

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

ADCIRCA 20 mg tabletter, filmdrasjerte.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg tadalafil.

### Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 233 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Oransje og mandelformede filmdrasjerte tabletter på 12,09 mm x 7,37 mm, merket "4467" på den ene siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

#### Voksne

Behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (PAH), klassifisert som WHO funksjonsklasse II og III, for å forbedre arbeidskapasiteten (se pkt. 5.1).

Det er vist effekt ved idiopatisk PAH (IPAH) og ved PAH assosiert med vaskulær bindevevssykdom.

#### Pediatrik populasjon

Behandling av pediatriske pasienter fra 2 år og eldre med pulmonal arteriell hypertensjon (PAH), klassifisert som WHO funksjonsklasse II og III.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling må kun initieres og overvåkes av lege med erfaring i behandling av PAH.

#### Dosering

##### *Voksne*

Anbefalt dose er 40 mg (to x 20 mg filmdrasjerte tabletter) én gang daglig.

##### *Pediatrik populasjon (fra 2 år til 17 år)*

De anbefalte dosene som skal tas én gang daglig basert på alder og vekt hos pediatriske pasienter er vist under.

<b>Pediatrike pasienters alder og/eller vekt</b>	<b>Anbefalt daglig dose og doseringsregime</b>
Alder $\geq$ 2 år Kroppsvekt $\geq$ 40 kg Kroppsvekt $<$ 40 kg	40 mg (to 20 mg tabletter) én gang daglig 20 mg (én 20 mg tablett eller 10 ml mikstur, suspensjon, 2 mg/ml tadalafil*) én gang daglig

\*Mikstur, suspensjon er tilgjengelig for administrering til pediatrike pasienter som trenger 20 mg eller mindre, og som ikke kan svelge tabletter.

Hos pasienter  $<$  2 år er ingen farmakokinetiske eller effektdata tilgjengelig fra kliniske studier. Passende dose med ADCIRCA hos barn mellom 6 måneder og  $<$  2 år har ikke blitt fastslått. ADCIRCA er ikke anbefalt til bruk hos denne aldersgruppen.

#### Forsinket dose, glemt dose eller oppkast

Hvis det er en forsinkelse i administrasjon av ADCIRCA, men det fortsatt er innen samme dag, bør dosen tas uten endringer i de påfølgende doseringsregimene. Pasienter skal ikke ta en ekstra dose ved glemt dose.

Pasienter skal ikke ta en ekstra dose ved oppkast.

#### Spesielle populasjoner

##### Eldre pasienter

Dosejusteringer hos eldre er ikke nødvendig.

##### Nedsatt nyrefunksjon

###### *Voksne og pediatrik populasjon (2 til 17 år, som veier minst 40 kg)*

En startdose på 20 mg én gang daglig er anbefalt for pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Dosen kan økes til 40 mg én gang daglig basert på individuell effekt og toleranse. Bruk av tadalafil hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er ikke anbefalt (se pkt. 4.4 og 5.2).

###### *Pediatrik populasjon (2 til 17 år, som veier under 40 kg)*

En startdose på 10 mg én gang daglig er anbefalt for pasienter  $<$  40 kg med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Dosen kan økes til 20 mg én gang daglig basert på individuell effekt og toleranse. Bruk av tadalafil hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er ikke anbefalt (se pkt. 4.4 og 5.2).

##### Nedsatt leverfunksjon

###### *Voksne og pediatrik populasjon (2 til 17 år, som veier minst 40 kg)*

På grunn av begrenset klinisk erfaring hos pasienter med lett til moderat levercirrose (Child-Pugh klasse A og B), kan en startdose på 20 mg én gang daglig vurderes.

###### *Pediatrik populasjon (2 til 17 år, som veier under 40 kg)*

En startdose på 10 mg én gang daglig kan vurderes for pasienter  $<$  40 kg med lett til moderat nedsatt leverfunksjon.

Dersom tadalafil forskrives bør en nøye individuell nytte/risiko vurdering bli foretatt for pasienter i alle aldre, av forskrivende lege. Pasienter med alvorlig levercirrose (Child-Pugh klasse C) er ikke undersøkt, og dosering med tadalafil er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.4 og 5.2).

##### Pediatrik populasjon (alder $<$ 2 år)

Dosering og effekt av ADCIRCA hos barn  $<$  2 år har ikke blitt fastslått. Tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1.

#### Administrasjonsmåte

ADCIRCA er til oral bruk

Den filmdrasjerte tablettene bør svelges hel med vann, med eller uten mat.

### 4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Akutt myokardinfarkt i løpet av de siste 90 dager.

Alvorlig hypotensjon (< 90/50 mm Hg)

- I kliniske studier har tadalafil vist seg å forsterke den blodtrykksenkende effekten av nitrater. Dette antas å komme av den kombinerte effekten av nitrater og tadalafil på nitrogenoksid/cGMP-syntesevei. Bruk av tadalafil er derfor kontraindisert hos pasienter som behandles med alle former for organisk nitrat (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering av fosfodiesterase type 5 (PDE5)-hemmere, inkludert tadalafil, med guanylatsyklasesstimulatorer som riociguat er kontraindisert fordi det potensielt kan føre til symptomatisk hypotensjon (se pkt. 4.5).

Pasienter som har mistet synet på ett øye pga non-arteriell iskemisk fremre optikusnevropati (NAION), uavhengig av om denne hendelsen var forbundet med tidligere bruk av en PDE5-hemmer eller ikke (se punkt 4.4).

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

#### Kardiovaskulære sykdommer

Pasienter med følgende kardiovaskulære sykdommer var ikke inkludert i de kliniske studiene av PAH:

- Pasienter med klinisk signifikant aorta- og mitralklaffsykdom
- Pasienter med perikardkonstriksjon
- Pasienter med restriktiv eller kongestiv kardiomyopati
- Pasienter med betydelig venstre ventrikkel dysfunksjon
- Pasienter med livstruende arytmier
- Pasienter med symptomatisk koronar arteriesykdom
- Pasienter med ukontrollert hypertensjon

Siden det ikke foreligger kliniske data vedrørende sikkerhet av tadalafil hos disse pasientene er bruk av tadalafil ikke anbefalt.

Pulmonale vasodilatorer kan signifikant forverre den kardiovaskulære statusen til pasienter med pulmonal venookklusiv sykdom (PVOD). Siden det ikke foreligger kliniske data på administrering av tadalafil til pasienter med venookklusiv sykdom, er administrering av tadalafil til slike pasienter ikke anbefalt. Dersom det oppstår tegn på pulmonalt ødem når tadalafil er administrert bør muligheten for assosiert PVOD vurderes.

Tadalafil har systemiske vasodilatoriske egenskaper som kan resultere i forbigående blodtrykksfall. Leger bør nøye vurdere hvorvidt pasienter med enkelte underliggende tilstander, slik som alvorlig venstre ventrikkel utløpsobstruksjon, væskemangel, autonom hypotensjon eller pasienter med hvilehypotensjon, kan bli berørt negativt av slike vasodilatoriske effekter.

Samtidig bruk av tadalafil og alfa<sub>1</sub>-blokkere kan medføre symptomatisk hypotensjon hos enkelte pasienter (se pkt. 4.5). Kombinasjonsbehandling med tadalafil og doksazosin er derfor ikke anbefalt.

## Syn

Synsforstyrrelser, inkludert sentral serøs chorioretinopati (CSCR), og tilfeller av NAION har blitt rapportert i forbindelse med inntak av tadalafil og andre PDE5-hemmere. De fleste tilfeller av CSCR forsvant spontant etter seponering av tadalafil. Når det gjelder NAION, tyder analyser av data fra observasjonsstudier på en økt risiko for akutt NAION hos menn med erektil dysfunksjon etter eksponering for tadalafil eller andre PDE5-hemmere. Ettersom dette kan være relevant for alle pasienter eksponert for tadalafil, bør pasienten rådes til å slutte å ta ADCIRCA og å kontakte lege umiddelbart dersom det skulle oppstå plutselige synsforstyrrelser, nedsatt synsskarphet og/eller forvrengning av synet (se pkt. 4.3). Pasienter med kjent hereditær degenerativ retinal sykdom, inkludert retinitis pigmentosa, ble ikke inkludert i de kliniske studiene og bruk til disse pasientene er ikke anbefalt.

## Nedsatt hørsel eller plutselig hørselstap

Tilfeller av plutselig hørselstap etter bruk av tadalafil er rapportert. Selv om det i noen tilfeller fantes andre risikofaktorer (som alder, diabetes, hypertensjon, tidligere historie med hørselstap og tilhørende bindevevssykdom) bør pasienter rådes til straks å søke medisinsk hjelp ved plutselig nedsatt hørsel eller hørselstap.

## Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Tadalafil er ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon på grunn av økt tadalafileksponering (AUC), begrenset klinisk erfaring, og manglende mulighet til å påvirke clearance ved dialyse.

Pasienter med alvorlig levercirrose (Child-Pugh klasse C) er ikke undersøkt og dosering med tadalafil er derfor ikke anbefalt.

## Priapisme og anatomisk deformert penis

Priapisme har vært rapportert hos menn som har blitt behandlet med PDE5-hemmere. Pasienter som får ereksjon som varer i 4 timer eller mer bør tilrådes å oppsøke medisinsk hjelp omgående. Dersom priapisme ikke behandles umiddelbart kan det oppstå skade i penis som kan medføre permanent impotens.

Tadalafil bør brukes med forsiktighet til pasienter med anatomisk deformert penis (for eksempel vinkling, kavernøs fibrose eller Peyronies sykdom) eller hos pasienter med tilstander som gjør dem disponert for priapisme (for eksempel sigdcelleanemi, multiple myelomer eller leukemi).

## Bruk sammen med CYP3A4-indusere eller -hemmere

Bruk av tadalafil er ikke anbefalt hos pasienter som får kronisk behandling med potente CYP3A4-indusere, som rifampicin (se pkt. 4.5).

Hos pasienter som samtidig tar potente CYP3A4-inhibitorer, som ketokonazol eller ritonavir, er bruk av tadalafil ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

## Behandlinger av erektil dysfunksjon

Sikkerhet og effekt av kombinasjoner av tadalafil og andre PDE5-hemmere eller annen behandling av erektil dysfunksjon er ikke undersøkt. Pasienter skal informeres om ikke å bruke tadalafil sammen med disse legemidlene.

## Prostacyklin og prostacyklinanaloger

Sikkerhet og effekt av tadalafil administrert samtidig med prostacyklin eller prostacyklinanaloger er ikke undersøkt i kontrollerte kliniske studier. Forsiktighet anbefales derfor ved samtidig administrasjon.

## Bosentan

Effekten av tadalafil hos pasienter som behandles med bosentan er ikke entydig vist (se pkt. 4.5 og 5.1)

## Laktose

ADCIRCA inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

## Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

### Effekter av andre legemidler på tadalafil

#### Cytokrom P450-hemmere

##### *Azolfungicider (f.eks. ketokonazol)*

Ketokonazol (200 mg daglig) doblet eksponeringen (AUC) for en enkeltdose tadalafil (10 mg) og økte  $C_{max}$  med 15 % relativt til AUC og  $C_{max}$  verdiene for tadalafil alene. Ketokonazol (400 mg daglig) 4-doblet eksponeringen (AUC) for en enkeltdose tadalafil (20 mg) og økte  $C_{max}$  med 22 %.

##### *Proteasehemmere (f.eks. ritonavir)*

Ritonavir (200 mg 2 ganger daglig), som er en hemmer av CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6, doblet eksponeringen (AUC) for en enkeltdose tadalafil (20 mg) uten endringer i  $C_{max}$ . Ritonavir (500 mg eller 600 mg 2 ganger daglig) økte eksponeringen (AUC) for en enkeltdose tadalafil (20 mg) med 32 % og reduserte  $C_{max}$  med 30 %.

#### Cytokrom P450-indusere

##### *Endotelin-1-reseptorantagonister (f.eks. bosentan)*

Bosentan (125 mg 2 ganger daglig), et substrat for CYP2C9 og CYP3A4 og en moderat induser av CYP3A4, CYP2C9 og muligens CYP2C19, reduserte systemisk eksponering av tadalafil (40 mg 1 gang daglig) med 42 % og  $C_{max}$  med 27 % etter gjentatt koadministrering. Effekten av tadalafil hos pasienter som allerede behandles med bosentan er ikke entydig vist (se pkt. 4.4 og 5.1). Tadalafil påvirket ikke eksponeringen (AUC and  $C_{max}$ ) av bosentan eller dens metabolitter. Sikkerheten og effekten av kombinasjon av tadalafil og andre endotelin-1-reseptorantagonister er ikke undersøkt.

##### *Antimykobakterielle legemidler (f.eks. rifampicin)*

En CYP3A4-induser, rifampicin (600 mg daglig), reduserte tadalafil AUC med 88 % og  $C_{max}$  med 46 % relativt til AUC- og  $C_{max}$ -verdiene for tadalafil alene (10 mg).

## Effekter av tadalafil på andre legemidler

### Nitrater

I kliniske studier er det vist at tadalafil (5, 10 og 20 mg) forsterker den hypotensive effekt av nitrater. Interaksjonen varte i over 24 timer, men var ikke lenger detekterbar 48 timer etter den siste tadalafil-dosen. Administrasjon av tadalafil til pasienter som behandles med alle former for organisk nitrat er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

### Antihypertensiva (inkludert kalsiumkanalblokkere)

Samtidig administrering av doxazosin (4 mg og 8 mg daglig) og tadalafil (5 mg daglig dose og 20 mg som engangsdose) øker signifikant den blodtrykksenkende effekten av denne alfablokkeren. Denne effekten varer minst 12 timer og kan være symptomgivende; inkluderer synkope. Kombinasjonen anbefales derfor ikke (se pkt. 4.4).

I interaksjonsstudier hos et begrenset antall friske frivillige personer ble slik effekt ikke rapportert med alfuzosin og tamsulosin.

Tadalafils (10 og 20 mg) evne til å forsterke den hypotensive effekt av antihypertensive legemidler er undersøkt i kliniske farmakologistudier. Hovedgrupper av antihypertensive legemidler ble undersøkt enten som monoterapi eller som del av kombinasjonsbehandling. Hos pasienter som tok flere antihypertensive legemidler uten godt kontrollert blodtrykk ble det sett større reduksjon i blodtrykket sammenlignet med pasienter med godt kontrollert blodtrykk hvor reduksjonen var minimal og tilsvarende den hos friske individer. Hos pasienter som samtidig får antihypertensive legemidler, kan tadalafil 20 mg indusere blodtrykksfall som (med unntak for doksazosin – se ovenfor) vanligvis er mildt og sannsynligvis ikke av klinisk betydning.

### Riociguat

Prekliniske studier viste en additiv, systemisk blodtrykksenkende effekt når PDE5-hemmere ble kombinert med riociguat. I kliniske studier er riociguat vist å forsterke den hypotensive effekten av PDE5-hemmere. Gunstige kliniske effekter av kombinasjonen ble ikke vist i studiepopulasjonen. Samtidig bruk av riociguat med PDE5-hemmere, inkludert tadalafil, er kontraindisert (see pkt. 4.3).

### CYP1A2-substrater (f.eks. teofyllin)

Når tadalafil 10 mg ble administrert med teofyllin (en ikke-selektiv fosfodiesterasehemmer) så man ingen farmakokinetisk interaksjon. Den eneste farmakodynamiske effekten var en liten økning i hjerterefrekvens (3,5 slag pr. min.).

### CYP2C9-substrater (f.eks. R-warfarin)

Tadalafil (10 mg og 20 mg) hadde ingen signifikant effekt på eksponering (AUC) av S-warfarin eller R-warfarin (CYP2C9 substrat). Tadalafil påvirket heller ikke warfarinindusert endring i protrombintid.

### Acetylsalisylsyre

Tadalafil (10 mg og 20 mg) forsterket ikke forlengelsen i blødningstid forårsaket av acetylsalisylsyre.

### P-glykoproteinsubstrater (f.eks. digoksin)

Tadalafil (40 mg én gang daglig) hadde ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til digoksin.

### Orale antikonsepsjonsmidler

Ved steady-state økte tadalafil (40 mg én gang daglig) eksponeringen (AUC) av etinyløstradiol med 26 % og  $C_{max}$  med 70 %, sammenlignet med p-piller administrert med placebo. Det var ingen statistisk signifikant effekt av tadalafil på levonorgestrel, noe som tyder på at effekten på etinyløstradiol skyldes at tadalafil hemmer intestinal sulfatering. Klinisk relevans av dette funnet er usikkert.

### Terbutalin

En lignende økning i AUC og  $C_{\max}$  observert for etinyløstradiol kan forventes ved oral administrasjon av terbutalin, sannsynligvis på grunn av tadalafil's hemming av intestinal sulfatering. Klinisk relevans av dette funnet er usikkert.

### Alkohol

Alkohol konsentrasjoner ble ikke påvirket av samtidig administrasjon av tadalafil (10 mg eller 20 mg). Det ble heller ikke vist endringer i tadalafil konsentrasjonene etter samtidig administrering med alkohol. Tadalafil (20 mg) forsterket ikke det gjennomsnittlige blodtrykksfall forårsaket av alkohol (0,7 g/kg eller omtrent 180 ml 40 % alkohol (vodka) til en mann på 80 kg), men det ble observert postural svimmelhet og ortostatisk hypotensjon hos enkelte individer. Virkningen av alkohol på kognitiv funksjon ble ikke forsterket av tadalafil (10 mg).

### Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Basert på farmakokinetisk populasjonsanalyse er estimatet for tilsynelatende clearance (CL/F) og effekten av bosentan på CL/F hos pediatriske pasienter lik de hos voksne pasienter med PAH. Ingen dosejusteringer er vurdert nødvendig for tadalafil ved bruk av bosentan.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

Det foreligger begrensede data på bruk av tadalafil hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapet, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). For sikkerhets skyld bør en helst unngå bruk av tadalafil under svangerskapet.

### Amming

Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data hos dyr har vist utskillelse av tadalafil i morsmelk. Det kan ikke utelukkes en risiko for det diende barnet. ADCIRCA bør ikke brukes under amming.

