

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## **1. IME ZDRAVILA**

ADCIRCA 20 mg filmsko obložene tablete

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg tadalafila.

Pomožna snov z znanim učinkom:

ena filmsko obložena tableta vsebuje 233 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

filmsko obložena tableta (tableta)

Filmsko obložene tablete oranžne barve in mandljeve oblike, z oznako "4467" na eni strani.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo ADCIRCA je indicirano za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije (PAH) v II. in III. funkcijskem razredu po razvrstitvi SZO pri odraslih, za izboljšanje sposobnosti za telesno obremenitev (glejte poglavje 5.1).

Učinkovitost je bila dokazana pri idiopatski pljučni arterijski hipertenziji (IPAH) in PAH, povezani s sistemsko boleznijo veziva.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje sme uvesti in nadzorovati le zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem PAH.

#### Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 40 mg (2 x 20 mg) enkrat na dan, zaužit s hrano ali brez nje.

#### *Starejši bolniki*

Odmerka pri starejših bolnikih ni potrebno prilagajati.

#### *Okvarjeno delovanje ledvic:*

Pri bolnikih z blago do zmerno okvarjenim delovanjem ledvic je priporočen začetni odmerek 20 mg enkrat na dan. Odmerek se lahko zviša na 40 mg enkrat na dan, odvisno od učinkovitosti in znosnosti pri posamezniku. Pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic se uporaba tadalafila ne priporoča (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

#### *Okvarjeno delovanje jeter:*

Zaradi malo kliničnih izkušenj pri bolnikih z blago do zmerno cirozo jeter (razred A in B po Child-Pughu) po dajanju enkratnega odmerka 10 mg se lahko premisli o začetnem odmerku 20 mg enkrat dnevno. Če se bolniku predpiše tadalafil, mora zdravnik, ki je bolniku tadalafil predpisal, skrbno ovrednoti razmerje med koristmi in tveganjem pri posamezniku. Študije na bolnikih s hudo cirozo jeter (razred C po Child-Pughu) niso bile opravljene, zato se pri njih uporaba tadalafila ne priporoča (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila ADCIRCA pri posameznikih, starih do 18 let, še ni bila dokazana. Podatki niso na voljo.

### Način uporabe

Zdravilo ADCIRCA je za peroralno uporabo.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Akutni srčni infarkt v zadnjih 90 dneh.

Huda hipotenzija (< 90/50 mm Hg)

- V kliničnih študijah je bilo dokazano, da tadalafil okrepi hipotenzivne učinke nitratov. To naj bi bila posledica kombiniranih učinkov nitratov in tadalafila na metabolično pot dušikovega oksida/cGMP. Zato je dajanje tadalafila bolnikom, ki uporabljajo kakršno koli obliko organskega nitrata, kontraindicirano (glejte poglavje 4.5).

Bolniki, ki so izgubili vid na enem očesu zaradi nearteritične anteriorne ishemične optične nevropatije (NAION), tudi če ta dogodek ni bil povezan s predhodnim jemanjem zaviralcev PDE5 (glejte poglavje 4.4).

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### Srčno-žilni sistem

Naslednje skupine bolnikov s srčno-žilno boleznijo niso bile vključene v klinične študije PAH:

- bolniki s klinično pomembno okvaro aortne in mitralne zaklopke,
- bolniki s konstrikcijo perikarda,
- bolniki z restriktivno ali kongestivno kardiomiopatijo,
- bolniki z znatno oslabeлим delovanjem levega ventrikla,
- bolniki z življenjsko ogrožujočimi aritmijami,
- bolniki s simptomatsko boleznijo koronarne arterije,
- bolniki z nekontrolirano hipertenzijo.

Ker za te bolnike podatkov o varnosti tadalafila ni, se uporaba tadalafila pri njih ne priporoča.

