

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDELETS NAMN

ADCIRCA 20 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 20 mg tadalafil.

Hjälpämne med känd effekt:

1 filmdragerad tablett innehåller 233 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Orange, mandelformad filmdragerad tablett, 12,09 mm x 7,37 mm, märkt "4467" på ena sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

Behandling av pulmonell arteriell hypertension (PAH) klassificerad som WHO's funktionsklass II och III, för att förbättra ansträngningskapaciteten (se avsnitt 5.1).

Effekt har visats vid idiopatisk PAH (IPAH) och vid PAH associerad med vaskulär bindvävssjukdom.

Pediatriiska patienter

Behandling av barn från 2 års ålder och uppåt med pulmonell arteriell hypertension (PAH) klassificerad som WHO's funktionsklass II och III.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling skall påbörjas och följas upp av en läkare som har erfarenhet av behandling av PAH.

Dosering

Vuxna

Den rekommenderade dosen är 40 mg (två 20 mg filmdragerade tabletter) en gång dagligen.

Pediatriiska patienter (från 2 år till 17 år)

Den rekommenderade dosen baseras på ålders- och viktkategorier hos pediatriiska patienter enligt tabell nedan.

<b>Pediatrika patientens ålder och/eller vikt</b>	<b>Rekommenderade dagliga dosen och dosregim</b>
Ålder $\geq$ 2 år Kroppsvikt $\geq$ 40 kg Kroppsvikt $<$ 40 kg	40 mg (två 20 mg tabletter) en gång dagligen 20 mg (en 20 mg tablett eller 10 ml oral lösning, 2 mg/ml tadalafil*) en gång dagligen

\*Oral lösning är tillgänglig för administrering till pediatrika patienter som behöver 20 mg och inte kan svälja tabletter.

För patienter  $<$ 2 år finns ingen farmakokinetisk eller effektdata tillgänglig från kliniska prövningar. Dem mest lämpliga dosen av ADCIRCA för barn mellan 6 månader och  $<$ 2 år har inte fastställts. ADCIRCA rekommenderas därför inte för denna åldersgrupp.

#### Försenad dos, missad dos eller kräkningar

Om administreringen av ADCIRCA försenas, men ändå sker inom samma dag, ska dosen tas utan någon ändring av de efterföljande doserna. Patienter ska inte ta en extra dos om en dos glöms bort.

Vid kräkning ska patienter inte ta en extra dos.

#### Särskilda populationer

##### Äldre patienter

Dosjustering är inte nödvändig för äldre patienter

##### Nedsatt njurfunktion

###### *Vuxna och pediatrika patienter (2 till 17 år, med en kroppsvikt på minst 40 kg)*

För patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion rekommenderas en startdos på 20 mg en gång dagligen. Dosen kan ökas till 40 mg en gång dagligen, baserat på individuell effekt och tolerabilitet. Tadalafil rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

###### *Pediatrika patienter (2 till 17 år, med en kroppsvikt mindre än 40 kg)*

För patienter  $<$ 40 kg med mild till måttligt nedsatt njurfunktion rekommenderas en startdos på 10 mg en gång dagligen. Dosen kan ökas till 20 mg en gång dagligen, baserat på individuell effekt och tolerabilitet. Tadalafil rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

##### Nedsatt leverfunktion

###### *Vuxna och pediatrika patienter (2 till 17 år, med en kroppsvikt på minst 40 kg)*

P.g.a. begränsad klinisk erfarenhet av patienter med mild till måttlig levercirrhos (Child-Pugh Class A och B) kan man överväga en startdos på 20 mg en gång dagligen.

###### *Pediatrika patienter (2 till 17 år, med en kroppsvikt mindre än 40 kg)*

För patienter  $<$ 40 kg med mild till måttligt nedsatt leverfunktion, kan en startdos om 10 mg en gång dagligen övervägas.

För alla patienter, oavsett ålder, om tadalafil förskrivs bör en noggrann, individuell nytta/risk-bedomning göras av den förskrivande läkaren. Det finns inga data för patienter med grav levercirrhos (Child-Pugh Class C) och därför rekommenderas inte tadalafilbehandling till denna grupp. (se avsnitt 4.4 och 5.2).

##### Pediatrik population ( $<$ 2 år)

Dos och effekt för ADCIRCA för barn i åldern  $<$ 2 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8 och 5.1.

## Administreringsätt

ADCIRCA ska administreras oralt.

Den filmdragerade tabletten ska sväljas hel med vatten, med eller utan föda.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Hjärtinfarkt under de senaste 90 dagarna.

Allvarlig hypotoni (< 90/50 mm Hg)

Tadalafil har i de kliniska studierna visats förstärka den hypotensiva effekten av nitrater. Detta anses bero på den kombinerade effekten av nitrater och tadalafil på kväveoxid/cGMP. Därför är tadalafil kontraindicerat hos patienter som använder någon form av organiska nitrater (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av fosfodiesteras typ 5 (PDE5)-hämmare (inklusive tadalafil) och guanylatcyklas-stimulerare (så som riociguat) är kontraindicerat eftersom det skulle kunna orsaka symtomatisk hypotension (se avsnitt 4.5).

Patienter som har förlorat synen på ett öga på grund av icke-arteritisk främre ischemisk optikusneuropati (NAION), oavsett om denna händelse var förenad med tidigare exponering av PDE5-hämmare eller inte (se avsnitt 4.4).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Kardiovaskulära sjukdomar

Följande grupper av patienter med kardiovaskulär sjukdom ingick inte i de kliniska studierna av PAH:

- Patienter med kliniskt signifikant aorta- och mitralisklaffsjukdom
- Patienter med konstriktiv perikardit
- Patienter med restriktiv eller dilaterad kardiomyopati
- Patienter med starkt nedsatt vänsterkammarfunktion
- Patienter med livshotande arrytmier
- Patienter med symtomatisk kranskärlssjukdom
- Patienter med okontrollerad hypertension

Det finns inga kliniska säkerhetsdata för behandling med tadalafil till dessa patienter, därför rekommenderas inte tadalafil.

Pulmonella vasodilatorer kan signifikant förvärra den kardiovaskulära statusen för patienter med pulmonell venocklusiv sjukdom (PVOD). Eftersom det inte finns några kliniska data på patienter med venocklusiv sjukdom, rekommenderas inte tadalafil till dessa patienter. Om tecken på pulmonellt ödem uppstår när tadalafil administreras, bör risken för PVOD övervägas.

Tadalafil har systemiska vasodilaterande egenskaper som kan resultera i tillfälliga blodtryckssänkningar. Läkaren bör noggrant överväga om patienter med vissa underliggande sjukdomar såsom påtagligt avflödes hinder i vänster kammare, patienter med vätskebrist, autonom hypotension eller patienter med hypotension i vila, kan påverkas negativt av sådana vasodilaterande effekter.

Hos patienter som använder alfa-(1)-receptorblockerare, kan samtidig användning av ADCIRCA leda till symtomgivande sänkning av blodtrycket hos vissa patienter (se avsnitt 4.5). Kombinationen tadalafil och doxazosin rekommenderas inte.

## Syn

Synstörningar, central serös korioretinopati (CSCR) och fall av NAION har rapporterats i samband med användning av tadalafil och andra PDE5-hämmare. De flesta fallen av CSCR försvann spontant efter att tadalafil avslutats. Beträffande NAION så tyder analyser av observationsdata på en ökad risk för akut NAION hos män med erektil dysfunktion efter användning av tadalafil eller andra PDE5-hämmare. Eftersom detta kan vara relevant för alla patienter som tar tadalafil skall patienten ges råd om att i händelse av plötslig synstörning, försämring av synskärpa och/eller synförvrängning, sluta ta ADCIRCA och rådfråga läkare omedelbart (se avsnitt 4.3). Patienter med känd ärftlighet för degenerativa retinala rubbningar, inklusive retinitis pigmentosa, ingick inte i de kliniska studierna, och behandling av dessa patienter rekommenderas inte.

## Försämrad hörsel eller plötslig hörselnedsättning

Fall av plötslig hörselnedsättning har rapporterats efter användning av tadalafil. Även om andra riskfaktorer fanns i vissa fall (såsom ålder, diabetes, hypertension och tidigare hörselnedsättning) bör patienter uppmanas att omedelbart uppsöka läkare i händelse av plötslig försämring eller förlust av hörseln.

## Nedsatt njur- och leverfunktion

P.g.a ökad exponering för tadalafil (AUC), liten klinisk erfarenhet och ingen möjlighet att påverka clearance med dialys, rekommenderas inte tadalafil till personer med gravt nedsatt njurfunktion.

Patienter med grav levercirrhos (Child-Pugh Class C) har inte studerats och därför rekommenderas inte tadalafil till denna grupp.

## Priapism och anatomisk deformation av penis

Priapism har rapporterats hos män som behandlas med PDE5-hämmare. Patienter som har erektion 4 timmar eller längre skall uppmanas att omedelbart söka medicinsk vård. Om priapism inte behandlas omedelbart, kan penil vävnadsskada uppstå, som kan ge upphov till permanent förlust av potensen.

Tadalafil skall användas med försiktighet till patienter med anatomisk deformation av penis (såsom vinkling, fibros i corpus cavernosum eller Peyronies sjukdom) eller patienter med tillstånd som kan predisponera för priapism (såsom sicklecellanemi, multipelt myelom eller leukemi).

## Användning med CYP3A4-inducerare eller -hämmare

För patienter med kronisk behandling med potenta CYP3A4-inducerare, såsom rifampicin, rekommenderas inte tadalafil (se avsnitt 4.5).

För patienter med samtidig behandling med potenta CYP3A4-hämmare, såsom ketokonazol eller ritonavir, rekommenderas inte tadalafil (se avsnitt 4.5).

## Behandling av erektil dysfunktion

Säkerhet och effekt av kombinationer av tadalafil och andra PDE5-hämmare eller andra behandlingar mot erektil dysfunktion har inte studerats. Patienterna bör informeras om att inte ta ADCIRCA med dessa läkemedel.

## Prostacyklin och dess analoger

Effekt och säkerhet av tadalafil administrerat tillsammans med prostacyklin eller dess analoger har inte studerats i kontrollerade kliniska studier. Därför bör man vara försiktig med att kombinera dessa.

## Bosentan

Effekten av tadalafil hos patienter som redan behandlas med bosentan har inte helt kunnat visas (se avsnitt 4.5 och 5.1).

## Laktos

ADCIRCA innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

## Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Effekter av andra läkemedel på tadalafil

#### Cytocrom P450 hämmare

##### *Azolantimykotika (t.ex. ketokonazol)*

Ketokonazol (200 mg dagligen), gav en 2-faldig ökning av AUC för engångsdos av tadalafil (10 mg) och en ökning av  $C_{max}$  med 15 % i jämförelse med AUC och  $C_{max}$  för enbart tadalafil. Ketokonazol (400 mg dagligen) gav en 4-faldig ökning av AUC för engångsdos av tadalafil (20 mg) och en ökning av  $C_{max}$  med 22 %.

##### *Proteashämmare (t.ex. ritonavir)*

Ritonavir (200 mg två gånger dagligen), som inhiberar CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 och CYP2D6, gav en 2-faldig ökning av AUC för engångsdos av tadalafil (20 mg) och oförändrat  $C_{max}$ . Ritonavir (500 mg eller 600 mg två gånger dagligen) gav en 32%-ig ökning av AUC för engångsdos av tadalafil (20 mg) och en minskning av  $C_{max}$  med 30 %.

#### Cytocrom P450 inducerare

##### *Endotelin-1 receptor antagonister (t.ex. bosentan)*

Samtidig behandling med bosentan (125 mg två gånger dagligen), ett substrat av CYP2C9 och CYP3A4 och en måttlig inducerare av CYP3A4, CYP2C9 och möjligen CYP2C19, reducerade tadalafils (40 mg en gång dagligen) systemiska exponering med 42 % och  $C_{max}$  med 27 % efter upprepad samadministrering. Effekten av tadalafil hos patienter som redan behandlas med bosentan har inte helt kunnat visas (se avsnitt 4.4 och 5.1). Tadalafil påverkande inte bosentans eller dess metaboliters exponering (AUC och  $C_{max}$ ).

Säkerhet och effekt av kombinationen tadalafil och andra endotelin-1 receptor antagonister har inte studerats.

##### *Antibiotika (t.ex. rifampicin)*

En CYP3A4-inducerare, rifampicin (600 mg dagligen), reducerade AUC av tadalafil med 88 % och  $C_{max}$  med 46 %, i jämförelse med AUC-värdet och  $C_{max}$  för enbart tadalafil (10 mg dos).

## Effekter av tadalafil på andra läkemedel

### Nitrater

Kliniska studier har visat att tadalafil (5 mg, 10 mg och 20 mg) förstärker den hypotensiva effekten av nitrater. Interaktionen varade i mer än 24 timmar och kunde inte detekteras 48 timmar efter den sista tadalafil dosen. Därför är tadalafil kontraindicerat hos patienter som använder någon form av organiska nitrater (se avsnitt 4.3).

### Antihypertensiva medel (inklusive kalciumflödeshämmare)

Samtidig administrering av doxazosin (4 mg och 8 mg dagligen) och tadalafil (5 mg dagligen och 20 mg som en engångsdos) ökar påtagligt den blodtryckssänkande effekten av detta alfa-receptorblockerande medel. Effekten varar minst 12 timmar och kan vara symtomgivande, innefattande synkope. Denna kombination rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.4).

Dessa effekter observerades inte med alfuzosin eller tamsulosin i interaktionsstudier som utförts på ett begränsat antal friska försökspersoner.

I kliniska farmakologiska studier undersöktes tadalafils (10 och 20 mg) potential att förstärka den hypotensiva effekten av antihypertensiva läkemedel. De viktigaste grupperna av antihypertensiva läkemedel studerades, antingen som monoterapi eller som ett läkemedel i en kombinationsterapi. Hos patienter som tog flera antihypertensiva läkemedel och vars blodtryck inte var kontrollerat var blodtryckssänkningen större, jämfört med de patienter som hade ett väl kontrollerat blodtryck, där blodtryckssänkningen var minimal och jämförbar med effekten hos friska personer. Hos patienter, som samtidigt får antihypertensiv mediciner, kan tadalafil 20 mg framkalla ett blodtrycksfall som (med undantag för doxazosin, se ovan) i allmänhet är litet och sannolikt ej av klinisk betydelse.

### Riociguat

Prekliniska studier visade en additiv systemisk blodtryckssänkande effekt när PDE5-hämmare kombinerades med riociguat. I kliniska studier har riociguat visats förstärka den hypotensiva effekten av PDE5-hämmare. Det fanns inga tecken på fördelaktig klinisk effekt av kombinationen i den population som studerades. Samtidig användning av riociguat och PDE5-hämmare, inklusive tadalafil, är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

### CYP1A2 substrat (t.ex. teofyllin)

När 10 mg tadalafil gavs tillsammans med teofyllin (en icke-selektiv fosfodiesterashämmare) observerades ingen farmakokinetisk interaktion. Den enda farmakodynamiska effekt som sågs var en liten (3,5 slag/minut) ökning i hjärtfrekvens.

### CYP2C9 substrat (t.ex. R-warfarin)

Tadalafil (10 mg och 20 mg) hade ingen kliniskt signifikant effekt på exponeringen (AUC) för S-warfarin eller R-warfarin (CYP2C9-substrat), och tadalafil påverkade inte heller förändringarna i protrombintiden som orsakades av warfarin.

### Acetylsalicylsyra

Tadalafil (10 mg och 20 mg) hade ingen effekt på ökningen i blödningstiden, som orsakats av acetylsalicylsyra.

### P-glykoproteinsubstrat (t.ex. digoxin)

Tadalafil (40 mg en gång dagligen) hade ingen kliniskt signifikant effekt på digoxins farmakokinetik.

### Orala antikonceptionsmedel

Vid steady-state ökade tadalafil (40 mg en gång dagligen) exponeringen (AUC) för etinylestradiol med 26 % och  $C_{max}$  med 70 % jämfört med när orala antikonceptionsmedel administrerades med placebo. Det fanns ingen statistiskt signifikant effekt av tadalafil på levonorgestrel vilket indikerar att effekten på etinylestradiol beror på att tadalafil hämmar sulfateringen i tarmen. Den kliniska betydelsen av denna observation är okänd.

### Terbutalin

En liknande ökning av AUC och  $C_{\max}$  som har setts med etinylestradiol, kan förväntas vid oral administrering av terbutalin, troligen beroende på att tadalafil hämmar sulfateringen i tarmen. Den kliniska betydelsen av denna observation är okänd.

### Alkohol

Alkoholkoncentrationen påverkades inte av samtidig tadalafiltillförsel (10 mg eller 20 mg). Dessutom sågs inga förändringar av tadalafilkoncentrationen efter samtidigt intag av alkohol. Tadalafil (20 mg) ökade inte den genomsnittliga blodtryckssänkningen av alkohol (0,7 g/kg eller ungefär 180 ml av 40 % alkohol [vodka] hos en 80 kg man), men hos några försökspersoner observerades postural yrsel och ortostatisk hypotoni. Tadalafil (10 mg) förstärkte inte effekten av alkohol på kognitiv funktion.

### Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Baserat på populations-PK-analys liknar estimeringen av skenbar clearance (CL/F) och effekten av bosentan på CL/F hos pediatrika patienter den hos vuxna patienter med PAH. Ingen dosjustering anses nödvändig för tadalafil vid användning av bosentan.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Det finns begränsade data från behandling av gravida kvinnor med tadalafil. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av tadalafil under graviditet.

### Amning

Farmakodynamiska/toxikologiska data från djurförsök visar att tadalafil utsöndras i modersmjölk. Risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. ADCIRCA bör inte användas under amning.