### Fertilitet

For hunder er det sett resultater som kan indikere redusert fertilitet. To påfølgende kliniske studier antyder at det ikke er sannsynlig at disse resultatene gjelder for mennesker, selv om redusert spermiekonsentrasjon ble sett hos noen menn (se pkt. 5.1 og 5.3).

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

ADCIRCA har ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Forekomsten av svimmelhet som er rapportert i kliniske studier er lik for placebo og tadalafil. Likevel bør pasientene være oppmerksomme på hvordan de reagerer på ADCIRCA før bilkjøring eller bruk av maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

### Sammendrag av sikkerhetsprofil

De vanligst rapporterte bivirkningene, sett hos  $\geq 10\%$  av pasientene i behandlingsgruppen med 40 mg tadalafil, var hodepine, kvalme, rygg smerter, dyspepsi, rødme, myalgi, nasofaryngitt og smerte i ekstremiteter. Bivirkningene som ble rapportert var forbigående og vanligvis milde eller moderate. Bivirkningsdata for pasienter over 75 år er begrenset.



I den pivotale placebokontrollerte studien med ADCIRCA for behandling av PAH ble totalt 323 pasienter behandlet med ADCIRCA i doser fra 2,5 mg til 40 mg én gang daglig og 82 pasienter ble behandlet med placebo. Behandlingsvarigheten var 16 uker. Den totale frekvensen av seponering på grunn av bivirkninger var lav (ADCIRCA 11 %, placebo 16 %). Trehundreogfemtisv (357) pasienter som fullførte den pivotale studien fortsatte i en langtidsforlengelse av studien. Dosene som ble undersøkt var 20 mg og 40 mg én gang daglig.

### Bivirkningstabell

Tabellen nedenfor angir bivirkningene som ble rapportert i løpet av den placebokontrollerte kliniske studien hos pasienter med PAH som ble behandlet med ADCIRCA. I tabellen er det også inkludert enkelte bivirkninger/reaksjoner som er rapportert i kliniske studier og/eller etter markedsføring av tadalafil for behandling av erektil dysfunksjon hos menn. Disse hendelsene er enten angitt med frekvens "ikke kjent", siden frekvensen ikke kan anslås utifra tilgjengelige data for pasienter med PAH, eller med frekvens basert på data fra den pivotale placebokontrollerte kliniske studien for ADCIRCA.

Frekvenskonvensjon: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent <sup>1</sup>
<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>		Overfølsomhetsreaksjoner <sup>5</sup>			Angioødem
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	Hodepine <sup>6</sup>	Synkope, migrene <sup>5</sup>	Kramper <sup>5</sup> , forbigående amnesi <sup>5</sup>		Slag <sup>2</sup> (inkludert hemoragiske hendelser)
<b>Øyesykdommer</b>		Tåkesyn			Non-arterittisk iskemisk fremre optikusnevropati (NAION), retinal vaskulær okklusjon, synsfeltforandring, sentral serøs chorioretinopati
<b>Sykdommer i øre og labyrint</b>			Tinnitus		Plutselig hørseltap
<b>Hjertesykdommer</b>		Palpitasjoner <sup>2, 5</sup>	Plutselig hjertedød <sup>2, 5</sup> , takykardi <sup>2, 5</sup>		Ustabil angina pectoris, ventrikulær arytmi, myokard infarkt <sup>2</sup>
<b>Karsykdommer</b>	Rødme	Hypotensjon	Hypertensjon		
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	Nasofaryngitt (inkludert nesetetthet, sinus tetthet og rhinitt)	Epistakse			
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	Kvalme, dyspepsi (inkludert	Oppkast, gastroøsofagal refluks			

	abominalsmarter/ ubehag <sup>3)</sup> )				
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>		Utslett	Urtikaria <sup>5</sup> , hyperhidrose (svetting) <sup>5</sup>		Stevens-Johnsons syndrom, eksfoliativ dermatitt
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	Myalgi, ryggsmerter, smerter i ekstremitetene (inkludert ubehag)				
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>			Hematuri		
<b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b>		Økt blødning fra livmor <sup>4</sup>	Priapisme <sup>5</sup> , blødning fra penis, hematospermi		Forlenget ereksjon
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>		Ødem i ansikt, brystmerter <sup>2</sup>			

(1) Hendelser som ikke ble rapportert i registreringsstudier og ikke kan estimeres fra tilgjengelige data. Bivirkningene inkludert i tabellen er fra data etter markedsføring eller fra kliniske studier av tadalafil i behandling av erektil dysfunksjon

(2) Flertallet av pasientene som disse bivirkningene ble rapportert for hadde allerede kardiovaskulære risikofaktorer

(3) Aktuelle MedDRA-terminologier som er inkludert er abdominalt ubehag, abdominale smerter, abdominale smerter i nedre del, abdominale smerter i øvre del og magebesvær.

(4) Klinisk non-MedDRA-terminologi for å inkludere rapporter om tilstander med abnormal/overdreven menstruasjonsblødning som menoragi, metroragi, menometroragi eller vaginal hemoragi.

(5) Bivirkningene inkludert i tabellen er fra data etter markedsføring eller fra kliniske studier av tadalafil i behandling av erektil dysfunksjon; i tillegg er frekvensestimater basert på kun 1 eller 2 pasienter som har hatt disse bivirkningene i den pivotale placebokontrollerte kliniske studien for ADCIRCA.

(6) Hodepine var den mest vanlige rapporterte bivirkningen. Hodepine kan forekomme ved behandlingsstart og avtar over tid selv om behandlingen fortsetter.

### Pediatrisk populasjon

Totalt 51 pediatriske pasienter i alderen 2,5 til 17 år med PAH ble behandlet med tadalafil i kliniske studier (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG). Totalt 391 pediatriske pasienter med PAH, fra nyfødte til < 18 år ble behandlet med tadalafil i en observasjonsstudie etter markedsføring (H6D-JE-TD01). Frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkningene hos barn og ungdom var lignende den som ble sett hos voksne etter administrasjon av tadalafil. Grunnet forskjeller i studieoppsettet, prøveomfang, kjønn, aldersgrupper og doser, er sikkerhetsfunnene fra disse studiene beskrevet separat under.

### Placebo-kontrollert klinisk studie hos pediatriske pasienter (H6D-MC-LVHV)

I en randomisert, placebo-kontrollert studie med 35 pasienter i alderen 6,2 til 17,9 år (medianalder på 14,2 år) med PAH, ble totalt 17 pasienter behandlet én gang daglig med ADCIRCA 20 mg (kohort med medium kroppsvekt  $\geq 25$  kg til < 40 kg) eller 40 mg (kohort med høy kroppsvekt  $\geq 40$  kg), og 18 pasienter ble behandlet med placebo, i 24 uker. De vanligste bivirkningene, som oppsto hos  $\geq 2$  pasienter behandlet med tadalafil, var hodepine (29,4 %), øvre luftveisinfeksjon og influensa

(17,6 % hver), og artralgi og epistakse (11,8 % hver). Ingen dødsfall eller alvorlige bivirkninger ble rapportert. Av de 35 pediatriske pasientene behandlet i den kortsiktige placebo-kontrollerte studien, ble 32 med i den 24 måneder langsiktige åpne utvidelsen og 26 pasienter fullførte oppfølgingen. Ingen nye sikkerhetssignaler ble observert.

#### Farmakokinetisk studie uten kontrollarm hos pediatriske pasienter (H6D-MC-LVIG)

I en pediatrisk studie med flere stigende doser fikk 19 pasienter med en medianalder på 10,9 år [spredning 2,5 - 17 år] ADCIRCA én gang daglig med en åpen behandlingsvarighet på 10 uker (periode 1) og i opptil ytterligere 24 måneder i en forlengelse (periode 2). Alvorlige bivirkninger ble rapportert hos 8 pasienter (42,1 %). Disse var pulmonal hypertensjon (21,0 %), virusinfeksjon (10,5 %) og hjertesvikt, gastritt, feber, diabetes mellitus type 1, feberkramper, presynkope, anfall og cyster på eggstokkene (5,3 % hver). Ingen pasienter ble seponert grunnet alvorlige bivirkninger. Behandlingsavhengige bivirkninger ble rapportert hos 18 pasienter (94,7%) og den vanligste behandlingsavhengige bivirkningen (som oppsto hos  $\geq 5$  pasienter) var hodepine, feber, øvre luftveisvirusinfeksjon og oppkast. To dødsfall ble rapportert.

#### Studie etter markedsføring hos pediatriske pasienter (H6D-JE-TD01)

Sikkerhetsdata ble samlet inn under en observasjonsstudie etter markedsføring i Japan med 391 pediatriske pasienter (observasjonsperiode på maksimum 2 år). Den gjennomsnittlige alderen på pasientene i studien var  $5,7 \pm 5,3$  år, inkludert 79 pasienter  $< 1$  år, 41 i alderen 1 til  $< 2$  år, 122 i alderen 2 til 6 år, 110 i alderen 7 til 14 år og 39 i alderen 15 til 17 år. Bivirkninger ble rapportert hos 123 pasienter (31,5 %). Forekomsten av bivirkninger ( $\geq 5$  pasienter) var pulmonal hypertensjon (3,6 %), hodepine (2,8 %), hjertesvikt og redusert antall blodplater (2,0 % hver), epistakse og øvre luftveisinfeksjon (1,8 % hver), bronkitt, diaré og unormal leverfunksjon (1,5 % hver), og gastroenteritt, proteintapende gastroenteropati og økt aspartat aminotransferase (1,3 % hver). Forekomsten av alvorlige bivirkninger var 12 % ( $\geq 3$  pasienter) inkludert pulmonal hypertensjon (3,6 %), hjertesvikt (1,5 %) og pneumoni (0,8 %). Seksten dødsfall (4,1 %) ble rapportert, ingen var relatert til tadalafil.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Det er gitt enkeltdoser på opp til 500 mg til friske personer, og multiple daglige doser på opp til 100 mg er gitt til pasienter med erektil dysfunksjon. Observerte bivirkninger tilsvarte de som ble sett ved lavere doser. Ved overdose bør det gis standard symptomatisk behandling etter behov. Hemodialyse bidrar ubetydelig til tadalafileliminering.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Urologika, legemidler til bruk mot erektil dysfunksjon, ATC-kode: G04BE08

#### Virkningsmekanisme

Tadalafil er en potent og selektiv hemmer av PDE5, enzymet som er ansvarlig for degradering av syklisk guanosinmonofosfat (cGMP). Pulmonær arteriell hypertensjon er assosiert med svekket frigjøring av nitrogenoksid fra vaskulært endotel og påfølgende reduksjon av cGMP-konsentrasjoner i pulmonal vaskulær glatt muskulatur. PDE5 er den dominerende fosfodiesterasen i pulmonal

vaskulatur. Tadalafils hemming av PDE5 øker konsentrasjonen av cGMP som resulterer i avslapping i pulmonale vaskulære glatte muskelceller og vasodilatasjon av pulmonal karseng.

### Farmakodynamiske effekter

*In vitro* studier har vist at tadalafil er en selektiv hemmer av PDE5. PDE5 er et enzym som forekommer i glatt muskulatur i svampegemet, glatt muskulatur i kar og innvoller, skjelettmuskulatur, blodplater, nyrer, lunger og lillehjernen. Effekten av tadalafil er mer potent på PDE5 enn på andre fosfodiesteraser. Tadalafil er > 10 000 ganger mer potent i forhold til PDE5 enn til PDE1, PDE2 og PDE4, enzymer som forekommer i hjertet, hjernen, blodkar, lever og andre organer. Tadalafil er > 10 000 ganger mer potent i forhold til PDE5 enn til PDE3, et enzym som forekommer i hjertet og blodkarene. Denne selektiviteten for PDE5 i forhold til PDE3 er viktig fordi PDE3 er et enzym som spiller en rolle i hjertekontraktiliteten. I tillegg er tadalafil omtrent 700 ganger mer potent i forhold til PDE5 enn til PDE6, et enzym som forekommer i retina og er ansvarlig for lysoverføring. Tadalafil er også > 10 000 ganger mer potent i forhold til PDE5 enn til PDE7, PDE8, PDE9 og PDE10.

### Klinisk effekt og sikkerhet

#### *Pulmonal arteriell hypertensjon hos voksne*

En randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie ble utført på 405 pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon. Tillatt grunnbehandling inkluderte bosentan (stabil vedlikeholdsdose inntil 125 mg to ganger daglig) og kronisk antikoagulasjonbehandling, digoksin, diuretika og oksygen. Mer enn halvparten (53,3 %) av pasientene i studien fikk samtidig bosentanbehandling.

Pasientene ble randomisert til en av fem behandlingsgrupper (tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg eller placebo). Pasientene var minimum 12 år og hadde diagnosen idiopatisk PAH eller PAH relatert til bindevevssykdom, bruk av appetittreduserende legemidler, humant immunsviktivirus (HIV) infeksjon, assosiert med atrioseptum defekt eller assosiert med kirurgisk korreksjon av minimum 1 års varighet av kongenital systemisk-pulmonal shunt (for eksempel ventrikkel septum defekt, persisterende åpen ductus). Gjennomsnittsalder på pasientene var 54 år (14 til 90 år) og majoriteten av dem var kaukasier (80,5 %) og kvinner (78,3 %). Etiologien for pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) var hovedsakelig idiopatisk PAH (61,0 %) og relatert til vaskulær bindevevssykdom (23,5 %). Majoriteten av pasientene hadde WHO funksjonsklasse III (65,2 %) eller II (32,1 %). Gjennomsnittelig baseline for 6 minutters gangtest (6MWD) var 343,6 meter.

Primært endepunkt for effekt var endring fra baseline for 6 minutters gangtest (6MWD) ved uke 16. Kun tadalafil 40 mg oppnådde protokolldefinert signifikansnivå med placebojustert median økning i 6MWD på 26 meter ( $p = 0,0004$ , 95 % KI: 9,5-44,0, forhåndsspesifisert Hodges-Lehmans metode) (gjennomsnitt 33 meter, 95 % KI: 15,2-50,3). Forbedringen i gangtesten var synlig etter 8 ukers behandling. Signifikant forbedring ( $p < 0,01$ ) i 6MWD ble vist ved uke 12 når pasientene ble bedt om å utsette inntak av studiemedisinen over en viss tid for å reflektere et fall i konsentrasjonen av aktiv substans. Resultatene var stort sett i overensstemmelse i subgruppene i henhold til alder, kjønn PAH etiologi og baseline WHO funksjonsklasse og 6MWD. Placebojustert median økning i 6MWD var 17 meter ( $p = 0,09$ , 95 % KI: -7,1-43,0, forhåndsspesifisert Hodges-Lehmans metode) (gjennomsnitt 23 meter, 95 % KI: 2,4-47,8) for de pasientene som fikk tadalafil 40 mg i tillegg til samtidig bosentan ( $n=39$ ) og var 39 meter ( $p < 0,01$ , 95 % KI: 13,0-66,0, forhåndsspesifisert Hodges-Lehmans metode) (gjennomsnitt 44 meter, 95 % KI: 19,7-69,0) for de pasientene som fikk tadalafil 40 mg alene ( $n = 37$ ).

Andelen av pasienter med forbedring i WHO funksjonsklasse ved uke 16 var tilsvarende i tadalafil 40 mg og placebogruppen (23 % vs. 21 %). Forekomsten av klinisk forverring ved uke 16 hos pasienter behandlet med tadalafil 40 mg (5 %, 4 av 79 pasienter) var mindre enn med placebo (16 %, 13 av 82 pasienter). Forandringer i Borg dyspné score var små og ikke signifikante for både placebo og tadalafil 40 mg.

I tillegg ble det sett forbedringer for tadalafil 40 mg sammenlignet med placebo i områdene for fysisk funksjon, fysisk rollefunksjon, smerter, generell helse, vitalitet og sosial funksjon i SF 36. Ingen forbedringer ble sett i områdene for emosjonell rollefunksjon og mental helse i SF-36. Det ble sett

forbedringer for tadalafil 40 mg sammenlignet med placebo i EuroQol (EQ 5D) US og UK index score som omfatter elementer for bevegelighet, egenomsorg, vanlige aktiviteter, smerter/ubehag, angst/depresjon og ved visual analog skala (VAS).

Kardiopulmonal hemodynamikk ble utført hos 93 pasienter. Tadalafil 40 mg økte hjertets minuttvolum (0,6 l/min) og reduserte trykket i pulmonalarterien (-4,3 mm Hg) og pulmonal vaskulær motstand (-209 dyn.s/cm<sup>5</sup>) sammenlignet med baseline ( $p < 0,05$ ). Post hoc analyser har imidlertid vist at endringer fra baseline i kardiopulmonale hemodynamiske parametre for gruppen som ble behandlet med tadalafil 40 mg ikke var signifikant forskjellige sammenlignet med placebo.

#### Langvarig behandling

357 pasienter fra den placebokontrollerte studien ble med i en langtids ekstensjonsstudie. Av disse hadde 311 pasienter blitt behandlet med tadalafil i minst 6 måneder og 293 i ett år (median eksponering 365 dager, fra 2 til 415 dager). For pasientene det finnes data for var overlevelsesraten for 1 år 96,4 %. I tillegg fremsto status for 6 minutters gangtest og WHO funksjonsklasse som stabile for de som ble behandlet med tadalafil i 1 år.

Hos friske personer som fikk tadalafil 20 mg var det ingen signifikant forskjell sammenlignet med placebo for systolisk og diastolisk blodtrykk målt liggende (gjennomsnittlig maksimal reduksjon henholdsvis 1,6/0,8 mm Hg), for systolisk og diastolisk blodtrykk målt stående (gjennomsnittlig maksimal reduksjon henholdsvis 0,2/4,6 mm Hg) og ingen signifikant endring i puls.

I en studie som ble utført for å utrede effekten av tadalafil på synsevnen, ble det ikke observert nedsatt evne til fargediskriminering (blå/grønn) ved Farnsworth-Munsell "100-hue test". Denne observasjonen er overensstemmende med tadalafils lave affinitet til PDE6 sammenlignet med PDE5. Endringer i fargesyn ble gjennomgående sjeldent rapportert i alle kliniske studier ( $< 0,1$  %).