Pljučni vazodilatatorji lahko znatno poslabšajo srčno-žilno stanje bolnika z veno-okluzivno boleznijo pljuč (PVOD). Ker za bolnike z veno-okluzivno boleznijo podatkov o uporabi tadalafila ni, se uporaba tadalafila pri teh bolnikih ne priporoča. Če se ob uporabi tadalafila pojavijo znaki pljučnega edema, je potrebno pomisliti na možnost povezanosti s PVOD.

Tadalafil ima sistemsko vazodilatatorno delovanje, kar se lahko povzroči znižan krvni tlak. Zdravnik naj skrbno ovrednoti, ali bi lahko vazodilatacijski učinek negativno vplival na določena že prisotna stanja, kot so huda zavora iztoka iz levega ventrikla, izguba tekočine, autonomna hipotenzija ali prikrita hipotenzija.

Pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce alfa<sub>1</sub>, lahko sočasno jemanje tadalafila pri nekaterih bolnikih povzroči simptomatsko hipotenzijo (glejte poglavje 4.5). Kombinacija tadalafila in doksazosina se zato ne priporoča.

### Vid

V povezavi z jemanjem tadalafila in drugih zaviralcev PDE5 so poročali o NAION. Bolnika je treba opozoriti, da naj v primeru nenadne okvare vida preneha jemati zdravilo ADCIRCA, da o tem nemudoma obvesti svojega zdravnika (glejte poglavje 4.3). Bolniki z znano dedno degenerativno

okvaro očesne mrežnice, vključno z *retinitis pigmentosa*, niso bili vključeni v klinične študije, zato se uporaba pri njih ne priporoča.

#### Okvara ledvic in jeter

Uporaba tadalafil pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem ledvic zaradi povečane biološke uporabnosti (AUC), malo kliničnih izkušenj in nezmožnosti vplivanja na očistek z dializo, ni priporočljiva.

Študij pri bolnikih s hudo cirozo jeter (razred C po Child-Pughu) niso opravili, zato se pri njih uporaba tadalafil ne priporoča.

#### Priapizem in anatomsko deformacija penisa

Pri moških, ki so se zdravili z zaviralci PDE5, so poročali o priapizmu. Bolnike z erekcijami, ki trajajo 4 ure ali več, je potrebno opozoriti, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč. Če priapizma ne zdravimo takoj, lahko povzroči okvaro tkiva penisa in trajno izgubo potence.

Tadalafil je potrebno previdno uporabljati pri bolnikih z anatomsko deformacijo penisa (kot so ukrivljenost, kavernoza fibroza ali Peyroniejeva bolezen), ali pri bolnikih s stanji, ki bi lahko povečala dovzetnost za priapizem (kot so srpastocelična anemija, multipli mielom ali levkemija).

#### Uporaba z induktorji in zaviralci CYP3A4

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo močne induktorje CYP3A4, kot na primer rifampicin, se uporaba tadalafil ne priporoča (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih, ki sočasno jemljejo močne zaviralce CYP3A4, kot na primer ketokonazol ali ritonavir, se uporaba tadalafil ne priporoča (glejte poglavje 4.5).

#### Zdravljenje erektilne disfunkcije

Varnosti in učinkovitosti kombinacij tadalafil z drugimi inhibitorji PDE5 ali drugimi zdravili za erektilno disfunkcijo niso preučevali. Bolnike je potrebno obvestiti, naj zdravila ADCIRCA ne jemljejo skupaj s temi zdravili.

#### Prostaciklin in njegovi analogi

Varnost in učinkovitost pri sočasni uporabi tadalafil s prostaciklinom in njegovimi analogi v kontroliranih kliničnih študijah ni bila preučevana, zato je pri sočasni uporabi potrebna previdnost.

#### Bosentan

Učinkovitost tadalafil pri bolnikih, ki se že zdravijo z bosentanom, ni bila dokončno dokazana (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

#### Laktoza

Zdravilo ADCIRCA vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### Učinki drugih zdravil na tadalafil

##### *Zaviralci citokroma P450*

##### *Azolni antimikotiki (npr. ketokonazol)*

Ketokonazol (200 mg dnevno), je biološko uporabnost (AUC) tadalafil (10 mg) po enkratnem odmerku povečal za 2-krat in  $C_{max}$  za 15 % glede na vrednosti AUC in  $C_{max}$  za tadalafil sam.

