-Renju Unit, li jinkludu mobilità, kura tiegħek innifsek, attivitajiet normali, uġiġh/skumdità, fatturi ta' ansjetà/dipressjoni u fl-iskala viżiva analog (VAS).

Ġiet magħmula l-emodinamika kardjopulmonarja f'93 pazjent. Tadalaflil 40 mg zied il-volum ta' demm li tippompja l-qalb (0.6L/min) u naqqas il-pressjoni fl-arterja pulmonarja (-4.3mmHg) u r-

resistenza vaskulari pulmonarja (-209dyn.s/cm⁵) meta mqabbla mal-linja baži (p < 0.05). Madankollu, analiżi post hoc wera li t-tibdil mil-linja baži tal-parametri emodinamiċi kardjopulmonarji għall-grupp ta' trattament ta' tadalafile 40 mg ma kienux differenti b'mod sinifikanti meta mqabbla ma' dawk ta' placebo.

Trattament fit-tul

357 pazjent mill-istudju kkontrollat bil-placebo daħlu f'studju ta' estensjoni għal perijodu twil ta' żmien. Minn dawn, 311-il pazjent kienu ġew ittrattati b'tadalafile għal mill-inqas 6 xhur u 293 għal sena (espożizzjoni medjana ta' 365 ġurnata; margni ta' jumejn sa 415-il ġurnata). Għal dawk il-pazjenti li dwarhom hemm infomazzjoni, ir-rata ta' sopravivenza wara sena hi ta' 96.4 %. Barra minn hekk, id-distanza ta' mixi f'6 minuti u l-istat ta' klassi ta' funzjonament WHO deħru li kienu stabbli f'dawk ittrattati b'tadalafile għal sena.

Tadalafile 20 mg li nġhata lill-individwi b'saħħithom, meta mqabbel ma' placebo, ma pproduċa l-ebda differenza sinifikanti fil-pressjoni sistolika u dijastolika meħuda meta l-individwu kien mimdud fuq dahru (medja massima ta' tnaqqis ta' 1.6/0.8 mm Hg, rispettivament), fil-pressjoni sistolika u dijastolika meħuda meta l-individwu kien bilwieqfa (medja massima ta' tnaqqis ta' 0.2/4.6 mm Hg, rispettivament), u l-ebda tibdil sinifikanti fir-rata tat-taħbit tal-qalb.

Fi studju li sar biex ikunu ttestjati l-effetti ta' tadalafile fuq il-viżjoni, fejn intuża t-test Farnsworth-Munsell ta' 100-lewn, ma deherx li kien hemm problemi biex jintgħarfu l-kuluri (blu/aħdar) . Din is-sejba hija konsistenti ma' l-affinita' baxxa ta' tadalafile għal PDE6 meta mqabbel ma' PDE5. Fil-provi kliniċi kollha, ir-rapporti tat-tibdil fil-viżjoni tal-kulur kienu rari (< 0.1%).

Saru tliet provi fl-irġiel biex ikun stmat l-effett potenzjali fuq l-ispermatogenezi ta' tadalafile 10 mg (studju wieħed ta' 6 xhur) u 20 mg (studju wieħed ta' 6 xhur u studju wieħed ta' 9 xhur) mogħtija kuljum. F'tnejn minn dawn il-provi ġew osservati tnaqqis fl-għadd u fil-koncentrazzjoni ta' sperma relatati ma' trattament b'tadalafile ta' relevanza klinika improbabbli. Dawn l-effetti ma ġewx assoċjati ma' tibdil fil-parametri l-oħra bħal motilità, morfologija u FSH.

Popolazzjoni pedjatrika

Ipertensjoni arterjali pulmonarja fit-tfal

Total ta' 35 pazjent pedjatriku b'PAH b'etajiet minn 6 sa <18 -il sena kienu ttrattati f'studju ta' zieda fit-trattament fuq 2 perjodi (flimkien mal-antagonist tar-riċettur tal-*endothelin* li qed jieħu bħalissa l-pazjent) (H6D-MC-LVHV) biex tiġi evalwata l-effikaċja, is-sigurtà u l-PK ta' tadalafile. Fil-perjodu *double-blind* ta' 6 xhur (Perjodu 1), 17 -il pazjent irċewew tadalafile u 18 -il pazjent irċewew placebo.

Id-doża ta' tadalafile inġhatat skont il-piż tal-pazjent fl-ewwel viżta ta' eżaminazzjoni. Il-parti l-kbira tal-pazjenti (25 [71.4 %]) kienu ≥ 40 kg u rċewew 40 mg, bil-bqija (10 [28.6 %]) jiżnu ≥ 25 kg sa < 40 kg u rċewew 20 mg. Kien hemm 16 -il pazjent maskili u 19 -il pazjent femminili f'dan l-istudju; l-età medjana fil-popolazzjoni in ġenerali kienet ta' 14.2 snin (tvarja minn 6.2 sa 17.9 snin). Ma ġie rreġistrat ebda pazjent < 6 snin fl-istudju. L-etjologija tal-ipertensjoni arterjali pulmonarja kienu l-aktar IPAH (74.3 %) u PAH assoċjat ma' ipertensjoni pulmonarja persistent jew rikorrenti wara tiswija ta' *shunt* kongenitali sistemika għal pulmonarja (25.7 %). Il-parti l-kbira tal-pazjenti kienu fil-Klassi II funzjonali tad-WHO (80 %).

L-objettiv primarju ta' perjodu 1 kien biex tiġi evalwata l-effikaċja ta' tadalafile meta mqabbel ma' placebo sabiex titjib is-6MWD mil-linja baži sa Ġimgħa 24, kif evalwat f'pazjenti ≥ 6 sa < 18 -il sena ta' età li mill-aspett ta' żvilupp kienu kapaċi jwettqu t-test ta' 6MW. Għall-analiżi primarja (MMRM), il-bidla medja LS (*Standard Error*: SE) mil-linja baži sa 24 ġimgħa f'6MWD kienet ta' 60 (SE: 20.4) metru għal tadalafile u ta' 37 (SE: 20.8) metru għal placebo.

Barra minn hekk, f'pazjenti pedjatriċi b'PAH ta' etajiet ≥ 2 sa < 18 -il sena, intuża mudell ta' espożizzjoni-rispons (ER) biex titbassar is-6MWD abbaži ta' espożizzjoni pedjatrika wara doži ta' kuljum ta' 20 jew 40 mg stmati bl-użu ta' mudell ta' PK ta' Popolazzjoni u mudell stabbilit ER tal-

adulti (H6D-MC-LVGY). Il-mudell wera li r-rispons imbassar mill-mudell kien simili għas-6MWD osservat fir-realtà f'pazjenti pedjatriċi ta' età ta' 6 sa < 18 -il sena mill-iStudju H6D-MC-LVHV.

Ma kien hemm ebda każ ikkonfermat fejn l-aspett kliniku mar għall-aġġar f'ebda miż-żewġ gruppi matul perjodu 1. Il-proporzjon ta' pazjenti b'titjib fil-klassi funzjonali tad-WHO mil-linja bażi sa ġimgha 24 kien ta' 40 % fil-grupp ta' tadalafile meta mqabbel ma' 20 % fil-grupp ta' placebo. Barra minn hekk ġiet osservata wkoll tendenza pożittiva ta' potenzjal ta' effikaċja fil-grupp ta' tadalafile kontra l-grupp ta' placebo f'miżuri bħal NT-Pro-BNP (differenza fit-trattament: -127.4, 95 % CI, -247.05 sa -7.80), parametri ekokardjografici (TAPSE: differenza fit-trattament 0.43, 95 % CI, 0.14 sa 0.71; EI-systolic tal-ventrikl tax-xellug: differenza fit-trattament -0.40, 95 % CI, -0.87 sa 0.07; EI-diastolic tal-ventrikl tax-xellug: differenza fit-trattament -0.17, 95 % CI, -0.43 sa 0.09; 2 pazjenti rrapportati b'effużjoni perikardjali mill-grupp ta' placebo u ebda wiehed mill-grupp ta' tadalafile), u CGI-I (tjeb f' tadalafile 64.3 %, placebo 46.7 %).

Data ta' estensjoni fit-tul

Total ta' 32 pazjent mill-istudju kkontrollat bil-placebo (H6D-MC-LVHV) daħlu fil-perjodu ta' estensjoni *open-label* ta' sentejn (perjodu 2) li matulu l-pazjenti kollha rċewew tadalafile fid-doża xierqa relatata skont il-kategorija tagħhom ta' piż. L-oġġettiv primarju ta' perjodu 2 kien biex tiġi evalwata s-sigurtà fit-tul ta' tadalafile.