Tre studier ble gjennomført hos menn for å vurdere en mulig effekt av tadalafil på spermatogenesis ved 10 mg (en 6-måneders studie) og 20 mg (en 6-måneders- og en 9-måneders studie) gitt daglig. I to av disse studiene ble det observert en nedgang i spermatocyt-antall og -konsentrasjon i forbindelse med tadalafilbehandling, sannsynligvis uten klinisk relevans. Det ble ikke påvist endringer på andre parametre som motilitet, morfologi og FSH.

#### Pediatrik populasjon

##### Pulmonal arteriell hypertensjon hos barn

Totalt 35 pasienter med PAH i alderen 6 til  $< 18$  år ble behandlet i en 2-perioders forlengelsesstudie (i tillegg til pasientens gjeldende endotelinreseptorantagonist) (H6D-MC-LVHV) for å evaluere effekt, sikkerhet og farmakokinetikk av tadalafil. I den 6 måneder lange dobbeltblindete perioden (periode 1), fikk 17 pasienter tadalafil og 18 pasienter fikk placebo.

Dosen med tadalafil ble administrert basert på pasientens vekt ved screening-besøket. Hovedandelen av pasientene (25 [71,4 %]) var  $\geq 40$  kg og fikk 40 mg, mens de gjenværende (10 [28,6 %]) veide  $\geq 25$  kg til  $< 40$  kg og fikk 20 mg. Det var 16 gutter og 19 jenter med i denne studien, gjennomsnittsalderen for hele populasjonen var 14,2 år (spredning fra 6,2 til 17,9 år). Ingen pasienter  $< 6$  år var inkludert i studien. Etiologien til pulmonal arteriell hypertensjon var hovedsakelig IPAH (74,3 %) og PAH assosiert med vedvarende eller tilbakevendende pulmonal hypertensjon etter behandling av kongenital systemisk til pulmonal shunt (25,7 %). Majoriteten av pasientene var i WHO funksjonsklasse II (80 %).

Det primære formålet med periode 1 var å evaluere effekten av tadalafil sammenlignet med placebo i å forbedre 6 minutters gangavstand (6MWD) fra baseline til uke 24, som vurdert hos pasienter  $\geq 6$  til  $< 18$  år som var utviklingsmessig i stand til å utføre en 6MWD-test. For den primære analysen (MMRM) var gjennomsnittlig LS (Standard Error: SE) endring fra baseline til 24 uker i 6MWD 60 (SE: 20,4) meter for tadalafil og 37 (SE: 20,8) meter for placebo.

Hos pediatriske pasienter med PAH i alderen  $\geq 2$  to  $< 18$  år ble det i tillegg brukt en eksponeringsrespons (ER)-modell for å forutsi 6MWD basert på pediatrisk eksponering etter 20 eller 40 mg daglige doser estimert ved bruk av en farmakokinetisk populasjonsmodell og en etablert voksen ER-modell (H6D-MC-LVGY). Denne modellen demonstrerte likheten i respons mellom modell-predikert og faktisk observert 6MWD hos pediatriske pasienter i alderen 6 til  $< 18$  år i studien H6D-MC-LVHV.

Det var ingen bekreftede tilfeller med klinisk forverring i noen av behandlingsgruppene i løpet av periode 1. Andelen pasienter med forbedring i WHO funksjonsklasse fra baseline til uke 24 var 40 % i tadalafil-gruppen, sammenlignet med 20 % i placebo-gruppen. I tillegg ble en positiv trend med en potensiell effekt hos tadalafil versus placebo-gruppen også observert i målinger som NT-Pro-BNP (behandlingsforskjell: -127,4, 95 % KI, -247,05 til -7,80), ekkokardiografiske parametere (TAPSE: behandlingsforskjell 0,43, 95 % KI, 0,14 til 0,71; venstre ventrikulær EI-systolisk: behandlingsforskjell -0,40, 95 % KI, -0,87 til 0,07; ; venstre ventrikulær EI-diastolisk: behandlingsforskjell -0,17, 95 % KI, -0,43 til 0,09; 2 pasienter med rapportert perikardial effusjon fra placebo-gruppen og ingen fra tadalafil-gruppen), og CGI-I (forbedret hos tadalafil 64,3 %, placebo 46,7 %).

#### Langtids forlengelsesdata

Totalt 32 pasienter fra den placebokontrollerte studien (H6D-MC-LVHV) ble med i den åpne 2-års forlengelsesperioden (periode 2) hvor alle pasientene fikk tadalafil i den passende vektkohort-relaterte dosen. Det primære formålet med periode 2 var å evaluere langtidsikkerheten til tadalafil.

Totalt 26 pasienter fullførte oppfølgingen, og i denne perioden ble ingen nye sikkerhetssignaler observert. Klinisk forverring ble sett hos fem pasienter. Én hadde nyoppstart av synkope, to hadde en økning i endotelinreseptorantagonist dose. Én hadde et tillegg av ny samtidig PAH-spesifikk behandling og én ble innlagt på sykehus for PAH-progresjon. WHO funksjonsklasse ble opprettholdt eller forbedret i majoriteten av pasientene ved slutten av periode 2.

#### Farmakodynamiske effekter hos barn $< 6$ år

Grunnet begrenset tilgjengelige farmakodynamiske målinger og mangel på passende og godkjente kliniske endepunkter hos barn under 6 år, ekstrapoleres effekten i denne populasjonen basert på avpasset eksponering til det effektive doseområdet for voksne.

Dosering og effekten til ADCIRCA har ikke blitt fastslått hos barn under 2 år.

#### Duchenne muskeldystrofi

I en studie utført hos barn med Duchenne muskeldystrofi (DMD) ble effekt ikke vist. Den randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte, parallelle 3-armede studien av tadalafil ble gjennomført hos 331 gutter med DMD i alderen 7 - 14 år som samtidig fikk kortikosteroider. Studien hadde en 48-ukers dobbeltblind periode hvor pasienter ble randomisert til daglig dose tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg eller placebo. Tadalafil viste ingen effekt på å bremse nedgangen i funksjonell kapasitet, målt ved 6 minutters gangtest (6MWD) som primært endepunkt: iht. minste kvadraters metode (LS) var gjennomsnittlig endring i 6MWD ved 48 uker 51,0 meter i placebo-gruppen, sammenlignet med 64,7 meter i gruppen tadalafil 0,3 mg/kg ( $p = 0,307$ ) og 59,1 meter i gruppen tadalafil 0,6 mg/kg ( $p = 0,538$ ). Effekt ble heller ikke vist for sekundære endepunkter i denne studien. De samlede resultatene vedrørende sikkerhet var generelt på linje med den kjente sikkerhetsprofilen for tadalafil og med bivirkninger som kan forventes i en pediatrisk DMD-populasjon som får kortikosteroider.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Farmakokinetiske studier har vist at ADCIRCA-tabletter og mikstur, suspensjon er bioekvivalente basert på AUC(0- $\infty$ ) i fastende tilstand. For mikstur, suspensjon er  $t_{max}$  ca. 1 time senere enn tablettene, men forskjellen ble ikke ansett som klinisk relevant. Tablettene kan tas med eller uten mat, men mikstur, suspensjon bør tas på tom mage minst 1 time før eller 2 timer etter måltid.

## Absorpsjon

Tadalafil blir hurtig absorbert etter oral administrering og gjennomsnittlig maksimal observert plasmakonsentrasjon ( $C_{max}$ ) nås etter en mediantid på 4 timer etter dosering. Farmakokinetiske studier har vist at ADCIRCA tabletter og mikstur, suspensjon er bioekvivalente basert på AUC(0-∞). Absolutt biotilgjengelighet av tadalafil etter oral administrasjon er ikke fastslått.

Hastigheten og omfanget av absorpsjonen av tadalafil filmdrasjerte tabletter påvirkes ikke av inntak av mat, dermed kan ADCIRCA tabletter tas med eller uten mat. Effekten av mat på hastigheten og omfanget av absorpsjon med tadalafil mikstur, suspensjon er ikke undersøkt; derfor bør tadalafil mikstur, suspensjon tas på tom mage minst 1 time før eller 2 timer etter måltid. Tidspunktet for dosering (morgen eller kveld etter en enkeltdose på 10 mg) viste ingen klinisk relevant effekt på hastigheten eller omfanget av absorpsjon. Tadalafil var dosert til barn i kliniske studier og studier etter markedsføring uten hensyn til mat uten noen sikkerhetsbekymringer.

## Distribusjon

Tilsynelatende gjennomsnittlig distribusjonsvolum er omtrent 77 l ved steady state, som tilsier at tadalafil fordeles i vev. Ved terapeutiske konsentrasjoner er 94 % av tadalafil i plasma bundet til proteiner. Proteinbindingen påvirkes ikke av nedsatt nyrefunksjon. Mindre enn 0,0005 % av den administrerte dosen fremkommer i sæden hos friske forsøkspersoner.

## Biotransformasjon

Tadalafil metaboliseres hovedsakelig ved cytokrom P450 (CYP) 3A4 isoform. Hovedmetabolitten i sirkulasjonen er metylkatekolglukuronid. Denne metabolitten er minst 13 000 ganger mindre potent enn tadalafil i forhold til PDE5. Følgelig forventes den ikke å være klinisk aktiv ved de observerte metabolittkonsentrasjoner.

## Eliminasjon

Gjennomsnittlig oral clearance for tadalafil er 3,4 l/time ved steady state og gjennomsnittlig terminal halveringstid er 16 timer hos friske personer. Tadalafil utskilles hovedsakelig som inaktive metabolitter, først og fremst i faeces (omtrent 61 % av dosen) og i mindre grad i urinen (omtrent 36 % av dosen).

## Linearitet/ikke-linearitet

Over et doseringsområde fra 2,5 til 20 mg øker eksponeringen (AUC) for tadalafil proporsjonalt med dosen hos friske individer. Mellom 20 og 40 mg er det sett en økning i eksponeringen som er mindre enn proporsjonal. Ved dosering av tadalafil 20 mg og 40 mg én gang daglig oppnås steady-state plasmakonsentrasjon innen 5 dager og eksponeringen er omtrent 1,5 ganger høyere enn etter en enkeltdose.

## Populasjonsfarmakokinetikk

Hos pasienter med pulmonal hypertensjon som ikke fikk samtidig bosentan var gjennomsnittlig eksponering ved steady-state for tadalafil 40 mg 26 % høyere ved sammenligning med friske frivillige. Det var ingen klinisk relevante forskjeller i  $C_{max}$  sammenlignet med friske frivillige. Resultatet antyder en lavere clearance av tadalafil hos pasienter med pulmonal hypertensjon sammenlignet med friske frivillige.

## Spesielle populasjoner

### Eldre

Friske eldre personer (65 år og eldre) hadde en lavere oral clearance av tadalafil, noe som ga 25 % høyere eksponering (AUC) i forhold til friske forsøkspersoner i alderen 19 til 45 år etter en 10 mg dose. Denne alderseffekten er ikke klinisk signifikant og tilsier ikke dosejustering.

### Nedsatt nyrefunksjon

I kliniske farmakologistudier blant personer med lett (kreatininclearance 51-80 ml/min), moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 31-50ml/min) og hos pasienter med terminal nyresvikt og pågående dialyse, var tadalafil eksponeringen (AUC) omtrent doblet etter administreringen av en enkelt dose tadalafil (5 til 20 mg). Hos pasienter med pågående hemodialyse var  $C_{max}$  41 % høyere enn hos friske individer. Hemodialyse bidro ubetydelig til elimineringen av tadalafil.

Tadalafil er ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon på grunn av økt tadalafil eksponering (AUC), begrenset klinisk erfaring og manglende mulighet for å påvirke clearance ved dialyse

### Nedsatt leverfunksjon

Tadalafil eksponering (AUC) hos personer med lett og moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A og B) er sammenlignbar med eksponeringen hos friske individer ved en dosering på 10 mg. En eventuell forskrivning av tadalafil bør baseres på en grundig individuell nytte/risiko-vurdering av forskrivende lege. Det foreligger ikke data for administrering av høyere doser enn 10 mg tadalafil for pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Pasienter med alvorlig levercirrhose (Child-Pugh klasse C) er ikke undersøkt og dosering av tadalafil til disse pasientene er derfor ikke anbefalt.

### Pasienter med diabetes

Tadalafil eksponering (AUC) hos pasienter med diabetes var omtrent 19 % lavere enn AUC-verdien for friske forsøkspersoner etter en 10 mg dose. Denne forskjellen i eksponering tilsier ingen dosejustering.

### Rase

Farmakokinetiske studier har inkludert individer og pasienter fra forskjellige etniske grupper og ingen forskjeller i karakteristisk eksponering for tadalafil er identifisert. Dosejustering er ikke nødvendig.

### Kjønn

Det er ikke sett klinisk relevante forskjeller i eksponering hos friske kvinnelige og mannlige individer etter enkle og multiple doser av tadalafil. Dosejustering er ikke nødvendig.

### Pediatrik populasjon

Basert på data fra 36 pediatriske pasienter med PAH i alderen 2 til < 18 år, hadde ikke kroppsvekt noen innvirkning på clearance av tadalafil. AUC-verdiene i alle pediatriske vektgrupper er lik den hos voksne pasienter ved samme dose. Kroppsvekt ble vist å være en prediktor for maksimal eksponering hos barn. Grunnet denne effekten av vekt er dosen 20 mg daglig for pediatriske pasienter  $\geq$  2 år og som veier < 40 kg.  $C_{max}$  forventes å være lik som hos pediatriske pasienter som veier  $\geq$  40 kg og som tar 40 mg daglig.  $T_{max}$  for tablettene ble estimert å være ca. 4 timer og var uavhengig av kroppsvekt. Halveringstiden for tadalafil ble estimert å variere fra 13,6 til 24,2 timer for en spredning fra 10 til 80 kg kroppsvekt og viste ingen kliniske relevante forskjeller.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Ikke-kliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester med gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenisitet og reproduksjonstoksisitet.



Det er ikke funnet holdepunkter for teratogenisitet, embryotoksisitet eller fostertoksisitet i rotter eller mus som ble gitt opp til 1000 mg/kg/dag tadalafil. I en studie av prenatal og postnatal utvikling hos rotter, var dosen for ingen observert effekt 30 mg/kg/dag. I drektige rotter var AUC for beregnet fritt virkestoff ved denne dosen omtrent 18 ganger AUC hos mennesket ved en dose på 20 mg.

Det ble ikke observert nedsatt fertilitet i rotter av hann- eller hunnkjønn. Hos hunder som fikk tadalafil daglig i 6 til 12 måneder i doser på 25 mg/kg/dag (som gav minst 3 ganger høyere eksponering [fra 3,7-18,6] enn for mennesker ved enkeltdoser på 20 mg) og høyere, så man regresjon av det seminiferøse tubulære epitel som medførte nedsatt spermatogenese hos noen hunder. Se også pkt 5.1.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

#### Tablettkjerne

Laktosemonohydrat  
Krysskarmellosenatrium  
Hydroksypropylcellulose  
Cellulose, mikrokrySTALLINSK  
Natriumlaurylsulfat  
Magnesiumstearat

#### Filmdrasjering

Laktosemonohydrat  
Hypromellose  
Triacetin  
Titandioksid (E171)  
Jernoksid gul (E172)  
Jernoksid rød (E172)  
Talkum

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Oppbevares ved høyst 30 °C

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Aluminium/PVC/PE/PCTFE blisterpakninger i esker med 28 og 56 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/476/005-006

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 01. oktober 2008  
Dato for siste fornyelse: 22. mai 2013

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

ADCIRCA 2 mg/ml mikstur, suspensjon

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml mikstur, suspensjon inneholder 2 mg tadalafil.

### Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver ml mikstur inneholder:

2,1 mg natriumbenzoat (E 211)

110,25 mg sorbitol (E 420)

3,1 mg propylenglykol (E 1520)

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, suspensjon

Hvit til nesten hvit suspensjon

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

#### Voksne

Behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (PAH), klassifisert som WHO funksjonsklasse II og III, for å forbedre arbeidskapasiteten (se pkt. 5.1).

Det er vist effekt ved idiopatisk PAH (IPAH) og ved PAH assosiert med vaskulær bindevevssykdom.

#### Pediatrisk populasjon

Behandling av pediatriske pasienter fra 2 år og eldre med pulmonal arteriell hypertensjon (PAH), klassifisert som WHO funksjonsklasse II og III.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling må kun initieres og overvåkes av lege med erfaring i behandling av PAH.

#### Dosering

##### Voksne

Anbefalt dose er 40 mg (to x 20 mg filmdrasjerte tabletter) én gang daglig.

##### Pediatriske pasienter (fra 2 år til 17 år)

De anbefalte dosene som skal tas én gang daglig basert på alder og vekt hos pediatriske pasienter er vist under.

<b>Pediatrike pasienter; alder og/eller vekt</b>	<b>Anbefalt daglig dose og doseringsregime</b>
Alder $\geq$ 2 år Kroppsvekt $\geq$ 40 kg Kroppsvekt $<$ 40 kg	40 mg (to 20 mg tabletter*) én gang daglig 20 mg (én 20 mg tablett eller 10 ml mikstur, suspensjon 2 mg/ml tadalafil*) én gang daglig

\*Tabletter er tilgjengelig til pasienter som kan svelge dem og som tar en dose på 20 eller 40 mg.

Hos pasienter  $<$  2 år er ingen farmakokinetiske eller effektdata tilgjengelig fra kliniske studier. Passende dose med ADCIRCA hos barn mellom 6 måneder og  $<$  2 år har ikke blitt fastslått. ADCIRCA er ikke anbefalt til bruk hos denne aldersgruppen.

#### *Forsinket dose, glemt dose eller oppkast*

Hvis det er en forsinkelse i administrasjon av ADCIRCA, men det fortsatt er innen samme dag, bør dosen tas uten endringer i de påfølgende doseringsregimene. Pasienter skal ikke ta en ekstra dose ved glemt dose.

Pasienter skal ikke ta en ekstra dose ved oppkast.

#### Spesielle populasjoner

##### Eldre pasienter

Dosejusteringer hos eldre er ikke nødvendig.

##### Nedsatt nyrefunksjon

###### *Voksne og pediatrik populasjon (2 til 17 år, som veier minst 40 kg)*

En startdose på 20 mg én gang daglig er anbefalt for pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Dosen kan økes til 40 mg én gang daglig basert på individuell effekt og toleranse. Bruk av tadalafil hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er ikke anbefalt (se pkt. 4.4 og 5.2).