Ketokonazol (400 mg dnevno) je povečal biološko uporabnost (AUC) tadalafil (20 mg) za 4-krat in  $C_{max}$  za 22 %.

#### *Zaviralci proteaze (npr. ritonavir)*

Ritonavir (200 mg dvakrat dnevno), ki je zaviralec CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 in CYP2D6, je biološko uporabnost (AUC) tadalafila (20 mg) povečal za 2-krat in na  $C_{max}$  ni imel vpliva. Ritonavir (500 ali 600 mg dvakrat dnevno) je biološko uporabnost (AUC) tadalafila (20 mg) povečal za 32 % in  $C_{max}$  znižal za 30 %.

#### *Induktorji citokroma P450*

##### *Antagonisti receptorja za endotelin –1 (npr. bosentan)*

Bosentan (125 mg dvakrat dnevno), ki je substrat CYP2C9 in CYP3A4 in zmeren induktor CYP3A4, CYP2C9 in verjetno CYP2C19, je po večkratni uporabi sistemsko biološko uporabnost tadalafila (40 mg enkrat dnevno) zmanjšal za 42 % in  $C_{max}$  za 27 %. Učinkovitost tadalafila pri bolnikih, ki se zdravijo z bosentanom, ni bila dokončno dokazana (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Tadalafil ni vplival na biološko uporabnost (AUC in  $C_{max}$ ) bosentana in njegovih metabolitov. Varnost in učinkovitost kombinacij tadalafila z drugimi antagonisti receptorja za endotelin-1 nista bili preučevani.

##### *Antimikrobna zdravila (npr. rifampicin)*

Induktor CYP3A4, rifampicin (600 mg dnevno), je zmanjšal AUC tadalafila za 88 % in  $C_{max}$  za 46 % v primerjavi z vrednostmi AUC in  $C_{max}$  za tadalafil sam (10 mg odmerek).

#### *Učinki tadalafila na druga zdravila*

##### *Nitrati*

V kliničnih študijah so ugotovili, da tadalafil (5, 10 in 20 mg) okrepi hipotenzivne učinke nitratov. Ta interakcija je trajala več kot 24 ur in je 48 ur po zadnjem odmerku tadalafila ni bilo več mogoče zaslediti. Dajanje tadalafila je zato bolnikom, ki uporabljajo kakršno koli obliko organskega nitrata, kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

##### *Antihipertenzivne učinkovine (vključno z zaviralci kalcijevih kanalčkov)*

Sočasno jemanje doksazocina (4 in 8 mg dnevno) in tadalafila (5 mg dnevno in 20 mg v enkratnem odmerku) znatno poveča učinek zniževanja krvnega tlaka tega zaviralca alfa. Ta učinek traja vsaj dvanajst ur in je lahko simptomatski, vključno s sinkopo. Kombinacija se zato ne priporoča (glejte poglavje 4.4).

V študijah interakcij, ki so jih z alfuzocinom ali tamsulozinom opravili na majhnem številu zdravih prostovoljcev, o teh učinkih niso poročali.

V študijah klinične farmakologije so preiskovali zmožnost tadalafila (10 in 20 mg), da okrepi hipotenzivne učinke antihipertenzivnih zdravil. V študijo so bili vključeni poglavitni razredi antihipertenzivnih zdravil; kot monoterapija in kot del kombinirane terapije. Pri bolnikih, ki so jemali več različnih antihipertenzivnih zdravil in pri katerih krvni tlak ni bil dobro nadzorovan, so opazili večje znižanje krvnega tlaka v primerjavi z bolniki, pri katerih je bil krvni tlak dobro nadzorovan. Pri teh je bilo znižanje minimalno in podobno znižanju pri zdravih prostovoljcih. Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo antihipertenzivna zdravila, lahko tadalafil 20 mg povzroči znižanje krvnega tlaka, ki je (z izjemo doksazocina – glejte zgoraj) v splošnem majhno in ni verjetno, da bi bilo klinično pomembno.