Fit-total, 26 pazjent temmew is-segwitu, li matulu ma ġew osservati ebda sinjali ġodda ta' sigurtà. 5 pazjenti kellhom esperjenza fejn klinikament marru għall-aġġar; kien hemm każ 1 ta' episodju ġdid ta' sinkope, 2 kellhom zieda fid-doża tal-antagonist tar-riċettur tal-*endothelin*, kien hemm każ 1 ta' zieda ta' terapija ġdida konkomitanti speċifika għal PAH u każ 1 li kellu jittiehed l-isptar minhabba progressjoni fil-PAH. Il-klassi tal-funzjoni tad-WHO inżammet jew tjebet fil-parti l-kbira tal-pazjenti fit-tmiem ta' perjodu 2.

Effetti farmakodinamici fit-tfal b'età < 6 snin

Minhabba disponibilità limitata ta' miżuri farmakodinamici u n-nuqqas ta' skop finali kliniku approvat u xieraq fi tfal inqas minn 6 snin, l-effikaċja hija estrapolata f'din il-popolazzjoni abbażi ta' espożizzjonijiet li jaqblu mal-marġni tad-doži ta' effikaċja fl-adulti.

Id-dożaġġ u l-effikaċja ta' ADCIRCA ma ġewx stabbiliti fit-tfal ta' età inqas minn sentejn.

Distrofija Muskolari ta' Duchenne

Sar studju wiehed f'pazjenti pedjatriċi b'Distrofija Muskolari ta' Duchenne (DMD - *Duchenne Muscular Dystrophy*) fejn ma ntweriet ebda evidenza ta' effikaċja. L-istudju ta' tadalafile, bi 3 fergħat, parallel, magħmul b'mod arbitrarju, *double-blind* u kkontrollat bi placebo sar f'331 tifel b'etajiet minn 7-14-il sena b'DMD li fl-istess hin kienu qed jirċievu t-terapija bil-kortikosteroidi. L-istudju kien jinkludi perijodu *double-blind* ta' 84 ġimgha fejn il-pazjenti, b'mod arbitrarju, nġhataw kuljum tadalafile 0.3 mg/kg, tadalafile 0.6 mg/kg, jew placebo. Tadalafile ma weriex effikaċja biex inaqqas it-tnaqqis fl-ippassiġġar kif imkejjeġ permezz tal-punt finali primarju tad-distanza li wiehed jimxi f'6 minuti (6MWD - *6 minute walk distance*): il-bidla medja fl-inqas numru ta' kwadrati (LS -*least squares*) f'6MWD fit-48 ġimgha kien -51.0 metri (m) fil-grupp tal-placebo, meta mqabbel ma' -64.7 m fil-grupp ta' tadalafile 0.3 mg/kg ($p = 0.307$) u -59.1 m fil-grupp ta' tadalafile 0.6 mg/kg ($p = 0.538$). Barra minn hekk, ma kien hemm ebda evidenza ta' effikaċja minn ebda wiehed mill-analizi sekondarji li saru f'dan l-istudju. Ir-riżultati totali ta' sigurtà kienu fil-parti l-kbira konsistenti mal-profil ta' sigurtà magħruf ta' tadalafile u bl-avvenimenti avversi mistennija f'popolazzjoni pedjatrika b'DMD li qiegħda tirċievi l-kortikosteroidi.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Studji farmakokinetici wrew li l-pilloli u s-suspensjoni orali ta' ADCIRCA huma bijoekwivalenti abbażi tal-AUC(0-∞) fl-istat ta' sawm. It- t_{max} tas-suspensjoni orali huwa madwar siegħa wara dak tal-pilloli, madankollu d-differenza mhijiex meqjusa klinikament rilevanti. Waqt li l-pilloli jistgħu jittieħdu mal-ikel jew fuq stonku vojta, is-suspensjoni orali għandha tittieħed fuq stonku vojta mill-inqas siegħa qabel jew saġħtejn wara l-ikel.

Assorbiment

Tadalafil jiġi assorbit malajr wara li jittiehed mill-ħalq u l-medja massima osservata ta' konċentrazzjoni fil-plażma (C_{max}) tintlaħaq f'ħin medjan ta' 4 sigħat wara li tittiehed id-doża. Studji farmakokinetiċi wrew li l-pilloli u s-suspensjoni orali ta' ADCIRCA huma bijoekwivalenti abbażi tal-AUC(0-∞). Il-biodisponibilità assoluta ta' tadalafil wara doża orali ma ġietx determinata.

Ir-rata u l-grad tal-assorbiment tal-pilloli miksiġin b'rita ta' tadalafil mhumiex influwenzati bl-ikel, għalhekk il-pilloli ta' ADCIRCA jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta. L-effett tal-ikel fuq ir-rata u l-grad tal-assorbiment bis-suspensjoni orali ta' tadalafil ma ġiex investigat; għalhekk, is-suspensjoni ta' tadalafil għandha tittiehed fuq stonku vojta mill-inqas siegħa qabel jew sagħtejn wara ikla. Il-ħin tad-doża (filgħodu versu filgħaxija wara għotja waħda ta' 10 mg) ma kellu l-ebda effetti klinikament rilevanti fuq ir-rata u l-grad tal-assorbiment. Għat-tfal, f'provi kliniċi u f'provi wara li l-prodott tqiegħed fis-suq, tadalafil ġie ddożat mingħajr ebda rigward ta' ikel b'ebda kwistjonijiet ta' sigurtà.

Distribuzzjoni

Il-volum medju tad-distribuzzjoni huwa madwar 77 L fl-istat fiss, li jindika li tadalafil jiġi distribwit fit-tessuti. F'konċentrazzjonijiet terapewtiċi, 94 % ta' tadalafil fil-plażma jkun marbut mal-proteini. L-irbit mal-proteini mhuwiex effettwat mill-funzjoni tal-kliewi.

Inqas minn 0.0005 % tad-doża mogħtija dehret fis-semen ta' individwi b'saħħithom.

Bijotrasformazzjoni

Tadalafil huwa prinċipalment metabolizzat permezz tal-iżoforma ċitokromju P450 (CYP) 3A4. Il-metabolu prinċipali ċirkolanti huwa methylcatechol glucuronide. Dan il-metabolu huwa mill-inqas 13 000-il darba inqas qawwi minn tadalafil għal PDE5. Konsegwentement, mhuwiex mistenni li jkun klinikament attiv fil-konċentrazzjonijiet osservati tal-metabolu.

Eliminazzjoni

It-tneħħija medja orali ta' tadalafil hija 3.4 L/siegħa fl-istat fiss u l-medja tal-half-life terminali hija ta' 16-il siegħa f'individwi b'saħħithom. Tadalafil jitneħħa prinċipalment bħala metaboli mhux attivi, l-aktar fl-ippurġar (madwar 61 % tad-doża) u b'ammont inqas fl-awrina (madwar 36 % tad-doża).

Linearità/nuqqas ta' linearità

F'suġġetti b'saħħithom, fi skala ta' doża minn 2.5 sa 20 mg, l-esponiment (AUC) ta' tadalafil jiżdied b'mod proporzjonali għad-doża. Bejn 20 mg sa 40 mg, ġiet osservata żieda li kienet inqas minn dik proporzjonali. Waqt id-dożaġġ ta' tadalafil 20 mg u 40 mg darba kuljum, konċentrazzjonijiet fissi fil-plażma ġew milhuqa fi żmien 5 ijiem u l-esponiment hija ta' madwar 1.5 darbiet ta' dik wara doża waħda.

Farmakokinetika ta' popolazzjoni

F'pazjenti b'ipertensjoni pulmonarja li mhux qed jirċievu bosentan fl-istess ħin, il-medja tal-esponiment ta' tadalafil fl-istat fiss wara 40 mg kien 26 % oġħla meta mqabbel ma' dawk ta' volontiera b'saħħithom. Ma kien hemm ebda differenza klinikament sinifikanti fis- C_{max} meta mqabbel ma' volontiera b'saħħithom. Ir-riżultati jindikaw li hemm tnaqqis fit-tneħħija ta' tadalafil f'pazjenti b'ipertensjoni pulmonarja meta mqabbla ma' volontiera b'saħħithom.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Anzjani b'saħħithom (65 sena jew akbar) kellhom tneħħija aktar baxxa ta' tadalafile meħud oralment, li rriżulta f' 25 % aktar esponiment (AUC) meta mqabbel ma' individwi b'saħħithom ta' eta' minn 19 sa 45 sena wara doża ta' 10 mg. Dan l-effett tal-età mhuwiex klinikament sinifikanti u ma jeħtieġx tibdil fid-doża.

Indeboliment renali

Fl-istudji tal-farmakoloġija klinika fejn intużat doża waħda ta' tadalafile (5 mg sa 20 mg), l-esponiment għal tadalafile (AUC) kien madwar id-doppju f'individwi b'indeboliment ħafif fil-kliewi (tneħħija tal-kreatinina 51 sa 80 mL/min) jew moderat (tneħħija tal-kreatinina 31 sa 50 mL/min) u f'individwi fuq id-dijalizi bi stat terminali tal-funzjoni tal-kliewi. Fil-pazjenti fuq l-emojalizi, C_{max} kien 41 % oġhla minn dak osservat f'individwi b'saħħithom. L-emojalizi tikkontribwixxi ftit li xejn għat-tneħħija ta' tadalafile.