### Fertilitet

Effekter som kan tyda på försämrad fertilitet har iakttagits hos hundar. Två kliniska studier tyder på att denna effekt är osannolik hos människa, även om en minskning av spermiekoncentrationen sågs hos vissa män (se avsnitt 5.1 och 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

ADCIRCA har försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel har rapporterats i de kliniska studierna men frekvensen var lika för placebo och tadalafil. Patienter bör dock känna till hur de reagerar på ADCIRCA, innan de kör bil eller handhar maskiner.



## 4.8 Biverkningar

### Sammanställning av biverkningsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna som förekommer hos  $\geq 10\%$  av patienterna som behandlades med tadalafil 40-mg, var huvudvärk, illamående, ryggvärk, dyspepsi, rodnad, myalgi, nasofaryngit och smärta i extremiteter. De rapporterade biverkningarna var övergående och i allmänhet milda eller måttliga. Biverkningsdata för patienter över 75 år är begränsade.

I den pivotala, placebokontrollerade studien med ADCIRCA för behandling av PAH, behandlades totalt 323 patienter med ADCIRCA i doser från 2,5 mg till 40 mg en gång dagligen och 82 patienter fick placebo. Behandlingen pågick i 16 veckor. Andelen avbrott p.g.a. biverkningar var låg (ADCIRCA 11 %, placebo 16 %). 357 försökspersoner som fullföljde den pivotala studien övergick i en långtidsstudie. Doserna i denna studie var 20 mg och 40 mg en gång dagligen.

### Tabellerad sammanställning av biverkningar

I tabellen nedan upptas de biverkningar som rapporterats i den placebokontrollerade kliniska prövningen på patienter med PAH som behandlades med ADCIRCA. I tabellen ingår även några biverkningar som har rapporterats i kliniska studier och/eller efter marknadsintroduktion vid behandling av manlig erektil dysfunktion. Dessa biverkningar har antingen blivit tilldelade ”ingen känd frekvens”, eftersom frekvensen hos PAH patienter inte kan beräknas från dessa data eller tilldelad en frekvens baserad på data från den placebo-kontrollerade huvudstudien för ADCIRCA.

Frekvenser: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens <sup>1</sup>
<i>Immunsystemet</i>		Överkänslighetsreaktioner <sup>5</sup>			Angioneurotiskt ödem
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Huvudvärk <sup>6</sup>	Synkope Migrän <sup>5</sup>	Krampanfall <sup>5</sup> , övergående amnesi <sup>5</sup>		Stroke <sup>2</sup> (inklusive blödningar)
<i>Ögon</i>		Dimsyn			Icke-arteritisk främre ischemisk optikusneuropati (NAION), retinalkärlsokklusion, Synfältsdefekter Central seröskorioretinopati
<i>Öron och balansorgan</i>			Tinnitus		Plötslig hörselnedsättning
<i>Hjärtat</i>		Hjärtklappning <sup>2,5</sup>	Plötslig hjärtdöd <sup>2,5</sup> , takykardi <sup>2,5</sup>		Instabil angina pectoris, ventrikulär arrytmi,

					hjärtinfarkt <sup>2</sup> ,
<i>Blodkärl</i>	Blodvallning	Hypotoni	Hypertoni		
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Nasofaryngit (inkluderande nästäppa, tilltäppta bihålor och rinit)	Näsblödning			
<i>Magtarmkanalen</i>	Illamående, dyspepsi (inkluderande buksmärta/besvär <sup>3</sup> )	Kräkning, gastroesofagal reflux			
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		Utslag	Urtikaria <sup>5</sup> , hyperhydrosis (svettningar) <sup>5</sup>		Stevens-Johnson syndrom, exfoliativ dermatit
<i>Muskuloskeletal systemet och bindväv</i>	Myalgi, ryggsmärta, smärta i extremiteterna (inkluderande obehag i armar och ben)				
<i>Njurar och urinvägar</i>			Hematuri		
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>		Ökad uterin blödning <sup>4</sup>	Priapism <sup>5</sup> , penil hemorragi, hematospermi		Förlängd erektion
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>		Ansiktsödem, bröstsmärta <sup>2</sup>			

- (1) Dessa biverkningar har inte rapporterats i de kliniska prövningar som ingår i registreringsdokumentationen och kan inte beräknas från tillgängliga data. Biverkningarna har tagits med i tabellen till följd av data som inkommit efter marknadsföring eller från kliniska studier vid användning av tadalafil för behandling av erektil dysfunktion
- (2) De flesta patienter, hos vilka dessa effekter rapporterades, hade sedan tidigare kardiovaskulära riskfaktorer.
- (3) De MedDRA-termer som ingår är obehagskänsla i buken, buksmärta, buksmärta i nedre delen av magen, buksmärta i övre delen av magen, magbesvär.
- (4) Klinisk icke MedDRA-term som inkluderar rapporter om onormala/rikliga menstruationer såsom menorragi, metrorragi, menometrorragi, eller vaginal blödning.
- (5) Biverkningarna har tagits med i tabellen till följd av data som inkommit efter marknadsföring eller från kliniska studier vid användning av tadalafil för behandling av erektil dysfunktion; dessutom, baserar sig frekvensen ofta på 1 eller 2 patienters upplevelser av biverkningen i den placebo-kontrollerad huvudstudien för ADCIRCA.
- (6) Den vanligast rapporterade biverkningen var huvudvärk. Huvudvärk kan uppkomma i början av behandlingen; och minska med tiden även om behandlingen fortsätter.

### Pediatrik population

Totalt 51 pediatrika patienter i åldern 2,5 till 17 år med PAH behandlades med tadalafil i kliniska prövningar (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG). Totalt 391 pediatrika patienter med PAH, från nyfödda till <18 år, behandlades med tadalafil i en observationsstudie efter marknadsföring (H6D-JE-TD01). Efter administrering av tadalafil var frekvensen, typen och svårighetsgraden av biverkningarna

hos barn och ungdomar liknande dem som ses hos vuxna. På grund av skillnader i studiedesign, provstorlek, kön, åldersintervall och doser, beskrivs säkerhetsresultaten från dessa studier separat nedan.

#### Placebokontrollerad klinisk studie på pediatrika patienter (H6D-MC-LVHV)

I en randomiserad, placebokontrollerad studie på 35 patienter i åldern 6,2 till 17,9 år (medianåldern 14,2 år) med PAH, behandlades totalt 17 patienter en gång dagligen med ADCIRCA 20 mg (medelviktskohort,  $\geq 25$  kg till  $< 40$  kg) eller 40 mg (tungviktskohort,  $\geq 40$  kg), och 18 patienter behandlades med placebo under 24 veckor. De vanligaste biverkningarna, som förekom hos  $\geq 2$  patienter som behandlades med tadalafil, var huvudvärk (29,4 %), övre luftvägsinfektion och influensa (17,6 % vardera) och artralgi och näsblod (11,8 % vardera). Inga dödsfall eller allvarliga biverkningar rapporterades. Av de 35 pediatrika patienter som behandlades i den kortsiktiga, placebokontrollerade studien gick 32 in i den 24 månader långa långsiktiga öppna förlängningen och 26 patienter fullföljde uppföljningen. Inga nya säkerhetssignaler observerades.

#### Okontrollerad farmakokinetisk studie på pediatrika patienter (H6D-MC-LVIG)

I en pediatrik studie med multipla ökande doser fick 19 patienter med en medianålder på 10,96 år [intervall 2,5 - 17 år] ADCIRCA en gång dagligen, under en öppen behandlingstid på 10 veckor (period 1) och i upp till ytterligare 24 månader i en förlängning (period 2). Allvarliga biverkningar rapporterades hos 8 patienter (42,1 %). Dessa var pulmonell hypertoni (21,0 %), virusinfektion (10,5 %) och hjärtsvikt, gastrit, feber, typ 1-diabetes mellitus, feberkramper, presynkope, krampanfall och ovariecysta (5,3 % vardera). Ingen patient avbröt på grund av biverkningar. Behandlingsrelaterade biverkningar rapporterades hos 18 patienter (94,7 %) och de vanligaste behandlingsrelaterade biverkningarna (förekom hos  $\geq 5$  patienter) var huvudvärk, feber, viral övre luftvägsinfektion och kräkningar. Två dödsfall rapporterades.

#### Studie efter marknadsföring på pediatrika patienter (H6D-JE-TD01)

Säkerhetsdata samlades in under en observationsstudie efter marknadsföring i Japan som omfattade 391 pediatrika PAH-patienter (maximal observationsperiod på 2 år). Medelåldern för patienterna i studien var  $5,7 \pm 5,3$  år, inklusive 79 patienter i åldern  $< 1$  år, 41 patienter i åldrarna 1 till  $< 2$  år, 122 patienter i åldrarna 2 till 6 år, 110 patienter i åldern 7 till 14 år och 39 patienter i åldrarna 15 till 17 år. Biverkningar rapporterades hos 123 patienter (31,5 %). Incidensen av biverkningar ( $\geq 5$  patienter) var pulmonell hypertoni (3,6 %); huvudvärk (2,8 %); hjärtsvikt och minskat antal trombocyter (2,0 % vardera); näsblod och övre luftvägsinfektion (1,8 % vardera); bronkit, diarré och onormal leverfunktion (1,5 % vardera); och gastroenterit, proteinförlorande gastroenteropati och ökat aspartataminotransferas (1,3 % vardera). Incidensen av allvarliga biverkningar var 12,0 % ( $\geq 3$  patienter), inklusive pulmonell hypertoni (3,6 %), hjärtsvikt (1,5 %) och lunginflammation (0,8 %). Sexton dödsfall (4,1 %) rapporterades; inget var relaterat till tadalafil.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Engångsdoser upp till 500 mg har getts till friska försökspersoner och upprepade doser upp till 100 mg har getts till patienter med erektil dysfunktion. Biverkningarna var likartade dem som observerades vid lägre doser. Vid överdosering skall sedvanliga understödande åtgärder vidtas efter behov. Hemodialys bidrar i mycket liten grad till elimineringen av tadalafil.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Urologiska medel, läkemedel vid erektil dysfunktion, ATC-kod G04BE08.

#### Verkningsmekanism

Tadalafil är en potent och selektiv hämmare av PDE5, det enzym som svarar för nedbrytningen av cykliskt guanosinmonofosfat (cGMP). Vid pulmonell arteriell hypertension får man försämrad frisättning av kväveoxid från kärlväggarna och som en följd reduktion av cGMP-koncentrationerna i lungkärlets glatta muskulatur. PDE5 är det fosfodiesteras som förekommer mest i lungkärlets väggarnas muskulatur. Tadalafils hämning av PDE5 ökar koncentrationen av cGMP, vilket resulterar i avslappning i lungkärlets glatta muskelceller och vasodilation av lungkärlet.

#### Farmakodynamisk effekt

*In vitro*-studier har visat att tadalafil är en selektiv hämmare av PDE5. PDE5 är ett enzym som finns i glatt muskulatur i corpus cavernosum, vaskulär och visceral glatt muskulatur, skelettmuskel, blodplättar, njure, lunga och cerebellum. Tadalafil verkar kraftigare på PDE5 än på andra fosfodiesteraser. Tadalafil visar > 10 000 gånger högre potens på PDE5 än på PDE1, PDE2 och PDE4. Dessa enzymer finns i hjärta, hjärna, blodkärl, lever och andra organ. Tadalafil visar > 10 000 gånger högre potens på PDE5 än på PDE3, ett enzym som finns i hjärta och blodkärl. Denna selektivitet för PDE5 i förhållande till PDE3 är viktig, eftersom PDE3 är involverat i hjärtats kontraktilitet. Därtill är tadalafils verkan cirka 700 gånger större för PDE5 än för PDE6. Det sistnämnda enzymet finns i retina och ansvarar för ljusöverledningen. Tadalafil visar också > 10 000 gånger högre potens för PDE5 än för PDE7-PDE10.

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### *Pulmonell arteriell hypertension hos vuxna*

En randomiserad dubbelblind, placebokontrollerad studie genomfördes på 405 patienter med pulmonell arteriell hypertension. Tillåten grundbehandling var bosentan (stabil underhållsdos på upp till 125 mg två gånger dagligen) och långtidsbehandling med antikoagulantia, digoxin, diuretika och syrgas. Mer än hälften (53,3 %) av patienterna i studien fick samtidigt behandling med bosentan.

Patienterna randomiserades till en av fem behandlingsgrupper (tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg eller placebo). Patienterna var minst 12 år gamla och hade en PAH som var idiopatisk, associerad med bindvävsjukdom, associerad med viktreducerande läkemedel, associerad med humant immunbristvirus (HIV) infektion, associerad med förmaksseptumdefekt eller associerade med operation för minst ett år sedan av medfödd aterievenös shunt (till exempel ventrikelseptumdefekt, persisterande ductus arteriosus). Medelåldern på patienterna var 54 år (från 14 till 90 år) och de flesta patienterna var kaukasier (80,5 %) och kvinnor (78,3 %). Orsakerna till pulmonell arteriell hypertension (PAH) var huvudsakligen idiopatisk PAH (61,0 %) och PAH associerad med vaskulär bindvävsjukdom (23,5%). De flesta patienterna var i Världshälsoorganisationens (WHOs) funktionsklass III (65,2 %) eller II (32,1 %). Vid studiens start var medelvärdet för 6-minuters gångsträcka (6MWD) 343,6 meter.

Primär endpoint var förändringen från utgångsvärdet för 6-minuters gångsträcka (6MWD) vid vecka 16. Det var endast tadalafil 40 mg som uppnådde den protokolldefinierade nivån för signifikans med en medianökning, efter placebojustering, av 6MWD med 26 meter ( $p=0,0004$ ; 95 % KI: 9,5, 44,0; förspecificerad Hodges-Lehmans metod) (medel 33 meter, 95 % KI: 15,2, 50,3). Förbättringen av gångsträckan visade sig efter 8 veckors behandling. Signifikant förbättring ( $p<0,01$ ) i 6MWD visades vid vecka 12 när patienterna ombads förskjuta sitt intag av studieläkemedel för att reflektera dalvärdet för koncentrationen av aktiv substans. Resultatet var generellt konsekvent i alla subgrupper när det gäller ålder, kön, PAH etiologi och utgångsvärdet för WHO funktionsklass och 6MWD. Det placebojusterade medianvärdet för ökningen av 6MWD var 17 meter ( $p=0,09$ ; 95 % KI: -7,1, 43,0;

förspecificerad Hodges-Lehmans metod) (medel 23 meter, 95 % KI; 2,4, 47,8) för de patienter som fick tadalafil 40 mg i tillägg till bosentan (n=39), och 39 meter (p<0,01, 95 % KI: 13,0, 66,0; förspecificerad Hodges-Lehmans metod) (medel 44 meter, 95 % KI; 19,7, 69,0) för de patienter som bara fick tadalafil 40 mg (n=37).

Andelen patienter med förbättring av WHOs funktionsklass i vecka 16 var samma för gruppen som fick tadalafil 40 mg jämfört med placebogruppen (23 % jämfört med 21 %). Incidensen för klinisk försämring i vecka 16 för patienter som behandlas med tadalafil 40 mg (5 %; 4 av 79 patienter) var mindre än i placebogruppen (16 %; 13 av 82 patienter). Förändringarna i Borgs dyspnéskala var små och icke-signifikanta för både placebo och tadalafil 40 mg.

Dessutom observerades förbättringar jämfört med placebo för tadalafil 40 mg i fysiken, kroppsliga funktioner, smärtor i kroppen, allmän hälsa, vitalitet och sociala funktioner i SF-36. Ingen förbättring observerades för områdena emotionell och mental hälsa i SF-36. Förbättringar jämfört med placebo observerades för tadalafil 40 mg i EuroQol (EQ-5D) USA och UK indexvärden som består av rörlighet, egenvård, dagliga aktiviteter, smärta/obehag, ångest-/depressionskomponenter, och i den visuella analoga skalan (VAS).

Invasiv hemodynamik genomfördes på 93 patienter. Tadalafil 40 mg ökade hjärtminut-volymen (0,6 l/min) och minskade lungartärtrycket (-4,3 mm Hg) och det pulmonella vaskulära motståndet (-209 dyn.s/cm<sup>2</sup>) jämfört med studiens början (p<0,05). Enligt analyser post hoc var förändringarna av de hemodynamiska parametrarna från studiens början för behandlingsgruppen med tadalafil 40 mg dock inte signifikant skilda från placebo.

#### Långtidsbehandling

357 patienter från den placebokontrollerade studien deltog i en långtids förlängningsstudie. Av dessa hade 311 patienter blivit behandlade med tadalafil i minst 6 månader och 293 i 1 år (medianbehandlingstid 365 dagar; intervall 2 dagar till 415 dagar). För de patienter där det finns data, är överlevnadsfrekvensen 96,4 % vid 1 år. Dessutom tycks längden för 6-minuters gångsträcka och WHO funktionsklass vara stabil för de som behandlats med tadalafil i 1 år.

Friska försökspersoner, som intog tadalafil 20 mg, uppvisade ingen signifikant skillnad jämfört med placebo i systoliskt och diastoliskt blodtryck i liggande ställning (medelvärde för maximal reduktion 1,6/0,8 mm Hg) eller i systoliskt och diastoliskt blodtryck i stående ställning (medelvärde för maximal reduktion 0,2/4,6 mm Hg) och ingen signifikant förändring i hjärtfrekvens.

I en studie för att bedöma tadalafils påverkan på synsinnet observerades ingen försämring av färgseendet (skillnad blått/grönt) i Farnsworth-Munsell 100-hue test. Detta resultat överensstämmer med tadalafils låga affinitet till PDE6 jämfört med PDE5. Baserat på det totala antalet studier var rapporter om förändringar i färgseendet sällsynta (< 0,1 %).