###### *Pediatrik populasjon (2 til 17 år, som veier under 40 kg)*

En startdose på 10 mg én gang daglig er anbefalt for pasienter  $<$  40 kg med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Dosen kan økes til 20 mg én gang daglig basert på individuell effekt og toleranse. Bruk av tadalafil hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er ikke anbefalt (se pkt. 4.4 og 5.2).

##### Nedsatt leverfunksjon

###### *Voksne og pediatrik populasjon (2 til 17 år, som veier minst 40 kg)*

På grunn av begrenset klinisk erfaring hos pasienter med lett til moderat levercirrose (Child-Pugh klasse A og B), kan en startdose på 20 mg én gang daglig vurderes.

###### *Pediatrik populasjon (2 til 17 år, som veier under 40 kg)*

En startdose på 10 mg én gang daglig kan vurderes for pasienter  $<$  40 kg med lett til moderat nedsatt leverfunksjon.

Dersom tadalafil forskrives bør en nøye individuell nytte/risiko vurdering bli foretatt for pasienter i alle aldre, av forskrivende lege. Pasienter med alvorlig levercirrose (Child-Pugh klasse C) er ikke undersøkt, og dosering med tadalafil er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.4 og 5.2).

##### Pediatrik populasjon (alder $<$ 2 år)

Dosering og effekt av ADCIRCA hos barn  $<$  2 år har ikke blitt fastslått. Tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8 og 5.1.

#### Administrasjonsmåte

Til oral bruk

Mikstur, suspensjon bør tas på tom mage minst 1 time før eller 2 timer etter måltid.

For instruksjoner om rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Den foreskrevne dosen med ADCIRCA mikstur, suspensjon kan administreres via nasogastrisk (NG) sonde. Følg produsentens instruksjoner for NG-sonden for å administrere legemidlet. For å sikre tilstrekkelig dosering må hele sonden skylles etter administrasjon av mikstur, suspensjon med minst 3 ml vann eller natriumklorid (0.9 % NaCl) infusjonsvæske, oppløsning.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Akutt myokardinfarkt i løpet av de siste 90 dager.

Alvorlig hypotensjon (<90/50 mm Hg)

I kliniske studier har tadalafil vist seg å forsterke den blodtrykksenkende effekten av nitrater. Dette antas å komme av den kombinerte effekten av nitrater og tadalafil på nitrogenoksid/cGMP-syntesevei. Bruk av tadalafil er derfor kontraindisert hos pasienter som behandles med alle former for organisk nitrat (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering av fosfodiesterase type 5 (PDE5)-hemmere, inkludert tadalafil, med guanylatsyklasesstimulatorer som riociguat er kontraindisert fordi det potensielt kan føre til symptomatisk hypotensjon (se pkt. 4.5).

Pasienter som har mistet synet på ett øye pga non-arteriell iskemisk fremre optikusnevropati (NAION), uavhengig av om denne hendelsen var forbundet med tidligere bruk av en PDE5-hemmer eller ikke (se punkt 4.4).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Kardiovaskulære sykdommer

Pasienter med følgende kardiovaskulære sykdommer var ikke inkludert i de kliniske studiene av PAH:

- Pasienter med klinisk signifikant aorta- og mitralklaffsykdom
- Pasienter med perikardkonstriksjon
- Pasienter med restriktiv eller kongestiv kardiomyopati
- Pasienter med betydelig venstre ventrikel dysfunksjon
- Pasienter med livstruende arytmier
- Pasienter med symptomatisk koronar arteriesykdom
- Pasienter med ukontrollert hypertensjon

Siden det ikke foreligger kliniske data vedrørende sikkerhet av tadalafil hos disse pasientene er bruk av tadalafil ikke anbefalt.

Pulmonale vasodilatorer kan signifikant forverre den kardiovaskulære statusen til pasienter med pulmonal veno-okklusiv sykdom (PVOD). Siden det ikke foreligger kliniske data på administrering av tadalafil til pasienter med veno-okklusiv sykdom, er administrering av tadalafil til slike pasienter ikke anbefalt. Dersom det oppstår tegn på pulmonalt ødem når tadalafil er administrert bør muligheten for assosiert PVOD vurderes.

Tadalafil har systemiske vasodilatoriske egenskaper som kan resultere i forbigående blodtrykksfall. Leger bør nøye vurdere hvorvidt pasienter med enkelte underliggende tilstander, slik som alvorlig venstre ventrikel utløpsobstruksjon, væskemangel, autonom hypotensjon eller pasienter med hvilehypotensjon, kan bli berørt negativt av slike vasodilatoriske effekter.

Samtidig bruk av tadalafil og alfa<sub>1</sub>-blokkere kan medføre symptomatisk hypotensjon hos enkelte pasienter (se pkt. 4.5). Kombinasjonsbehandling med tadalafil og doksazosin er derfor ikke anbefalt.

### Syn

Synsforstyrrelser, inkludert sentral serøs chorioretinopati (CSCR), og tilfeller av NAION har blitt rapportert i forbindelse med inntak av tadalafil og andre PDE5-hemmere. De fleste tilfeller av CSCR forsvant spontant etter seponering av tadalafil. Når det gjelder NAION, tyder analyser av data fra observasjonsstudier på en økt risiko for akutt NAION hos menn med erektil dysfunksjon etter eksponering for tadalafil eller andre PDE5-hemmere. Ettersom dette kan være relevant for alle pasienter eksponert for tadalafil, bør pasienten rådes til å slutte å ta ADCIRCA og å kontakte lege umiddelbart dersom det skulle oppstå plutselige synsforstyrrelser, nedsett synsskarphet og/eller forvrengning av synet (se pkt. 4.3). Pasienter med kjent hereditær degenerativ retinal sykdom, inkludert retinitis pigmentosa, ble ikke inkludert i studiene og bruk til disse pasientene er ikke anbefalt.

### Nedsatt hørsel eller plutselig hørselstap

Tilfeller av plutselig hørselstap etter bruk av tadalafil er rapportert. Selv om det i noen tilfeller fantes andre risikofaktorer (som alder, diabetes, hypertensjon, tidligere historie med hørselstap og tilhørende bindevevssykdom) bør pasienter rådes til straks å søke medisinsk hjelp ved plutselig nedsatt hørsel eller hørselstap.

### Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Tadalafil er ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon på grunn av økt tadalafil-eksponering (AUC), begrenset klinisk erfaring, og manglende mulighet til å påvirke clearance ved dialyse.

Pasienter med alvorlig levercirrose (Child-Pugh klasse C) er ikke undersøkt og dosering med tadalafil er derfor ikke anbefalt.

### Priapisme og anatomisk deformert penis

Priapisme har vært rapportert hos menn som har blitt behandlet med PDE5-hemmere. Pasienter som får ereksjon som varer i 4 timer eller mer bør tilrådes å oppsøke medisinsk hjelp omgående. Dersom priapisme ikke behandles umiddelbart kan det oppstå skade i penis som kan medføre permanent impotens.

Tadalafil bør brukes med forsiktighet til pasienter med anatomisk deformert penis (for eksempel vinkling, kavernøs fibrose eller Peyronies sykdom) eller hos pasienter med tilstander som gjør dem disponert for priapisme (for eksempel sigdcelleanemi, multiple myelomer eller leukemi).

### Bruk sammen med CYP3A4-indusere eller -hemmere

Bruk av tadalafil er ikke anbefalt hos pasienter som får kronisk behandling med potente CYP3A4-indusere, som rifampicin (se pkt. 4.5).

Hos pasienter som samtidig tar potente CYP3A4-inhibitorer, som ketokonazol eller ritonavir, er bruk av tadalafil ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

### Behandlinger av erektil dysfunksjon

Sikkerhet og effekt av kombinasjoner av tadalafil og andre PDE5-hemmere eller annen behandling av erektil dysfunksjon er ikke undersøkt. Pasienter skal informeres om ikke å bruke tadalafil sammen med disse legemidlene.

## Prostacyklin og prostacyklinanaloger

Sikkerhet og effekt av tadalafil administrert samtidig med prostacyklin eller prostacyklinanaloger er ikke undersøkt i kontrollerte kliniske studier. Forsiktighet anbefales derfor ved samtidig administrasjon.

## Bosentan

Effekten av tadalafil hos pasienter som behandles med bosentan er ikke entydig vist (se pkt. 4.5 og 5.1)

## Hjelpestoffer

### Natriumbenzoat

Dette legemidlet inneholder 2,1 mg natriumbenzoat i hver ml mikstur, suspensjon.

### Sorbitol

Dette legemidlet inneholder 110,25 mg sorbitol i hver ml. Sorbitol er en kilde til fruktose. Tilleggseffekt av samtidig administrerte legemidler som inneholder sorbitol (eller fruktose) og inntak av sorbitol (eller fruktose) gjennom diett skal tas i betraktning.. Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse skal ikke gis dette legemidlet uten at det er strengt nødvendig

### Propylenglykol

Dette legemidlet inneholder 3,1 mg propylenglykol i hver ml.

### Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 1 ml, og er så godt som «natriumfritt».

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

### Effekter av andre legemidler på tadalafil

#### Cytokrom P450-hemmere

##### *Azolfungicider (f.eks. ketokonazol)*

Ketokonazol (200 mg daglig) doblet eksponeringen (AUC) for en enkeltdose tadalafil (10 mg) og økte  $C_{max}$  med 15 % relativt til AUC og  $C_{max}$  verdiene for tadalafil alene. Ketokonazol (400 mg daglig) 4-doblet eksponeringen (AUC) for en enkeltdose tadalafil (20 mg) og økte  $C_{max}$  med 22 %.

##### *Proteasehemmere (f.eks. ritonavir)*

Ritonavir (200 mg 2 ganger daglig), som er en hemmer av CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6, doblet eksponeringen (AUC) for en enkeltdose tadalafil (20 mg) uten endringer i  $C_{max}$ . Ritonavir (500 mg eller 600 mg 2 ganger daglig) økte eksponeringen (AUC) for en enkeltdose tadalafil (20 mg) med 32 % og reduserte  $C_{max}$  med 30 %.

#### Cytokrom P450-indusere

##### *Endotelin-1-reseptorantagonister (f.eks. bosentan)*

Bosentan (125 mg 2 ganger daglig), et substrat for CYP2C9 og CYP3A4 og en moderat induser av CYP3A4, CYP2C9 og muligens CYP2C19, reduserte systemisk eksponering av tadalafil (40 mg 1 gang daglig) med 42 % og  $C_{max}$  med 27 % etter gjentatt samtidig administrering. Effekten av tadalafil hos pasienter som allerede behandles med bosentan er ikke entydig vist (se pkt. 4.4 og 5.1). Tadalafil påvirket ikke eksponeringen (AUC and  $C_{max}$ ) av bosentan eller dens metabolitter. Sikkerheten og effekten av kombinasjon av tadalafil og andre endotelin-1-reseptorantagonister er ikke undersøkt.

#### Antimykobakterielle legemidler (f.eks. rifampicin)

En CYP3A4-induser, rifampicin (600 mg daglig), reduserte tadalafil AUC med 88 % og  $C_{max}$  med 46 % relativt til AUC- og  $C_{max}$ -verdiene for tadalafil alene (10 mg).

#### Effekter av tadalafil på andre legemidler

##### Nitrater

I kliniske studier er det vist at tadalafil (5, 10 og 20 mg) forsterker den hypotensive effekt av nitrater. Interaksjonen varte i over 24 timer, men var ikke lenger detekterbar 48 timer etter den siste tadalafil-dosen. Administrasjon av tadalafil til pasienter som behandles med alle former for organisk nitrat er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

##### Antihypertensiva (inkludert kalsiumkanalblokkere)

Samtidig administrering av doxazosin (4 mg og 8 mg daglig) og tadalafil (5 mg daglig dose og 20 mg som engangsdose) øker signifikant den blodtrykksenkende effekten av denne alfablokkeren. Denne effekten varer minst 12 timer og kan være symptomgivende; inkluderer synkope. Kombinasjonen anbefales derfor ikke (se pkt. 4.4).

I interaksjonsstudier hos et begrenset antall friske frivillige personer ble slik effekt ikke rapportert med alfuzosin og tamsulosin.

Tadalafils (10 og 20 mg) evne til å forsterke den hypotensive effekt av antihypertensive legemidler er undersøkt i kliniske farmakologistudier. Hovedgrupper av antihypertensive legemidler ble undersøkt enten som monoterapi eller som del av kombinasjonsbehandling. Hos pasienter som tok flere antihypertensive legemidler uten godt kontrollert blodtrykk ble det sett større reduksjon i blodtrykket sammenlignet med pasienter med godt kontrollert blodtrykk hvor reduksjonen var minimal og tilsvarende den hos friske individer. Hos pasienter som samtidig får antihypertensive legemidler, kan tadalafil 20 mg indusere blodtrykksfall som (med unntak for doksazosin – se ovenfor) vanligvis er mildt og sannsynligvis ikke av klinisk betydning.

##### Riociguat

Prekliniske studier viste en systemisk blodtrykkssenkende tilleggseffekt når PDE5-hemmere ble kombinert med riociguat. I kliniske studier er riociguat vist å forsterke den hypotensive effekten av PDE5-hemmere. Gunstige kliniske effekter av kombinasjonen ble ikke vist i studiepopulasjonen. Samtidig bruk av riociguat med PDE5-hemmere, inkludert tadalafil, er kontraindisert (see pkt. 4.3).

##### CYP1A2-substrater (f.eks. teofyllin)

Når tadalafil 10 mg ble administrert med teofyllin (en ikke-selektiv fosfodiesterasehemmer) så man ingen farmakokinetisk interaksjon. Den eneste farmakodynamiske effekten var en liten økning i hjertefrekvens (3,5 slag pr. min.).

##### CYP2C9-substrater (f.eks. R-warfarin)

Tadalafil (10 mg og 20 mg) hadde ingen signifikant effekt på eksponering (AUC) av S-warfarin eller R-warfarin (CYP2C9 substrat). Tadalafil påvirket heller ikke warfarinindusert endring i protrombintid.

##### Acetylsalicylsyre

Tadalafil (10 mg og 20 mg) forsterket ikke forlengelsen i blødningstid forårsaket av acetylsalicylsyre.

##### P-glykoproteinsubstrater (f.eks. digoksin)

Tadalafil (40 mg én gang daglig) hadde ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til digoksin.

##### Orale antikonsepsjonsmidler

Ved steady-state økte tadalafil (40 mg én gang daglig) eksponeringen (AUC) av etinyløstradiol med 26 % og  $C_{max}$  med 70 %, sammenlignet med p-piller administrert med placebo. Det var ingen statistisk



signifikant effekt av tadalafil på levonorgestrel, noe som tyder på at effekten på etinyløstradiol skyldes at tadalafil hemmer intestinal sulfatering. Klinisk relevans av dette funnet er usikkert.

#### Terbutalin

En lignende økning i AUC og  $C_{max}$  observert for etinyløstradiol kan forventes ved oral administrasjon av terbutalin, sannsynligvis på grunn av tadalafils hemming av intestinal sulfatering. Klinisk relevans av dette funnet er usikkert.

#### Alkohol

Alkoholkonsentrasjoner ble ikke påvirket av samtidig administrasjon av tadalafil (10 mg eller 20 mg). Det ble heller ikke vist endringer i tadalafilkonsentrasjonene etter samtidig administrering med alkohol. Tadalafil (20 mg) forsterket ikke det gjennomsnittlige blodtrykksfall forårsaket av alkohol (0,7 g/kg eller omtrent 180 ml 40 % alkohol (vodka) til en mann på 80 kg), men det ble observert postural svimmelhet og ortostatisk hypotensjon hos enkelte individer. Virkningen av alkohol på kognitiv funksjon ble ikke forsterket av tadalafil (10 mg).

#### Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Basert på farmakokinetisk populasjonsanalyse er beregningene for tilsynelatende clearance (CL/F) og effekten av bosentan på CL/F hos pediatriske pasienter lik den hos voksne pasienter med PAH. Ingen dosejusteringer er vurdert nødvendig for tadalafil ved bruk av bosentan.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Graviditet

Det foreligger begrensede data på bruk av tadalafil hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapet, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). For sikkerhets skyld bør en helst unngå bruk av tadalafil under svangerskapet.

#### Amming

Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data hos dyr har vist utskillelse av tadalafil i morsmelk. Det kan ikke utelukkes en risiko for det diende barnet. ADCIRCA bør ikke brukes under amming.

#### Fertilitet

For hunder er det sett resultater som kan indikere redusert fertilitet. To påfølgende kliniske studier antyder at det ikke er sannsynlig at disse resultatene gjelder for mennesker, selv om redusert spermiekonsentrasjon ble sett hos noen menn (se pkt. 5.1 og 5.3).

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

ADCIRCA har ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Forekomsten av svimmelhet som er rapportert i kliniske studier er lik for placebo og tadalafil. Likevel bør pasientene være oppmerksomme på hvordan de reagerer på ADCIRCA før bilkjøring eller bruk av maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag av sikkerhetsprofil

De vanligst rapporterte bivirkningene, sett hos  $\geq 10\%$  av pasientene i behandlingsgruppen med 40 mg tadalafil, var hodepine, kvalme, ryggsmarter, dyspepsi, rødme, myalgi, nasofaryngitt og smerter i

ekstremiteter. Bivirkningene som ble rapportert var forbigående og vanligvis milde eller moderate. Bivirkningsdata for pasienter over 75 år er begrensede.

I den pivotale placebokontrollerte studien med ADCIRCA for behandling av PAH ble totalt 323 pasienter behandlet med ADCIRCA i doser fra 2,5 mg til 40 mg én gang daglig og 82 pasienter ble behandlet med placebo. Behandlingsvarigheten var 16 uker. Den totale frekvensen av seponering på grunn av bivirkninger var lav (ADCIRCA 11 %, placebo 16 %). Trehundreogfemtisv (357) pasienter som fullførte den pivotale studien fortsatte i en langtidsforlengelse av studien. Dosene som ble undersøkt var 20 mg og 40 mg én gang daglig.