Minħabba ż-żieda fl-espożizzjoni ta' tadalafile (AUC), esperjenza klinika limitata u l-fatt li d-dijalizi m'għandha ebda effett fuq it-tneħħija tiegħu, tadalafile mhux rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment renali sever.

Indeboliment epatiku

L-espożizzjoni għal tadalafile (AUC) f'individwi b'indeboliment epatiku ħafif u moderat (Child-Pugh Klassi A u B) huwa komparabbli mal-espożizzjoni f'individwi b'saħħithom meta tingħata doża ta' 10 mg. Jekk tinkiteb riċetta għal tadalafile, l-ispeċjalista li kitibha, fuq bażi individwali, għandu jagħmel evalwazzjoni tajba dwar ir-riskji u l-benfiċċji. M'hemmx tagħrif disponibbli, f'pazjenti b'indeboliment epatiku dwar l-għoti ta' doži oġhla minn 10 mg ta' tadalafile.

Pazjenti b'ċirrozi epatika severa (Child-Pugh Klassi C) ma ġewx studjati u għalhekk f'dawn il-pazjenti mhux rakkomandat li jingħataw doži ta' tadalafile.

Pazjenti bid-dijabete

L-espożizzjoni għal tadalafile (AUC) f'individwi bid-dijabete kien madwar 19 % inqas mill-valur ta' AUC f'individwi b'saħħithom wara doża ta' 10 mg. Din id-differenza fl-espożizzjoni ma teħtieġx tibdil fid-doża.

Razza

Studji farmakokinetiċi inkludew suġġetti u pazjenti minn gruppi etniċi differenti u ma ġew identifikati ebda differenzi fl-espożizzjoni tipika ta' tadalafile. Għalhekk l-ebda aġġustament fid-doża ma hu meħtieġ.

Sess

Ma ġew osservati ebda differenzi klinikament rilevanti fl-espożizzjoni wara doži multipli u waħdiena ta' tadalafile f'suġġetti femminili u maskili b'saħħithom. Għalhekk l-ebda aġġustament fid-doża ma hu meħtieġ.

Popolazzjoni pedjatrika

Abbażi ta' data minn 36 pazjent pedjatriku b'PAH b'etajiet minn 2 sa < 18 -il sena, il-piż tal-ġisem ma kellux impatt fuq it-tneħħija ta' tadalafile; il-valuri tal-AUC fil-gruppi pedjatriċi kollha ta' piż kienu simili għal dawk f'pazjenti adulti għall-istess doża. Ġie muri li fit-tfal il-piż tal-ġisem huwa indikatur tal-oġhla espożizzjoni; minħabba dan l-effett tal-piż, id-doża hija ta' 20 mg kuljum għal pazjenti pedjatriċi \geq sentejn u li jiżnu < 40 kg, u $s-C_{max}$ huwa mistenni li jkun simili għal pazjenti pedjatriċi li jiżnu \geq 40 kg li qed jieħdu 40 mg kuljum. It- T_{max} tal-formulazzjoni tal-pillola ġie stmat għal madwar 4 sigħat u kien indipendenti mill-piż tal-ġisem. Il-valuri tal-*half-life* ta' tadalafile kienu stmati li jvarjaw minn 13.6 għal 24.2 sigħat għal marġni ta' 10 sa 80 kg ta' piż tal-ġisem u ma wrew ebda differenza klinikament rilevanti.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq provi konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dożi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Ma kien hemm ebda evidenza ta' teratoġenicità jew ta' effett tossiku fuq l-embriju jew il-fetu f'firien jew ġrieden li rċevew sa 1 000 mg/kg/jum tadalaflil. Fi studju tal-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid tal-firien, id-doża li fiha ma ġie osservat l-ebda effett kienet ta' 30 mg/kg/jum. F'fara tqila, l-AUC għal medicina hielsa kkalkulata f'din id-doża kienet madwar 18-il darba akbar minn l-AUC fil-bniedem f'doża ta' 20 mg.

Ma kien hemm l-ebda indeboliment fil-fertilita' tal-firien maskili u femminili. Fi klieb li nġataw tadalaflil kuljum għal 6 sa 12 -il xahar f'doži ta' 25 mg/kg/jum (li jirriżulta f'espożizzjoni mill-inqas 3 darbiet akbar [skala 3.7 – 18.6] milli jidher fil-bnedmin li nġataw doża waħda ta' 20 mg) u aktar, kien hemm rigressjoni tal-epitelju tubulari seminiferu li rriżulta fi tnaqqis tal-ispermatogenezi f'xi klieb. Ara wkoll sezzjoni 5.1

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Xanthan gum
Microcrystalline cellulose
Carmellose sodium
Citric acid
Sodium citrate
Sodium benzoate (E211)
Silica, kollojdali anidrat
Sorbitol (E420), likwidu (li jikkristallizza)
Polysorbate 80
Sucralose
Emulsjoni ta' simethicone, 30 % (li fiha simethicone, methylcellulose, sorbic acid, ilma ppurifikat)
Togħma artifiċjali taċ-ċirasa (li fiha propylene glycol (E1520))
Ilma ppurifikat

6.2 Inkompatibilitajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

Ladarba jinfetaħ il-flixxun: 110 jiem

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen il-flixxun b'mod wieqaf. Dan il-prodott mediċinali m'għandu bżonn ta' ebda kondizzjonijiet speċjali ta' ħażna. Għal kondizzjonijiet ta' ħażna ladarba jinfetaħ il-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun tal-polyethylene terephthalate (PET) b'sigill li titqaxxar u tapp tal-polypropylene (PP) reżistenti għat-tfal li fih 220 mL ta' suspensjoni orali, ġewwa kaxxa tal-kartun.

Kull kaxxa tal-kartun fiha flixxun wiehed, u siringa ggradwata ta' 10 ml magħmula mill-polyethylene ta' densità baxxa (LDPE) b'gradwazzjonijiet ta' 1 mL u adapter li jidhol ġol-flixxun magħmul mill-LDPE.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Preparazzjoni: L-adapter li jidhol ġol-flixxun (PIBA- *press-in-bottle adaptor*) li jiġi mal-kaxxa tal-prodott għandu jitqiegħed b'mod sod fuq l-għonq tal-flixxun qabel l-ewwel użu u jibqa' hemmhekk tul l-użu tal-flixxun. Hawwad sew il-flixxun għal mill-inqas 10 sekondi qabel kull użu. Erga' hawwad jekk il-flixxun joqgħod qiegħed għal aktar minn 15-il minuta. Is-siringa tad-dożaġġ għandha tiddaħhal fil-PIBA u tingibed id-doża mill-flixxun b'rasu 'l isfel billi l-marka tal-gradwazzjoni b'mL tkun allinjata man-naħa t'isfel tal-flang. It-tapp għandu jerga' jitqiegħed wara kull użu. Laħlaħ is-siringa billi tqiegħed l-ilma f'tazza u timla s-siringa bl-ilma u tagħfas l-ilma 'l barra.

L-irkupru tad-doża ta' tadalafile inkiseb bit-tubi nasogastrici (NG) magħmula mis-silicone u l-polyurethane b'tul ta' 60 cm u daqs ta' tubu ta' 8 Fr. Biex jiġi assigurat dożaġġ adegwat, wara l-għoti tas-suspensjoni orali, it-tubu NG irid jiġi mghoddi b'mill-inqas 3 mL ta' ilma jew soluzzjoni għall-infuzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %).

Kull fdal ta' prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-lijijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/08/476/007

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 1 Ottubru 2008
Data tal-aħħar tiġdid: 22 Mejju 2013

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA - PILLOLI MIKSIJIN B'RITA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

ADCIRCA 20 mg pilloli miksijin b'rita
tadalafil

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 20 mg tadalafil

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

lactose

Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

pillola miksija b'rita

28 pillola miksijin b'rita

56 pillola miksijin b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għall-użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. Tahżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR- RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/08/476/005-006

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ADCIRCA 20 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

ADCIRCA 20 mg pilloli
tadalafil

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Lilly

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

T
TL
E
H
Ġ
S
H

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA – SUSPENSJONI ORALI
KARTUNA TA' BARRA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

ADCIRCA 2 mg/mL suspensjoni orali
tadalafil

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull mL ta' suspensjoni orali fih 2 mg tadalafil

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

sodium benzoate (E211); sorbitol (E420), liquid (crystallising); propylene glycol (E1520). Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

suspensjoni orali
220 mL

Kull pakkett fih flixxun 1, siringa 1 u adapter 1 li jidhol ġol-flixxun

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Ħawwad sew il-flixxun tal-mediċina għal mill-inqas 10 sekondi qabel kull użu sabiex is-suspensjoni tithallat sew.