##### *Alkohol*

Sočasno jemanje tadalafila (10 ali 20 mg) ni vplivalo na koncentracije alkohola. Prav tako niso opazili sprememb koncentracij tadalafila ob sočasnem jemanju z alkoholom. Tadalafil (20 mg) ni povečal srednjega znižanja krvnega tlaka, ki ga je povzročil alkohol (0,7 g/kg ali približno 180 ml 40 % alkohola [vodke] pri 80-kg moškem), pri nekaterih osebah pa so opazili posturalno omotico in ortostatsko hipotenzijo. Tadalafil (10 mg) ni okrepil učinka alkohola na kognitivne funkcije.

##### *Substrati CYP1A2 (npr. teofilin)*

Ko so v študiji klinične farmakologije tadalafil 10 mg dajali skupaj s teofilinom (neselektivnim zaviralcem fosfodiesteraze), do farmakokinetičnih interakcij ni prišlo. Edini farmakodinamični učinek je bil manjše povišanje srčne frekvence (za 3,5 utripa na minuto).

#### *Substrati CYP2C9 (npr. R-varfarin)*

Tadalafil (10 mg in 20 mg) ni imel klinično pomembnega učinka na biološko uporabnost (AUC) S-varfarina ali R-varfarina (substrat CYP2C9), prav tako pa tadalafil ni vplival na spremembe protrombinskega časa, povzročene z varfarinom.

#### *Acetilsalicilna kislina*

Tadalafil (10 mg in 20 mg) ni okrepil podaljšanja časa krvavitve, povzročene z acetilsalicilno kislino.

#### *Substrat P-glikoproteina (npr. digoksin)*

Tadalafil (40 mg enkrat dnevno) ni imel klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko digoksina.

#### *Peroralni kontraceptivi*

V stanju ravnovesja je tadalafil (40 mg enkrat dnevno) biološko uporabnost (AUC) etinilestradiola zvišal za 26 % in  $C_{max}$  za 70 % v primerjavi z jemanjem peroralnega kontraceptiva s placebom. Tadalafil ni imel pomembnega učinka na levonorgestrel, kar kaže, da je do učinka na etinilestradiol prišlo zato, ker tadalafil zavira sulfation v prebavilih. Klinična pomembnost je negotova.

#### *Terbutalin*

Podobno povečanje AUC in  $C_{max}$  kot pri etinilestradiolu lahko pričakujemo tudi pri peroralnem dajanju terbutalina, verjetno zato, ker tadalafil zavira sulfation v prebavilih. Klinična pomembnost je negotova.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Podatkov o uporabi tadalafila pri ženskah je malo. Študije na živalih ne kažejo direktnih ali indirektnih škodljivih učinkov zvezi z nosečnostjo, embrio/fetalnega razvojem, porodom ali postnatalnim razvojem (glejte poglavje 5.3). Zaradi previdnosti je bolje, da se uporabi tadalafila med nosečnostjo izognemo.

### Dojenje

Farmakodinamski/toksikološki podatki pri živalih, ki so na voljo, so pokazali, da se tadalafil izloča v mleko. Tveganja za otroka, ki se doji, ni možno izključiti. Zdravila ADCIRCA ne uporabljajte med dojenjem.

### Plodnost

Pri psih so bili opaženi učinki, ki morda kažejo na zmanjšanje plodnosti. Dve sledeči klinični študiji sta pokazali, da takšnega učinka pri ljudeh ni, čeprav so pri nekaterih moških opazili zmanjšanje koncentracije sperme (glejte poglavji 5.1 in 5.3).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Zdravilo ADCIRCA ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji. Kljub temu, da so bile pogostnosti poročanja o omotici v skupinah prejemanja placeba in tadalafila v kliničnih študijah podobne, naj se bolniki pred vožnjo ali upravljanjem strojev zavedajo, kako se odzovejo na zdravilo ADCIRCA.