Tre studier på män utfördes för att undersöka tadalafils potentiella påverkan på spermatogenesisen. Tadalafil gavs i dosen 10 mg dagligen (en 6 månaders studie) och 20 mg dagligen (en 6 månaders och en 9 månaders studie). I två av dessa studier observerades en reducering av antalet spermier och en minskad spermiekoncentration i samband med tadalafilbehandlingen, sannolikt utan klinisk relevans. Dessa effekter åtföljdes inte av förändringar i andra parametrar som motilitet, morfologi och follikelstimulerande hormon.

#### Pediatrisk population

##### Pulmonell arteriell hypertoni hos barn

Totalt 35 pediatrika patienter med PAH i åldern 6 till <18 år behandlades i en 2-periods tilläggsstudie (utöver patienternas nuvarande endotelinreceptorantagonist) (H6D-MC-LVHV) för att utvärdera tadalafils effekt, säkerhet och PK. Under den 6 månader långa dubbelblinda perioden (period 1) fick 17 patienter tadalafil och 18 patienter fick placebo.

Administrerad tadalafildos baserades på patientens vikt vid screeningbesöket. Majoriteten av patienterna (25 (71,4 %)) vägde ≥40 kg och fick 40 mg, medan resten (10 (28,6 %)) vägde ≥25 kg till

<40 kg och fick 20 mg. Det var 16 manliga och 19 kvinnliga patienter i denna studie. Medianåldern för den totala populationen var 14,2 år (från 6,2 till 17,9 år). Ingen patient i åldern <6 år inkluderades i studien. Etiologier för pulmonell arteriell hypertoni var övervägande IPAH (74,3 %) och PAH associerad med ihållande eller återkommande pulmonell hypertoni efter reparation av en medfödd systemisk till pulmonell shunt (25,7 %). Majoriteten av patienterna var i WHO:s funktionsklass II (80 %).

Det primära syftet med period 1 var att utvärdera effekten av tadalafil jämfört med placebo för att förbättra 6MWD från baslinjen till vecka 24, utvärderat hos patienter  $\geq 6$  till <18 år som var utvecklingsmässigt kapabla att utföra ett 6MW-test. För den primära analysen (MMRM) var förändringen i LS (Standard Fel: SF) från baslinje till 24 veckor i 6MWD 60 (SE: 20,4) meter för tadalafil och 37 (SE: 20,8) meter för placebo.

Dessutom, hos pediatrika patienter med PAH i åldern  $\geq 2$  till <18 år, användes en exponerings-respons-modell (ER) för att förutsäga 6MWD baserat på pediatrik exponering efter 20 eller 40 mg dagliga doser uppskattade med hjälp av en population PK-modell och en etablerad ER-modell för vuxna (H6D-MC-LVGY). Modellen visade svarslighet mellan modellförutsagd och faktisk observerad 6MWD hos pediatrika patienter i åldern 6 till <18 år från studie H6D-MC-LVHV.

Det fanns inga bekräftade fall av klinisk försämring i någon av behandlingsgrupperna under period 1. Andelen patienter med förbättring i WHO:s funktionsklass från baslinjen till vecka 24 var 40 % i tadalafilgruppen jämfört med 20 % i placebogrupperna. Dessutom observerades en positiv trend av potentiell effekt i tadalafil jämfört med placebogrupperna i mätningar som NT-Pro-BNP (behandlingskillnad: -127,4, 95 % KI, -247,05 till -7,80), ekokardiografiska parametrar (TAPSE: behandlingskillnad 0,43), 95 % KI, 0,14 till 0,71, vänster kammare EI-systolisk: behandlingskillnad -0,40, 95 % KI, -0,87 till 0,07, vänster kammare EI-diastolisk: behandlingskillnad -0,17, 95 % KI, -0,43 till 0,09, 2 patienter med rapporterad perikardiell effusion från placebogrupperna och ingen från tadalafilgruppen) och CGI-I (förbättrad i tadalafil 64,3 %, placebo 46,7 %).

#### Långsiktig förlängningsdata

Totalt 32 patienter från den placebokontrollerade studien (H6D-MC-LVHV) gick in i den öppna 2-åriga förlängningsperioden (period 2) under vilken alla patienter fick tadalafil i sin lämpliga vikt kohortrelaterade dos. Det primära syftet med period 2 var att utvärdera den långsiktiga säkerheten för tadalafil.

Totalt fullföljde 26 patienter uppföljningen, under vilken tid inga nya säkerhetssignaler observerades. Klinisk försämring upplevdes hos 5 patienter; 1 hade nystartad synkope, 2 hade en ökning av dos endotelinreceptorantagonist, 1 fick tillägg av ny PAH-specifik samtidig behandling och 1 lades in på sjukhus för PAH-progression. WHO:s funktionsklass bibehölls eller förbättrades hos majoriteten av patienterna i slutet av period 2.

#### Farmakodynamiska effekter hos barn <6 år

På grund av begränsad tillgänglighet av farmakodynamiska mått och avsaknad av ett lämpligt och godkänt kliniskt effektmått hos barn yngre än 6 år, extrapoleras effekten i denna population baserat på exponeringsmatchning till det effektiva dosintervallet för vuxna.

Dosering och effekt av ADCIRCA har inte fastställts för barn under 2 år.

#### Duchennes muskeldystrofi

En studie har utförts på barn med Duchennes muskeldystrofi (DMD) där man inte kunde visa något bevis på effekt. Den randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade, parallella 3-armade studien med tadalafil genomfördes på 331 pojkar i åldern 7–14 år med DMD som samtidigt fick kortikosteroidbehandling. Studien pågick i 48 veckor och var dubbelblind. Patienterna randomiserades till den dagliga doseringen tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg eller placebo. Tadalafil kunde inte visa effekt när det gäller att bromsa försämringen i förflyttning mätt med 6-minuters gångsträcka

(6MWD) som primär endpoint: enligt minsta kvadratmetoden (LS) var genomsnittlig förändring i 6MWD vid 48 veckor 51,0 meter (m) i placebogruppen, jämfört med 64,7 m i tadalafil 0,3 mg/kg ( $p = 0,307$ ) och 59,1 meter i tadalafil 0,6 mg/kg ( $p = 0,538$ ). Dessutom fanns det inget bevis för effekt i någon av de sekundära analyser som utförts för denna studie. Vad gäller säkerheten var de övergripande resultaten från denna studie generellt i linje med den kända säkerhetsprofilen för tadalafil och biverkningarna de man kan förvänta sig för pediatrika DMD-patienter som får kortikosteroider.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiska studier har visat att ADCIRCA-tabletter och oral suspension är bioekvivalenta baserat på  $AUC(0-\infty)$  i fastande tillstånd. Den orala suspensionens  $t_{max}$  är cirka 1 timme senare än tabletterna, dock ansågs inte skillnaden vara kliniskt relevant. Även om tabletterna kan tas med eller utan mat, bör den orala suspensionen tas på fastande mage minst 1 timme före eller 2 timmar efter en måltid.

### Absorption

Tadalafil absorberas snabbt efter oral administrering, och maximal plasmakoncentration (medelvärde) ( $C_{max}$ ) uppnås efter en mediantid på 4 timmar efter intag. Farmakokinetiska studier har visat att ADCIRCA tabletter och oral lösning är bioekvivalenta baserat på  $AUC(0-\infty)$ . Absolut biotillgänglighet av tadalafil efter oral dosering har inte fastställts.

Hastighet och grad av absorption av tadalafil filmdragerad tablett påverkas inte av föda. ADCIRCA filmdragerade tabletter kan sålunda tas oberoende av måltid. Födas påverkan på hastighet och grad av absorption av tadalafil oral suspension har inte undersökts. Följaktligen ska tadalafil oral suspension tas på fastande mage minst 1 timme före, eller 2 timmar efter måltid. Tidpunkten för dosintag (morgon eller kväll efter administrering av en engångsdos 10 mg) hade ingen kliniskt relevant effekt på hastighet eller grad av absorption. I kliniska studier och efter marknadsföring doserades tadalafil utan hänsyn till mat och utan säkerhetsproblem

### Distribution

Distributionsvolymen är cirka 77 l (medelvärde) vid steady state, vilket tyder på att tadalafil distribueras till vävnaderna. Vid terapeutiska koncentrationer är 94 % bundet till protein i plasma. Proteinbindningen påverkas ej av försämrad njurfunktion.

Mindre än 0,0005 % av intagen dos återfinns i sperma hos friska försökspersoner.

### Metabolism

Tadalafil metaboliseras övervägande av cytokrom P450 (CYP) 3A4-isoformen. Den viktigaste metaboliten i cirkulationen är metylkatekolglukuronid. Denna metabolit är minst 13 000 gånger mindre potent än tadalafil för PDE5. Följaktligen förväntas den inte vara kliniskt aktiv vid observerad metabolitkoncentration.

### Eliminering

Medelvärdet för oral clearance av tadalafil är 3,4 l/timme vid steady state och medelvärdet för terminal halveringstid är 16 timmar för friska försökspersoner. Tadalafil utsöndras till övervägande del som inaktiva metaboliter, huvudsakligen i feces (cirka 61 % av dosen) och till mindre grad i urinen (cirka 36 % av dosen).

### Linjäritet/icke-linjäritet

För ett doseringsintervall på 2,5 till 20 mg till friska försökspersoner, ökar tadalafilexponeringen ( $AUC$ ) proportionellt med dosen. Mellan 20 mg och 40 mg är exponeringsökningen mindre än

proportionell. För tadalafil 20 mg och 40 mg en gång dagligen uppnås steady state plasmakoncentrationerna inom 5 dagar, och exponeringen är ungefär 1,5-faldig jämfört med den exponering som uppnås efter en engångsdos.

### Populationsfarmakokinetik

Hos patienter med pulmonell arteriell hypertension som inte får samtidig bosentanbehandling, var medexponeringen av tadalafil vid steady state 26 % högre efter 40 mg jämfört med hos friska frivilliga. Det finns ingen kliniskt relevant skillnad i  $C_{\max}$  jämfört med friska frivilliga. Observationen tyder på en lägre clearance av tadalafil hos patienter med pulmonell arteriell hypertension jämfört med friska frivilliga.

### Speciella patientgrupper

#### Äldre

Friska äldre försökspersoner (65 år eller däröver) hade lägre oral clearance av tadalafil, vilket gav 25 % högre exponering (AUC) i förhållande till friska försökspersoner i åldern 19 till 45 år efter en 10 mg dos. Denna ålderseffekt är inte kliniskt signifikant och motiverar inte någon dosjustering.

#### Njurinsufficiens

I kliniska, farmakologiska studier av försökspersoner med mild (kreatininclearance 51 till 80 ml/minut) eller måttlig (kreatininclearance 31 till 50 ml/minut) grad av njurfunktionsnedsättning och försökspersoner i dialys med njursjukdom i slutstadiet gav enstaka doser på 5-20 mg en ungefärlig fördubbling av tadalafil exponeringen (AUC). Hos patienter i hemodialys var  $C_{\max}$  41 % högre än hos friska försökspersoner. Hemodialys bidrar i mycket liten grad till elimineringen av tadalafil. P.g.a. ökad tadalafil exponering (AUC), begränsad klinisk erfarenhet, och saknad förmåga att påverka clearance med dialys, rekommenderas inte tadalafil till patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

#### Leverinsufficiens

Tadalafil exponeringen (AUC) hos försökspersoner med mild och måttlig grad av leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh Class A och B) är jämförbar med exponeringen hos friska försökspersoner när en 10 mg dos ges. Om tadalafil förskrivs bör en noggrann, individuell nytta/riskbedömning göras av den förskrivande läkaren. Det finns inga tillgängliga data angående intag av högre doser än 10 mg tadalafil för patienter med nedsatt leverfunktion.

Patienter med grav levercirrhos (Child-Pugh Class C) har inte studerats och därför rekommenderas inte dosering med tadalafil till dessa patienter.

#### Patienter med diabetes

Tadalafil exponeringen (AUC) hos patienter med diabetes var cirka 19 % lägre än AUC-värdet för friska försökspersoner efter en 10 mg dos. Denna skillnad motiverar inte någon dosjustering.

#### Etnisk grupp

De farmakokinetiska studierna har inkluderat försökspersoner från olika etniska grupper, och det har inte identifierats några skillnader när det gäller exponeringen för tadalafil. Dosjusteringar är inte motiverade.

#### Kön

Det har inte observerats några kliniskt relevanta skillnader exponeringen på friska frivilliga kvinnor och män som fått engångsdos respektive flera doser av tadalafil. Dosjusteringar är inte motiverade.

#### Pediatrik population

Baserat på data från 36 pediatrika patienter med PAH i åldern 2 till <18 år, hade kroppsvikten ingen inverkan på clearance av tadalafil. AUC-värdena i alla pediatrika viktgrupper liknar de hos vuxna patienter vid samma dos. Kroppsvikt visade sig vara en prediktor för maximal exponering hos barn; på grund av denna vikteffekt är dosen 20 mg dagligen för pediatrika patienter  $\geq 2$  år och som väger <40 kg, och  $C_{\max}$  förväntas likna det för pediatrika patienter som väger  $\geq 40$  kg som tar 40 mg dagligen.



T<sub>max</sub> för tablettens uppskattades till cirka 4 timmar och var oberoende av kroppsvikten. Halveringstiden för tadalafil uppskattades variera från 13,6 till 24,2 timmar för ett område på 10 till 80 kg kroppsvikt och visade inga kliniskt relevanta skillnader.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke kliniska data tyder inte på någon särskild risk för människa, baserat på gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, kronisk toxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter.

Det fanns inga tecken på teratogenicitet, embryotoxicitet eller fostertoxicitet hos råttor eller möss som erhållit upp till 1 000 mg tadalafil per kg och dygn. I en prenatal- och postnatal utvecklingsstudie på råttor var den högsta dos som icke gav effekt 30 mg/kg/dygn. Hos dräktig råttor var AUC för beräknad, fri aktiv substans vid denna dos ungefär 18 gånger AUC hos människa efter en 20 mg dos.

Ingen försämring av fertiliteten observerades för han- och honråttor. Hos hundar, som fått tadalafil i 6 till 12 månader i doser på 25 mg/kg/dygn eller mera (vilket gav en exponering som var minst 3 gånger större [intervall 3,7 – 18,6] än den hos människa efter en 20 mg dos), regredierade sädeskanalens epitel, vilket resulterade i minskad spermatogenes hos några hundar. Se även avsnitt 5.1.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### Tablettkärna

Laktosmonohydrat  
Kroskarmellosnatrium  
Hydroxipropylcellulosa  
Mikrokristallin cellulosa  
Natriumlaurilsulfat  
Magnesiumstearat

#### Filmdragering

Laktosmonohydrat  
Hypromellos  
Triacetin  
Titandioxid (E171)  
Gul järnoxid (E172)  
Röd järnoxid (E172)  
Talk

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

3 år.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Förvaras vid högst 30 °C.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tryckförpackning av aluminium/PVC/PE/PCTFE i kartong med 28 och 56 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

#### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/08/476/005-006

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 1 oktober 2008  
Datum för den senaste förnyelsen: 22 maj 2013

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

ADCIRCA 2 mg/ml oral suspension

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml av oral suspension innehåller 2 mg tadalafil.

### Hjälpämne med känd effekt:

Varje ml oral suspension innehåller:

2,1 mg natriumbensoat (E211)

110,25 mg sorbitol (E420)

3,1 mg propylenglykol (E1520)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se 6.1.

## 4. LÄKEMEDELSFORM

Oral suspension

Vit till praktiskt taget vit.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### Vuxna

Behandling av pulmonell arteriell hypertension (PAH) klassificerad som WHO's funktionsklass II och III, för att förbättra ansträngningskapaciteten (se avsnitt 5.1).

Effekt har visats vid idiopatisk PAH (IPAH) och vid PAH associerad med vaskulär bindvävssjukdom.

#### Pediatriska patienter

Behandling av barn från 2 års ålder och uppåt med pulmonell arteriell hypertension (PAH) klassificerad som WHO's funktionsklass II och III.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling skall påbörjas och följas upp av en läkare som har erfarenhet av behandling av PAH.

#### Dosering

##### Vuxna

Den rekommenderade dosen är 40 mg (två 20 mg filmdragerade tabletter) en gång dagligen.

##### Pediatriska patienter (från 2 år till 17 år)

Den rekommenderade dosen baseras på ålders- och viktkategorier hos pediatriska patienter enligt tabell nedan.

<b>Pediatriiska patientens ålder och/eller vikt</b>	<b>Rekommenderade dagliga dosen och dosregim</b>
Ålder $\geq$ 2 år Kroppsvikt $\geq$ 40 kg Kroppsvikt $<$ 40 kg	40 mg (två 20 mg tabletter*) en gång dagligen 20 mg (en 20 mg tablett eller 10 ml oral lösning, 2 mg/ml tadalafil*) en gång dagligen

\*Tabletter är tillgängliga för patienter som kan svälja dem, och behöver 20 eller 40 mg dosering.

För patienter  $<$ 2 år ingen farmakokinetisk eller effektdata tillgängliga från kliniska prövningar. Den mest lämpliga dosen av ADCIRCA för barn mellan 6 månader och  $<$ 2 år har inte fastställts. ADCIRCA rekommenderas därför inte för denna åldersgrupp.

#### *Försenad dos, missad dos eller kräkningar*

Om administreringen av ADCIRCA försenas, men ändå sker inom samma dag, ska dosen tas utan någon ändring av de efterföljande doserna. Patienter ska inte ta en extra dos om en dos glöms bort.