### Bivirkningstabell

Tabellen nedenfor angir bivirkningene som ble rapportert i løpet av den placebokontrollerte kliniske studien hos pasienter med PAH som ble behandlet med ADCIRCA. I tabellen er det også inkludert enkelte bivirkninger/reaksjoner som er rapportert i kliniske studier og/eller etter markedsføring av tadalafil for behandling av erektil dysfunksjon hos menn. Disse hendelsene er enten angitt med frekvens "ikke kjent", siden frekvensen ikke kan anslås utifra tilgjengelige data for pasienter med PAH, eller med frekvens basert på data fra den pivotale placebokontrollerte kliniske studien for ADCIRCA.

Frekvenskonvensjon: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent <sup>1</sup>
<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>		Overfølsomhetsreaksjoner <sup>5</sup>			Angioødem
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	Hodepine <sup>6</sup>	Synkope, migrene <sup>5</sup>	Kramper <sup>5</sup> , forbigående amnesi <sup>5</sup>		Slag <sup>2</sup> (inkludert hemoragiske hendelser)
<b>Øyesykdommer</b>		Tåkesyn			Non-arteriell iskemisk fremre optikusnevropati (NAION), retinal vaskulær okklusjon, synsfeltforandring, sentral serøs chorioretinopati
<b>Sykdommer i øre og labyrint</b>			Tinnitus		Plutselig hørseltap
<b>Hjertesykdommer</b>		Palpitasjoner <sup>2, 5</sup>	Plutselig hjertedød <sup>2, 5</sup> , takykardi <sup>2, 5</sup>		Ustabil angina pectoris, ventrikulær arytmi, myokard infarkt <sup>2</sup>
<b>Karsykdommer</b>	Rødme	Hypotensjon	Hypertensjon		
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	Nasofaryngitt (inkludert nesetetthet, sinus tetthet og rhinitt)	Epistakse			

<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	Kvalme, dyspepsi (inkludert abdominalsmerter/ ubehag <sup>3</sup> )	Oppkast, gastroøsofagal refluks			
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>		Utslett	Urtikaria <sup>5</sup> , hyperhidrose (svetting) <sup>5</sup>		Stevens-Johnsons syndrom, eksfoliativ dermatitt
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	Myalgi, rygg smerter, smerter i ekstremitetene (inkludert ubehag)				
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>			Hematuri		
<b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b>		Økt blødning fra livmor <sup>4</sup>	Priapisme <sup>5</sup> , blødning fra penis, hematospermi		Forlenget ereksjon
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>		Ødem i ansikt, bryst smerter <sup>2</sup>			

(1) Hendelser som ikke ble rapportert i registreringsstudier og ikke kan estimeres fra tilgjengelige data. Bivirkningene inkludert i tabellen er fra data etter markedsføring eller fra kliniske studier av tadalafil i behandling av erektil dysfunksjon

(2) Flertallet av pasientene som disse bivirkningene ble rapportert for hadde allerede kardiovaskulære risikofaktorer

(3) Aktuelle MedDRA-terminologier som er inkludert er abdominalt ubehag, abdominale smerter, abdominale smerter i nedre del, abdominale smerter i øvre del og magebesvær.

(4) Klinisk non-MedDRA-terminologi for å inkludere rapporter om tilstander med abnormal/overdreven menstruasjonsblødning som menoragi, metroragi, menometroragi eller vaginal hemoragi.

(5) Bivirkningene inkludert i tabellen er fra data etter markedsføring eller fra kliniske studier av tadalafil i behandling av erektil dysfunksjon; i tillegg er frekvensestimater basert på kun 1 eller 2 pasienter som har hatt disse bivirkningene i den pivotale placebokontrollerte kliniske studien for ADCIRCA.

(6) Hodepine var den mest vanlig rapporterte bivirkningen. Hodepine kan forekomme ved behandlingsstart og avtar over tid selv om behandlingen fortsetter.

### Pediatrik populasjon

Totalt 51 pediatriske pasienter i alderen 2,5 til 17 år med PAH ble behandlet med tadalafil i kliniske studier (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG). Totalt 391 pediatriske pasienter med PAH, fra nyfødte til < 18 år ble behandlet med tadalafil i en observasjonsstudie etter markedsføring (H6D-JE-TD01). Frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkningene hos barn og ungdom var lik den som ble sett hos voksne etter administrasjon av tadalafil. Grunnet forskjeller i studieoppsettet, prøveomfang, kjønn, aldersgrupper og doser, er sikkerhetsfunnene fra disse studiene beskrevet under.

### Placebo-kontrollert klinisk studie hos pediatriske pasienter (H6D-MC-LVHV)

I en randomisert placebo-kontrollert studie med 35 pasienter i alderen 6,2 til 17,9 år (medianalder på 14,2 år) med PAH, ble totalt 17 pasienter behandlet én gang daglig med ADCIRCA 20 mg (kohort med medium kroppsvekt  $\geq 25$  kg til < 40 kg) eller 40 mg (kohort med høy kroppsvekt  $\geq 40$  kg), og

18 pasienter ble behandlet med placebo, i 24 uker. Den vanligste bivirkningen, som oppsto hos  $\geq 2$  pasienter behandlet med tadalafil, var hodepine (29,4 %), øvre luftveisinfeksjon og influensa (17,6 % hver), og artralgi og epistakse (11,8 % hver). Ingen dødsfall eller alvorlige bivirkninger ble rapportert. Av de 35 pediatriske pasientene behandlet i den kortsiktige placebo-kontrollerte studien, ble 32 med i den 24 måneder langsiktige åpne utvidelsen og 26 pasienter fullførte oppfølgingen. Ingen nye sikkerhetssignaler ble observert.

#### Farmakokinetisk studie uten kontrollarm hos pediatriske pasienter (H6D-MC-LVIG)

I en pediatrisk studie med flere stigende doser fikk 19 pasienter med en medianalder på 10,9 år [spredning 2,5- 17 år] ADCIRCA én gang daglig med en åpen behandlingsvarighet på 10 uker (periode 1) og i opptil ytterligere 24 måneder i en forlengelse (periode 2). Alvorlige bivirkninger ble rapportert hos 8 pasienter (42,1 %). Disse var pulmonal hypertensjon (21,0 %), virusinfeksjon (10,5 %) og hjertesvikt, gastritt, feber, diabetes mellitus type 1, febrile konvulsjoner, presynkope, anfall og cyster på eggstokkene (5,3 % hver). Ingen pasienter ble seponert grunnet alvorlige bivirkninger. Behandlingsavhengige bivirkninger ble rapportert hos 18 pasienter (94,7%) og den vanligste behandlingsavhengige bivirkningen (som oppsto hos  $\geq 5$  pasienter) var hodepine, feber, øvre luftveis-virusinfeksjon og oppkast. To dødsfall ble rapportert.

#### Studie etter markedsføring hos pediatriske pasienter (H6D-JE-TD01)

Sikkerhetsdata ble samlet inn under en observasjonsstudie etter markedsføring i Japan med 391 pediatriske pasienter (observasjonsperiode på maksimum 2 år). Den gjennomsnittlige alderen på pasientene i studien var  $5,7 \pm 5,3$  år, inkludert 79 pasienter  $< 1$  år, 41 i alderen 1 til  $< 2$  år, 122 i alderen 2 til 6 år, 110 i alderen 7 til 14 år og 39 i alderen 16 til 17 år. Bivirkninger ble rapportert hos 123 pasienter (31,5 %). Forekomsten av bivirkninger ( $\geq 5$  pasienter) var pulmonal hypertensjon (3,6 %), hodepine (2,8 %), hjertesvikt og redusert antall blodplater (2,0 % hver), epistakse og øvre luftveisinfeksjon (1,8 % hver), bronkitt, diaré og unormal leverfunksjon (1,5 % hver), og gastroenteritt, proteintapende gastroenteropati og økt aspartat aminotransferase (1,3 % hver). Forekomsten av alvorlige bivirkninger var 12, % ( $\geq 3$  pasienter) inkludert pulmonal hypertensjon (3,6 %), hjertesvikt (1,5 %) og pneumoni (0,8 %). Seksten dødsfall (4,1 %) ble rapportert, ingen var relatert til tadalafil.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Det er gitt enkeltdoser på opptil 500 mg til friske personer, og multiple daglige doser på opptil 100 mg er gitt til pasienter med erektil dysfunksjon. Observerte bivirkninger tilsvarte de som ble sett ved lavere doser.

Ved overdose bør det gis standard symptomatisk behandling etter behov. Hemodialyse bidrar ubetydelig til tadalafils eliminering.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Urologika, legemidler til bruk mot erektil dysfunksjon, ATC-kode: G04BE08

## Virkningsmekanisme

Tadalafil er en potent og selektiv hemmer av PDE5, enzymet som er ansvarlig for degradering av syklisk guanosinmonofosfat (cGMP). Pulmonær arteriell hypertensjon er assosiert med svekket frigjøring av nitrogenoksid fra vaskulært endotel og påfølgende reduksjon av cGMP-konsentrasjoner i pulmonal vaskulær glatt muskulatur. PDE5 er den dominerende fosfodiesterasen i pulmonal vaskulatur. Tadalafils hemming av PDE5 øker konsentrasjonen av cGMP som resulterer i avslapping i pulmonale vaskulære glatte muskelceller og vasodilatasjon av pulmonal karseng.

## Farmakodynamiske effekter

*In vitro* studier har vist at tadalafil er en selektiv hemmer av PDE5. PDE5 er et enzym som forekommer i glatt muskulatur i svampegemet, glatt muskulatur i kar og innvoller, skjelettmuskulatur, blodplater, nyrer, lunger og lillehjernen. Effekten av tadalafil er mer potent på PDE5 enn på andre fosfodiesteraser. Tadalafil er > 10 000 ganger mer potent i forhold til PDE5 enn til PDE1, PDE2 og PDE4, enzymer som forekommer i hjertet, hjernen, blodkar, lever og andre organer. Tadalafil er > 10 000 ganger mer potent i forhold til PDE5 enn til PDE3, et enzym som forekommer i hjertet og blodkarene. Denne selektiviteten for PDE5 i forhold til PDE3 er viktig fordi PDE3 er et enzym som spiller en rolle i hjertekontraktiliteten. I tillegg er tadalafil omtrent 700 ganger mer potent i forhold til PDE5 enn til PDE6, et enzym som forekommer i retina og er ansvarlig for lysoverføring. Tadalafil er også > 10 000 ganger mer potent i forhold til PDE5 enn til PDE7, PDE8, PDE9 og PDE10.

## Klinisk effekt og sikkerhet

### Pulmonal arteriell hypertensjon hos voksne

En randomisert, dobbeltblind og placebokontrollert studie ble utført på 405 pasienter med pulmonal arteriell hypertensjon. Tillatt grunnbehandling inkluderte bosentan (stabil vedlikeholdsdose inntil 125 mg to ganger daglig) og kronisk antikoagulasjonsbehandling, digoksin, diuretika og oksygen. Mer enn halvparten (53,3 %) av pasientene i studien fikk samtidig bosentanbehandling.

Pasientene ble randomisert til en av fem behandlingsgrupper (tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg eller placebo). Pasientene var minimum 12 år og hadde diagnosen idiopatisk PAH eller PAH relatert til bindevevssykdom, bruk av appetittreduserende legemidler, humant immunsviktivirus (HIV) infeksjon, assosiert med atrieseptum defekt eller assosiert med kirurgisk korreksjon av minimum 1 års varighet av kongenital systemisk-pulmonal shunt (for eksempel ventrikel septum defekt, persisterende åpen ductus). Gjennomsnittsalder på pasientene var 54 år (14 til 90 år) og majoriteten av dem var kaukasisk (80,5 %) og kvinner (78,3 %). Etiologien for pulmonal arteriell hypertensjon (PAH) var hovedsakelig idiopatisk PAH (61,0 %) og relatert til vaskulær bindevevssykdom (23,5 %). Majoriteten av pasientene hadde WHO funksjonsklasse III (65,2 %) eller II (32,1 %). Gjennomsnittlig baseline for 6 minutters gangtest (6MWD) var 343,6 meter.

Primært endepunkt for effekt var endring fra baseline for 6MWD ved uke 16. Kun tadalafil 40 mg oppnådde protokolldefinert signifikansnivå med placebojustert median økning i 6MWD på 26 meter ( $p=0,0004$ , 95 % KI: 9,5-44,0, forhåndsspesifisert Hodges-Lehmans metode) (gjennomsnitt 33 meter, 95 % KI: 15,2-50,3). Forbedringen i gangtesten var synlig etter 8 ukers behandling. Signifikant forbedring ( $p<0,01$ ) i 6MWD ble vist ved uke 12 når pasientene ble bedt om å utsette inntak av studiemedisinen over en viss tid for å reflektere et fall i konsentrasjonen av aktiv substans. Resultatene var stort sett i overensstemmelse i subgruppene i henhold til alder, kjønn PAH etiologi og baseline WHO funksjonsklasse og 6MWD. Placebojustert median økning i 6MWD var 17 meter ( $p=0,09$ , 95 % KI: -7,1-43,0, forhåndsspesifisert Hodges-Lehmans metode) (gjennomsnitt 23 meter, 95 % KI: 2,4-47,8) for de pasientene som fikk tadalafil 40 mg i tillegg til samtidig bosentan ( $n=39$ ) og var 39 meter ( $p<0,01$ , 95 % KI: 13,0-66,0, forhåndsspesifisert Hodges-Lehmans metode) (gjennomsnitt 44 meter, 95 % KI: 19,7-69,0) for de pasientene som fikk tadalafil 40 mg alene ( $n=37$ ).

Andelen av pasienter med forbedring i WHO funksjonsklasse ved uke 16 var tilsvarende i tadalafil 40 mg og placebogruppen (23 % vs. 21 %). Forekomsten av klinisk forverring ved uke 16 hos pasienter behandlet med tadalafil 40 mg (5 %, 4 av 79 pasienter) var mindre enn med placebo (16 %, 4 av 25 pasienter).

13 av 82 pasienter). Forandringer i Borg dyspnè score var små og ikke signifikante for både placebo og tadalafil 40 mg.

I tillegg ble det sett forbedringer for tadalafil 40 mg sammenlignet med placebo i områdene for fysisk funksjon, fysisk rollefunksjon, smerter, generell helse, vitalitet og sosial funksjon i SF-36. Ingen forbedringer ble sett i områdene for emosjonell rollefunksjon og mental helse i SF-36. Det ble sett forbedringer for tadalafil 40 mg sammenlignet med placebo i EuroQol (EQ-5D) US og UK index score som omfatter elementer for bevegelighet, egenomsorg, vanlige aktiviteter, smerter/ubehag, angst/depresjon og ved visual analog skala (VAS).

Kardiopulmonal hemodynamikk ble utført hos 93 pasienter. Tadalafil 40 mg økte hjertets minuttvolum (0,6 l/min) og reduserte trykket i pulmonalarterien (-4,3 mm Hg) og pulmonal vaskulær motstand (-209 dyn.s/cm<sup>5</sup>) sammenlignet med baseline (p<0,05). Post hoc analyser har imidlertid vist at endringer fra baseline i kardiopulmonale hemodynamiske parametre for gruppen som ble behandlet med tadalafil 40 mg ikke var signifikant forskjellige sammenlignet med placebo.

### Langvarig behandling

357 pasienter fra den placebokontrollerte studien ble med i en langtids ekstensjonsstudie. Av disse hadde 311 pasienter blitt behandlet med tadalafil i minst 6 måneder og 293 i ett år (median eksponering 365 dager, fra 2 til 415 dager). For pasientene det finnes data for var overlevelsesraten for 1 år 96,4 %. I tillegg fremsto status for 6 minutters gangtest og WHO funksjonsklasse som stabile for de som ble behandlet med tadalafil i 1 år.

Hos friske personer som fikk tadalafil 20 mg var det ingen signifikant forskjell sammenlignet med placebo for systolisk og diastolisk blodtrykk målt liggende (gjennomsnittlig maksimal reduksjon henholdsvis 1,6/0,8 mm Hg), for systolisk og diastolisk blodtrykk målt stående (gjennomsnittlig maksimal reduksjon henholdsvis 0,2/4,6 mm Hg) og ingen signifikant endring i puls.

I en studie som ble utført for å utrede effekten av tadalafil på synsevnen, ble det ikke observert nedsatt evne til fargediskriminering (blå/grønn) ved Farnsworth-Munsell "100-hue test". Denne observasjonen er overensstemmende med tadalafils lave affinitet til PDE6 sammenlignet med PDE5. Endringer i fargesyn ble gjennomgående sjeldent rapportert i alle kliniske studier (< 0,1 %).

Tre studier ble gjennomført hos menn for å vurdere en mulig effekt av tadalafil på spermatogenesis ved 10 mg (en 6-måneders studie) og 20 mg (en 6-måneders- og en 9-måneders studie) gitt daglig. I to av disse studiene ble det observert en nedgang i spermatocyt-antall og -konsentrasjon i forbindelse med tadalafilbehandling, sannsynligvis uten klinisk relevans. Det ble ikke påvist endringer på andre parametere som motilitet, morfologi og FSH.

### Pediatrik populasjon

#### Pulmonal arteriell hypertensjon hos barn

Totalt 35 pasienter med PAH i alderen 6 til < 18 år ble behandlet i en 2-perioders forlengelsesstudie (i tillegg til pasientens gjeldende endotelinreseptorantagonist) (H6D-MC-LVHV) for å evaluere effekt, sikkerhet og farmakokinetikk av tadalafil. I den 6 måneder lange dobbeltblindete perioden (periode 1), fikk 17 pasienter tadalafil og 18 pasienter fikk placebo.

Dosen med tadalafil ble administrert basert på pasientens vekt ved screening-besøket. Hovedandelen av pasientene (25 [71,4 %]) var  $\geq$  40 kg og fikk 40 mg, mens de gjenværende (10 [28,6 %]) veide  $\geq$  25 kg til < 40 kg og fikk 20 mg. Det var 16 gutter og 19 jenter med i denne studien, gjennomsnittsalderen for hele populasjonen var 14,2 år (range fra 6,2 til 17,9 år). Ingen pasienter < 6 år var inkludert i studien. Etiologien til pulmonal arteriell hypertensjon var hovedsakelig IPAH (74,3 %) og PAH assosiert med vedvarende eller tilbakevendende pulmonal hypertensjon etter behandling av kongenital systemisk til pulmonal shunt (25,7 %). Majoriteten av pasientene var i WHO funksjonsklasse II.