Darba kuljum.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Għall-użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

Ladarba jinfetaħ: uża fi żmien 110 jiem. Data ta' ftuħ: _____

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen il-flixxun b'mod wieqaf.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR- RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/08/476/007

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ADCIRCA 2 mg/mL

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT –
SUSPENSJONI ORALI**

TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

ADCIRCA 2 mg/mL suspensjoni orali
tadalafil

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull mL ta' suspensjoni orali fih 2 mg tadalafil.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

sodium benzoate (E211); sorbitol (E420), liquid (crystallising); propylene glycol (E1520). Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

suspensjoni orali
220 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Ħawwad sew għal 10 sekondi qabel l-użu.
Darba kuljum.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Għall-użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS
Ladarba jinfetaħ: uża fi żmien 110 jiem.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħžen il-flixxun b'mod wieqaf.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR- RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/08/476/007

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

ADCIRCA 20 mg pilloli miksijin b'rita tadalafil

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu ADCIRCA u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu ADCIRCA
3. Kif għandek tiehu ADCIRCA
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen ADCIRCA
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu ADCIRCA u għalxiex jintuża

ADCIRCA fih is-sustanza attiva tadalafil.

ADCIRCA huwa trattament għall-pressjoni għolja fl-arterji pulmonari fl-adulti u fit-tfal mill-età ta' sentejn u 'l fuq.

Jagħmel parti minn grupp ta' mediċini msejja inibituri ta' phosphodiesterase tip 5 (PDE5) li jaħdmu billi jgħinu lill-arterji madwar il-pulmun tiegħek jirrilassaw, u b'hekk jittjeb il-fluss tad-demmm għal gol-pulmun tiegħek. B'riżultat ta' dan il-kapaċità tiegħek li jagħmel l-attività fiżika titjeb.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu ADCIRCA

Tihux ADCIRCA

- jekk inti allergiku/a għal tadalafil jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk inti qed/a tiehu xi forma ta' nitrati bħal amyl nitrite li jintuża fit-trattament tal-uġiġħ fis-sider. ADCIRCA intwera li jżid l-effetti ta' dawn il-mediċini. Jekk qed tiehu xi forma ta' nitrate jew m' intix ċert, għid lit-tabib tiegħek.
- jekk inti qatt kellek telf tal-vista – kundizzjoni deskritta bħal “puplesija tal-għajn” (newropatija ottika iskemika anterjuri li m'hijiex arteritika – NAION).
- jekk intikellek attakk tal-qalb fl-aħħar 3 xhur.
- jekk inti għandek pressjoni baxxa.
- jekk inti qed/a tiehu riociguat. Din il-medicina tintuża għat-trattament tal-ipertensjoni arterjali pulmonarja (i.e., pressjoni għolja tad-demmm fil-pulmuni) u ipertensjoni pulmonarja tromboembolika kronika (i.e., pressjoni għolja tad-demmm fil-pulmuni kkawżata minn ċapep fid-demmm). Ġie muri li inibituri ta' PDE5, bħal ADCIRCA, iżidu l-effetti ipotensivi ta' din il-medicina. Jekk qed/a tiehu riociguat jew m'intix ċert/a għid lit-tabib tiegħek.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiegħu ADCIRCA.

Qabel ma tiegħu l-pilloli, għid lit-tabib tiegħek jekk għandek:

- xi problemi tal-qalb ohra minbarra l-pessjoni għolja fl-arterji pulmonari
- problemi bil-pessjoni
- xi mard tal-għajnejn ereditarju
- anormalità ta' ċelloli ħomor tad-demem (anemija b' ċelloli forma ta' mingel)
- kanser tal-mudullun tal-għadam (mijeloma multipla)
- kanser ta' ċelloli tad-demem (lewkimja)
- xi deformazzjoni fil-pene, jew erezzjonijiet mhux mixtieqa jew persistenti li jdumu aktar minn 4 sigħat
- problema serja fil-fwied
- problema serja fil-kliewi.

Jekk f' daqqa waħda tesperjenza tnaqqis jew telf tal-vista jew il-vista tiegħek hija ddeformata, oskurata waqt li qed tiegħu Adcirca, waqqaf it-teħid ta' Adcirca u kellem lit-tabib tiegħek minnufih.

Ġie nnotat tnaqqis jew telf ta' smiġh f' daqqa f' xi pazjenti li qed jieħdu tadalafile. Għalkemm mhuwiex magħruf jekk l-avveniment hux relatat direttament ma' tadalafile, jekk ikollok tnaqqis jew telf ta' smiġh f' daqqa, ikkuntattja minnufih lit-tabib tiegħek.

Tfal u adolexxenti

ADCIRCA mhux irrakkomandat għat-trattament ta' ipertensjoni arterjali pulmonarja fit-tfal taħt l-età ta' sentejn peress li ma ġiex studjat f' dan il-grupp t' età.

Mediċini ohra u ADCIRCA

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tiegħu, ħadt dan l-aħħar jew se tiegħu xi mediċini ohra.

TIFUX dawn il-pilloli jekk diġà qiegħed tiegħu n-nitrati.

Xi mediċini jistgħu jiġu affettwati b' ADCIRCA jew jistgħu jaffettwaw kemm jaħdem tajjeb ADCIRCA. Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk diġà qed tiegħu:

- bosentan (trattament ieħor għall-pessjoni għolja fl-arterji pulmonari)
- nitrati (għall-uġiġh fis-sider)
- imblokkatur tar-riċetturi alfa li jintużaw għall-pessjoni għolja jew għall-problemi fil-prostata
- riociguat
- rifampicin (għat-trattament ta' infezzjonijiet tal-batteri)
- pilloli ta' ketoconazole (għat-trattament ta' infezzjonijiet tal-fungi)
- ritonavir (għat-trattament tal-HIV)
- pilloli għad-disfunzjoni erettili (inibituri ta' PDE5).

ADCIRCA mal-alkohol

Ix-xorb alkoholiku jista' jibaxxilek il-pessjoni temporanjament. Jekk ħadt jew qed tippjana li tiegħu ADCIRCA, evita x-xorb eċċessiv (aktar minn 5 unitajiet ta' alkohol), billi dan jista' jżid ir-riskju ta' sturdament meta tqum bilwieqfa.

Tqala, treddiġh u fertilità

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiegħu din il-mediċina. Tihux ADCIRCA meta tkun tqila, sakemm mhux assolutament neċessarju u ddiskutejtha mat-tabib tiegħek.

Treddax waqt li tkun qegħda tiegħu dawn il-pilloli għaliex mhux magħruf jekk il-mediċina tgħaddix fil-ħalib tas-sider uman. Hu parir mingħand it-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiegħu xi mediċina waqt li tkun tqila jew qegħda tredda'.

Meta kienu ttrattati l-klieb, kien hemm tnaqqis fl-iżvilupp ta' sperma fit-testikoli. Gie osservat li kien hemm xi tnaqqis ta' sperma f'xi irġiel. Mhuwiex probabbli li dawn l-effetti jwasslu għal xi nuqqas fil-fertilità.

Sewqan u thaddim ta' magni

Ġie rrapportat l-isturdament. Oqgħod attent kif tirrejaġixxi għal din il-medicina qabel ma ssuq jew thaddem xi magni.

ADCIRCA fih il-lactose

Jekk ġejt mgħarraf mit-tabib tiegħek li għandek xi intolleranza għal xi zokkor, ikkuntattja lit-tabib qabel ma tieħu din il-medicina.

ADCIRCA fih is-sodium

Din il-medicina fiha inqas minn mmol 1 ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri tista' tgħid essenzjalment "hielsa mis-sodium".

3. Kif għandek tieħu ADCIRCA

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

ADCIRCA jiġi bhala pillola ta' 20 mg. Ibla' l-pillola(i) shaħ bi ffit ilma. Il-pilloli jistgħu jittieħdu mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Ipertensjoni arterjali pulmonarja fl-adulti

Id-doża normali hi ta' żewġ pilloli ta' 20 mg meħuda darba kuljum. Għandek tieħu ż-żewġ pilloli fl-istess hin, waħda wara l-oħra. Jekk għandek problema hafifa jew moderata fil-fwied jew kliewi, it-tabib tiegħek jista' jgħidlek tieħu pillola waħda biss ta' 20 mg kuljum.

Ipertensjoni arterjali pulmonarja fit-tfal (età ta' sentejn u 'l fuq) li jiżnu mill-inqas 40 kg.

Id-doża rrakkomandata hija ta' żewġ pilloli ta' 20 mg meħuda darba kuljum. Għandek tieħu ż-żewġ pilloli fl-istess hin, waħda wara l-oħra. Jekk għandek problema hafifa jew moderata fil-fwied jew kliewi, it-tabib tiegħek jista' jgħidlek tieħu pillola waħda biss ta' 20 mg kuljum.

Ipertensjoni arterjali pulmonarja fit-tfal (età ta' sentejn u 'l fuq) li jiżnu inqas minn 40 kg.

Id-doża rrakkomandata hija ta' pillola waħda ta' 20 mg meħuda darba kuljum. Jekk għandek problema hafifa jew moderata fil-fwied jew kliewi, it-tabib tiegħek jista' jgħidlek tieħu 10 mg darba kuljum.