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali in ki so se pojavili pri več kot 10 % bolnikov, ki so se zdravili s 40 mg tadalafila dnevno, so bili glavobol, slabost, bolečina v hrbtu, dispepsija, zardevanje, mialgija, nazofaringitis in bolečina v udih. Neželeni učinki, o katerih so poročali, so bili prehodni in večinoma blagi do zmerni. Podatki o neželenih učinkih pri bolnikih nad 75 let so omejeni.

V ključni, s placebom kontrolirani študiji zdravila ADCIRCA za zdravljenje PAH je zdravilo ADCIRCA v odmerkih od 2,5 mg do 40 mg enkrat dnevno dobivalo skupno 323 bolnikov, 82 bolnikov je dobivalo placebo. Zdravljenje je trajalo 16 tednov. Skupna pogostnost prenehanja zaradi neželenih učinkov je bila nizka (ADCIRCA 11 %, placebo 16 %). Tristo sedeminpetdeset (357) bolnikov, ki so dokončali to ključno študijo, je bilo vključenih v dolgoročno podaljšano študijo. Proučevali so odmerke 20 mg in 40 mg enkrat dnevno.

#### V tabeli predstavljeni neželeni učinki

Spodnja tabela navaja neželene učinke, o katerih so poročali med s placebom kontrolirano klinično študijo, pri bolnikih s PAH, zdravljenih z zdravilom ADCIRCA. V tabelo so vključeni tudi nekateri neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah in/ali v obdobju trženja tadalafilja za zdravljenje moške erektilne disfunkcije. Pogostnost teh učinkov je označena ali kot pogostnost »neznana«, saj se pogostnosti pri bolnikih s PAH ne more oceniti na osnovi podatkov, ki so na voljo, ali kot pogostnost na osnovi podatkov kliničnih študij iz ključne, s placebom kontrolirane študije zdravila ADCIRCA.

Ocene pogostnosti: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana <sup>1</sup>
<i>Bolezni imunskega sistema</i>				
	preobčutljivostne reakcije <sup>5</sup>			angioedem
<i>Bolezni živčevja</i>				
glavobol <sup>6</sup>	sinkopa, migrena <sup>5</sup>	epileptični napadi <sup>5</sup> , tranzitorna amnezija <sup>5</sup>		kap <sup>2</sup> (vključno s krvavitvami),
<i>Očesne bolezni</i>				
	zamegljen vid			nearterična anteriorna ishemična optična nevropatija (NAION), zapora retinalnih žil, okvara vidnega polja
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>				
		tinitus		nenadna izguba sluha
<i>Srčne bolezni</i>				
	palpitacije <sup>2,5</sup>	nenadna srčna smrt <sup>2,5</sup> , tahikardija <sup>2,5</sup>		nestabilna angina pektoris, ventrikularna aritmija, srčni infarkt <sup>2</sup>
<i>Žilne bolezni</i>				
zardevanje	hipotenzija	hipertenzija		
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>				
nazofaringitis (vključno s nosno kongestijo, sinusno	epistaksa			

kongestijo in rinitisom)				
<i>Bolezni prebavil</i>				
slabost, dispepsija (vključno z bolečino/nelagodjem v trebuhu <sup>3</sup> )	bruhanje, gastroezofagealni refluks			
<i>Bolezni kože in podkožja</i>				
	izpuščaj	koprivnica <sup>5</sup> , hiperhidroza (znojenje) <sup>5</sup>		Stevens-Johnsonov sindrom, eksofoliativni dermatitis
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>				
mialgija, bolečina v hrbtu, bolečina v udih (vključno z nelagodjem v udih)				
<i>Bolezni sečil</i>				
		hematurija		
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>				
	podaljšano krvavenje iz nožnice <sup>4</sup>	priapizem <sup>5</sup> , krvavitev iz penisa, hematospermija		podaljšana erekcija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>				
	otečen obraz, bolečina v prsih <sup>2</sup>			