Det primære objektivet med periode 1 var å evaluere effekten av tadalafil sammenlignet med placebo i å forbedre 6 minutters gangavstand (6MWD) fra baseline til uke 24, som vurdert hos pasienter  $\geq 6$  til  $< 18$  år som var utviklingsmessig i stand til å utføre en 6MWD-test. For den primære analysen (MMRM) var gjennomsnittlig LS (Standard Error: SE) endring fra baseline til 24 uker i 6MWD 60 (SE: 20,4) meter for tadalafil og 37 (SE: 20,8) meter for placebo.

Hos pediatrike pasienter med PAH i alderen  $\geq 2$  to  $< 18$  år ble det i tillegg brukt en eksponeringsrespons (ER)-modell for å forutsi 6MWD basert på pediatrik eksponering etter 20 eller 40 mg daglige doser estimert ved bruk av en farmakokinetisk populasjonsmodell og en etablert voksen ER-modell (H6D-MC-LVGY). Denne modellen demonstrerte likheten i respons mellom modell-predikert og faktisk observert 6MWD hos pediatrike pasienter i alderen 6 til  $< 18$  år i studie H6D-MC-LVHV.

Det var ingen bekreftede tilfeller med klinisk forverring i noen av behandlingsgruppene i løpet av periode 1. Andelen pasienter med forbedring i WHO funksjonsklasse fra baseline til uke 24 va 40 % i tadalafil-gruppen sammenlignet med 20 % i placebo-gruppen. I tillegg ble en positiv trend med en potensiell effekt hos tadalafil versus placebo-gruppen også observert i parametere som NT-Pro-BNP (behandlingsforskjell: -127,4, 95 % KI, -247,05 til -7,80), ekkokardiografiske parametere (TAPSE: behandlingsforskjell 0,43, 95 % KI, 0,14 til 0,71; venstre ventrikulær EI-systolisk: behandlingsforskjell -0,40, 95 % KI, -0,87 til 0,07; ; venstre ventrikulær EI-diastolisk: behandlingsforskjell -0,17, 95 % KI, -0,43 til 0,09; 2 pasienter med rapportert perikardial effusjon fra placebo-gruppen og ingen fra tadalafil-gruppen), og CGI-I (forbedret hos tadalafil 64,3 %, placebo 46,7 %).

#### Langtids forlengelsesdata

Totalt 32 pasienter fra den placebokontrollerte studien (H6D-MC-LVHV) ble med i den åpne 2-års forlengelsesperioden (periode 2) hvor alle pasientene fikk tadalafil i den passende vektkohort-relaterte dosen. Det primære objektivet med periode 2 var å evaluere langtidsikkerheten til tadalafil.

Totalt 26 pasienter fullførte oppfølgingen, og i denne perioden ble ingen nye sikkerhetssignaler observert. Klinisk forverring ble sett hos 5 pasienter. 1 hadde nyoppstart av synkope, 2 hadde en økning i endotelinreseptorantagonist dose. 1 hadde et tillegg av ny samtidig PAH-spesifikk behandling og 1 ble innlagt på sykehus for PAH-progresjon. WHO funksjonsklasse ble opprettholdt eller forbedret i majoriteten av pasientene ved slutten av periode 2.

#### Farmakodynamiske effekter hos barn $< 6$ år

Grunnet begrenset tilgjengelige farmakodynamiske målinger og mangel på passende og godkjente kliniske endepunkter hos barn under 6 år, er effekten ekstrapolert i denne populasjonen basert på eksponerings-matching til den voksne effekt-dose rangen.

Dosering og effekten til ADCIRCA har ikke blitt fastslått hos barn under 2 år.

#### Duchenne muskeldystrofi

I en studie utført hos barn med Duchenne muskeldystrofi (DMD) ble effekt ikke vist. Den randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte, parallelle 3-armede studien av tadalafil ble gjennomført hos 331 gutter med DMD i alderen 7 - 14 år som samtidig fikk kortikosteroider. Studien hadde en 48-ukers dobbeltblind periode hvor pasienter ble randomisert til daglig dose tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg eller placebo. Tadalafil viste ingen effekt på å bremse nedgangen i funksjonell kapasitet, målt ved 6 minutters gangtest (6MWD) som primært endepunkt: iht. minste kvadraters metode (LS) var gjennomsnittlig endring i 6MWD ved 48 uker -51,0 meter i placebo-gruppen, sammenlignet med -64,7 meter i gruppen tadalafil 0,3 mg/kg ( $p = 0,307$ ) og 59,1 meter i gruppen tadalafil 0,6 mg/kg ( $p = 0,538$ ). Effekt ble heller ikke vist for sekundære endepunkter i denne studien. De samlede resultatene vedrørende sikkerhet var generelt på linje med den kjente sikkerhetsprofilen for tadalafil og med bivirkninger som kan forventes i en pediatrik DMD-populasjon som får kortikosteroider.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetiske studier har vist at ADCIRCA-tabletter og mikstur, suspensjon er bioekvivalente basert på AUC(0-∞) i fastende tilstand. For mikstur, suspensjon er  $t_{max}$  ca. 1 time senere enn tablettene, men forskjellen ble ikke ansett som klinisk relevant. Tablettene kan tas med eller uten mat, men mikstur, suspensjon bør tas på tom mage minst 1 time før eller 2 timer etter måltid.

### Absorpsjon

Tadalafil blir hurtig absorbert etter oral administrering og gjennomsnittlig maksimal observert plasmakonsentrasjon ( $C_{max}$ ) nås etter en mediantid på 4 timer etter dosering. Farmakokinetiske studier har vist at ADCIRCA tabletter og mikstur, suspensjon er bioekvivalente basert på AUC(0-∞). Absolutt biotilgjengelighet av tadalafil etter oral administrasjon er ikke fastslått.

Hastigheten og omfanget av absorpsjonen av tadalafil filmdrasjerte tabletter påvirkes ikke av inntak av mat, dermed kan ADCIRCA tabletter tas med eller uten mat. Effekten av mat på hastigheten og omfanget av absorpsjon med tadalafil mikstur, suspensjon er ikke undersøkt; derfor bør tadalafil mikstur, suspensjon tas på tom mage minst 1 time før eller 2 timer etter et måltid. Tidspunktet for dosering (morgen eller kveld etter en enkeltdose på 10 mg) viste ingen klinisk relevant effekt på hastigheten eller omfanget av absorpsjon. Tadalafil var dosert til barn i kliniske studier og studier etter markedsføring uten hensyn til mat uten sikkerhetsproblemer.

### Distribusjon

Tilsynelatende gjennomsnittlig distribusjonsvolum er omtrent 77 l ved steady state, som tilsier at tadalafil fordeles i vev. Ved terapeutiske konsentrasjoner er 94 % av tadalafil i plasma bundet til proteiner. Proteinbindingen påvirkes ikke av nedsatt nyrefunksjon. Mindre enn 0,0005 % av den administrerte dosen fremkommer i sæden hos friske forsøkspersoner.

### Biotransformasjon

Tadalafil metaboliseres hovedsakelig ved cytokrom P450 (CYP) 3A4 isoform. Hovedmetabolitten i sirkulasjonen er metylkatekolglukuronid. Denne metabolitten er minst 13 000 ganger mindre potent enn tadalafil i forhold til PDE5. Følgelig forventes den ikke å være klinisk aktiv ved de observerte metabolittkonsentrasjoner.

### Eliminasjon

Gjennomsnittlig oral clearance for tadalafil er 3,4 l/time ved steady state og gjennomsnittlig terminal halveringstid er 16 timer hos friske personer. Tadalafil utskilles hovedsakelig som inaktive metabolitter, først og fremst i feces (omtrent 61 % av dosen) og i mindre grad i urinen (omtrent 36 % av dosen).

### Linearitet/ikke-linearitet

Over et doseringsområde fra 2,5 til 20 mg øker eksponeringen (AUC) for tadalafil proporsjonalt med dosen hos friske individer. Mellom 20 og 40 mg er det sett en økning i eksponeringen som er mindre enn proporsjonal. Ved dosering av tadalafil 20 mg og 40 mg én gang daglig oppnås steady-state plasmakonsentrasjon innen 5 dager og eksponeringen er omtrent 1,5 ganger høyere enn etter en enkeltdose.

### Populasjonsfarmakokinetikk

Hos pasienter med pulmonal hypertensjon som ikke fikk samtidig bosentan var gjennomsnittlig eksponering ved steady-state for tadalafil 40 mg 26 % høyere ved sammenligning med friske frivillige. Det var ingen klinisk relevante forskjeller i  $C_{max}$  sammenlignet med friske frivillige. Resultatet antyder



en lavere clearance av tadalafil hos pasienter med pulmonal hypertensjon sammenlignet med friske frivillige.

### Spesielle populasjoner

#### Eldre

Friske eldre personer (65 år og eldre) hadde en lavere oral clearance av tadalafil, noe som ga 25 % høyere eksponering (AUC) i forhold til friske forsøkspersoner i alderen 19 til 45 år etter en 10 mg dose. Denne alderseffekten er ikke klinisk signifikant og tilsier ikke dosejustering.

#### Nedsatt nyrefunksjon

I kliniske farmakologistudier blant personer med lett (kreatininclearance 51-80 ml/min), moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 31-50ml/min) og hos pasienter med terminal nyresvikt og pågående dialyse, var tadalafileksponeringen (AUC) omtrent doblet etter administreringen av en enkelt-dose tadalafil (5 til 20 mg). Hos pasienter med pågående hemodialyse var  $C_{max}$  41 % høyere enn hos friske individer. Hemodialyse bidro ubetydelig til elimineringen av tadalafil.

Tadalafil er ikke anbefalt til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon på grunn av økt tadalafil eksponering (AUC), begrenset klinisk erfaring og manglende mulighet for å påvirke clearance ved dialyse

#### Nedsatt leverfunksjon

Tadalafileksponering (AUC) hos personer med lett og moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A og B) er sammenlignbar med eksponeringen hos friske individer ved en dosering på 10 mg. En eventuell forskrivning av tadalafil bør baseres på en grundig individuell vurdering av fordeler og risikoer fra den forskrivende lege. Det foreligger ikke data for administrering av høyere doser enn 10 mg tadalafil for pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Pasienter med alvorlig levercirrhose (Child-Pugh klasse C) er ikke undersøkt og dosering av tadalafil til disse pasientene er derfor ikke anbefalt.

#### Pasienter med diabetes

Tadalafileksponering (AUC) hos pasienter med diabetes var omtrent 19 % lavere enn AUC-verdien for friske forsøkspersoner etter en 10 mg dose. Denne forskjellen i eksponering tilsier ingen dosejustering.

#### Rase

Farmakokinetiske studier har inkludert individer og pasienter fra forskjellige etniske grupper og ingen forskjeller i karakteristisk eksponering for tadalafil er identifisert. Dosejustering er ikke nødvendig.

#### Kjønn

Det er ikke sett klinisk relevante forskjeller i eksponering hos friske kvinnelige og mannlige individer etter enkle og multiple doser av tadalafil. Dosejustering er ikke nødvendig.

#### Pediatrik populasjon

Basert på data fra 36 pediatriske pasienter med PAH i alderen 2 til < 18 år hadde ikke kroppsvekt noen innvirkning på clearance av tadalafil, AUC-verdiene i alle pediatriske vektgrupper er lik den hos voksne pasienter ved samme dose. Kroppsvekt ble vist å være en prediktor for maksimal eksponering hos barn, grunnet denne vekteffekten, er dosen 20 mg daglig for pediatriske pasienter  $\geq 2$  år og som veier < 40 kg, og  $C_{max}$  forventes å være lik som hos pediatriske pasienter som veier  $\geq 40$  kg og som tar 40 mg daglig.  $T_{max}$  for tablettene ble estimert å være ca. 4 timer og var uavhengig av kroppsvekt. Halveringstiden for tadalafil ble estimert å variere fra 13,6 til 24,2 timer for en range fra 10 til 80 kg kroppsvekt og viste ingen kliniske relevante forskjeller.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester med gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenisitet og reproduksjonstoksisitet.

Det er ikke funnet holdepunkter for teratogenisitet, embryotoksisitet eller fostertoksisitet i rotter eller mus som ble gitt opp til 1000 mg/kg/dag tadalafil. I en studie av prenatal og postnatal utvikling hos rotter, var dosen for ingen observert effekt 30 mg/kg/dag. I drektige rotter var AUC for beregnet fritt virkestoff ved denne dosen omtrent 18 ganger AUC hos mennesket ved en dose på 20 mg.

Det ble ikke observert nedsatt fertilitet i rotter av hann- eller hunnkjønn. Hos hunder som fikk tadalafil daglig i 6 til 12 måneder i doser på 25 mg/kg/dag (som gav minst 3 ganger høyere eksponering [fra 3,7-18,6] enn for mennesker ved enkeltdoser på 20 mg) og høyere, så man regresjon av det seminiferøse tubulære epitel som medførte nedsatt spermatogenese hos noen hunder. Se også pkt 5.1.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Hjelpetoffer

Xantangummi  
Cellulose, mikrokrySTALLINSK  
Karmellosenatrium  
Sitronsyre  
Natriumsitrat  
Natriumbenzoat (E 211)  
Silika, kolloid vannfri  
Sorbitol (E 240), flytende (krystalliserende)  
Polysorbat 80  
Sukralose  
Simetikon emulsjon, 30 % (inneholder simetikon, metylcellulose, sorbinsyre, renset vann)  
Kunstig kirsebærsmak (inneholder propylenglykol (E 1520)  
Vann, renset

### 6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

### 6.3 Holdbarhet

2 år  
Etter anbrudd av flasken: 110 dager

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevar flasken stående. Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser. For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av legemidlet, se pkt. 6.3.

### 6.5 Emballasje (type og innhold)

Kartongen inneholder 220 ml mikstur, suspensjon i en polyetylentereftalat (PET) flaske med avtrekkbar forsegling og barnesikret polypropylen (PP) lukkemekanisme.

Hver kartong inneholder én flaske, og en 10 ml gradert doseringssprøyte med 1 ml graderinger i lavtetthets polyetylen (LDPE) og en LDPE adapter til å presse inn i flasken.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Forberedelse: Adapteren til å presse inn i flasken som følger med i ytterkartongen bør settes inn stramt inn i flaskehalsen før første bruk og forbli der under hele bruksperioden til flasken. Rist flasken godt i minst 10 sekunder før hver bruk. Rist igjen hvis flasken blir stående i mer enn 15 minutter. Doseringssprøyten bør festes i adapteren og dosen trekkes fra flasken som holdes opp ned, slik at gradering som viser ml blir på linje med bunnen av kragen. Toppen bør settes på plass igjen etter hver bruk. Skyll sprøyten ved å ha vann i en kopp, fyll sprøyten med vann og støt vannet ut.

Dosegjenoppretting av tadalafil ble oppnådd med nasogastrisk (NG) sonde laget av silikon og polyuretan med 60 cm lengde og tubestørrelse på 8 Fr. For å sikre tilstrekkelig dosering må hele sonden skylles etter administrasjon av miksturen med minst 3 ml vann eller natriumklorid (0,9 % NaCl) injeksjonsvæske, oppløsning.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/476/007

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 01. oktober 2008  
Dato for siste fornyelse: 22. mai 2013

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (Se vedlegg 1: Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE -FILMDRASJERTE  
TABLETTER**

**YTTERKARTONG**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

ADCIRCA 20 mg tabletter, filmdrasjerte  
tadalafil

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg tadalafil

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Laktose

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

filmdrasjert tablett

28 filmdrasjerte tabletter

56 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Oppbevares ved høyst 30 °C.



**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/476/005-006

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

ADCIRCA 20 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

ADCIRCA 20 mg tablett  
tadalafil

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Lilly

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Ma.  
Ti.  
On.  
To.  
Fr.  
Lø.  
Sø.

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE – MIKSTUR,  
SUSPENSJON**

**YTTERKARTONG**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

ADCIRCA 2 mg/ml mikstur, suspensjon  
tadalafil

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver ml mikstur, suspensjon inneholder 2 mgl tadalafil

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

natriumbenzoat (E 211); sorbitol (E 420), flytende (krystalliserende); propylenglykol (E 1520). Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Mikstur, suspensjon

220 ml

Hver kartong inneholder 1 flaske, 1 sprøyte og 1 adapter til flasken

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Rist flasken med legemiddel godt i minst 10 sekunder før hver bruk for å sikre god blanding av suspensjonen.

Rist igjen hvis flasken blir stående i mer enn 15 minutter.

Én gang daglig.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

Etter anbrudd: brukes innen 110 dager. Åpningsdato:

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevar flasken stående.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/476/007

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

ADCIRCA 2 mg/ml

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE – MIKSTUR,  
SUSPENSJON**

**FLASKEETIKETT**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

ADCIRCA 2 mg/ml mikstur, suspensjon  
tadalafil

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver ml inneholder 2 mg tadalafil

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

natriumbenzoat (E 211); sorbitol (E 420), flytende (krystalliserende); propylenglykol (E 1520). Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Mikstur, suspensjon  
220 ml

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Ristes godt i minst 10 sekunder før bruk.  
Én gang daglig.  
Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP  
Etter anbrudd: brukes innen 110 dager. Åpningsdato:

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevar flasken stående.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/476/007

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **ADCIRCA 20 mg filmdrasjerte tabletter** tadalafil

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva ADCIRCA er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker ADCIRCA
3. Hvordan du bruker ADCIRCA
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer ADCIRCA
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva ADCIRCA er, og hva det brukes mot**

ADCIRCA inneholder virkestoffet tadalafil.

ADCIRCA er en behandling av pulmonal arteriell hypertensjon hos voksne og hos barn som er 2 år og eldre.

ADCIRCA tilhører en gruppe legemidler som kalles hemmere av fosfodiesterase type 5 (PDE5) som virker ved å hjelpe blodårene rundt lungene til å slappe av slik at blodstrømmingen til lungene forbedres. Dette resulterer i en forbedret evne til fysisk aktivitet.