Forom oħra ta' din il-medicina jistgħu jkunu aktar xierqa għat-tfal; staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Jekk tieħu ADCIRCA aktar milli suppost

Jekk inti jew xi hadd ieħor jieħu aktar pilloli milli suppost, għid lit-tabib tiegħek jew mur l-isptar minnufih, u hu miegħek il-medicina jew il-pakkett. Jista' jkollok kwalunkwe wieħed mill-effetti sekondarji deskritti f'sezzjoni 4.

Jekk tinsa tieħu ADCIRCA

Hu d-doża malli tiftakar jekk ma jkunx għaddew aktar minn 8 sigħat minn meta tkun suppost ħadt id-doża. TIHUX doża doppja biex tpatti għad-doża li tkun insejt tieħu.

Jekk tieqaf tieħu ADCIRCA

Tiqafx tieħu l-pilloli, sakemm ma jkunx qallek it-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekundarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekundarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Dawn l-effetti normalment ikunu ta' natura ħafifa jew moderata.

Jekk ikollok xi effetti sekundarji minn dawn li ġejjin iqaf uża l-mediċina u fittex l-attenzjoni medika immedjatement:

- reazzjonijiet allergiċi li jinkludu raxx (frekwenza komuni).
- uġiġħ fis-sider - tużax nitrati iżda fittex għajjnuna medika immedjatement (frekwenza komuni).
- prijapiżmu, erezzjoni fit-tul u possibilment bl-uġiġħ wara li tiehu ADCIRCA (frekwenza mhux komuni). Jekk għandek din it-tip ta' erezzjoni, li ddum kontinwament għal aktar minn 4 sigħat għandek tikkuntattja lit-tabib immedjatement.
- telf tal-vista f'daqqa waħda (irrapportata b'mod rari), vista ċentrali mċajpra, oskurata, iddeformata jew tnaqqis f'daqqa fil-vista (frekwenza mhux magħrufa).

L-effetti sekundarji li ġejjin ġew irrapportati b'mod komuni ħafna f'pazjenti li qed jieħdu ADCIRCA (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10): uġiġħ ta' ras, ħmura fil-wiċċ, kongestjoni tal-imnieher u tas-sinus (imnieher misdud), dardir, indigestjoni (li jinkludi uġiġħ jew dwejjajq fl-istonku), uġiġħ fil-muskoli, uġiġħ fid-dahar u uġiġħ fl-estremitàjiet (li jinkludi skumdità fid-dirgħajn u fir-riġlejn)

Ġew irrapportati effetti sekundarji oħra:

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- vista mċajpra, pressjoni baxxa tad-demmm, faġra, rimettar, zieda fid-demmm mill-utru jew li mhuwiex normali, reazzjonijiet allergiċi (li jinkludu raxxijiet fil-ġilda), nefħa fil-wiċċ, rifluss tal-aċidu mill-istonku, emigranja, qalb li tħabbat b'mod irregolari u hass ħażin.

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- konvulzjonijiet, telf temporanju tal-memorja, horriqija, tegħreq ħafna, dmija mill-pene, il-presenza ta' demm fis-semen u/jew fl-awrina, pressjoni għolja tad-demmm, il-qalb tibda tħabbat b'rata mgħaġġla, mewta kardijaka għal għarrieda u žanzin fil-widnejn.

L-inibituri ta' PDE5 huma wkoll użati fit-trattament ta' disfunzjoni erettili fl-irġiel. Ġew irrapportati b'mod rari xi effetti sekundarji:

- tnaqqis jew telf tal-vista, parzjali, temporanju jew permanenti f'għajn waħda jew fit-tnejn, u reazzjoni allergiċa serja li tikkawża nefħa fil-wiċċ jew fil-gerżuma. Ġie rrapportat ukoll tnaqqis jew telf ta' smiġħ b'mod għal għarrieda.

Ġew irrapportati xi effetti sekundarji f'irġiel li ħadu tadalaflil għat-trattament ta' disfunzjoni erettili. Dawn l-avvenimenti ma dehrux fil-provi kliniċi għall-ipertensjoni arterjali pulmonarja u għalhekk il-frekwenza mhijiex magħrufa:

- nefħa tal-kpiepel tal-għajnejn, uġiġħ fl-għajnejn, għajnejn ħomor, attakk tal-qalb u attakk ta' puplesija.

Ġew irrapportati xi effetti sekundarji rari oħra f'irġiel li qed jieħdu tadalaflil li ma kinux deħru fil-provi kliniċi. Dawn jinkludu:

- vista ċentrali mċajpra, oskurata, iddeformata jew tnaqqis f'daqqa fil-vista (frekwenza mhux magħrufa).

Ħafna iżda mhux daww l-irġiel kollha li rrapportaw rata mgħaġġla tal-qalb, qalb li tħabbat b'mod irregolari, attakk tal-qalb, puplesija u mewta kardijaka għal għarrieda kellhom problemi tal-qalb magħrufa minn qabel ma ħadu tadalaflil. Mhux possibbli li jkun determinat jekk dawn l-avvenimenti kinux relatati direttament ma' tadalaflil.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen ADCIRCA

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara 'JIS'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tieghek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih ADCIRCA

Is-sustanza attiva hi tadalafil. Kull pillola fiha 20 mg ta' tadalafil.

Is-sustanzi l-oħra huma:

Qalba tal-pillola: lactose monohydrate, croscarmellose sodium, hydroxypropylcellulose, microcrystalline cellulose, sodium laurilsulfate, magnesium stearate, ara sezzjoni 2 "ADCIRCA fih il-lactose" u "ADCIRCA fih is-sodium".

Kisja b'rita: lactose monohydrate, hypromellose, triacetin, titanium dioxide (E171), iron oxide isfar (E172), iron oxide aħmar (E172), talc.

Kif jidher ADCIRCA u l-kontenut tal-pakkett

ADCIRCA 20 mg jiġi bħala pilloli oranjjo miksiġin b'rita (pilloli). Dawn għandhom forma ta' lewża, u huma mmarkati "4467" fuq naħa waħda.

ADCIRCA 20 mg issibu f'pakketti b'folji ta' 28 jew 56 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq : Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, L-Olanda

Manifattur: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spanja

Għal kull taġġir dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel. +370 (5) 2649600

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

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

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

ADCIRCA 2 mg/mL suspensjoni orali tadalafil

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu ADCIRCA u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu ADCIRCA
3. Kif għandek tiehu ADCIRCA
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen ADCIRCA
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu ADCIRCA u għalxiex jintuża

ADCIRCA fih is-sustanza attiva tadalafil.

ADCIRCA huwa trattament għall-pressjoni għolja fl-arterji pulmonari fl-adulti u fit-tfal mill-età ta' sentejn u 'l fuq. Is-suspensjoni orali hija intenzjonata għal pazjenti pedjatriċi li mhumiex kapaċi jibilgħu l-pilloli u li d-doża tagħhom hija ta' 20 mg.

Jagħmel parti minn grupp ta' medicini msejha inibituri ta' phosphodiesterase tip 5 (PDE5) li jaħdmu billi jgħinu lill-arterji madwar il-pulmun tiegħek jirrilassaw, u b'hekk jitjieb il-fluss tad-demmm għal għol-pulmun tiegħek. B'riżultat ta' dan il-kapaċità tiegħek li tagħmel l-attività fiżika titjieb.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu ADCIRCA

Tihux ADCIRCA

- jekk inti allergiku/a għal tadalafil jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk inti qed/a tiehu xi forma ta' nitrati bħal amyl nitrite li jintuża fit-trattament tal-uġiġħ fis-sider. ADCIRCA intwera li jżid l-effetti ta' dawn il-medicini. Jekk qed tiehu xi forma ta' nitrate jew m' intix ċert, għid lit-tabib tiegħek.
- jekk inti qatt kellek telf tal-vista – kundizzjoni deskritta bħal “puplesija tal-għajn” (newropatija ottika iskemika anterjuri li m'hijiex arteritika – NAION).
- jekk intikellek attakk tal-qalb fl-aħħar 3 xhur.
- jekk inti għandek pressjoni baxxa.
- jekk inti qed/a tiehu riociguat. Din il-medicina tintuża għat-trattament tal-ipertensjoni arterjali pulmonarja (i.e., pressjoni għolja tad-demmm fil-pulmuni) u ipertensjoni pulmonarja tromboembolika kronika (i.e., pressjoni għolja tad-demmm fil-pulmuni kkawżata minn ċapep fid-demmm). Gie muri li inibituri ta' PDE5, bħal ADCIRCA, iżidu l-effetti ipotensivi ta' din il-medicina. Jekk qed/a tiehu riociguat jew m' intix ċert/a għid lit-tabib tiegħek.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tieghek qabel tiehu ADCIRCA.