Vid kräkning ska patienter inte ta en extra dos.

#### Särskilda populationer

##### *Äldre patienter*

Dosjustering är inte nödvändig för äldre patienter

##### *Nedsatt njurfunktion*

##### *Vuxna och pediatriiska patienter (2 till 17 år, med en kroppsvikt på minst 40 kg)*

För patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion rekommenderas en startdos på 20 mg en gång dagligen. Dosen kan ökas till 40 mg en gång dagligen, baserat på individuell effekt och tolerabilitet. Tadalafil rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

##### *Pediatriiska patienter (2 till 17 år, med en kroppsvikt mindre än 40 kg)*

För patienter  $<$ 40 kg med mild till måttligt nedsatt njurfunktion rekommenderas en startdos på 10 mg en gång dagligen. Dosen kan ökas till 20 mg en gång dagligen, baserat på individuell effekt och tolerabilitet. Tadalafil rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

##### *Nedsatt leverfunktion*

##### *Vuxna och pediatriiska patienter (2 till 17 år, med en kroppsvikt på minst 40 kg)*

P.g.a. begränsad klinisk erfarenhet av patienter med mild till måttlig levercirrhos (Child-Pugh Class A och B) kan man överväga en startdos på 20 mg en gång dagligen.

##### *Pediatriiska patienter (2 till 17 år, med en kroppsvikt mindre än 40 kg)*

För patienter  $<$ 40 kg med mild till måttlig nedsatt leverfunktion, kan en startdos om 10 mg en gång dagligen övervägas.

För alla patienter, oavsett ålder, om tadalafil förskrivs bör en noggrann, individuell nytta/riskbedömning göras av den förskrivande läkaren. Det finns inga data för patienter med grav levercirrhos (Child-Pugh Class C) och därför rekommenderas inte tadalafilbehandling till denna grupp. (se avsnitt 4.4 och 5.2).

##### *Pediatriisk population ( $<$ 2 år)*

Dos och effekt för ADCIRCA för barn i åldern  $<$ 2 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8 och 5.1.

## Administreringsätt

Oral användning.

Den orala suspensionen ska tas på fastande mage, minst 1 timme före eller 2 timmar efter måltid.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering, finns i avsnitt 6.6.

Den ordinerade dosen av ADCIRCA oral suspension kan administreras via nasogastrisk (NG) sond. Följ tillverkarens instruktioner för NG-sonden för att administrera läkemedlet. För att säkerställa adekvat dosering av den orala suspensionen måste NG-sonden spolas med minst 3 ml vatten eller 0,9 mg/ml (0,9 % natriumklorid infusionsvätska, lösning) efter administrering.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Hjärtinfarkt under de senaste 90 dagarna.

Allvarlig hypotoni (< 90/50 mm Hg)

- Tadalafil har i de kliniska studierna visats förstärka den hypotensiva effekten av nitrater. Detta anses bero på den kombinerade effekten av nitrater och tadalafil på kväveoxid/cGMP. Därför är tadalafil kontraindicerat hos patienter som använder någon form av organiska nitrater (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av fosfodiesteras typ 5 (PDE5)-hämmare (inklusive tadalafil) och guanylatcyklas-stimulerare (så som riociguat) är kontraindicerat eftersom det skulle kunna orsaka symtomatisk hypotension (se avsnitt 4.5).

Patienter som har förlorat synen på ett öga på grund av icke-arteritisk främre ischemisk optikusneuropati (NAION), oavsett om denna händelse var förenad med tidigare exponering av PDE5-hämmare eller inte (se avsnitt 4.4).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Kardiovaskulära sjukdomar

Följande grupper av patienter med kardiovaskulär sjukdom ingick inte i de kliniska studierna av PAH:

- Patienter med kliniskt signifikant aorta- och mitralisklaffsjukdom
- Patienter med konstriktiv perikardit
- Patienter med restriktiv eller dilaterad kardiomyopati
- Patienter med starkt nedsatt vänsterkammarfunktion
- Patienter med livshotande arrytmier
- Patienter med symtomatisk kranskärlssjukdom
- Patienter med okontrollerad hypertension

Det finns inga kliniska säkerhetsdata för behandling med tadalafil till dessa patienter, därför rekommenderas inte tadalafil.

Pulmonella vasodilatorer kan signifikant förvärra den kardiovaskulära statusen för patienter med pulmonell venocklusiv sjukdom (PVOD). Eftersom det inte finns några kliniska data på patienter med venocklusiv sjukdom, rekommenderas inte tadalafil till dessa patienter. Om tecken på pulmonellt ödem uppstår när tadalafil administreras, bör risken för PVOD övervägas.

Tadalafil har systemiska vasodilaterande egenskaper som kan resultera i tillfälliga blodtryckssänkningar. Läkaren bör noggrant överväga om patienter med vissa underliggande sjukdomar såsom påtagligt avflödes hinder i vänster kammare, patienter med vätskebrist, autonom hypotension eller patienter med hypotension i vila, kan påverkas negativt av sådana vasodilaterande effekter.

Hos patienter som använder alfa-(1)-receptorblockerare, kan samtidig användning av ADCIRCA leda till symtomgivande sänkning av blodtrycket hos vissa patienter (se avsnitt 4.5). Kombinationen tadalafil och doxazosin rekommenderas inte.

### Syn

Synstörningar, central serös korioretinopati (CSCR) och fall av NAION har rapporterats i samband med användning av tadalafil och andra PDE5-hämmare. De flesta fallen av CSCR försvann spontant efter att tadalafil avslutats. Beträffande NAION så tyder analyser av observationsdata på en ökad risk för akut NAION hos män med erektil dysfunktion efter användning av tadalafil eller andra PDE5-hämmare. Eftersom detta kan vara relevant för alla patienter som tar tadalafil skall patienten ges råd om att i händelse av plötslig synstörning, försämring av synskärpa och/eller synförvrängning, sluta ta ADCIRCA och rådfråga läkare omedelbart (se avsnitt 4.3). Patienter med känd ärftlighet för degenerativa retinala rubbningar, inklusive retinitis pigmentosa, ingick inte i de kliniska studierna, och behandling av dessa patienter rekommenderas inte.

### Försämrad hörsel eller plötslig hörselnedsättning

Fall av plötslig hörselnedsättning har rapporterats efter användning av tadalafil. Även om andra riskfaktorer fanns i vissa fall (såsom ålder, diabetes, hypertension och tidigare hörselnedsättning) bör patienter uppmanas att omedelbart uppsöka läkare i händelse av plötslig försämring eller förlust av hörseln.

### Nedsatt njur- och leverfunktion

P.g.a ökad exponering för tadalafil (AUC), liten klinisk erfarenhet och ingen möjlighet att påverka clearance med dialys, rekommenderas inte tadalafil till personer med gravt nedsatt njurfunktion.

Patienter med grav levercirrhos (Child-Pugh Class C) har inte studerats och därför rekommenderas inte tadalafil till denna grupp.

### Priapism och anatomisk deformation av penis

Priapism har rapporterats hos män som behandlas med PDE5-hämmare. Patienter som har erektion 4 timmar eller längre skall uppmanas att omedelbart söka medicinsk vård. Om priapism inte behandlas omedelbart, kan penil vävnadsskada uppstå, som kan ge upphov till permanent förlust av potensen.

Tadalafil skall användas med försiktighet till patienter med anatomisk deformation av penis (såsom vinkling, fibros i corpus cavernosum eller Peyronies sjukdom) eller patienter med tillstånd som kan predisponera för priapism (såsom sicklecellanemi, multipelt myelom eller leukemi).

### Användning med CYP3A4-inducerare eller -hämmare

För patienter med kronisk behandling med potenta CYP3A4-inducerare, såsom rifampicin, rekommenderas inte tadalafil (se avsnitt 4.5).

För patienter med samtidig behandling med potenta CYP3A4-hämmare, såsom ketokonazol eller ritonavir, rekommenderas inte tadalafil (se avsnitt 4.5).

## Behandling av erektil dysfunktion

Säkerhet och effekt av kombinationer av tadalafil och andra PDE5-hämmare eller andra behandlingar mot erektil dysfunktion har inte studerats. Patienterna bör informeras om att inte ta ADCIRCA med dessa läkemedel.

### Prostacyclin och dess analoger

Effekt och säkerhet av tadalafil administrerat tillsammans med prostacyclin eller dess analoger har inte studerats i kontrollerade kliniska studier. Därför bör man vara försiktig med att kombinera dessa.

### Bosentan

Effekten av tadalafil hos patienter som redan behandlas med bosentan har inte helt kunnat visas (se avsnitt 4.5 och 5.1).

### Hjälpämnen

#### Natriumbensoat

Detta läkemedel innehåller 2,1 mg natriumbensoat per ml oral suspension.

#### Sorbitol

Detta läkemedel innehåller 110,25 mg sorbitol per ml. Sorbitol är en källa till fruktos. Additiv effekt av samtidigt administrerade läkemedel som innehåller sorbitol (eller fruktos) och födointag av sorbitol (eller fruktos) ska beaktas. Patienter med hereditär fruktosintolerans ska inte använda detta läkemedel om det inte är absolut nödvändigt.

#### Propylenglykol

Detta läkemedel innehåller 3,1 mg propylenglykol per ml.

#### Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 1 ml, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

## **4.6 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Effekter av andra läkemedel på tadalafil

#### Cytocrom P450 hämmare

##### *Azolantimykotika (t.ex. ketokonazol)*

Ketokonazol (200 mg dagligen), gav en 2-faldig ökning av AUC för engångsdos av tadalafil (10 mg) och en ökning av  $C_{max}$  med 15 % i jämförelse med AUC och  $C_{max}$  för enbart tadalafil. Ketokonazol (400 mg dagligen) gav en 4-faldig ökning av AUC för engångsdos av tadalafil (20 mg) och en ökning av  $C_{max}$  med 22 %.

##### *Proteashämmare (t.ex. ritonavir)*

Ritonavir (200 mg två gånger dagligen), som inhiberar CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 och CYP2D6, gav en 2-faldig ökning av AUC för engångsdos av tadalafil (20 mg) och oförändrat  $C_{max}$ . Ritonavir (500 mg eller 600 mg två gånger dagligen) gav en 32%-ig ökning av AUC för engångsdos av tadalafil (20 mg) och en minskning av  $C_{max}$  med 30 %.

#### Cytocrom P450 inducerare

##### *Endotelin-1 receptor antagonist (t.ex. bosentan)*

Samtidig behandling med bosentan (125 mg två gånger dagligen), ett substrat av CYP2C9 och CYP3A4 och en måttlig inducerare av CYP3A4, CYP2C9 och möjligen CYP2C19, reducerade

tadalafils (40 mg en gång dagligen) systemiska exponering med 42 % och  $C_{\max}$  med 27 % efter upprepad samadministrering. Effekten av tadalafil hos patienter som redan behandlas med bosentan har inte helt kunnat visas (se avsnitt 4.4 och 5.1). Tadalafil påverkande inte bosentans eller dess metaboliters exponering (AUC och  $C_{\max}$ ). Säkerhet och effekt av kombinationen tadalafil och andra endotelin-1 receptor antagonist har inte studerats.

#### *Antibiotika (t.ex. rifampicin)*

En CYP3A4-inducerare, rifampicin (600 mg dagligen), reducerade AUC av tadalafil med 88 % och  $C_{\max}$  med 46 %, i jämförelse med AUC-värdet och  $C_{\max}$  för enbart tadalafil (10 mg dos).

#### Effekter av tadalafil på andra läkemedel

##### Nitrater

Kliniska studier har visat att tadalafil (5 mg, 10 mg och 20 mg) förstärker den hypotensiva effekten av nitrater. Interaktionen varade i mer än 24 timmar och kunde inte detekteras 48 timmar efter den sista tadalafildosen. Därför är tadalafil kontraindicerat hos patienter som använder någon form av organiska nitrater (se avsnitt 4.3).

##### Antihypertensiva medel (inklusive kalciumflödeshämmare)

Samtidig administrering av doxazosin (4 mg och 8 mg dagligen) och tadalafil (5 mg dagligen och 20 mg som en engångsdos) ökar påtagligt den blodtryckssänkande effekten av detta alfa-receptorblockerande medel. Effekten varar minst 12 timmar och kan vara symtomgivande, innefattande synkope. Denna kombination rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.4).

Dessa effekter observerades inte med alfuzosin eller tamsulosin i interaktionsstudier som utförts på ett begränsat antal friska försökspersoner.

I kliniska farmakologiska studier undersöktes tadalafils (10 och 20 mg) potential att förstärka den hypotensiva effekten av antihypertensiva läkemedel. De viktigaste grupperna av antihypertensiva läkemedel studerades, antingen som monoterapi eller som ett läkemedel i en kombinationsterapi. Hos patienter som tog flera antihypertensiva läkemedel och vars blodtryck inte var kontrollerat var blodtryckssänkningen större, jämfört med de patienter som hade ett väl kontrollerat blodtryck, där blodtryckssänkningen var minimal och jämförbar med effekten hos friska personer. Hos patienter, som samtidigt får antihypertensiv mediciner, kan tadalafil 20 mg framkalla ett blodtrycksfall som (med undantag för doxazosin, se ovan) i allmänhet är litet och sannolikt ej av klinisk betydelse.

##### Riociguat

Prekliniska studier visade en additiv systemisk blodtryckssänkande effekt när PDE5-hämmare kombinerades med riociguat. I kliniska studier har riociguat visats förstärka den hypotensiva effekten av PDE5-hämmare. Det fanns inga tecken på fördelaktig klinisk effekt av kombinationen i den population som studerades. Samtidig användning av riociguat och PDE5-hämmare, inklusive tadalafil, är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

##### CYP1A2 substrat (t.ex. teofyllin)

När 10 mg tadalafil gavs tillsammans med teofyllin (en icke-selektiv fosfodiesterashämmare) observerades ingen farmakokinetisk interaktion. Den enda farmakodynamiska effekt som sågs var en liten (3,5 slag/minut) ökning i hjärtfrekvens.

##### CYP2C9 substrat (t.ex. R-warfarin)

Tadalafil (10 mg och 20 mg) hade ingen kliniskt signifikant effekt på exponeringen (AUC) för S-warfarin eller R-warfarin (CYP2C9-substrat), och tadalafil påverkade inte heller förändringarna i protrombintiden som orsakades av warfarin.

##### Acetylsalicylsyra

Tadalafil (10 mg och 20 mg) hade ingen effekt på ökningen i blödningstiden, som orsakats av acetylsalicylsyra.



#### P-glykoproteinsubstrat (t.ex. digoxin)

Tadalafil (40 mg en gång dagligen) hade ingen kliniskt signifikant effekt på digoxins farmakokinetik.

#### Orala antikonceptionsmedel

Vid steady-state ökade tadalafil (40 mg en gång dagligen) exponeringen (AUC) för etinylestradiol med 26 % och  $C_{\max}$  med 70 % jämfört med när orala antikonceptionsmedel administrerades med placebo. Det fanns ingen statistiskt signifikant effekt av tadalafil på levonorgestrel vilket indikerar att effekten på etinylestradiol beror på att tadalafil hämmar sulfateringen i tarmen. Den kliniska betydelsen av denna observation är okänd.

#### Terbutalin

En liknande ökning av AUC och  $C_{\max}$  som har setts med etinylestradiol, kan förväntas vid oral administrering av terbutalin, troligen beroende på att tadalafil hämmar sulfateringen i tarmen. Den kliniska betydelsen av denna observation är okänd.

#### Alkohol

Alkoholkoncentrationen påverkades inte av samtidig tadalafiltillförsel (10 mg eller 20 mg). Dessutom sågs inga förändringar av tadalafilkoncentrationen efter samtidigt intag av alkohol. Tadalafil (20 mg) ökade inte den genomsnittliga blodtryckssänkningen av alkohol (0,7 g/kg eller ungefär 180 ml av 40 % alkohol [vodka] hos en 80 kg man), men hos några försökspersoner observerades postural yrsel och ortostatisk hypotoni. Tadalafil (10 mg) förstärkte inte effekten av alkohol på kognitiv funktion.

#### Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Baserat på populations-PK-analys liknar estimeringen av skenbar clearance (CL/F) och effekten av bosentan på CL/F hos pediatrika patienter den hos vuxna patienter med PAH. Ingen dosjustering anses nödvändig för tadalafil vid användning av bosentan.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Det finns begränsade data från behandling av gravida kvinnor med tadalafil. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av tadalafil under graviditet.

### Amning

Farmakodynamiska/toxikologiska data från djurförsök visar att tadalafil utsöndras i modersmjölk. Risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. ADCIRCA bör inte användas under amning.

### Fertilitet

Effekter som kan tyda på försämrad fertilitet har iakttagits hos hundar. Två kliniska studier tyder på att denna effekt är osannolik hos människa, även om en minskning av spermiekoncentrationen sågs hos vissa män (se avsnitt 5.1 och 5.3).

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

ADCIRCA har försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel har rapporterats i de kliniska studierna men frekvensen var lika för placebo och tadalafil. Patienter bör dock känna till hur de reagerar på ADCIRCA, innan de kör bil eller handhar maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

##### Sammanställning av biverkningsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna som förekommer hos  $\geq 10\%$  av patienterna som behandlades med tadalafil 40-mg, var huvudvärk, illamående, ryggvärk, dyspepsi, rodnad, myalgi, nasofaryngit och smärta i extremiteter. De rapporterade biverkningarna var övergående och i allmänhet milda eller måttliga. Biverkningsdata för patienter över 75 år är begränsade.