#### **2. Hva du må vite før du bruker ADCIRCA**

##### **Bruk ikke ADCIRCA**

- dersom du er allergisk overfor tadalafil eller noen av de andre innholdsstoffene i ADCIRCA (se avsnitt 6).
- dersom du tar en eller annen form for nitrater, for eksempel amylnitritt som brukes til behandling av brystmerter. ADCIRCA har vist seg å forsterke effekten av slike legemidler. Dersom du tar en eller annen form for nitrat eller er usikker på dette, skal du snakke med legen din.
- dersom du noen gang har hatt synstap, en tilstand beskrevet som "øye-slag" (non-arteriell iskemisk fremre optikusnevropati, NAION).
- dersom du har hatt hjerteinfarkt de siste 3 måneder
- dersom du har lavt blodtrykk
- dersom du tar riociguat. Dette legemidlet brukes til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (høyt blodtrykk i lungene) og kronisk tromboembolisk pulmonal hypertensjon (høyt blodtrykk i lungene etter blodpropp). PDE5-hemmere som ADCIRCA er vist å øke den blodtrykkssenkende effekten av dette legemidlet. Snakk med legen din dersom du tar riociguat eller føler deg usikker.

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege før du bruker ADCIRCA og fortell legen din hvis du har:

- andre hjerteproblemer enn din pulmonale hypertensjon



- problemer med blodtrykket
- arvelige øyesykdommer
- en lidelse i de røde blodlegemene (sigdcelleanemi)
- kreft i benmargen (myelomatose)
- kreft i blodcellene (leukemi)
- en deformitet av penis eller uønsket og vedvarende ereksjon i mer enn 4 timer
- alvorlige problemer med lever.
- alvorlige problemer med nyrene.

Hvis du opplever plutselig synsreduksjon eller synstap, eller at synet ditt er forvrengt, dempet, når du tar ADCIRCA, må du stoppe å ta ADCIRCA og kontakte lege umiddelbart.

Nedsatt hørsel eller plutselig hørselstap er sett hos noen pasienter som tar tadalafil. Selv om det ikke er kjent om hendelsen er direkte knyttet til tadalafil, skal du kontakte legen din umiddelbart ved nedsatt hørsel eller plutselig hørselstap.

### **Barn og ungdom**

ADCIRCA er ikke anbefalt til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon hos barn under 2 år, fordi det ikke har blitt undersøkt i denne aldersgruppen.

### **Andre legemidler og ADCIRCA**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Ta IKKE disse tablettene hvis du allerede bruker nitrater.

Noen medisiner kan påvirkes av ADCIRCA eller de kan påvirke hvor godt ADCIRCA virker. Fortell det til lege eller apotek hvis du allerede bruker:

- bosentan (en annen behandling for pulmonal arteriell hypertensjon)
- nitrater (for brystmerter)
- alfablokkere, brukes til behandling av høyt blodtrykk eller prostataproblemer
- riociguat
- rifampicin (for behandling av bakterielle infeksjoner)
- ketokonazoltabletter (for å behandle soppinfeksjoner)
- ritonavir (for HIV-behandling)
- tabletter mot erektil dysfunksjon (PDE5 hemmere)

### **Inntak av ADCIRCA sammen med alkohol**

Inntak av alkohol kan midlertidig senke blodtrykket. Unngå overdrevent alkoholinntak (mer enn 5 alkoholenheter) hvis du har tatt eller planlegger å ta ADCIRCA ettersom det kan øke risikoen for svimmelhet når du reiser deg opp.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Ikke ta ADCIRCA når du er gravid hvis ikke det er helt nødvendig og du har diskutert det med legen din.

Du skal ikke amme mens du tar disse tablettene fordi det ikke er kjent om medisinen går over i morsmelk hos mennesker. Snakk med lege eller apotek før du tar noen form for medisin mens du er gravid eller ammer.

I tester hvor hunder ble behandlet så man redusert utvikling av sædceller i testiklene. Reduksjon av sæd ble sett hos noen menn. Det er ikke sannsynlig at disse virkningene fører til tap av fertilitet.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Svimmelhet er rapportert. Undersøk nøye hvordan du reagerer på legemidlet før du kjører bil eller bruker maskiner.

### **ADCIRCA inneholder laktose**

Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

### **ADCIRCA inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

## **3. Hvordan du bruker ADCIRCA**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

ADCIRCA finnes som en 20 mg tablett. Svelg tablett(e) hele med vann. Tablett(e) kan tas med eller uten mat.

### Pulmonal arteriell hypertensjon hos voksne

**Vanlig dose** er to 20 mg tabletter én gang daglig. Du bør ta begge tablettene samtidig, en om gangen. Hvis du har milde eller moderate lever- eller nyreproblemer kan legen anbefale deg å ta kun én 20 mg tablett per dag.

### Pulmonal arteriell hypertensjon hos barn (2 år og eldre) som veier minst 40 kg

Den anbefalte dosen er to 20 mg tabletter én gang daglig. Begge tablettene bør tas til samme tid, én etter den andre. Hvis du har lette eller moderate lever- eller nyreproblemer kan legen anbefale deg å ta kun én 20 mg tablett per dag.

### Pulmonal arteriell hypertensjon hos barn (2 år og eldre) som veier mindre enn 40 kg

Den anbefalte dosen er én 20 mg tablett én gang daglig. Hvis du har lette eller moderate lever- eller nyreproblemer kan legen anbefale deg å ta kun 10 mg én gang daglig.

Andre former av dette legemidlet kan være mer passende for barn, spør lege eller apotek.

### **Dersom du tar for mye av ADCIRCA**

Hvis du eller noen andre tar flere tabletter enn de burde, fortell dette til legen din eller oppsøk legevakt umiddelbart og ta med deg legemidlet eller pakningen. Du kan oppleve bivirkningene som er beskrevet i avsnitt 4.

### **Dersom du har glemt å ta ADCIRCA**

Ta dosen så snart du husker det dersom det har gått mindre enn 8 timer siden du skulle tatt dosen. Du må ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

### **Dersom du avbryter behandlingen med ADCIRCA**

Du må ikke slutte å ta tablettene uten at legen din har rådet deg til det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Disse bivirkningene er vanligvis milde eller moderate.

### **Hvis du opplever noen av følgende bivirkninger skal du slutte å bruke legemidlet og umiddelbart søke medisinsk hjelp:**

- allergiske reaksjoner inkludert utslett (frekvens vanlig).

- brystmerter - ikke bruk nitrater, men søk medisinsk hjelp umiddelbart (frekvens vanlig).
- priapisme, en langvarig og muligens smertefull ereksjon etter at man har tatt ADCIRCA (frekvens mindre vanlig). Dersom du har en slik vedvarende ereksjon i mer enn 4 timer, bør du umiddelbart kontakte lege.
- plutselig synstap (frekvens sjelden), forvrengt, dempet, uklart sentralt syn eller at synet plutselig reduseres (frekvens ikke kjent).

Følgende bivirkninger er rapportert svært vanlig hos pasienter som tar ADCIRCA (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 pasienter)

- hodepine, rødming, nese- og sinustetthet (tett nese), kvalme, fordøyelsesproblemer (inkludert buksmerter eller ubehag), muskelverk, ryggsmarter og smerter i armer og ben (inkludert ubehag)

Andre bivirkninger er rapportert:

**Vanlige** (kan forekomme hos inntil 1 av 10 pasienter)

- tåkesyn, lavt blodtrykk, neseblødning, oppkast, økt eller unormal blødning fra livmor, hevelse i ansiktet, sure oppstøt, migrene, uregelmessige hjerteslag og besvimelse.

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos inntil 1 av 100 pasienter)

- kramper, forbigående tap av hukommelse, elveblest, overdreven svetting, blødning fra penis, blod i sæd og/eller urin, høyt blodtrykk, hurtig hjerterytme, plutselig hjertedød og øresus.

**PDE5 hemmere** brukes også til behandling for erektil dysfunksjon hos menn. Noen bivirkninger har blitt rapportert sjeldent:

- Delvis, midlertidig eller permanent reduksjon eller tap av syn på ett eller begge øyne og alvorlig allergisk reaksjon som fører til hevelse i ansikt eller hals. Plutselig reduksjon eller tap av hørsel er også rapportert.

Noen bivirkninger er rapportert hos menn som bruker tadalafil for erektil dysfunksjon. Disse hendelsene er ikke sett i kliniske studier for pulmonal arteriell hypertensjon og frekvensen er derfor ukjent:

- hevelse i øyelokk, smerter i øyne, røde øyne, hjerteinfarkt og slag.

I tillegg er også noen sjeldne bivirkninger, som ikke ble sett i kliniske studier, rapportert hos menn som tar tadalafil. Disse inkluderer:

- forvrengt, dempet, uklart sentralt syn eller plutselig reduksjon av synet (frekvens ikke kjent).

De fleste, men ikke alle, av mennene som rapporterte hurtig hjerterytme, uregelmessige hjerteslag, hjerteinfarkt, slag og plutselig død hadde kjente hjerteproblemer før de tok tadalafil. Det er ikke mulig å fastslå om disse hendelsene var direkte relatert til tadalafil.

### Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer ADCIRCA

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen (EXP). Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Oppbevares ved høyst 30 °C.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av ADCIRCA

Virkestoffet er tadalafil. Hver tablett inneholder 20 mg tadalafil.

Andre innholdstoffer er:

Tablettkjernen: Laktosemonohydrat, krysskarmellosenatrium, hydroksypropylcellulose, mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumlaurylsulfat, magnesiumstearat, se pkt. 2 «ADCIRCA inneholder laktose» og «ADCIRCA inneholder natrium».

Filmdrasjering: Laktosemonohydrat, hypromellose, triacetin, titandioksid (E171), gult jernoksid (E172), rødt jernoksid (E172), talkum

### Hvordan ADCIRCA ser ut og innholdet i pakningen

ADCIRCA 20 mg er oransje filmdrasjerte tabletter (tabletter). De er mandelformede og er merket med "4467" på den ene siden.

ADCIRCA 20 mg er tilgjengelige i blisterpakninger med 28 eller 56 tabletter.

Ikke alle pakninger vil nødvendigvis bli markedsført.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ, Utrecht, Nederland

Tilvirker: Lilly S.A., Avda. De la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spania.

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

#### **Belgique/België/Belgien**

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

#### **България**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Eesti**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: + 372 6817 280

#### **Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.

#### **Lietuva**

Eli Lilly Lietuva  
Tel: + 370 (5) 2649600

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

#### **Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

#### **Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: + 31(0) 30 6025800

#### **Norge**

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

#### **Österreich**

Eli Lilly Ges. m.b.H.

Tηλ: + 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

Tηλ: + 357 22 715000

**Latvija**

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā

Tel: + 371 67364000

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 21 412 66 00

**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 8545 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

**Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent:**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency,) <http://www.ema.europa.eu/>

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **ADCIRCA 2 mg/ml mikstur, suspensjon** tadalafil

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva ADCIRCA er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker ADCIRCA
3. Hvordan du bruker ADCIRCA
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer ADCIRCA
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva ADCIRCA er, og hva det brukes mot**

ADCIRCA inneholder virkestoffet tadalafil.

ADCIRCA er en behandling av pulmonal arteriell hypertensjon hos voksne og hos barn som er 2 år og eldre. Mikstur, suspensjonen er tiltenkt pediatriske pasienter som ikke kan svelge tabletter og hvis dosen er 20 mg.

ADCIRCA tilhører en gruppe legemidler som kalles hemmere av fosfodiesterase type 5 (PDE5) som virker ved å hjelpe blodårene rundt lungene til å slappe av slik at blodstrømmingen til lungene forbedres. Dette resulterer i en forbedret evne til fysisk aktivitet.

#### **2. Hva du må vite før du bruker ADCIRCA**

##### **Bruk ikke ADCIRCA**

- dersom du er allergisk overfor tadalafil eller noen av de andre innholdsstoffene i ADCIRCA (se avsnitt 6).
- dersom du tar en eller annen form for nitrater, for eksempel amylnitritt som brukes til behandling av brystmerter. ADCIRCA har vist seg å forsterke effekten av slike legemidler. Dersom du tar en eller annen form for nitrat eller er usikker på dette, skal du snakke med legen din.
- hvis du noen gang har hatt synstap, en tilstand beskrevet som "øye-slag" (non-arteriell iskemisk fremre optikusnevropati, NAION).
- hvis du har hatt hjerteinfarkt de siste 3 måneder
- hvis du har lavt blodtrykk
- dersom du tar riociguat. Dette legemidlet brukes til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon (høyt blodtrykk i lungene) og kronisk tromboembolisk pulmonal hypertensjon (høyt blodtrykk i lungene etter blodpropp). PDE5-hemmere som ADCIRCA er vist å øke den blodtrykkssenkende effekten av dette legemidlet. Snakk med legen din dersom du tar riociguat eller føler deg usikker.

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege før du bruker ADCIRCA og fortell legen din hvis du har:

- andre hjerteproblemer enn din pulmonale hypertensjon
- problemer med blodtrykket
- arvelige øyesykdommer
- en lidelse i de røde blodlegemene (sigdcelleanemi)
- kreft i benmargen (myelomatose)
- kreft i blodcellene (leukemi)
- en deformitet av penis eller uønsket og vedvarende ereksjon i mer enn 4 timer
- alvorlige problemer med lever.
- alvorlige problemer med nyrene.

Hvis du opplever plutselig synsreduksjon eller synstap, eller at synet ditt er forvrengt, dempet, når du tar ADCIRCA, må du stoppe å ta ADCIRCA og kontakte lege umiddelbart.

Nedsatt hørsel eller plutselig hørselstap er sett hos noen pasienter som tar tadalafil. Selv om det ikke er kjent om hendelsen er direkte knyttet til tadalafil, skal du kontakte legen din umiddelbart ved nedsatt hørsel eller plutselig hørselstap.

### **Barn og ungdom**

ADCIRCA er ikke anbefalt til behandling av pulmonal arteriell hypertensjon hos barn under 2 år fordi det ikke har blitt undersøkt i denne aldersgruppen.

### **Andre legemidler og ADCIRCA**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Ta IKKE denne mikstur, suspensjonen hvis du allerede bruker nitrater.

Noen medisiner kan påvirkes av ADCIRCA eller de kan påvirke hvor godt ADCIRCA virker. Fortell det til lege eller apotek hvis du allerede bruker:

- bosentan (en annen behandling for pulmonal arteriell hypertensjon)
- nitrater (for brystmerter)
- alfablokkere, brukes til behandling av høyt blodtrykk eller prostataproblemer
- riociguat
- rifampicin (for behandling av bakterielle infeksjoner)
- ketokonazoltabletter (for å behandle soppinfeksjoner)
- ritonavir (for HIV-behandling)
- tabletter mot erektil dysfunksjon (PDE5 hemmere)

### **Inntak av ADCIRCA sammen med alkohol**

Inntak av alkohol kan midlertidig senke blodtrykket. Unngå overdrevent alkoholinntak (mer enn 5 alkoholenheter) hvis du har tatt eller planlegger å ta ADCIRCA ettersom det kan øke risikoen for svimmelhet når du reiser deg opp.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Ikke ta ADCIRCA når du er gravid hvis ikke det er helt nødvendig og du har diskutert det med legen din.

Du skal ikke amme mens du tar denne mikstur, suspensjonen fordi det ikke er kjent om legemidlet går over i morsmelk hos mennesker. Snakk med lege eller apotek før du tar noen form for legemiddel mens du er gravid eller ammer.

I tester hvor hunder ble behandlet så man redusert utvikling av sædceller i testiklene. Reduksjon av sæd ble sett hos noen menn. Det er ikke sannsynlig at disse virkningene fører til tap av fertilitet.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Svimmelhet er rapportert. Undersøk nøye hvordan du reagerer på dette legemidlet før du kjører bil eller bruker maskiner.

### **ADCIRCA inneholder natriumbenzoat (E 211)**

Dette legemidlet inneholder 2,1 mg natriumbenzoat i hver ml. med mikstur, suspensjon.

### **ADCIRCA inneholder sorbitol**

Dette legemidlet inneholder 110,25 mg sorbitol i hver ml. Sorbitol er en kilde til fruktose. Hvis legen din har fortalt deg at du (eller barnet ditt) har en intoleranse overfor noen sukkertyper, eller du har fått diagnosen medfødt fruktoseintoleranse, en sjelden, arvelig sykdom, som gjør at du ikke kan bryte ned fruktose, må du snakke med legen din før du (eller barnet ditt) tar eller mottar eller dette legemidlet.

### **ADCIRCA inneholder propylenglykol**

Dette legemidlet inneholder 3,1 mg propylenglykol i hver ml.

### **ADCIRCA inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 1 ml, og er så godt som «natriumfritt».

## **3. Hvordan du bruker ADCIRCA**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

ADCIRCA mikstur, suspensjon kommer i en flaske. Dette er en del av en pakke som også inkluderer et doseringsverktøy som inneholder en 10 ml doseringssprøyte markert i trinn på 1 ml og en adapter som skal trykkes i flasken. Les bruksanvisningen, som er inkludert i esken for instruksjoner om hvordan du bruker adapteren og sprøyten.

Den anbefalte dosen er 10 ml mikstur, suspensjon én gang daglig for barn i alderen 2 år og oppover og som veier mindre enn 40 kg.

Hvis du har lette eller moderate lever- eller nyreproblemer, kan legen anbefale deg å ta en mindre dose.

Mikstur, suspensjonen bør tas på tom mage minst 1 time før eller 2 timer etter måltid.

### **Dersom du tar for mye av ADCIRCA**

Hvis du eller noen andre tar mer mikstur, suspensjon enn de burde, fortell dette til legen din eller oppsøk legevakt umiddelbart og ta med deg legemidlet eller pakningen. Du kan oppleve bivirkningene som er beskrevet i avsnitt 4.

### **Dersom du har glemt å ta ADCIRCA**

Ta dosen så snart du husker det dersom det har gått mindre enn 8 timer siden du skulle tatt dosen. Du skal IKKE ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

### **Dersom du avbryter behandlingen med ADCIRCA**

Du må ikke slutte å ta legemidlet ditt uten at legen din har rådet deg til det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.



#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Disse bivirkningene er vanligvis milde eller moderate.