Qabel ma tiehu ADCIRCA, għid lit-tabib tieghek jekk għandek:

- xi problemi tal-qalb ohra minbarra l-pressjoni għolja fl-arterji pulmonari
- problemi bil-pressjoni
- xi mard tal-għajnejn ereditarju
- anormalità taċ-ċelloli ħomor tad-demem (anemija b'ċelloli forma ta' mingel)
- kanser tal-mudullun tal-għadam (mijeloma multipla)
- kanser taċ-ċelloli tad-demem (lewkimja)
- xi deformazzjoni fil-pene, jew erezzjonijiet mhux mixtieqa jew persistenti li jdumu aktar minn 4 sigħat
- problema serja fil-fwied
- problema serja fil-kliewi.

Jekk f'daqqa waħda tesperjenza tnaqqis jew telf tal-vista jew il-vista tieghek hija ddeformata, oskurata waqt li qed tiehu Adcirca, waqqaf it-teħid ta' Adcirca u kellem lit-tabib tieghek minnufih.

Ġie nnotat tnaqqis jew telf ta' smiġh f'daqqa f'xi pazjenti li qed jieħdu tadalafile. Għalkemm mhuwiex magħruf jekk l-avveniment hux relatat direttament ma' tadalafile, jekk ikollok tnaqqis jew telf ta' smiġh f'daqqa, ikkuntattja minnufih lit-tabib tieghek.

Tfal u adolexxenti

ADCIRCA mhux irrakkomandat għat-trattament ta' ipertensjoni arterjali pulmonarja fit-tfal taħt l-età ta' sentejn peress li ma ġiex studjat f'dan il-grupp t'età.

Mediċini ohra u ADCIRCA

Għid lit-tabib tieghek jekk qiegħed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew se tiehu xi mediċini ohra.

TIHUX din is-suspensjoni orali jekk diġà qiegħed tiehu n-nitrati.

Xi mediċini jistgħu jiġu affettwati b'ADCIRCA jew jistgħu jaffettwaw kemm jaħdem tajjeb ADCIRCA. Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk diġà qed tiehu:

- bosentan (trattament ieħor għall-pressjoni għolja fl-arterji pulmonari)
- nitrati (għall-uġiġh fis-sider)
- imblokkatur tar-riċetturi alfa li jintużaw għall-pressjoni għolja jew għall-problemi fil-prostata
- riociguat
- rifampicin (għat-trattament ta' infezzjonijiet tal-batteri)
- pilloli ta' ketoconazole (għat-trattament ta' infezzjonijiet tal-fungi)
- ritonavir (għat-trattament tal-HIV)
- pilloli għad-disfunzjoni erettili (inibituri ta' PDE5).

ADCIRCA mal-alkoħol

Ix-xorb alkoħoliku jista' jibaxxilek il-pressjoni temporanjament. Jekk ħadt jew qed tippjana li tiehu ADCIRCA, evita x-xorb eċċessiv (aktar minn 5 unitajiet ta' alkoħol), billi dan jista' jżid ir-riskju ta' sturdament meta tqum bilwieqfa.

Tqala, treddiġh u fertilità

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tieghek qabel tiehu din il-mediċina. Tiħux ADCIRCA meta tkun tqila, sakemm mhux assolutament neċessarju u ddiskutejtha mat-tabib tieghek.

Treddax waqt li tkun qegħda tiehu dawn il-pilloli għaliex mhux magħruf jekk il-mediċina tgħaddix fil-ħalib tas-sider uman. Hu parir mingħand it-tabib jew l-ispizjar tieghek qabel tiehu xi mediċina waqt li tkun tqila jew qegħda tredda'.

Meta kienu ttrattati l-klieb, kien hemm tnaqqis fl-iżvilupp ta' sperma fit-testikoli. Gie osservat li kien hemm xi tnaqqis ta' sperma f'xi irġiel. Mhuwiex probabbli li dawn l-effetti jwasslu għal xi nuqqas fil-fertilità.

Sewqan u thaddim ta' magni

Ġie rrapportat l-isturdament. Oqgħod attent kif tirrejaġixxi għal din il-medicina qabel ma ssuq jew thaddem xi magni.

ADCIRCA fih sodium benzoate (E211)

Din il-medicina fiha 2.1 mg sodium benzoate f'kull mL.

ADCIRCA fih sorbitol (E420)

Din il-medicina fiha 110.25 mg sorbitol f'kull mL. Sorbitol huwa sors ta' fructose. Jekk it-tabib qallek li inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) għandkom intolleranza għal xi zokkor jew jekk instabilkom li tbatu minn intolleranza ereditarja għall-fructose (HFI- *hereditary fructose intolerance*), disturb ġenetiku rari fejn persuna ma tkunx tista' tkisser il-fructose, kellem lit-tabib tiegħek qabel inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) tieħdu jew tircievu din il-medicina.

ADCIRCA fih propylene glycol (E1520)

Din il-medicina fiha 3.1 mg propylene glycol f'kull mL.

ADCIRCA fih is-sodium

Din il-medicina fiha inqas minn mmol 1 ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri tista' tghid essenzjalment "hielsa mis-sodium".

3. Kif għandek tieħu ADCIRCA

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Is-suspensjoni orali ta' ADCIRCA tiġi fornuta ġo flixkun. Dan huwa parti minn pakkett li fih ukoll apparat għad-dożaġġ li fih siringa orali ta' 10 mL immarkata b'zidiet ta' 1 mL u adapter li jidħol ġol-flixkun. Aqra l-fuljett tal-istruzzjonijiet għall-użu, li huwa inkluż fil-kaxxa tal-kartun għal istruzzjonijiet dwar kif għandek tuża l-adapter u s-siringa.

Id-doża rrakkomandata hija ta' 10 mL ta' suspensjoni orali darba kuljum għal tfal t'età ta' sentejn u 'l fuq u li jiżnu inqas minn 40 kg.

Jekk għandek problema hafifa jew moderata fil-fwied jew kliewi, it-tabib tiegħek jista' jagħmillek riċetta għal doża aktar baxxa.

Is-suspensjoni orali għandha tittieħed fuq stonku vojta mill-inqas siegħa qabel jew saġtejn wara ikla.

Jekk tieħu ADCIRCA aktar milli suppost

Jekk inti jew xi hadd ieħor jieħu aktar pilloli milli suppost, għid lit-tabib tiegħek jew mur l-isptar minnufih, u hu miegħek il-medicina jew il-pakkett. Jista' jkollok kwalunkwe wieħed mill-effetti sekondarji deskritti f'sezzjoni 4.

Jekk tinsa tieħu ADCIRCA

Hu d-doża malli tiftakar jekk ma jkunx għaddew aktar minn 8 sigħat minn meta tkun suppost ħadt id-doża. TIHUX doża doppja biex tpatti għad-doża li tkun insejt tieħu.

Jekk tieqaf tieħu ADCIRCA

Tiqafx tieħu l-medicina tiegħek, sakemm ma jkunx qallek it-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekundarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekundarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Dawn l-effetti normalment ikunu ta' natura ħafifa jew moderata.

Jekk ikollok xi effetti sekundarji minn dawn li ġejjin ieqaf uża l-mediċina u fittex l-attenzjoni medika immedjatement:

- reazzjonijiet allergiċi li jinkludu raxx (frekwenza komuni).
- uġiġħ fis-sider - tużax nitrati iżda fittex għajnuma medika immedjatement (frekwenza komuni).
- prijapiżmu, erezzjoni fit-tul u possibilment bl-uġiġħ wara li tiegħu ADCIRCA (frekwenza mhux komuni). Jekk għandek din it-tip ta' erezzjoni, li ddum kontinwament għal aktar minn 4 sigħat għandek tikkuntattja lit-tabib immedjatement.
- telf tal-vista f'daqqa waħda (irrapportata b'mod rari), vista ċentrali mċajpra, oskurata, iddeformata jew tnaqqis f'daqqa fil-vista (frekwenza mhux magħrufa).

L-effetti sekundarji li ġejjin ġew irrapportati b'mod komuni ħafna f'pazjenti li qed jieħdu ADCIRCA (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10): uġiġħ ta' ras, ħmura fil-wieċ, kongestjoni tal-immieher u tas-sinus (immieher misdud), dardir, indiġestjoni (li jinkludi uġiġħ jew dwejjaq fl-istonku), uġiġħ fil-muskoli, uġiġħ fid-dahar u uġiġħ fl-estremitàjiet (li jinkludi skumdità fid-dirgħajn u fir-riġlejn)

Ġew irrapportati effetti sekundarji oħra:

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- vista mċajpra, pressjoni baxxa tad-demem, faġra, rimettar, żieda fid-demem mill-utru jew li mhux normali, reazzjonijiet allergiċi (li jinkludu raxxijiet fil-ġilda), nefha fil-wieċ, rifluss tal-aċidu mill-istonku, emigranja, qalb li tħabbat b'mod irregolari u ħass ħażin.

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- konvulzjonijiet, telf temporanju tal-memorja, ħorriqija, tegħreq ħafna, dmija mill-pene, il-presenza ta' demem fis-semen u/jew fl-awrina, pressjoni għolja tad-demem, il-qalb tibda tħabbat b'rata mgħaġġla, mewta kardijaka għal għarrieda u żanzin fil-widnejn.