I den pivotala, placebokontrollerade studien med ADCIRCA för behandling av PAH, behandlades totalt 323 patienter med ADCIRCA i doser från 2,5 mg till 40 mg en gång dagligen och 82 patienter fick placebo. Behandlingen pågick i 16 veckor. Andelen avbrott p.g.a. biverkningar var låg (ADCIRCA 11 %, placebo 16 %). 357 försökspersoner som fullföljde den pivotala studien övergick i en långtidsstudie. Doserna i denna studie var 20 mg och 40 mg en gång dagligen.

##### Tabellerad sammanställning av biverkningar

I tabellen nedan upptas de biverkningar som rapporterats i den placebokontrollerade kliniska prövningen på patienter med PAH som behandlades med ADCIRCA. I tabellen ingår även några biverkningar som har rapporterats i kliniska studier och/eller efter marknadsintroduktion vid behandling av manlig erektil dysfunktion. Dessa biverkningar har antingen blivit tilldelade ”ingen känd frekvens”, eftersom frekvensen hos PAH patienter inte kan beräknas från dessa data eller tilldelad en frekvens baserad på data från den placebo-kontrollerade huvudstudien för ADCIRCA.

Frekvenser: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens <sup>1</sup>
<i>Immunsystemet</i>		Överkänslighetsreaktioner <sup>5</sup>			Angioneurotiskt ödem
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Huvudvärk <sup>6</sup>	Synkope Migrän <sup>5</sup>	Krampanfall <sup>5</sup> , övergående amnesi <sup>5</sup>		Stroke <sup>2</sup> (inklusive blödningar)
<i>Ögon</i>		Dimsyn			Icke-arteritisk främre ischemisk optikusneuropati (NAION), retinalkärlsocklu sion, Synfältsdefekter Central serös korioretinopati
<i>Öron och balansorgan</i>			Tinnitus		Plötslig hörselnedsättnin g
<i>Hjärtat</i>		Hjärtklappning <sup>2,5</sup>	Plötslig hjärtöd <sup>2,5</sup> , takykardi <sup>2,5</sup>		Instabil angina pectoris, ventrikulär

					arrytmi, hjärtinfarkt <sup>2</sup>
<i>Blodkärl</i>	Blodvallning	Hypotoni	Hypertoni		
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Nasofaryngit (inkluderande nästäppa, tilltäppta bihålor och rinit)	Näsblödning			
<i>Magtarmkanalen</i>	Illamående, dyspepsi (inkluderande buksmärta/besvä r <sup>3</sup> )	Kräkning, gastroesofagal reflux			
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		Utslag	Urtikaria <sup>5</sup> , hyperhydrosis (svettningar) <sup>5</sup>		Stevens-Johnson syndrom, exfoliativ dermatit
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Myalgi, ryggsmärta, smärta i extremiteterna (inkluderande obehag i armar och ben)				
<i>Njurar och urinvägar</i>			Hematuri		
<i>Reproduktionsorg an och bröstkörtel</i>		Ökad uterin blödning <sup>4</sup>	Priapism <sup>5</sup> , penil hemorragi, hematospermi		Förlängd erekktion
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsst ället</i>		Ansiktsödem, bröstsmärta <sup>2</sup>			

- (1) Dessa biverkningar har inte rapporterats i de kliniska prövningar som ingår i registreringsdokumentationen och kan inte beräknas från tillgängliga data. Biverkningarna har tagits med i tabellen till följd av data som inkommit efter marknadsföring eller från kliniska studier vid användning av tadalafil för behandling av erektil dysfunktion
- (2) De flesta patienter, hos vilka dessa effekter rapporterades, hade sedan tidigare kardiovaskulära riskfaktorer.
- (3) De MedDRA-termer som ingår är obehagskänsla i buken, buksmärta, buksmärta i nedre delen av magen, buksmärta i övre delen av magen, magbesvär.
- (4) Klinisk icke MedDRA-term som inkluderar rapporter om onormala/rikliga menstruationer såsom menorragi, metrorragi, menometrorragi, eller vaginal blödning.
- (5) Biverkningarna har tagits med i tabellen till följd av data som inkommit efter marknadsföring eller från kliniska studier vid användning av tadalafil för behandling av erektil dysfunktion; dessutom, baserar sig frekvensen ofta på 1 eller 2 patienters upplevelser av biverkningen i den placebo-kontrollerad huvudstudien för ADCIRCA.
- (6) Den vanligast rapporterade biverkningen var huvudvärk. Huvudvärk kan uppkomma i början av behandlingen; och minska med tiden även om behandlingen fortsätter.

### Pediatrik population

Totalt 51 pediatrika patienter i åldern 2,5 till 17 år med PAH behandlades med tadalafil i kliniska prövningar (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG). Totalt 391 pediatrika patienter med PAH, från

nyfödda till <18 år, behandlades med tadalafil i en observationsstudie efter marknadsföring (H6D-JE-TD01). Efter administrering av tadalafil var frekvensen, typen och svårighetsgraden av biverkningarna hos barn och ungdomar liknande dem som ses hos vuxna. På grund av skillnader i studiedesign, provstorlek, kön, åldersintervall och doser, beskrivs säkerhetsresultaten från dessa studier separat nedan.

#### Placebokontrollerad klinisk studie på pediatrika patienter (H6D-MC-LVHV)

I en randomiserad, placebokontrollerad studie på 35 patienter i åldern 6,2 till 17,9 år (medianåldern 14,2 år) med PAH, behandlades totalt 17 patienter en gång dagligen med ADCIRCA 20 mg (medelviktskohort,  $\geq 25$  kg till <40 kg) eller 40 mg (tungviktskohort,  $\geq 40$  kg), och 18 patienter behandlades med placebo under 24 veckor. De vanligaste biverkningarna, som förekom hos  $\geq 2$  patienter som behandlades med tadalafil, var huvudvärk (29,4 %), övre luftvägsinfektion och influensa (17,6 % vardera) och artralgi och näsblod (11,8 % vardera). Inga dödsfall eller allvarliga biverkningar rapporterades. Av de 35 pediatrika patienter som behandlades i den kortsiktiga, placebokontrollerade studien gick 32 in i den 24 månader långsiktiga öppna förlängningen och 26 patienter fullföljde uppföljningen. Inga nya säkerhetssignaler observerades.

#### Okontrollerad farmakokinetisk studie på pediatrika patienter (H6D-MC-LVIG)

I en pediatrik studie med multipla ökande doser fick 19 patienter med en medianålder på 10,96 år [intervall 2,517 år] ADCIRCA en gång dagligen, under en öppen behandlingslängd på 10 veckor (period 1) och i upp till ytterligare 24 månader i en förlängning (period 2). Allvarliga biverkningar rapporterades hos 8 patienter (42,1 %). Dessa var pulmonell hypertoni (21,0 %), virusinfektion (10,5 %) och hjärtsvikt, gastrit, feber, typ 1-diabetes mellitus, feberkramper, presynkope, krampanfall och ovariecysta (5,3 % vardera). Ingen patient avbröt på grund av biverkningar. Behandlingsrelaterade biverkningar rapporterades hos 18 patienter (94,7 %) och de vanligaste behandlingsrelaterade biverkningarna (förekom hos  $\geq 5$  patienter) var huvudvärk, feber, viral övre luftvägsinfektion och kräkningar. Två dödsfall rapporterades.

#### Studie efter marknadsföring på pediatrika patienter (H6D-JE-TD01)

Säkerhetsdata samlades in under en observationsstudie efter marknadsföring i Japan som omfattade 391 pediatrika PAH-patienter (maximal observationsperiod på 2 år). Medelåldern för patienterna i studien var  $5,7 \pm 5,3$  år, inklusive 79 patienter i åldern <1 år, 41 patienter i åldrarna 1 till <2 år, 122 patienter i åldrarna 2 till 6 år, 110 patienter i åldern 7 till 14 år och 39 patienter i åldrarna 15 till 17 år. Biverkningar rapporterades hos 123 patienter (31,5 %). Incidensen av biverkningar ( $\geq 5$  patienter) var pulmonell hypertoni (3,6 %); huvudvärk (2,8 %); hjärtsvikt och minskat antal trombocyter (2,0 % vardera); näsblod och övre luftvägsinfektion (1,8 % vardera); bronkit, diarré och onormal leverfunktion (1,5 % vardera); och gastroenterit, proteinförlorande gastroenteropati och ökat aspartataminotransferas (1,3 % vardera). Incidensen av allvarliga biverkningar var 12,0 % ( $\geq 3$  patienter), inklusive pulmonell hypertoni (3,6 %), hjärtsvikt (1,5 %) och lunginflammation (0,8 %). Sexton dödsfall (4,1 %) rapporterades; inget var relaterat till tadalafil.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

Engångsdoser upp till 500 mg har getts till friska försökspersoner och upprepade doser upp till 100 mg har getts till patienter med erektil dysfunktion. Biverkningarna var likartade dem som observerades vid lägre doser. Vid överdosering skall sedvanliga understödande åtgärder vidtas efter behov. Hemodialys bidrar i mycket liten grad till elimineringen av tadalafil.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Urologiska medel, läkemedel vid erektil dysfunktion, ATC-kod G04BE08.

#### Verkningsmekanism

Tadalafil är en potent och selektiv hämmare av PDE5, det enzym som svarar för nedbrytningen av cykliskt guanosinmonofosfat (cGMP). Vid pulmonell arteriell hypertension får man försämrad frisättning av kväveoxid från kärlväggarna och som en följd reduktion av cGMP-koncentrationerna i lungkärlens glatta muskulatur. PDE5 är det fosfodiesteras som förekommer mest i lungkärlsväggarnas muskulatur. Tadalafils hämning av PDE5 ökar koncentrationen av cGMP, vilket resulterar i avslappning i lungkärlens glatta muskelceller och vasodilation av lungkärnen.

#### Farmakodynamisk effekt

*In vitro*-studier har visat att tadalafil är en selektiv hämmare av PDE5. PDE5 är ett enzym som finns i glatt muskulatur i corpus cavernosum, vaskulär och visceral glatt muskulatur, skelettmuskel, blodplättar, njure, lunga och cerebellum. Tadalafil verkar kraftigare på PDE5 än på andra fosfodiesteraser. Tadalafil visar >10 000 gånger högre potens på PDE5 än på PDE1, PDE2 och PDE4. Dessa enzymer finns i hjärta, hjärna, blodkärl, lever och andra organ. Tadalafil visar >10 000 gånger högre potens på PDE5 än på PDE3, ett enzym som finns i hjärta och blodkärl. Denna selektivitet för PDE5 i förhållande till PDE3 är viktig, eftersom PDE3 är involverat i hjärtats kontraktilitet. Därtill är tadalafils verkan cirka 700 gånger större för PDE5 än för PDE6. Det sistnämnda enzymet finns i retina och ansvarar för ljusöverledningen. Tadalafil visar också >10 000 gånger högre potens för PDE5 än för PDE7-PDE10.

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### *Pulmonell arteriell hypertension hos vuxna*

En randomiserad dubbelblind, placebokontrollerad studie genomfördes på 405 patienter med pulmonell arteriell hypertension. Tillåten grundbehandling var bosentan (stabil underhållsdos på upp till 125 mg två gånger dagligen) och långtidsbehandling med antikoagulantia, digoxin, diuretika och syrgas. Mer än hälften (53,3 %) av patienterna i studien fick samtidigt behandling med bosentan.

Patienterna randomiserades till en av fem behandlingsgrupper (tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg eller placebo). Patienterna var minst 12 år gamla och hade en PAH som var idiopatisk, associerad med bindvävssjukdom, associerad med viktreducerande läkemedel, associerad med humant immunbristvirus (HIV) infektion, associerad med förmaksseptumdefekt eller associerade med operation för minst ett år sedan av medfödd aterievenös shunt (till exempel ventrikelseptumdefekt, persisterande ductus arteriosus). Medelåldern på patienterna var 54 år (från 14 till 90 år) och de flesta patienterna var kaukasier (80,5 %) och kvinnor (78,3 %). Orsakerna till pulmonell arteriell hypertension (PAH) var huvudsakligen idiopatisk PAH (61,0 %) och PAH associerad med vaskulär bindvävssjukdom (23,5%). De flesta patienterna var i Världshälsoorganisationens (WHOs) funktionsklass III (65,2 %) eller II (32,1 %). Vid studiens start var medelvärdet för 6-minuters gångsträcka (6MWD) 343,6 meter.

Primär endpoint var förändringen från utgångsvärdet för 6-minuters gångsträcka (6MWD) vid vecka 16. Det var endast tadalafil 40 mg som uppnådde den protokolldefinierade nivån för signifikans med en medianökning, efter placebojustering, av 6MWD med 26 meter ( $p=0,0004$ ; 95 % KI: 9,5, 44,0; förspecificerad Hodges-Lehmans metod) (medel 33 meter, 95 % KI: 15,2, 50,3). Förbättringen av gångsträckan visade sig efter 8 veckors behandling. Signifikant förbättring ( $p < 0,01$ ) i 6MWD visades vid vecka 12 när patienterna ombads förskjuta sitt intag av studieläkemedel för att reflektera dalvärdet för koncentrationen av aktiv substans. Resultatet var generellt konsekvent i alla subgrupper när det gäller ålder, kön, PAH etiologi och utgångsvärdet för WHO funktionsklass och 6MWD. Det placebojusterade medianvärdet för ökningen av 6MWD var 17 meter ( $p=0,09$ ; 95 % KI: -7,1, 43,0;

förspecificerad Hodges-Lehmans metod) (medel 23 meter, 95 % KI; 2,4, 47,8) för de patienter som fick tadalafil 40 mg i tillägg till bosentan (n=39), och 39 meter (p <0,01, 95 % KI: 13,0, 66,0; förspecificerad Hodges-Lehmans metod) (medel 44 meter, 95 % KI; 19,7, 69,0) för de patienter som bara fick tadalafil 40 mg (n=37).

Andelen patienter med förbättring av WHOs funktionsklass i vecka 16 var samma för gruppen som fick tadalafil 40 mg jämfört med placebogruppen (23 % jämfört med 21 %). Incidensen för klinisk försämring i vecka 16 för patienter som behandlas med tadalafil 40 mg (5 %; 4 av 79 patienter) var mindre än i placebogruppen (16 %; 13 av 82 patienter). Förändringarna i Borgs dyspnéskala var små och icke-signifikanta för både placebo och tadalafil 40 mg.

Dessutom observerades förbättringar jämfört med placebo för tadalafil 40 mg i fysiken, kroppsliga funktioner, smärtor i kroppen, allmän hälsa, vitalitet och sociala funktioner i SF-36. Ingen förbättring observerades för områdena emotionell och mental hälsa i SF-36. Förbättringar jämfört med placebo observerades för tadalafil 40 mg i EuroQol (EQ-5D) USA och UK indexvärden som består av rörlighet, egenvård, dagliga aktiviteter, smärta/obehag, ångest-/depressionskomponenter, och i den visuella analoga skalan (VAS).

Invasiv hemodynamik genomfördes på 93 patienter. Tadalafil 40 mg ökade hjärtminut-volymen (0,6 l/min) och minskade lungartärtrycket (-4,3 mm Hg) och det pulmonella vaskulära motståndet (-209 dyn.s/cm<sup>2</sup>) jämfört med studiens början (p<0,05). Enligt analyser post hoc var förändringarna av de hemodynamiska parametrarna från studiens början för behandlingsgruppen med tadalafil 40 mg dock inte signifikant skilda från placebo.

#### Långtidsbehandling

357 patienter från den placebokontrollerade studien deltog i en långtids förlängningsstudie. Av dessa hade 311 patienter blivit behandlade med tadalafil i minst 6 månader och 293 i 1 år (medianbehandlingstid 365 dagar; intervall 2 dagar till 415 dagar). För de patienter där det finns data, är överlevnadsfrekvensen 96,4 % vid 1 år. Dessutom tycks längden för 6-minuters gångsträcka och WHO funktionsklass vara stabil för de som behandlats med tadalafil i 1 år.

Friska försökspersoner, som intog tadalafil 20 mg, uppvisade ingen signifikant skillnad jämfört med placebo i systoliskt och diastoliskt blodtryck i liggande ställning (medelvärde för maximal reduktion 1,6/0,8 mm Hg) eller i systoliskt och diastoliskt blodtryck i stående ställning (medelvärde för maximal reduktion 0,2/4,6 mm Hg) och ingen signifikant förändring i hjärtfrekvens.

I en studie för att bedöma tadalafils påverkan på synsinnet observerades ingen försämring av färgseendet (skillnad blått/grönt) i Farnsworth-Munsell 100-hue test. Detta resultat överensstämmer med tadalafils låga affinitet till PDE6 jämfört med PDE5. Baserat på det totala antalet studier var rapporter om förändringar i färgseendet sällsynta (<0,1 %).

Tre studier på män utfördes för att undersöka tadalafils potentiella påverkan på spermatogenesisen. Tadalafil gavs i dosen 10 mg dagligen (en 6 månaders studie) och 20 mg dagligen (en 6 månaders och en 9 månaders studie). I två av dessa studier observerades en reducering av antalet spermier och en minskad spermiekoncentration i samband med tadalafilbehandlingen, sannolikt utan klinisk relevans. Dessa effekter åtföljdes inte av förändringar i andra parametrar som motilitet, morfologi och follikelstimulerande hormon.

## Pediatriisk population

### Pulmonell arteriell hypertoni hos barn

Totalt 35 pediatriiska patienter med PAH i åldern 6 till <18 år behandlades i en 2-periods tilläggsstudie (utöver patienternas nuvarande endotelinreceptorantagonist) (H6D-MC-LVHV) för att utvärdera tadalafils effekt, säkerhet och PK. Under den 6 månader långa dubbelblinda perioden (period 1) fick 17 patienter tadalafil och 18 patienter fick placebo.