#### Opis izbranih neželenih učinkov

- (1) O dogodkih v študijah za pridobitev dovoljenja za promet niso poročali in o njih ne moremo predvidevati na osnovi podatkov, ki so na voljo. Neželeni učinki so bili vključeni v tabelo kot posledica podatkov iz obdobja trženja ali podatkov iz kliničnih študij o uporabi tadafila za zdravljenje erektilne disfunkcije.
- (2) Večina bolnikov, pri katerih so poročali o teh dogodkih, je imela predhodno prisotne srčno-žilne dejavnike tveganja.
- (3) Dejanski izrazi MedDRA vključujejo izraze nelagodje v trebuhu, bolečina v trebuhu, bolečina v spodnjem delu trebuha, bolečina v zgornjem delu trebuha, nelagodje v želodcu.
- (4) Klinični izrazi (ne MedDRA) vključujejo poročila o nenormalnem/prekomernem krvavenju med menstruacijo kot so menoreja, metroragija, menometroragija in vaginalna krvavitev.
- (5) Neželeni učinki so bili vključeni v tabelo kot posledica podatkov iz obdobja trženja ali podatkov iz kliničnih študij o uporabi tadafila za zdravljenje erektilne disfunkcije. Pogostnost je osnovana na enem ali dveh bolnikih, pri katerih se je pojavil neželeni učinek v ključni, s placebom kontrolirani študiji zdravila ADCIRCA.
- (6) Najpogostejši neželeni učinek, o katerem so poročali, je bil glavobol. Glavobol se lahko pojavi na začetku zdravljenja in se sčasoma zmanjša, če bolnik nadaljuje z zdravljenjem.

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Enkratne odmerke do 500 mg so dajali zdravim posameznikom, večkratne dnevne odmerke do 100 mg pa so dajali bolnikom z erektilno disfunkcijo. Neželeni učinki so bili podobni tistim, opažanim pri nižjih odmerkih.

V primerih prevelikega odmerjanja po potrebi uporabite standardne podporne ukrepe. Hemodializa ima na eliminacijo tadafila zanemarljiv vpliv.



## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za bolezni sečil, Zdravila za zdravljenje erektilne disfunkcije, Oznaka ATC: G04BE08.

#### Mehanizem delovanja

Tadalafil je močan in selektiven zaviralec fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5); encima, ki je odgovoren za razgradnjo cikličnega gvanozinmonofosfata (cGMP). Pljučna arterijska hipertenzija je povezana z okvarjenim sproščanjem dušikovega oksida iz žilnega endotelija, kar vodi do zmanjšanja koncentracije cGMP v gladkih mišičnih celicah pljučnega žilja. PDE5 je poglavitna fosfodiesteraza v pljučnem žilju. Zaviranje PDE5 s tadalafilom zviša koncentracijo cGMP, kar povroči sproščanje gladkih mišičnih celicah pljučnega ožilja in vazodilatacijo v povirju pljučnih žil.

#### Farmakodinamični učinki

Študije *in vitro* so pokazale, da je tadalafil selektivni inhibitor PDE5. PDE5 je encim, ki se nahaja v gladki mišičnini kavernoznega telesa, žilni in visceralni gladki mišičnini, skeletnih mišicah, trombocitih, ledvicah, pljučih in malih možganih. Učinek tadalafila na PDE5 je močnejši kot njegov učinek na druge fosfodiesteraze. Tadalafil je > 10.000-krat močnejši za PDE5 kot za PDE1, PDE2 in PDE4, encime, ki se nahajajo v srcu, možganih, krvnih žilah, jetrih in drugih organih. Tadalafil je > 10.000-krat močnejši za PDE5 kot za PDE3, encim, ki se nahaja v srcu in krvnih žilah. Ta selektivnost za PDE5 pred PDE3 je pomembna, ker je PDE3 encim, povezan s kontraktiiliteto srca. Poleg tega je tadalafil približno 700-krat močnejši za PDE5 kot za PDE6, encim, ki se nahaja v mrežnici in je odgovoren za prevajanje svetlobnih dražljajev. Tadalafil je tudi > 10.000-krat močnejši za PDE5 kot za PDE7 preko PDE10.