L-inibituri ta' PDE5 huma wkoll użati fit-trattament ta' disfunzjoni erettili fl-irġiel. Ġew irrapportati b'mod rari xi effetti sekundarji:

- tnaqqis jew telf tal-vista, parzjali, temporanju jew permanenti f'għajn waħda jew fit-tnejn, u reazzjoni allergika serja li tikkawża nefha fil-wieċ jew fil-gerżuma. Ġie rrapportat ukoll tnaqqis jew telf ta' smiġħ b'mod għal għarrieda.

Ġew irrapportati xi effetti sekundarji f'irġiel li ħadu tadalafile għat-trattament ta' disfunzjoni erettili. Dawn l-avvenimenti ma dehrux fil-provi kliniċi għall-ipertensjoni arterjali pulmonarja u għalhekk il-frekwenza mhijiex magħrufa:

- nefha tal-kpiepel tal-għajnejn, uġiġħ fl-għajnejn, għajnejn ħomor, attakk tal-qalb u attakk ta' puplesija.

Ġew irrapportati xi effetti sekundarji rari oħra f'irġiel li qed jieħdu tadalafile li ma kinux deħru fil-provi kliniċi. Dawn jinkludu:

- vista ċentrali mċajpra, oskurata, iddeformata jew tnaqqis f'daqqa fil-vista (frekwenza mhux magħrufa).

Ħafna iżda mhux daww l-irġiel kollha li rrapportaw rata mgħaġġla tal-qalb, qalb li tħabbat b'mod irregolari, attakk tal-qalb, puplesija u mewta kardijaka għal għarrieda kellhom problemi tal-qalb magħrufa minn qabel ma ħadu tadalafile. Mhux possibbli li jkun determinat jekk dawn l-avvenimenti kinux relatati direttament ma' tadalafile.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen ADCIRCA

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara 'JIS'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Tużax il-medicina jekk il-flixxun ikun ilu miftuħ għal iktar minn 110 jiem. Din il-medicina m'għandha bżonn ta' ebda kondizzjonijiet speċjali ta' hażna.

Aħzen fil-pakkett oriġinali. Aħzen il-flixxun b'mod wieqaf.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tieghek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih ADCIRCA

Is-sustanza attiva hi tadalafil. Kull mL fih 2 mg ta' tadalafil.

Is-sustanzi l-oħra huma xanthan gum, microcrystalline cellulose, carmellose sodium, citric acid, sodium citrate, sodium benzoate (E211), silica (kollojdali anidrat), sorbitol (E420) (likwidu kristallizzanti), polysorbate 80, sucralose, emulsjoni ta' simethicone (simethicone, methylcellulose, sorbic acid, ilma ppurifikat), toġhma artifiċjali taċ-ċirasa (fiha propylene glycol (E1520) u ilma. Ara sezzjoni 2 "ADCIRCA fih" għal aktar informazzjoni dwar sorbitol, sodium benzoate, propylene glycol u sodium.

Kif jidher ADCIRCA u l-kontenut tal-pakkett

ADCIRCA 2 mg/mL jiġi bħala suspensjoni orali bajda għal prattikament bajda.

ADCIRCA jiġi pakkjat go flixxun li fih 220 mL ta' suspensjoni orali b'siġill li jitqaxxar u tapp reżistenti għat-tfal, ġewwa kaxxa tal-kartun. Kull kaxxa tal-kartun fiha flixxun wiehed, siringa ggradwata ta' 10 mL b'gradwazzjonijiet ta' 1 mL u adapter li jidhol gol-flixxun.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq : Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, L-Olanda

Manifattur: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spanja

Għal kull taġġir dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

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

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

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

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

España
Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu/>

**ISTRUZZJONIJIET GHALL-UŻU
ADCIRCA 2mg/mL suspensjoni orali
tadalafil**

Qabel ma tuża s-suspensjoni orali ta' ADCIRCA, aqra u segwi sew l-istruzzjonijiet kollha pass wara pass.

Dan “L-Istruzzjonijiet għall-Użu” fih informazzjoni dwar kif għandek tuża s-suspensjoni orali ta' ADCIRCA.



INFORMAZZJONI IMPORTANTI LI GħANDEK TKUN TAF QABEL MA TUŻA S-SUSPENSJONI ORALI TA' ADCIRCA



L-adapter jirrappreżenta PERIKLU LI WIEHEĦ JISTA' JIFGA – partijiet żgħir. Twaħhalx is-siringa orali mal-adapter sakemm l-adapter ma jkunx imdahhal kollu għewwa l-flixxun. Irid ikun imdahhal kollu fil-flixxun għall-użu sikur. Biex jintuża biss taħt is-supervizzjoni adulta.

Thallix lit-tifel/tifla tiegħek jiehdu l-medicina mingħajr l-għajnuna tiegħek.

Tużax jekk il-flixxun, is-sigill, l-adapter jew s-siringa orali jkollhom xi ħsara.

Tużax il-medicina jekk il-flixxun ikun infetaħ għal iktar minn **110 jiem**. Ara s-sezzjoni **Rimi** biex issir taf x' għandek tagħmel bil-medicina li ma tużax.

Nizzel id-data tal-ewwel ftuħ tal-flixxun hawn: _____

Taħsilx is-siringa orali bis-sapun jew detergent. Ara l-passi 4b - 4c għal istruzzjonijiet dwar tindif.

Tqeghedx is-siringa orali fid-*dishwasher*. Is-siringa tista' ma taħdimx sew kif suppost.

Uża siringa orali għdida wara **30 jum**.

Mhuwiex irrakkomandat li thallat il-medicina mal-ikel jew mal-ilma. Tista' tiġi affettwata t-togħma jew ma thallix li tircievi d-doża kollha.

Agħti s-suspensjoni orali ta' ADCIRCA billi tuża biss is-siringa orali li tiġi mal-medicina.

Il-medicina hija bajda. Spazji tal-arja jistgħu jkunu diffiċli biex tarahom fis-siringa orali meta tkun qed tipprepara d-doża u jistgħu jirriżultaw f'doża mhux korretta.



F'każ ta' doża eċċessiva, ikkuntattja lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier minnufih. L-attenzjoni medika f'waqtha hija importanti għall-adulti u t-tfal anki jekk ma tindunax b'kwalunkwe sinjali jew sintomi.

Partijiet mis-sistema tal-ghoti tas-suspensjoni orali ta' ADCIRCA



PASS 1: IPPREPARA L-FLIXKUN

1a



**Iġbor il-flixxun tal-mediċina u l-adapter.
Aħsel idejk bis-sapun u bl-ilma.**

1b



Nehhi t-tapp mill-flixxun.

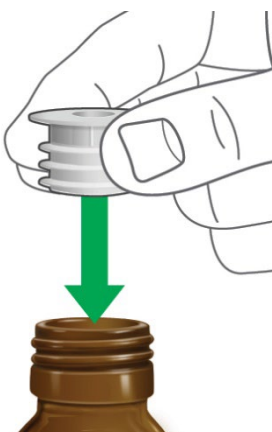
Imbotta sew it-tapp 'l isfel waqt li ddawru lejn ix-xellug.
Nehhi t-tapp mill-flixxun.

1ċ



Qabel l-ewwel użu biss, nehhi s-siġill oghlli u qaxxar.
Kun ċert li s-siġill huwa mneħhi kompletament.

1d



Qabel l-ewwel użu biss, imbotta l-adapter 'l isfel kemm tista' ġol-ftuħ tal-flixxun.



**L-adapter jirrappreżenta PERIKLU LI WIEHED
JISTA' JIFGA – partijiet żgħar. Irid ikun imdahhal
kollu fil-flixxun għall-użu sikur.**

Twahhalx is-siringa orali mal-adapter sakemm l-adapter ma jkunx imdahhal kollu ġol-flixxun.
Iddawwarx l-adapter.

1e



Aghlaq sew it-tapp lura fuq il-flixxun.

It-tapp se jagħlaq sew fuq l-adapter.

PASS 2: IPPREPARA D-DOŻA

2a



Iġbor il-flixxun tal-mediċina bl-adapter imdahhal u s-siringa orali.

Kun ċert li t-tapp huwa magħluq sew.

Ahsej idejka bis-sapun u bl-ilma.

2b



Hawwad il-flixxun.

Hawwad sew il-flixxun tal-mediċina għal mill-inqas 10 sekondi

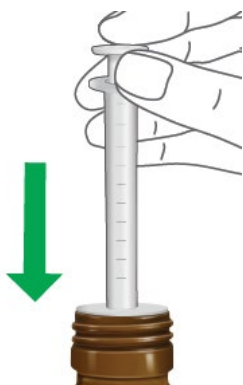
qabel kull użu sabiex tħallat sew is-suspensjoni.

Erga' hawwad il-flixxun jekk jibqa' qiegħed għal aktar minn 15-il minuta.

2ċ

Nehhi t-tapp mill-flixxun.