Administrerad tadalafildos baserades på patientens vikt vid screeningbesöket. Majoriteten av patienterna (25 (71,4 %) vägde  $\geq 40$  kg och fick 40 mg, medan resten (10 (28,6 %) vägde  $\geq 25$  kg till <40 kg och fick 20 mg. Det var 16 manliga och 19 kvinnliga patienter i denna studie. Medianåldern för den totala populationen var 14,2 år (från 6,2 till 17,9 år). Ingen patient i åldern <6 år inkluderades i studien. Etiologier för pulmonell arteriell hypertoni var övervägande IPAH (74,3 %) och PAH associerad med ihållande eller återkommande pulmonell hypertoni efter reparation av en medfödd systemisk till pulmonell shunt (25,7 %). Majoriteten av patienterna var i WHO:s funktionsklass II (80 %).

Det primära syftet med period 1 var att utvärdera effekten av tadalafil jämfört med placebo för att förbättra 6MWD från baslinjen till vecka 24, utvärderat hos patienter  $\geq 6$  till <18 år som var utvecklingsmässigt kapabla att utföra ett 6MW-test. För den primära analysen (MMRM) var förändringen i LS (Standard Fel: SF) från baslinje till 24 veckor i 6MWD 60 (SE: 20,4) meter för tadalafil och 37 (SE: 20,8) meter för placebo.

Dessutom, hos pediatriiska patienter med PAH i åldern  $\geq 2$  till <18 år, användes en exponerings-respons-modell (ER) för att förutsäga 6MWD baserat på pediatriisk exponering efter 20 eller 40 mg dagliga doser uppskattade med hjälp av en population PK-modell och en etablerad ER-modell för vuxna (H6D-MC-LVGY). Modellen visade svarslikhet mellan modellförutsagd och faktisk observerad 6MWD hos pediatriiska patienter i åldern 6 till <18 år från studie H6D-MC-LVHV.

Det fanns inga bekräftade fall av klinisk försämring i någon av behandlingsgrupperna under period 1. Andelen patienter med förbättring i WHO:s funktionsklass från baslinjen till vecka 24 var 40 % i tadalafilgruppen jämfört med 20 % i placebogruppen. Dessutom observerades en positiv trend av potentiell effekt i tadalafil jämfört med placebogruppen i mätningar som NT-Pro-BNP (behandlingskillnad: -127,4, 95 % KI, -247,05 till -7,80), ekokardiografiska parametrar (TAPSE: behandlingsskillnad 0,43), 95 % KI, 0,14 till 0,71, vänster kammare EI-systolisk: behandlingsskillnad -0,40, 95 % KI, -0,87 till 0,07, vänster kammare EI-diastolisk: behandlingsskillnad -0,17, 95 % KI, -0,43 till 0,09, 2 patienter med rapporterad perikardiell effusion från placebogruppen och ingen från tadalafilgruppen) och CGI-I (förbättrad i tadalafil 64,3 %, placebo 46,7 %).

### Långsiktig förlängningsdata

Totalt 32 patienter från den placebokontrollerade studien (H6D-MC-LVHV) gick in i den öppna 2-åriga förlängningsperioden (period 2) under vilken alla patienter fick tadalafil i sin lämpliga vikt-kohortrelaterade dos. Det primära syftet med period 2 var att utvärdera den långsiktiga säkerheten för tadalafil.

Totalt fullföljde 26 patienter uppföljningen, under vilken tid inga nya säkerhetssignaler observerades. Klinisk försämring upplevdes hos 5 patienter; 1 hade nystartad synkope, 2 hade en ökning av dos endotelinreceptorantagonist, 1 fick tillägg av ny PAH-specifik samtidig behandling och 1 lades in på sjukhus för PAH-progression. WHO:s funktionsklass bibehölls eller förbättrades hos majoriteten av patienterna i slutet av period 2.

### Farmakodynamiska effekter hos barn <6 år

På grund av begränsad tillgänglighet av farmakodynamiska mått och avsaknad av ett lämpligt och godkänt kliniskt effektmått hos barn yngre än 6 år, extrapoleras effekten i denna population baserat på exponeringsmatchning till det effektiva dosintervallet för vuxna.

Dosering och effekt av ADCIRCA har inte fastställts för barn under 2 år.

### Duchennes muskeldystrofi

En studie har utförts på barn med Duchennes muskeldystrofi (DMD) där man inte kunde visa något bevis på effekt. Den randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade, parallella 3-armade studien med tadalafil genomfördes på 331 pojkar i åldern 7–14 år med DMD som samtidigt fick kortikosteroidbehandling. Studien pågick i 48 veckor och var dubbelblind. Patienterna randomiserades till den dagliga doseringen tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg eller placebo. Tadalafil kunde inte visa effekt när det gäller att bromsa försämringen i förflyttning mätt med 6-minuters gångsträcka (6MWD) som primär endpoint: enligt minsta kvadratmetoden (LS) var genomsnittlig förändring i 6MWD vid 48 veckor 51,0 meter (m) i placebogrupper, jämfört med 64,7 m i tadalafil 0,3 mg/kg ( $p = 0,307$ ) och 59,1 meter i tadalafil 0,6 mg/kg ( $p = 0,538$ ). Dessutom fanns det inget bevis för effekt i någon av de sekundära analyser som utförts för denna studie. Vad gäller säkerheten var de övergripande resultaten från denna studie generellt i linje med den kända säkerhetsprofilen för tadalafil och biverkningarna de man kan förvänta sig för pediatrika DMD-patienter som får kortikosteroider.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Farmakokinetiska studier har visat att ADCIRCA-tabletter och oral suspension är bioekvivalenta baserat på AUC (0- $\infty$ ) i fastande tillstånd. Den orala suspensionens  $t_{max}$  är cirka 1 timme senare än tabletterna, dock ansågs inte skillnaden vara kliniskt relevant. Även om tabletterna kan tas med eller utan mat, bör den orala suspensionen tas på fastande mage minst 1 timme före eller 2 timmar efter en måltid.

### Absorption

Tadalafil absorberas snabbt efter oral administrering, och maximal plasmakoncentration (medelvärde) ( $C_{max}$ ) uppnås efter en mediantid på 4 timmar efter intag. Farmakokinetiska studier har visat att ADCIRCA tabletter och oral lösning är bioekvivalenta baserat på AUC (0- $\infty$ ). Absolut biotillgänglighet av tadalafil efter oral dosering har inte fastställts.

Hastighet och grad av absorption av tadalafil filmdragerad tablett påverkas inte av föda. ADCIRCA filmdragerade tabletter kan sålunda tas oberoende av måltid. Födas påverkan på hastighet och grad av absorption av tadalafil oral suspension har inte undersökts. Följaktligen ska tadalafil oral suspension tas på fastande mage minst 1 timme före, eller 2 timmar efter måltid. Tidpunkten för dosintag (morgon eller kväll efter administrering av en engångsdos 10 mg) hade ingen kliniskt relevant effekt på hastighet eller grad av absorption. I kliniska studier och efter marknadsföring doserades tadalafil utan hänsyn till mat och utan säkerhetsproblem

### Distribution

Distributionsvolymen är cirka 77 l (medelvärde) vid steady state, vilket tyder på att tadalafil distribueras till vävnaderna. Vid terapeutiska koncentrationer är 94 % bundet till protein i plasma. Proteinbindningen påverkas ej av försämrad njurfunktion.

Mindre än 0,0005 % av intagen dos återfinns i sperma hos friska försökspersoner.

### Metabolism

Tadalafil metaboliseras övervägande av cytokrom P450 (CYP) 3A4-isoformen. Den viktigaste metaboliten i cirkulationen är metylkatekolglukuronid. Denna metabolit är minst 13 000 gånger mindre potent än tadalafil för PDE5. Följaktligen förväntas den inte vara kliniskt aktiv vid observerad metabolitkoncentration.



## Eliminering

Medelvärde för oral clearance av tadalafil är 3,4 l/timme vid steady state och medelvärdet för terminal halveringstid är 16 timmar för friska försökspersoner. Tadalafil utsöndras till övervägande del som inaktiva metaboliter, huvudsakligen i feces (cirka 61 % av dosen) och till mindre grad i urinen (cirka 36 % av dosen).

## Linjäritet/icke-linjäritet

För ett doseringsintervall på 2,5 till 20 mg till friska försökspersoner, ökar tadalafilexponeringen (AUC) proportionellt med dosen. Mellan 20 mg och 40 mg är exponeringsökningen mindre än proportionell. För tadalafil 20 mg och 40 mg en gång dagligen uppnås steady state plasmakoncentrationerna inom 5 dagar, och exponeringen är ungefär 1,5-faldig jämfört med den exponering som uppnås efter en engångsdos.

## Populationsfarmakokinetik

Hos patienter med pulmonell arteriell hypertension som inte får samtidig bosentanbehandling, var medelxponeringen av tadalafil vid steady state 26 % högre efter 40 mg jämfört med hos friska frivilliga. Det finns ingen kliniskt relevant skillnad i  $C_{max}$  jämfört med friska frivilliga. Observationen tyder på en lägre clearance av tadalafil hos patienter med pulmonell arteriell hypertension jämfört med friska frivilliga.

## Speciella patientgrupper

### Äldre

Friska äldre försökspersoner (65 år eller däröver) hade lägre oral clearance av tadalafil, vilket gav 25 % högre exponering (AUC) i förhållande till friska försökspersoner i åldern 19 till 45 år efter en 10 mg dos. Denna ålderseffekt är inte kliniskt signifikant och motiverar inte någon dosjustering.

### Njurinsufficiens

I kliniska, farmakologiska studier av försökspersoner med mild (kreatininclearance 51 till 80 ml/minut) eller måttlig (kreatininclearance 31 till 50 ml/minut) grad av njurfunktionsnedsättning och försökspersoner i dialys med njursjukdom i slutstadiet gav enstaka doser på 5–20 mg en ungefärlig fördubbling av tadalafilexponeringen (AUC). Hos patienter i hemodialys var  $C_{max}$  41 % högre än hos friska försökspersoner. Hemodialys bidrar i mycket liten grad till elimineringen av tadalafil.

P.g.a. ökad tadalafilexponering (AUC), begränsad klinisk erfarenhet, och saknad förmåga att påverka clearance med dialys, rekommenderas inte tadalafil till patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

### Leverinsufficiens

Tadalafilexponeringen (AUC) hos försökspersoner med mild och måttlig grad av leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh Class A och B) är jämförbar med exponeringen hos friska försökspersoner när en 10 mg dos ges. Om tadalafil förskrivs bör en noggrann, individuell nytta/riskbedömning göras av den förskrivande läkaren. Det finns inga tillgängliga data angående intag av högre doser än 10 mg tadalafil för patienter med nedsatt leverfunktion.

Patienter med grav levercirrhos (Child-Pugh Class C) har inte studerats och därför rekommenderas inte dosering med tadalafil till dessa patienter.

### Patienter med diabetes

Tadalafilexponeringen (AUC) hos patienter med diabetes var cirka 19 % lägre än AUC-värdet för friska försökspersoner efter en 10 mg dos. Denna skillnad motiverar inte någon dosjustering.

### Etnisk grupp

De farmakokinetiska studierna har inkluderat försökspersoner från olika etniska grupper, och det har inte identifierats några skillnader när det gäller exponeringen för tadalafil. Dosjusteringar är inte motiverade.

### Kön

Det har inte observerats några kliniskt relevanta skillnader exponeringen på friska frivilliga kvinnor och män som fått engångsdos respektive flera doser av tadalafil. Dosjusteringar är inte motiverade.

### Pediatrik population

Baserat på data från 36 pediatrika patienter med PAH i åldern 2 till <18 år, hade kroppsvikten ingen inverkan på clearance av tadalafil. AUC-värdena i alla pediatrika viktgrupper liknar de hos vuxna patienter vid samma dos. Kroppsvikt visade sig vara en prediktor för maximal exponering hos barn; på grund av denna vikeffekt är dosen 20 mg dagligen för pediatrika patienter  $\geq 2$  år och som väger <40 kg, och C<sub>max</sub> förväntas likna det för pediatrika patienter som väger  $\geq 40$  kg som tar 40 mg dagligen. T<sub>max</sub> för tabletten uppskattades till cirka 4 timmar och var oberoende av kroppsvikten. Halveringstiden för tadalafil uppskattades variera från 13,6 till 24,2 timmar för ett område på 10 till 80 kg kroppsvikt och visade inga kliniskt relevanta skillnader.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Icke kliniska data tyder inte på någon särskild risk för människa, baserat på gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, kronisk toxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter.

Det fanns inga tecken på teratogenicitet, embryotoxicitet eller fostertoxicitet hos råttor eller möss som erhållit upp till 1 000 mg tadalafil per kg och dygn. I en prenatal- och postnatal utvecklingsstudie på råttor var den högsta dos som icke gav effekt 30 mg/kg/dygn. Hos dräktig råttor var AUC för beräknad, fri aktiv substans vid denna dos ungefär 18 gånger AUC hos människa efter en 20 mg dos.

Ingen försämring av fertiliteten observerades för han- och honråttor. Hos hundar, som fått tadalafil i 6 till 12 månader i doser på 25 mg/kg/dygn eller mera (vilket gav en exponering som var minst 3 gånger större [intervall 3,7 – 18,6] än den hos människa efter en 20 mg dos), regredierade sädeskanalens epitel, vilket resulterade i minskad spermatogenes hos några hundar. Se även avsnitt 5.1.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Xantangummi  
Mikrokristallin cellulosa  
Karmellosnatrium  
Citronsyra  
Natriumcitrat  
Natriumbensoat (E211)  
Kiseldioxid, kolloidal vattenfri  
Sorbitol (E420), flytande (kristalliserande)  
Polysorbat 80  
Sukralos  
Simetikonemulsion, 30 % (innehåller simetikon, metylcellulosa, sorbinsyra, renat vatten)  
Konstgjord körsbärssmak (innehåller propylenglykol (E1520)  
Renat vatten

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

2 år.

I öppnad flaska: 110 dagar

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvara flaskan stående. Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Flaska av polyetentereftalat (PET), med en avdragbar försegling och barnskyddande förslutning av polypropen (PP), innehållande 220 ml oral suspension, inuti en kartong.

Varje förpackning innehåller en flaska och en 10 ml graderad oralspruta av lågdensitetspolyeten (LDPE) med 1 ml gradering och en flaskadapter gjord i LDPE.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Förberedelse: Flaskadaptorn som medföljer i förpackningen ska föras in ordentligt i flaskans hals före första användningen och ska sedan sitta kvar under hela användningen av flaskan.

Skaka flaskan väl i minst 10 sekunder före varje användning. Skaka igen om flaskan står längre än 15 minuter. Doseringssprutan ska sättas in i flaskadaptorn och dosen dras ut från den upp-och-ned vända flaskan genom att ml-graderingsmärket på sprutkolven riktas in med flänsens botten. Locket ska sättas tillbaka efter varje användning. Skölj sprutan genom att fylla sprutan från en vattenfylld kopp och sedan trycka ut vattnet.

Dosåtervinning av tadalafil uppnåddes med nasogastrisk (NG) sond gjord av silikon och polyuretan, 60 cm i längd och rörstorlek på 8 Fr. För att säkerställa adekvat dosering av den orala suspensionen måste NG-sonden spolats minst en gång med 3 ml vatten eller 0,9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid i infusionsvätska, lösning efter administrering.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/08/476/007

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännande: 1 oktober 2008

Datum för den senaste förnyelsen: 22 maj 2013

## 10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Lilly S.A.  
Avda. de la Industria 30  
28108 Alcobendas, Madrid  
Spanien

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**



**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN - FILMDRAGERADE  
TABLETTER**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

ADCIRCA 20 mg filmdragerade tabletter  
tadalafil

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En filmdragerad tablett innehåller 20 mg tadalafil.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Laktos

Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

filmdragerade tabletter

28 filmdragerade tabletter

56 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Förvaras vid högst 30°C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/08/476/005-006

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

ADCIRCA 20 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTERS ELLER STRIPS**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

ADCIRCA 20 mg tabletter  
tadalafil

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Lilly

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

Mån  
Tis  
Ons  
Tors  
Fre  
Lör  
Sön

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN – ORAL SUSPENSION**  
**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

ADCIRCA 2 mg/ml oral suspension  
tadalafil

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En ml oral suspension innehåller 2 mg tadalafil

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Natriumbensoat (E211), sorbitol (E420) flytande (kristalliserande), propylenglykol (E1520).  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Oral suspension  
220 ml  
Varje kartong innehåller 1 flaska, 1 spruta, och 1 flaskadapter.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Skaka flaskan väl i minst 10 sekunder innan användning för att blanda suspensionen.  
Skaka flaskan igen om den står mer än 15 minuter.  
En gång dagligen.  
Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP  
Öppnad flaska: Använd inom 110 dagar. Öppnades: \_\_\_\_\_

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvara flaskan stående.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/08/476/007

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

ADCIRCA 2 mg/ml

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Twådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS INNERFÖRPACKNING – ORAL SUSPENSION**

**FLASKETIKETT**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

ADCIRCA 2 mg/ml oral suspension  
tadalafil

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En ml oral suspension innehåller 2 mg tadalafil

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Natriumbensoat (E211), sorbitol (E420) flytande (kristalliserande), propylenglykol (E1520).  
Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Oral suspension  
220 ml

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Skaka flaskan väl i minst 10 sekunder innan användning.  
En gång dagligen.  
Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP  
Öppnad flaska: Använd inom 110 dagar.