##### **Hvis du opplever noen av følgende bivirkninger skal du slutte å bruke legemidlet og umiddelbart søke medisinsk hjelp:**

- allergiske reaksjoner inkludert utslett (frekvens vanlig).
- brystmerter - ikke bruk nitrater, men søk medisinsk hjelp umiddelbart (frekvens vanlig).
- priapisme, en langvarig og muligens smertefull ereksjon etter at man har tatt ADCIRCA (frekvens mindre vanlig). Dersom du har en slik vedvarende ereksjon i mer enn 4 timer, bør du umiddelbart kontakte lege.
- plutselig synstap (frekvens sjelden), forvrengt, dempet, uklart sentralt syn eller at synet plutselig reduseres (frekvens ikke kjent).

Følgende bivirkninger er rapportert svært vanlig hos pasienter som tar ADCIRCA (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 pasienter)

- hodepine, rødming, nese- og sinustetthet (tett nese), kvalme, fordøyelsesproblemer (inkludert buksmerter eller ubehag), muskelverk, ryggmerter og smerter i armer og ben (inkludert ubehag)

Andre bivirkninger er rapportert:

**Vanlige** (kan forekomme hos inntil 1 av 10 pasienter)

- tåkesyn, lavt blodtrykk, neseblødning, oppkast, økt eller unormal blødning fra livmor, hevelse i ansiktet, sure oppstøt, migrene, uregelmessige hjerteslag og besvimelse.

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos inntil 1 av 100 pasienter)

- kramper, forbigående tap av hukommelse, elveblest, overdreven svetting, blødning fra penis, blod i sæd og/eller urin, høyt blodtrykk, hurtig hjerterytme, plutselig hjertedød og øresus.

**PDE5 hemmere** brukes også til behandling for erektil dysfunksjon hos menn. Noen bivirkninger har blitt rapportert sjeldent:

- Delvis, midlertidig eller permanent reduksjon eller tap av syn på ett eller begge øyne og alvorlig allergisk reaksjon som fører til hevelse i ansikt eller hals. Plutselig reduksjon eller tap av hørsel er også rapportert.

Noen bivirkninger er rapportert hos menn som bruker tadalafil for erektil dysfunksjon. Disse hendelsene er ikke sett i kliniske studier for pulmonal arteriell hypertensjon og frekvensen er derfor ukjent:

- hevelse i øyelokk, smerter i øyne, røde øyne, hjerteinfarkt og slag.

I tillegg er også noen sjeldne bivirkninger, som ikke ble sett i kliniske studier, rapportert hos menn som tar tadalafil. Disse inkluderer:

- forvrengt, dempet, uklart sentralt syn eller plutselig reduksjon av synet (frekvens ikke kjent).

De fleste, men ikke alle, av mennene som rapporterte hurtig hjerterytme, uregelmessige hjerteslag, hjerteinfarkt, slag og plutselig død hadde kjente hjerteproblemer før de tok tadalafil. Det er ikke mulig å fastslå om disse hendelsene var direkte relatert til tadalafil.

##### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer ADCIRCA

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og flasken etter (EXP). Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Skal ikke brukes dersom det er mer enn 110 dager siden flasken ble åpnet. Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Oppbevares i originalpakning. Oppbevar flasken stående.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av ADCIRCA

Virkestoffet er tadalafil. Hver ml inneholder 2 mg tadalafil.

Andre innholdsstoffer er: xantangummi, mikrokrystallinsk cellulose, karmellosenatrium, sitronsyre, natriumsitrat, natriumbenzoat (E 211), silika (kolloid vannfri), sorbitol (E 240) (flytende krystalliserende), polysorbat 80, sukralose, simetikon emulsjon, 30 % (inneholder simetikon, metylcellulose, sorbinsyre, rensert vann), kunstig kirsebærsmak (inneholder propylenglykol (E 1520), rensert vann. Se avsnitt 2 «ADCIRCA inneholder» for mer informasjon om sorbitol, natriumbenzoat, propylenglykol og natrium.

### Hvordan ADCIRCA ser ut og innholdet i pakningen

ADCIRCA 2 mg/ml er en hvit til nesten hvit suspensjon.

ADCIRCA leveres i en flaske med 220 ml mikstur med en avtrekkbar forsegling og barnesikret lukkemekanisme, i en ytterkartong. Hver ytterkartong inneholder en flaske, en 10 ml gradert sprøyte med 1 ml gradering og en adapter til å presse inn i flasken.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ, Utrecht, Nederland

Tilvirker: Lilly S.A., Avda. De la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spania.

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

#### **Belgique/België/Belgien**

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

#### **България**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Danmark**

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

#### **Lietuva**

Eli Lilly Lietuva  
Tel: + 370 (5) 2649600

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

#### **Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Deutschland**

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

**Eesti**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: + 372 6817 280

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: + 357 22 715000

**Latvija**

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

**Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: + 31(0) 30 6025800

**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 21 412 66 00

**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 8545 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

**Dette pakningsvedlegget ble sist godkjent:**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency,) <http://www.ema.europa.eu/>

**BRUKSANVISNING**  
**ADCIRCA 2mg/ml mikstur, suspensjon**  
**tadalafil**

Før du bruker ADCIRCA mikstur, suspensjon, les nøye og følg steg-for-steg-instruksjonene.

**Denne “Bruksanvisningen” inneholder informasjon om hvordan ADCIRCA mikstur, suspensjon skal brukes.**



**VIKTIG INFORMASJON DU MÅ VITE OM FØR DU BRUKER ADCIRCA MIKSTUR, SUSPENSJON**



**Adapteren utgjør en KVELNINGSFARE - små deler. Ikke fest doseringssprøyten i adapteren før adapteren er helt festet på flasken. Den må trykkes helt ned i flasken for sikker bruk. Brukes kun under tilsyn av voksne.**

La **ikke** barnet ta legemidlet uten hjelp.

Skal **ikke** brukes dersom flasken, forseglingen, adapteren eller doseringssprøyten er skadet.

Legemidlet skal **ikke** brukes dersom det er mer enn **110 dager** siden flasken ble åpnet. Se avsnitt om **destruksjon** for å finne ut hva du skal gjøre med et legemiddel som du ikke bruker.

**Skriv inn dato for når flasken ble åpnet for første gang:\_\_\_\_\_**

Vask **ikke** doseringssprøyten med såpe eller vaskemiddel. Se trinn 4b - 4c for instruksjoner om rengjøring.

Vask **ikke** doseringssprøyten i oppvaskmaskin. Hvis du gjør det kan det hende sprøyten ikke virker som den skal.

Ta i bruk en ny doseringssprøyte etter **30 dager**.

Det anbefales ikke å blande legemidlet med mat eller vann. Dette kan påvirke smaken eller forhindre at en hel dose inntas.

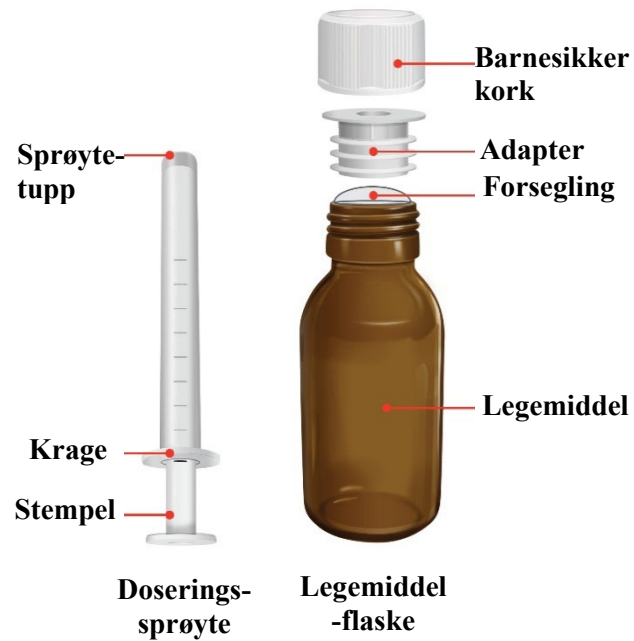
**ADCIRCA** mikstur, suspensjon skal kun gis ved hjelp av doseringssprøyten som følger med legemidlet.

**Legemidlet er hvitt. Det kan være vanskelig å se luftbobler i doseringssprøyten når dosen forberedes, og det kan resultere i en feil dose.**



Ved overdose, ta øyeblikkelig kontakt med lege, apotek eller sykepleier. Det er viktig med raskt medisinsk tilsyn for voksne og barn, selv om du ikke merker noen tegn eller symptomer.

### Oversikt over komponentene i administreringssystemet til ADCIRCA mikstur, suspensjon



## TRINN 1: GJØR FLASKEN KLAR

1a



**Finn frem flasken med legemidlet og adapteren.**  
Vask hendene med såpe og vann.

1b



**Fjern korken fra flasken.**

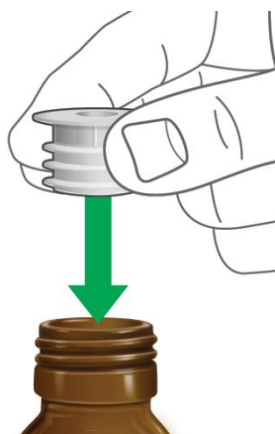
Press korken bestemt ned mens du vrir den mot klokken.  
Fjern korken fra flasken.

1c



**Gjøres kun ved første gangs bruk: fjern forseglingen.**  
Pass på at forseglingen er helt fjernet.

1d



**Gjøres kun ved førstegangs bruk: press adapteren hele veien ned i flaskeåpningen.**



**Adapteren utgjør en KVELNINGSFARE - små deler.**  
**Den må være helt festet i flasken for sikker bruk.**

**Ikke** fest doseringssprøyten i adapteren før adapteren er helt festet i flasken.

**Ikke** skru adapteren ned.

1e



**Sett korken tilbake på flasken og stram den godt.**  
Korken vil passe over adapteren.

## TRINN 2: KLARGJØR DOSEN

2a



**Finn frem legemiddelflasken med adapter og doseringsprøyten.**

Pass på at korken sitter godt.

**Vask hendene med såpe og vann.**

2b



**Rist flasken.**

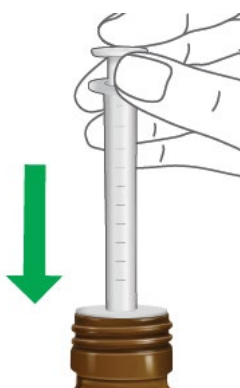
Rist flasken med legemidlet godt i minst 10 sekunder **før hver bruk**, for å blande suspensjonen godt.

Rist flasken på nytt dersom den blir stående i mer enn 15 minutter.

2c

**Fjern korken fra flasken.**

2d



**Sett doseringsprøyten inn i åpningen på adapteren.**

Pass på at sprøytetuppen er helt inne i adapteren og at stempelet er skjøvet helt ned til sprøytetuppen.

2e

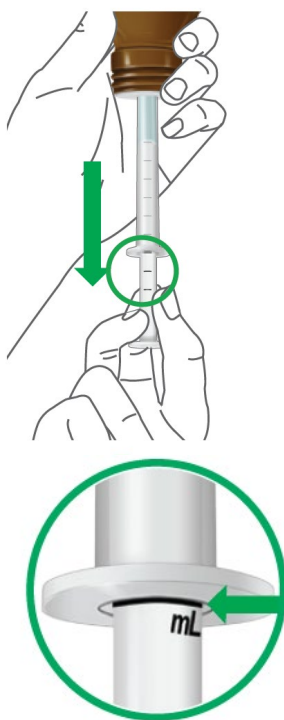


**Snu flasken og sprøyten opp ned samtidig som du holder doseringsprøyten på plass.**

Pass på at flasken er opp ned.

Pass på at doseringsprøyten forblir helt inne i adapteren.

2f



**Trekk ut dosen.**

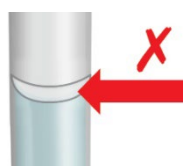
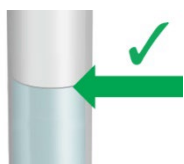
**Dra sprøytestempelet sakte ned inntil graderingsmerket for ml er synlig under bunnen av kragen** for å få dosen som er foreskrevet for barnet.

Graderingsmerket sees på stempelet til doseringssprøyten.

Pass på at den øvre delen av graderingsmerket er på linje med bunnen av kragen.



2g



**Snu flasken tilbake og sjekk doseringsprøyten nøye for luftbobler.**

**⚠ En luftboble kan resultere i feil dose.**

Legemidlet er hvitt og har samme farge som doseringsprøyten. Det kan være vanskelig å se luftboble.

**Hvis det er en luftboble, sprøyt legemidlet tilbake i flasken og gjenta trinnene 2c til 2g.**

2h



**Fjern doseringsprøyten fra flasken.**

**Ikke rør stempelet.**

### TRINN 3: GI LEGEMIDLET



**Sett doseringsprøytetuppen inn i den ene munnviken til barnet. Fortell barnet at det ikke skal bite sprøyten.**

Legemidlet skal **ikke** sprøytes bak i svelget.

Skyv stempelet sakte og forsiktig ned til enden av sprøyten slik at alt legemiddel er i munnen til barnet.

Pass på at barnet svelger alt legemiddel.

#### TRINN 4: RENGJØRING

4a



**Skrue korken godt på flasken.**

**Ikke fjern adapteren.** Korken passer over den.

4b



**Fyll doseringssprøyten med rent vann.**

**⚠ Ikke vask doseringssprøyten med såpe eller vaskemiddel.**

**⚠ Ikke fjern stampelet fra doseringssprøyten.**

Fyll et glass med rent vann. Sett sprøyten i vannet og trekk opp stampelet for å **fylle sprøyten med vann.**

4c



**Skyv stampelet ned og sprøyt vannet ned i glasset eller i vasken.**

Pass på at vannet er fjernet fra doseringssprøyten.

Rist av overflødig vann fra sprøyten og tørk den med tørkepapir.

Oppbevar doseringssprøyten og flasken i originalemballasjen.

**Vask hendene med såpe og vann.**

#### DESTRUKSJON AV LEGEMIDDEL

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

#### DESTRUKSJON AV SPRØYTE

Spør lege, apotek eller sykepleier hvordan du skal kaste sprøyten.

#### OPPBEVARINGSBETINGELSER

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Oppbevar flasken stående.

Oppbevar flasken og doseringssprøyten utilgjengelig for barn.

#### OFTE STILTE SPØRSMÅL

**SPØRSMÅL** Hva hvis det er en luftboble i doseringssprøyten?

**SVAR** **IKKE** gi legemidlet til barnet ditt. En luftboble kan resultere i feil dose. Legemidlet sprøytes tilbake i flasken og trinn 2e til og med 2g repeteres.

**SPØRSMÅL** Hva hvis det er for mye legemiddel i doseringsprøyten?

**SVAR** Behold sprøytetuppen i flasken. La flasken stå oppreist. Skyv stempelet ned til doseringssprøyten inneholder riktig dose.

**SPØRSMÅL** Hva hvis det ikke er nok legemiddel i sprøyten?

**SVAR** Behold sprøytetuppen i flasken. Hold flasken opp ned. Skyv stempelet ned til doseringssprøyten inneholder riktig dose.

**SPØRSMÅL** Hva hvis jeg får legemiddel i øyet mitt eller i øyet til barnet?

**SVAR** Skyll øynene umiddelbart med vann og kontakt lege, apotek eller sykepleier. Hender og overflater som kan ha kommet i kontakt med legemidlet vaskes så raskt som mulig.

**SPØRSMÅL** Hvordan reise med dette legemidlet?

**SVAR** Sørg for å ha nok legemiddel til hele turen. Ta doseringsprøyten og legemidlet med i originalemballasjen. Oppbevar legemidlet stående på et trygt sted.

**SPØRSMÅL** Kan jeg blande dette legemidlet med mat eller vann før jeg gir det til barnet mitt?

**SVAR** Det er ikke anbefalt å blande dette legemidlet med mat eller vann. Dette kan påvirke smaken av legemidlet, eller hindre at barnet får en hel dose. Du kan gi barnet ditt et glass vann å drikke etter at han eller hun har fått hele legemiddeldosen.

**SPØRSMÅL** Hva hvis barnet mitt spytter ut legemidlet?

**SVAR** Ikke gi mer legemiddel til barnet ditt. Ta kontakt med lege, apotek eller sykepleier.

**SPØRSMÅL** Hva hvis barnet mitt ikke svelger alt legemidlet?

**SVAR** Kontakt lege, apotek eller sykepleier.

**SPØRSMÅL** Hva om barnet mitt svelger for mye legemiddel?

**SVAR** Ta umiddelbart kontakt med lege, apotek eller sykepleier.

## **FOR SPØRSMÅL ELLER MER INFORMASJON OM ADCIRCA MIKSTUR, SUSPENSJON**

### **For spørsmål eller mer informasjon om ADCIRCA**

- Kontakt lege, apotek eller sykepleier
- Kontakt [Lilly](#)

**Les den fulle preparatomtalen og pakningsvedlegget for ADCIRCA i denne boksen for å lære mer om legemidlet.**

### **For spørsmål eller mer informasjon om ADCIRCA mikstur, suspensjon**

Hvis du har noen spørsmål eller problemer med doseringsprøyten din, ta kontakt med [Lilly](#) eller lege, apotek eller sykepleier for å få hjelp. Rapport alle **KLAGER PÅ MEDISINSK UTSTYR** eller **BIVIRKNINGER** inkludert **MISTENKTE ALVORLIGE HENDELSER** til [Lilly](#).

#### **VEDLEGG IV**

### **VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)**

## **Vitenskapelige konklusjoner**

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for tadalafil har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

I lys av tilgjengelige data om serøs sentral chorioretinopati fra litteraturen og spontane rapporter, inkludert i noen tilfeller et nært tidsmessig forhold, en positiv de-challenge og/eller re-challenge, og med tanke på en plausibel virkningsmekanisme, anser PRAC at en årsakssammenheng mellom tadalafil og sentral serøs korioretinopati i det minste er en rimelig mulighet. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for produkter som inneholder tadalafil bør endres tilsvarende.

CHMP støtter PRACs vitenskapelig konklusjoner.

## **Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)**

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for tadalafil mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder tadalafil er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).