2d



Dahhal sew is-siringa orali fil-ftuh tal-adapter.

Kun ċert li t-tarf tas-siringa hija mdaħħla kollha għewwa l-

adapter u l-plaġer huwa imbuttata kollha mat-tarf tas-siringa.

2e

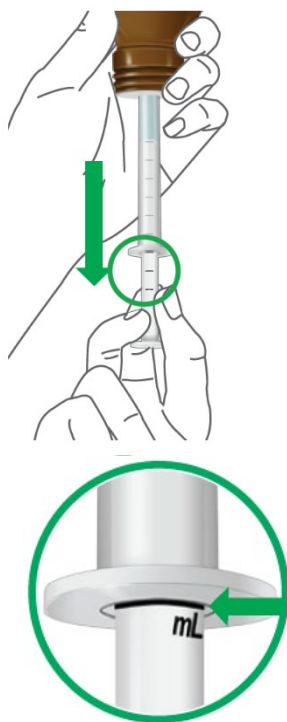


Dawwar il-flixxun bis-siringa oral rasu 'l isfel waqt li żżomm is-siringa f'potha.

Kun ċert li l-flixxun huwa rasu 'l isfel.

Kun ċert li s-siringa orali tibqa' kompletament imdahħla fl-adapter.

2f



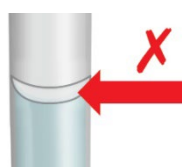
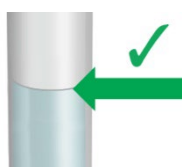
Iġbed id-doża.

Iġbed bil-mod il-plaġer 'l isfel sakemm il-marka tal-gradwazzjoni mL hija viżibbli taht il-qiegħ tal-flanġ għad-doża ordnata mit-tabib għat-tifel/tifla tiegħek.

Il-marka tal-gradwazzjoni tinstab fuq il-plaġer tas-siringa orali.

Kun ċert li t-tarf nett tal-marka tal-gradwazzjoni hija allinjata mal-qiegħ tal-flanġ.

2g



2h



PASS 3: AGHTI D-DOŻA



Dawwar il-flixkun wieqaf u ċekkja sew għal spazji tal-arja fis-siringa orali.

⚠ Spazju tal-arja jista' jwassal għal doża mhux korretta.

Il-mediċina hija bajda, l-istess kulur tas-siringa orali. Spazji tal-arja jistgħu jkunu diffiċli biex tarahom

Jekk hemm spazju tal-arja, żvojtja l-mediċina lura fil-flixkun u rrepeti l-passi 2e sa 2g.

Nehhi s-siringa orali minn mal-flixkun.

Tmissx il-plaġer.

Qiegħed is-siringa orali fil-ġenb ta' halq it-tifel/tifla tiegħek. Għid lit-tifel/tifla tiegħek biex ma tigdimx is-siringa.

Titfax il-mediċina f'daqqa fin-naħa ta' wara tal-gerżuma.

Bil-mod u b'mod ġentili mbotta l-plaġer 'l isfel sat-tarf tas-siringa sabiex il-mediċina kollha tkun f'halq it-tifel/tifla tiegħek.

Kun ċert li l-mediċina kollha tinbela' mit-tifel/tifla tiegħek.

PASS 4: TINDIF

4a



Aghlaq sew it-tapp lura fuq il-flixxkun.
Tnehhix l-adapter. It-tapp se jaghlaq sew fuqu.

4b



Imla s-siringa orali b'ilma nadif.

⚠ Tahsilx is-siringa orali bis-sapun jew bid-detergent.

⚠ Tnehhix il-planger mis-siringa orali.

Imla tazza b'ilma nadif, dahhal is-siringa orali, u igbed il-planger 'il fuq biex **timla s-siringa bl-ilma..**

4c



Imbotta l planger 'l isfel u tajjar l-ilma fit-tazza jew fis-sink.

Kun cert li tneħhi l-ilma mis-siringa orali.

Farfar l-ilma żejjed minn mas-siringa u xxottaha b'*paper towel*.

Aħżen is-siringa orali u l-flixxkun fil-kartuna originali.

Aħsel idejk bis-sapun u bl-ilma.

RIMI TAL-MEDIĊINA

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

RIMI TAS-SIRINGA

Staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek kif għandek tarmi s-siringa tiegħek.

KIF GHANDEK TAHŻEN IL-MEDIĊINA TIEGHEK

Din il-medicina m'għandha bżonn ta' ebda kondizzjonijiet speċjali ta' hażna

Aħżen il-flixxkun bil-wieqfa.

Żomm il-flixxkun u s-siringa orali fejn ma jidhrux u ma jintlaħqux mit-tfal.

MISTOQSIJET KOMUNI

M. X'jiġri jekk nara spazji tal-arja fis-siringa orali tieghi?

R. Tagħtix il-medicina. Spazji tal-arja jistgħu jirriżultaw f' doża mhux korretta. Żvojtja l-medicina lura fil-flixxkun u rrepeti passi 2e sa 2g.

M. X'jigri jekk hemm wisq medicina fis-siringa orali?

R. Żomm it-tarf tas-siringa fil-flixxun. Żomm il-flixxun 'l fuq. Imbotta l-plangier 'l isfel sakemm ikun hemm id-doża korretta fis-siringa orali.

M. X'jigri jekk m'hemmx biżżejjed medicina fis-siringa orali?

R. Żomm it-tarf tas-siringa fil-flixxun. Żomm il-flixxun rasu 'l isfel. Iġbed il-plangier 'l isfel sakemm ikun hemm id-doża korretta fis-siringa orali.

M. X'jigri jekk xi ffit medicina tidhol f'għajnejja jew f'għajn tat-tifel/tifla tiegħi?

R. Xarrab immedjatement l-għajn sew bl-ilma u kkuntattja lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Malli jkun possibbli, aħsel idejk u l-uċuh li setgħu ġew f'kuntatt mal-medicina.

M. Kif nista' nsiefer b'din il-medicina?

A. Kun ċert/a li għandek biżżejjed medicina għall-vjaġġ kollu. Hiu s-siringa orali u l-medicina fil-kontenitur originali tagħhom. Aħżen il-medicina f'post sikur u bil-wieqfa.

M. Nista' nhallat il-medicina mal-ikel jew mal-ilma qabel ma nagħtiha lit-tifel/tifla tiegħi?

R. Mhuwiex irrakkomandat li thallat din il-medicina mal-ikel jew mal-ilma. Dan jista' jaffettwa l-mod kif tintieghem il-medicina jew tippreveni doża sħiħa. Tista' tagħti tazza ilma lit-tifel/tifla tiegħek wara li jkun u hadu d-doża sħiħa ta' medicina.

M. X'jigri jekk it-tifel/tifla tiegħi jobzqu l-medicina?

R. Tagħtix aktar medicina lit-tifel/tifla tiegħek. Ikkuntattja lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier.

M. X'jigri jekk it-tifel/tifla tiegħi ma jibilghux il-medicina kollha?

R. Ikkuntattja lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier.

M. X'jigri jekk it-tifel/tifla tiegħi jibilgħu wisq medicina?

R. Ikkuntattja minnufih lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier.

GHAL MISTOQSJIET JEW AKTAR INFORMAZZJONI DWAR IS-SUSPENSJONI ORALI TA' ADCIRCA

Ghal mistoqsijiet jew aktar informazzjoni dwar ADCIRCA

- Ċempel lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek
- Ċempel lil-Lilly

Aqra l-fuljett ta' tagħrif kollu għal ADCIRCA ġewwa din il-kaxxa biex tkun taf aktar dwar il-medicina tiegħek.

Ghal mistoqsijiet jew aktar informazzjoni dwar is-suspensjoni orali ta' ADCIRCA

Jekk għandek kwalunkwe mistoqsija jew problema bis-siringa għas-suspensjoni orali tiegħek, ikkuntattja lil-Lilly jew lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier għall-għajjnuna. Irrapporta kull ILMENT DWAR L-APPARAT MEDIKU jew EFFETTI MHUX MIXTIEQA, inkluż, INĊIDENTI SSUSPETTATI SERJI, lil-Lilly.

Anness IV

**Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet)
għat-tqeghid fis-suq**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal tadalaflil, il-konklużjonijiet xjentifiċi tas-CHMP huma kif ġej:

Minhabba d-*data* disponibbli dwar korjoretinopatija seruża ċentrali mil-letteratura medika u minn rapporti spontanji, li f'xi każijiet jinkludu relazzjoni temporali viċina, *de-challenge* u/jew *re-challenge* pożittiv u minhabba mekkaniżmu t'azzjoni plawsibbli, il-PRAC iqis li relazzjoni kawżali bejn tadalaflil u korjoretinopatija seruża ċentrali hija mill-inqas possibbiltà raġonevoli. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti li fihom tadalaflil għandha tiġi emendata biex tirrifletti dan.

Is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal tadalaflil is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom tadalaflil ma nbidilx suġġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq għandhom ikunu varjati.