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras stående.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/08/476/007

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

## **B. BIPACKSEDEL**



## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **ADCIRCA 20 mg filmdragerade tabletter tadalafil**

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

#### **I denna bipacksedel finner du information om följande:**

1. Vad ADCIRCA är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar ADCIRCA
3. Hur du tar ADCIRCA
4. Eventuella biverkningar
5. Hur ADCIRCA ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad ADCIRCA är och vad det används för**

ADCIRCA innehåller den aktiva substansen tadalafil.

ADCIRCA är en behandling för pulmonell arteriell hypertoni hos vuxna och barn från 2 år och äldre.

ADCIRCA tillhör en grupp läkemedel som kallas fosfodiesteras typ 5-hämmare (PDE5), som förbättrar blodflödet till lungorna genom att påverka blodkärlen runt lungorna så att de slappnar av. Resultatet blir förbättrad kapacitet vid fysisk ansträngning.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar ADCIRCA**

##### **Ta inte ADCIRCA**

- om du är allergisk mot tadalafil eller något av de andra innehållsämnen (se avsnitt 6)
- om du tar läkemedel som innehåller nitrater såsomamylnitrit, som används för att behandla bröstsmärta. ADCIRCA har visat sig öka effekten av dessa läkemedel. Om du tar någon form av nitrat eller är osäker, ska du tala med din läkare
- om du någonsin tidigare har förlorat synen – ett tillstånd som kallas ”stroke i ögat” (icke-arteritisk främre ischemisk optikusneuropati - NAION)
- om du har haft en hjärtattack de senaste 3 månaderna
- om du har lågt blodtryck
- om du tar riociguat. Detta läkemedel används för att behandla pulmonell arteriell hypertension (dvs högt blodtryck i lungorna) och kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension (dvs högt blodtryck i lungorna till följd av blodproppar). PDE5-hämmare, så som ADCIRCA, har visats öka den blodtryckssänkande effekten av detta läkemedel. Om du tar riociguat eller om du är osäker, tala med din läkare.

##### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare innan du tar ADCIRCA.

Innan du tar tabletterna, tala om för din läkare om du har:

- andra hjärtproblem än ditt höga blodtryck i lungorna
- problem med ditt blodtryck

- någon ärftlig ögonsjukdom
- onormala röda blodkroppar (sickle-cellanemi)
- cancer i benmärgen (multipelt myelom)
- blodcellscancer (leukemi)
- deformerad penis, eller oönskad eller ihållande erektion som varar i mer än 4 timmar
- allvarlig leversjukdom
- allvarlig njursjukdom.

Om du får en plötslig synnedgång, synförlust, förvrängd syn eller nedtonad syn medan du tar ADCIRCA, sluta ta ADCIRCA och omedelbart ta kontakt med din läkare.

Försämrad hörsel eller plötslig hörselnedsättning har noterats hos några patienter som tar tadalafil. Fastän det inte är känt om händelserna har ett samband med tadalafil, bör du kontakta läkare omedelbart om du får försämrad hörsel eller plötslig hörselnedsättning.

### **Barn och ungdomar**

ADCIRCA är inte rekommenderat för behandling mot pulmonell arteriell hypertoni hos barn under 2 år då inga studier gjorts på denna åldergrupp.

### **Andra läkemedel och ADCIRCA**

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Ta INTE detta läkemedel ifall du redan tar nitrater.

Några mediciner kan påverkas av ADCIRCA eller så kan de påverka ADCIRCAs effekt. Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du redan tar:

- bosentan (ett annat läkemedel som används för att behandla pulmonell arteriell hypertension)
- nitrater (för bröstsmärta)
- alfa-blockerare som används för att behandla högt blodtryck eller prostataproblem
- riociguat
- rifampicin (för att behandla bakterieinfektioner)
- ketokonazoltabletter (för att behandla svampinfektioner)
- ritonavir (för HIV-behandling)
- tabletter för erektil dysfunktion (PDE5-hämmare).

### **ADCIRCA med alkohol**

Alkoholintag kan tillfälligt sänka ditt blodtryck. Undvik intag av stora mängder alkohol (över 5 alkoholenheter) när du har tagit eller planerar att ta ADCIRCA eftersom detta kan öka risken för yrsel när man står upp.

### **Graviditet, amning och fertilitet**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. Använd inte ADCIRCA under graviditet, såvida det inte är absolut nödvändigt och du har diskuterat det med din läkare.

Amma inte när du tar dessa tabletter, eftersom det inte är känt ifall läkemedlet passerar över i bröstmjölk hos människa. Fråga din doktor eller apotekspersonal om råd innan du tar något läkemedel under graviditet eller amning.

Hundar som behandlades fick reducerad spermieutveckling i testiklarna. En minskad spermiekoncentration har påvisats hos vissa män. Det är osannolikt att dess effekter ger försämrad fertilitet hos män.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Yrsel har rapporterats. Känn efter hur du reagerar på detta läkemedel innan du kör bil eller använder maskiner.

### **ADCIRCA innehåller laktos**

Om du från din doktor fått bekräftat att du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

### **ADCIRCA innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

## **3. Hur du tar ADCIRCA**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

ADCIRCA tillhandahålls som en 20 mg tablett. Svälj tabletterna hela med lite vatten. Du kan ta tabletterna oberoende av måltid.

### Pulmonell arteriell hypertoni hos vuxna

Den **vanliga dosen** är två 20 mg tabletter en gång dagligen. Du ska ta båda tabletterna samtidigt, den ena efter den andra. Din läkare kan ha förskrivit endast en 20 mg tablett dagligen, ifall du har lätta till måttliga lever- eller njurproblem.

### Pulmonell arteriell hypertoni hos barn (2 år och äldre) som väger minst 40 kg

Den rekommenderade dosen är två 20 mg tabletter en gång dagligen. Båda tabletterna ska tas samtidigt, den ena efter den andra. Din läkare kan ha förskrivit endast en 20 mg tablett dagligen, ifall du har lätta till måttliga lever- eller njurproblem.

### Pulmonell arteriell hypertoni hos barn (2 år och äldre) som väger mindre än 40 kg

Den rekommenderade dosen är en 20 mg tablett dagligen. Din läkare kan ha förskrivit endast en 10 mg tablett dagligen, ifall du har lätta till måttliga lever- eller njurproblem.

Andra former av detta läkemedel kan vara mer lämpliga för barn; fråga din läkare eller apotekspersonal.

### **Om du har tagit för stor mängd av ADCIRCA**

Om du eller någon annan tar flera tabletter än de ska, kontakta din läkare eller ta dig till sjukhus omedelbart, och ta med dig läkemedelsförpackningen. Du kan få några av biverkningarna som beskrivs i avsnitt 4.

### **Om du har glömt att ta ADCIRCA**

Ta dosen så snart du kommer ihåg det om det är inom 8 timmar från att du skulle ha tagit din dos. Ta INTE dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

### **Om du slutar att ta ADCIRCA**

Sluta inte att ta dina tabletter, såvida inte din läkare har sagt åt dig att göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Biverkningarna är vanligen milda eller måttliga till sin natur.

**Om du får någon av följande biverkningar, sluta använda läkemedlet och uppsök läkare omedelbart:**

- allergiska reaktioner med utslag (mindre vanligt förekommande)
- bröstsmärta – använd inte nitrater men uppsök läkare omedelbart (vanligt förekommande)
- priapism, förlängd och möjligtvis smärtsam erektion efter att ha tagit ADCIRCA (sällsynt förekommande). Om du får erektion som varar kontinuerligt i över 4 timmar, ska du omedelbart kontakta läkare
- plötslig synförlust (sällsynt förekommande), förvrängd, nedtonad, suddig central syn eller plötslig synnedläggning (ingen känd frekvens).

Följande biverkningar har rapporterats som mycket vanliga hos patienter som tar ADCIRCA (kan påverka fler än 1 av 10 användare): huvudvärk, rodnad, nästäppa och täppta bihålor, illamående, matsmältningsbesvär (inklusive magsmärta), muskelvärk, ryggsmärta och smärta eller obehag i armar och ben.

Andra biverkningar har rapporterats:

**Vanliga** (kan påverka upp till 1 av 10 användare)

- dimsyn, lågt blodtryck, näsblod, kräkningar, ökade eller onormala underlivsblödningar, ansiktssvullnad, sura uppstötningar, migrän, oregelbundna hjärtslag och svimning.

**Mindre vanliga** (kan påverka upp till 1 av 100 användare)

- krampanfall, tillfällig minnesförlust, nässelutslag, ymnig svettning, blödning från penis, förekomst av blod i sperma och/eller urin, högt blodtryck, hjärtklappning, plötslig hjärtdöd och tinnitus (ljud i öronen utan yttre ljudkälla).

**PDE5-hämmare** används även för behandling av erektil dysfunktion hos män. Några biverkningar som rapporteras sällsynt:

- Partiell, tillfällig eller varaktig synnedläggning eller synförlust på ett eller båda ögonen och allvarlig allergisk reaktion som orsakar svullnad av ansikte och svalg. Plötslig försämring eller förlust av hörseln har också rapporterats.

Några biverkningar har rapporterats av män som tar tadalafil för behandling av erektil dysfunktion. Dessa biverkningar har inte förekommit vid kliniska prövningar av pulmonell arteriell hypertension och därför är frekvensen ingen känd:

- svullna ögonlock, smärta i ögonen, röda ögon, hjärtinfarkt och stroke.

Vissa ytterligare sällsynta biverkningar har rapporterats hos män som tagit tadalafil som inte setts i kliniska prövningar. Dessa inkluderar:

- förvrängd, nedtonad, suddig central syn eller plötslig synnedläggning (ingen känd frekvens).

De flesta men inte alla män som rapporterade hjärtklappning, oregelbundna hjärtslag, hjärtinfarkt, stroke och plötslig hjärtdöd hade kända problem med hjärtat innan de tog läkemedlet. Det är inte möjligt att avgöra om dessa reaktioner hade direkt samband med tadalafil.

**Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

**5. Hur ADCIRCA ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen eller blisterkartan efter EXP. Utgångsdatum är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Förvaras vid högst 30 °C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

Den aktiva substansen är tadalafil. En tablett innehåller 20 mg tadalafil.

Övriga innehållsämnen är:

Tablettkärna: laktosmonohydrat, kroskarmellosnatrium, hydroxipropylcellulosa, mikrokristallin cellulosa, natriumlaurilsulfat, magnesiumstearat, se avsnitt 2 ”ADCIRCA innehåller laktos” och ”ADCIRCA innehåller natrium”.

Filmdragering: laktosmonohydrat, hypromellos, triacetin, titandioxid (E171), gul järnoxid (E172), röd järnoxid (E172), talk.

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

ADCIRCA 20 mg är orange och filmdragerade tabletter. De är mandelformade och märkta ”4467” på ena sidan.

ADCIRCA 20 mg tillhandahålls i tryckförpackning innehållande 28 eller 56 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:**

Innehavare av godkännande för försäljning: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederländerna.

Tillverkare: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spanien.

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**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 6 817 280

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Latvija**

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

**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 60 25 800

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **ADCIRCA 2 mg/ml oral suspension** tadalafil

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

#### **I denna bipacksedel finner du information om följande:**

1. Vad ADCIRCA är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar ADCIRCA
3. Hur du tar ADCIRCA
4. Eventuella biverkningar
5. Hur ADCIRCA ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad ADCIRCA är och vad det används för**

ADCIRCA innehåller den aktiva substansen tadalafil.

ADCIRCA är en behandling för pulmonell arteriell hypertoni hos vuxna och barn från 2 år och äldre. Den orala suspensionen är avsedd för barn och ungdomar som inte kan svälja tabletter och som ordinerats en dos på 20 mg.

ADCIRCA tillhör en grupp läkemedel som kallas fosfodiesteras typ 5-hämmare (PDE5), som förbättrar blodflödet till lungorna genom att påverka blodkärlen runt lungorna så att de slappnar av. Resultatet blir förbättrad kapacitet vid fysisk ansträngning.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar ADCIRCA**

##### **Ta inte ADCIRCA**

- om du är allergisk mot tadalafil eller något av de andra innehållsämnen (se avsnitt 6)
- om du tar läkemedel som innehåller nitrater såsomamylnitrit, som används för att behandla bröstsmärta. ADCIRCA har visat sig öka effekten av dessa läkemedel. Om du tar någon form av nitrat eller är osäker, ska du tala med din läkare
- om du någonsin tidigare har förlorat synen – ett tillstånd som kallas ”stroke i ögat” (icke-arteritisk främre ischemisk optikusneuropati - NAION)
- om du har haft en hjärtattack de senaste 3 månaderna
- om du har lågt blodtryck
- om du tar riociguat. Detta läkemedel används för att behandla pulmonell arteriell hypertension (dvs högt blodtryck i lungorna) och kronisk tromboembolisk pulmonell hypertension (dvs högt blodtryck i lungorna till följd av blodproppar). PDE5-hämmare, så som ADCIRCA, har visats öka den blodtryckssänkande effekten av detta läkemedel. Om du tar riociguat eller om du är osäker, tala med din läkare.

##### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare innan du tar ADCIRCA.

Innan du tar ADCIRCA, tala om för din läkare om du har:

- andra hjärtproblem än ditt höga blodtryck i lungorna
- problem med ditt blodtryck
- någon ärftlig ögonsjukdom
- onormala röda blodkroppar (sickle-cellanemi)
- cancer i benmärgen (multipelt myelom)
- blodcellscancer (leukemi)
- deformerad penis, eller oönskad eller ihållande erektion som varar i mer än 4 timmar
- allvarlig leversjukdom
- allvarlig njursjukdom.

Om du får en plötslig synnedgång, synförlust, förvrängd syn eller nedtonad syn medan du tar ADCIRCA, sluta ta ADCIRCA och omedelbart ta kontakt med din läkare.

Försämrad hörsel eller plötslig hörselnedsättning har noterats hos några patienter som tar tadalafil. Fastän det inte är känt om händelserna har ett samband med tadalafil, bör du kontakta läkare omedelbart om du får försämrad hörsel eller plötslig hörselnedsättning.

### **Barn och ungdomar**

ADCIRCA är inte rekommenderat för behandling mot pulmonell arteriell hypertoni hos barn under 2 år då inga studier gjorts på denna åldergrupp.

### **Andra läkemedel och ADCIRCA**

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Ta INTE denna orala suspension ifall du redan tar nitrater.

Några mediciner kan påverkas av ADCIRCA eller så kan de påverka ADCIRCAs effekt. Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du redan tar:

- bosentan (ett annat läkemedel som används för att behandla pulmonell arteriell hypertension)
- nitrater (för bröstsmärta)
- alfa-blockerare som används för att behandla högt blodtryck eller prostataproblem
- riociguat
- rifampicin (för att behandla bakterieinfektioner)
- ketokonazoltabletter (för att behandla svampinfektioner)
- ritonavir (för HIV-behandling)
- tabletter för erektil dysfunktion (PDE5-hämmare).

### **ADCIRCA med alkohol**

Alkoholintag kan tillfälligt sänka ditt blodtryck. Undvik intag av stora mängder alkohol (över 5 alkoholenheter) när du har tagit eller planerar att ta ADCIRCA eftersom detta kan öka risken för yrsel när man står upp.

### **Graviditet, amning och fertilitet**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. Använd inte ADCIRCA under graviditet, såvida det inte är absolut nödvändigt och du har diskuterat det med din läkare.

Amma inte när du tar denna orala suspension, eftersom det inte är känt ifall läkemedlet passerar över i bröstmjolk hos människa. Fråga din doktor eller apotekspersonal om råd innan du tar något läkemedel under graviditet eller amning.

Hundar som behandlades fick reducerad spermieutveckling i testiklarna. En minskad spermiekoncentration har påvisats hos vissa män. Det är osannolikt att dess effekter ger försämrad fertilitet hos män.



### **Körförmåga och användning av maskiner**

Yrsel har rapporterats. Känn efter hur du reagerar på detta läkemedel innan du kör bil eller använder maskiner.

### **ADCIRCA innehåller natriumbensoat (E211)**

Detta läkemedel innehåller 2,1 mg natriumbensoat per ml.

### **ADCIRCA innehåller sorbitol (E420)**

Detta läkemedel innehåller 110,25 mg sorbitol per ml. Sorbitol är en källa till fruktos. Om du (eller ditt barn) inte tål vissa sockerarter, eller om du (eller ditt barn) har diagnostiserats med arvetäritär fruktosintolerans, en sällsynt, ärfilig sjukdom som gör att man inte kan bryta ner fruktos, kontakta läkare innan du använder detta läkemedel.

### **ADCIRCA innehåller propylenglykol (E1520)**

Detta läkemedel innehåller 3,1 mg propylenglykol per ml.

### **ADCIRCA innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

## **3. Hur du tar ADCIRCA**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

ADCIRCA oral suspension tillhandahålls i en flaska. Förpackningen innehåller även en doseringsenhet som består av en 10 ml oral spruta märkt i steg om 1 ml och en flaskadapter. Läs bruksanvisningen, som medföljer i kartongen, för instruktioner om hur du använder flaskadaptorn och doseringssprutan.

Den rekommenderade dosen är 10 ml oral suspension en gång dagligen för barn från 2 år och uppåt, som väger mindre än 40 kg.

Ifall du har lätta till måttliga lever- eller njurproblem kan din doktor ordinera en lägre dos.

Den orala suspensionen ska tas på tom mage, minst 1 timme före eller 2 timmar efter måltid.

### **Om du har tagit för stor mängd av ADCIRCA**

Om du eller någon annan tar mer suspension än de ska, kontakta din läkare eller ta dig till sjukhus omedelbart, och ta med dig läkemedelsflaskan. Du kan få några av biverkningarna som beskrivs i avsnitt 4.

### **Om du har glömt att ta ADCIRCA**

Ta dosen så snart du kommer ihåg det om det är inom 8 timmar från att du skulle ha tagit din dos. Ta INTE dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

### **Om du slutar att ta ADCIRCA**

Sluta inte att ta ditt läkemedel, såvida inte din läkare har sagt åt dig att göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel vänd dig till din läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem. Biverkningarna är vanligen milda eller måttliga till sin natur.

**Om du får någon av följande biverkningar, sluta använda läkemedlet och uppsök läkare omedelbart:**

- allergiska reaktioner med utslag (mindre vanligt förekommande)
- bröstsmärta – använd inte nitrater men uppsök läkare omedelbart (vanligt förekommande)
- priapism, förlängd och möjligtvis smärtsam erektion efter att ha tagit ADCIRCA (sällsynt förekommande). Om du får erektion som varar kontinuerligt i över 4 timmar, ska du omedelbart kontakta läkare
- plötslig synförlust (sällsynt förekommande), förvrängd, nedtonad, suddig central syn eller plötslig synnedläggning (ingen känd frekvens).

Följande biverkningar har rapporterats som mycket vanliga hos patienter som tar ADCIRCA (kan påverka fler än 1 av 10 användare): huvudvärk, rodnad, nästäppa och täppta bihålor, illamående, matsmältningsbesvär (inklusive magsmärta), muskelsmärta, ryggsmärta och smärta eller obehag i armar och ben.

Andra biverkningar har rapporterats:

**Vanliga** (kan påverka upp till 1 av 10 användare)

- dimsyn, lågt blodtryck, näsblod, kräkningar, ökade eller onormala underlivsblödningar, ansiktssvullnad, sura uppstötningar, migrän, oregelbundna hjärtslag och svimning.

**Mindre vanliga** (kan påverka upp till 1 av 100 användare)

- krampanfall, tillfällig minnesförlust, nässelutslag, ymnig svettning, blödning från penis, förekomst av blod i sperma och/eller urin, högt blodtryck, hjärtklappning, plötslig hjärtdöd och tinnitus (ljud i öronen utan yttre ljudkälla).

**PDE5-hämmare** används även för behandling av erektil dysfunktion hos män. Några biverkningar som rapporteras sällsynt:

- Partiell, tillfällig eller varaktig synnedläggning eller synförlust på ett eller båda ögonen och allvarlig allergisk reaktion som orsakar svullnad av ansikte och svalg. Plötslig försämring eller förlust av hörseln har också rapporterats.

Några biverkningar har rapporterats av män som tar tadalafil för behandling av erektil dysfunktion. Dessa biverkningar har inte förekommit vid kliniska prövningar av pulmonell arteriell hypertension och därför är frekvensen ingen känd:

- svullna ögonlock, smärta i ögonen, röda ögon, hjärtinfarkt och stroke.

Vissa ytterligare sällsynta biverkningar har rapporterats hos män som tagit tadalafil som inte setts i kliniska prövningar. Dessa inkluderar:

- förvrängd, nedtonad, suddig central syn eller plötslig synnedläggning (ingen känd frekvens).

De flesta men inte alla män som rapporterade hjärtklappning, oregelbundna hjärtslag, hjärtinfarkt, stroke och plötslig hjärtdöd hade kända problem med hjärtat innan de tog läkemedlet. Det är inte möjligt att avgöra om dessa reaktioner hade direkt samband med tadalafil.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur ADCIRCA ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen eller flaskan efter EXP. Utgångsdatum är den sista dagen i angiven månad.

Använd inte detta läkemedel om flaskan varit öppnad i mer än 110 dagar. Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaras i originalförpackningen. Förvara flaskan stående.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

Den aktiva substansen är tadalafil. 1 ml innehåller 2 mg tadalafil.

Övriga innehållsämnen är: Xantangummi, mikrokristallin cellulosa, karmellosnatrium, citronsyra, natriumcitrat, natriumbensoat (E211), kiseldioxid (kolloidal vattenfri), sorbitol (E420) (flytande kristalliserande), polysorbat 80, sukralos, simetikonemulsion (innehåller simetikon, metylcellulosa, sorbinsyra, renat vatten), konstgjord körsbärssmak (innehåller propylenglykol (E1520) och renat vatten). Se avsnitt 2 ”ADCIRCA innehåller” för mer information om sorbitol, natriumbensoat, propylenglykol och natrium.

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

ADCIRCA 2 mg/ml är en vit till praktiskt taget vit oral suspension.

ADCIRCA är förpackad i en flaska innehållande 220 ml oral suspension med en avdragbar försegling och barnskyddande förslutning, inuti en kartong. Varje kartong innehåller en flaska, en 10 ml graderad spruta med 1 ml gradering och en flaskadapter.

### **Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:**

Innehavare av godkännande för försäljning: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederländerna.

Tillverkare: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spanien.

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**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 6 817 280

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
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  
Tel: +371 67364000

**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 60 25 800

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu/>.

**BRUKSANVISNING**  
**ADCIRCA 2mg/ml oral suspension**  
**tadalafil**

Innan du använder ADCIRCA oral suspension, läs följande steg-för-steganvisning noggrant.

**Följande bruksanvisning innehåller information om hur ADCIRCA oral suspension används.**



**VIKTIG INFORMATION DU BEHÖVER VETA INNAN DU ANVÄNDER ADCIRCA ORAL SUSPENSION**



**Flaskadaptorn utgör en KVÄVNINGSRISK – små delar. Fäst inte doseringsprutan i flaskadaptorn förrän adaptorn är helt intryckt i flaskan. Den måste tryckas in helt i flaskan för säker användning. Använd endast under tillsyn av vuxen.**

Låt inte ditt barn ta läkemedlet utan din hjälp.

Använd inte om flaskan, förseglingen, flaskadaptorn eller doseringsprutan är skadad.

Använd inte läkemedlet om flaskan har varit öppnad i mer än 110 dagar. Se avsnitt 5, ”Hur ADCIRCA ska förvaras”, för att ta reda på vad du ska göra med läkemedel som du inte använder.

Notera datum för när flaskan öppnades här: \_\_\_\_\_

Tvätta inte doseringsprutan med tvål eller rengöringsmedel. Se steg 4b - 4c för rengöringsinstruktioner.

Tvätta inte doseringsprutan i diskmaskinen. Sprutan kanske inte fungerar så bra som den borde efter.

Använd en ny doseringspruta efter 30 dagar.

Det rekommenderas inte att blanda läkemedlet med mat eller vatten. Det kan påverka smaken eller förhindra intag av en hel dos.

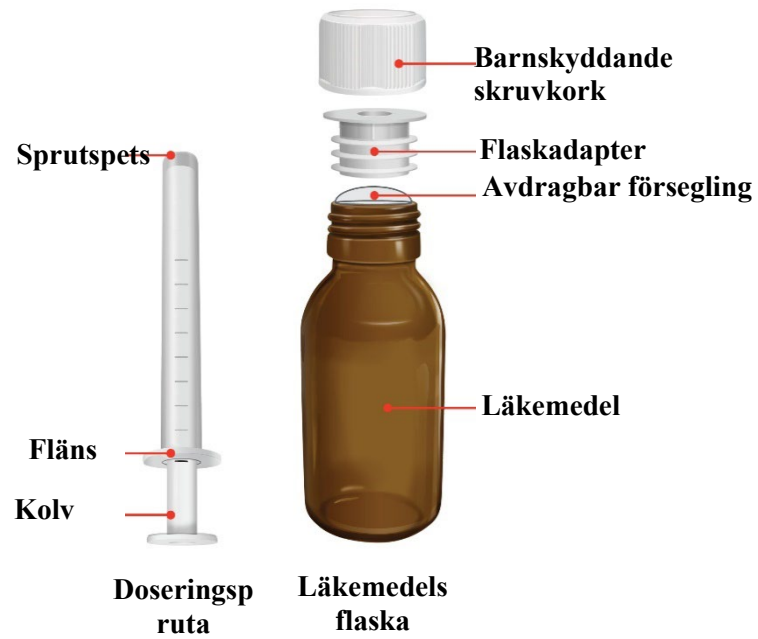
Ge ADCIRCA oral suspension endast med den medföljande doseringsprutan.

Läkemedlet är vitt. Luftbubblor kan vara svåra att se i doseringsprutan och kan resultera i en felaktig dos.



Kontakta din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska vid överdosering. Snabb läkarvård är viktigt för vuxna och barn även om du inte märker några tecken eller symtom.

### ADCIRCA Oral Suspension – Delar i doseringsenheten



## STEG 1: FÖRBEREDELSE AV LÄKEMEDELSFLASKA

1a



Ta fram läkemedelsflaskan och flaskadaptren.  
Tvätta händerna med tvål och vatten.

1b



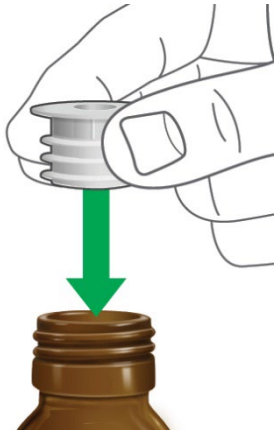
Skruva av korken från läkemedelsflaskan.  
Tryck ned korken och vrid den samtidigt motsols.  
Skruva av korken från läkemedelsflaskan.

1c



Dra av förseglingen före första användningen.  
Säkerställ att hela förseglingen är borttagen.

1d



Före första användningen, tryck ner flaskadaptren hela vägen i flaskans öppning.



**Flaskadaptren utgör en KVÄVNINGSRISK – små delar. Den måste tryckas in helt i flaskan för säker användning.**

Fäst inte doseringssprutan i flaskadaptren förrän adaptren är helt intryckt i läkemedelsflaskan.  
Vrid inte på flaskadaptren.

1e



Skruva tillbaka skruvkorken på flaskan.  
Korken kan skruvas tillbaka med flaskadaptren isatt.

## STEG 2: FÖRBEREDA DOSEN

2a



**Ta fram läkemedelsflaskan, med flaskadaptern isatt, och doseringssprutan.**

Säkerställ att locket sitter på ordentligt.

**Tvätta händerna med tvål och vatten.**

2b



**Skaka flaskan.**

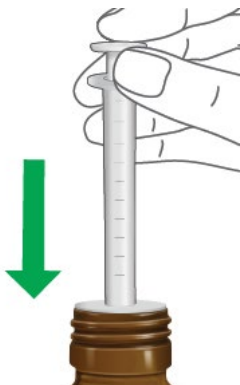
Skaka läkemedelsflaskan väl i minst 10 sekunder **före varje användning** för att blanda suspensionen helt.

Skaka igen om flaskan stått längre än 15 minuter.

2c

**Skruva av korken från flaskan.**

2d



**Sätt i doseringssprutan i öppningen på flaskadaptern.**

Se till att sprutspetsen är helt inne i flaskadaptern, och att kolven är intryckt hela vägen till sprutspetsen.

2e



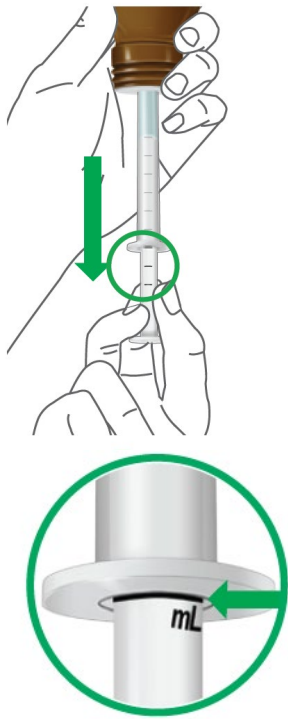
**Vänd flaskan, med doseringssprutan isatt, upp och ner samtidigt som du håller sprutan på plats.**

Se till att flaskan är upp och ner.

Se till att doseringssprutan förblir helt insatt i adaptern.

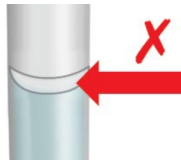
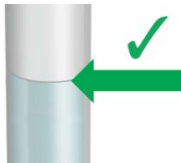


2f



**Dra upp dosen genom att långsamt dra ut kolven.**  
**Dra till dess att ml-graderingsmärket för den dos som ordinerats för ditt barn är synligt vid flänsens botten.**  
Graderingsmärket ses på doseringssprutans kolv.  
Se till att den övre kanten av graderingsmärket är i linje med botten av flänsen.

2g



**Vänd tillbaka flaskan och titta noggrant efter luftbubblor i doseringsprutan.**

**⚠ En luftbubbla kan resultera i felaktig dos.**

Läkemedlet är vitt, samma färg som doseringsprutan.  
Luftbubblor kan vara svåra att se.

**Om det finns en luftbubbla, töm tillbaka läkemedlet i flaskan och upprepa steg 2e till 2g.**

2h



**Dra ur doseringsprutan från flaskan.**

**Rör inte kolven.**

### **STEG 3: ATT GE LÄKEMEDLET**



**För in den doseringsprutan i ditt barns mungipa. Be barnet att inte bita i sprutan.**

Spruta inte läkemedlet längst bak i svalget.  
Tryck långsamt och försiktigt ner kolven till sprutans ände så att allt läkemedel kommer in i barnets mun.  
Se till att ditt barn sväljer allt läkemedel.

## STEG 4: RENGÖRING

4a



**Skruva tillbaka korken ordentlig på flaskan.**

**Ta inte** bort flaskadaptern. Skruvkorken kommer passa över adaptern.

4b



**Fyll doseringssprutan med rent vatten.**

**!** Använd **inte** tvål eller diskmedel vid rengöring av doseringssprutan.

**!** **Dra inte** ur kolven ur doseringssprutan.

Fyll ett glas med rent vatten och doppa sprutspetsen i vattnet. Dra upp kolven för att **fylla sprutan med vatten.**

4c



**Tryck ned kolven helt för att spruta ut vattnet i glaset eller vasken.**

Skaka av överflödigt vatten från sprutan och torka sprutan med en pappershandduk.

Förvara doseringssprutan och flaskan i originalförpackningen.

**Tvätta händerna med tvål och vatten.**

## HUR MAN KASTAR LÄKEMEDEL

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## KASSERING AV SPRUTA

Fråga din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska hur du kasserar din spruta.

## HUR DU FÖRVARAR DITT LÄKEMEDEL

Inga särskilda förvarningsanvisningar.

Förvara flaskan stående.

Förvara flaskan och doseringssprutan utom syn- och räckhåll för barn.

## VANLIGA FRÅGOR

**Q. Vad händer om jag ser luftbubblor i doseringssprutan?**

**A. Ge inte läkemedlet.** Luftbubblor kan resultera i en felaktig dos. Töm tillbaka läkemedlet till flaskan och upprepa steg 2e till 2g.

**Q. Vad händer om det finns för mycket läkemedel i doseringssprutan?**

**A. Behåll sprutspetsen i flaskan. Håll flaskan upprätt. Tryck ned kolven tills dess att det är rätt dos i doseringssprutan.**

**Q. Vad händer om det inte finns tillräckligt med läkemedel i doseringssprutan?**

**A. Behåll sprutspetsen i flaskan. Håll flaskan upp och ner. Dra ner kolven tills rätt dos finns i doseringssprutan.**

**Q. Vad händer om jag får läkemedel i ögat eller mitt barns öga?**

**A. Skölj omedelbart ögat med vatten och kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Tvätta händer och ytor som kan ha kommit i kontakt med läkemedlet så snart som möjligt.**

**Q. Hur gör jag när jag ska resa?**

**A. Se till att du har med dig tillräckligt med läkemedel så att det räcker hela resan. Ta med doseringssprutan och flaskan i originalförpackningen. Förvara förpackningen på ett säkert ställe, stående.**

**Q. Kan jag blanda ADCIRCA med mat eller vatten innan jag ger det till mitt barn?**

**A. Det rekommenderas inte att blanda detta läkemedel med mat eller vatten. Det kan påverka smaken på läkemedlet eller förhindra att man får full dos. Du kan ge barnet ett glas vatten att dricka efter att han/hon fått i sig hela läkemedelsdosen.**

**Q. Vad gör jag om mitt barn spottar ut läkemedlet?**

**A. Ge inte mer läkemedel till barnet. Kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.**

**Q. Vad händer om mitt barn inte sväljer allt läkemedel?**

**A. Kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.**

**Q. Vad händer om mitt barn sväljer för mycket läkemedel?**

**A. Kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska omedelbart.**

## FÖR FRÅGOR ELLER MER INFORMATION OM ADCIRCA ORAL SUSPENSION

- Kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Kontakta Eli Lilly Sweden AB

**Läs hela bipacksedeln för ADCIRCA som finns i kartongen om du vill veta mer om läkemedlet**

### **För frågor eller mer information om ADCIRCA Oral Suspension**

Om du har några frågor eller problem med din doseringsspruta, kontakta Lilly eller din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska för hjälp.

Reklamera produktfel samt rapportera alla BIVERKNINGAR samt MISSTÄNKTA HÄNDELSER OCH ALLVARLIGA TILLBUD till Lilly

#### **BILAGA IV**

### **VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING**

## **Vetenskapliga slutsatser**

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för tadalafil är CHMP:s slutsatser följande:

Mot bakgrund av tillgängliga data om serös central korioretinopati från litteraturen och spontana rapporter inklusive i vissa fall ett nära tidsmässigt samband, en positiv de-challenge och/eller re-challenge och med tanke på en möjlig verkningsmekanism anser PRAC att ett orsakssamband mellan tadalafil och central serös korioretinopati åtminstone är en rimlig möjlighet. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller tadalafil bör ändras i enlighet med detta.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

## **Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning**

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för tadalafil anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller tadalafil är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.