#### Klinična učinkovitost in varnost

##### *Učinkovitost pri bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo (PAH)*

Randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija je bila opravljena na 405 bolnikih s pljučno arterijsko hipertenzijo. Dovoljena osnovna terapija je vključevala bosentan (stabilen vzdrževalni odmerek do 125 mg dvakrat dnevno), kronične antikoagulantno zdravljenje, digoksin, diuretike in kisik. Več kot polovica (53,3 %) bolnikov v študiji je sočasno prejemala terapijo s bosentanom.

Bolnike so randomizirali v eno od petih skupin obravnave: (2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg tadalafila ali placebo). Bolniki so bili stari vsaj 12 let in so bili diagnosticirani s PAH, ki je bila idiopatska, povezana s sistemsko boleznijo veziva, povezana z uporabo anoreksigena, povezana z okužbo s človeškim virusom imunske pomanjkljivosti (HIV), povezana z atrialno-septalno okvaro ali manj kot eno leto po kirurški popravilu kongenitalnega sistemsko-pljučnega šunta (npr. ventrikularna septalna okvara, *patent ductus arteriosus*). Srednja starost bolnikov je bila 54 let (od 14 do 90 let), večina je bila kavkaške rase (80,5 %) in ženskega spola (78,3 %). Etiologija pljučne arterijske hipertenzije (PAH) je bila po večini idiopatska (61,0 %) in povezana s sistemsko boleznijo veziva (23,5 %). Večina bolnikov je bila v funkcijskem razredu III (65,2 %) ali II (32,1 %) po razvrstitvi Svetovne zdravstvene organizacije (SZO). Srednja razdalja, dosežena na 6-minutnem testu hoje, je bila 343,6 metrov.

Glavni opazovani dogodek učinkovitosti je bila sprememba razdalje, prehojene na 6-minutnim testom hoje, od začetka študije do 16. tedna. Samo pri tadalafilu 40 mg je bila dosežena v protokolu določena raven pomembnosti; placebo korigirano povečanje prehojene razdalje na 6-minutnem testu hoje je bilo 26 metrov. ( $p=0.0004$ ; 95 % interval zaupanja: 9.5, 44.0; predhodno določena Hodges-Lehmanova metoda) (srednja vrednost 33 metrov, 95 % interval zaupanja: 15.2, 50.3). Izboljšanje prehojene razdalje je bilo opazno po 8 tednih zdravljenja. Signifikantno izboljšanje ( $p<0.01$ ) pri 6-minutnem



## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Tadalafil se po peroralnem dajanju hitro absorbira, povprečna maksimalna opažena plazemska koncentracija ( $C_{max}$ ) je dosežena ob srednjem času 4 ure po odmerjanju. Absolutna biološka uporabnost tadalafila po peroralnem odmerjanju ni bila določena.

Ker hrana ne vpliva na stopnjo in obseg absorpcije tadalafila, se lahko zdravilo ADCIRCA vzame s hrano ali brez nje. Čas odmerjanja (zaužitje enkratnega odmerka 10 mg zjutraj v primerjavi z zvečer) ni imel klinično pomembnih učinkov na stopnjo in obseg absorpcije.

### Porazdelitev

Povprečni volumen distribucije v ravnotežnem stanju je približno 77 l, kar kaže, da se tadalafil razporeja po tkivih. Pri terapevtskih koncentracijah je 94 % tadalafila v plazmi vezanega na beljakovine. Okvarjeno delovanje ledvic ne vpliva na vezavo na beljakovine. Manj kot 0,0005 % danega odmerka se je pojavilo v spermi zdravih oseb.

### Biotransformacija

Tadalafil se presnavlja predvsem s citokromom P450 (CYP), izoobliko 3A4. Poglavitni cirkulirajoči presnovek je metilkatehol-glukuronid. Ta presnovek je vsaj 13.000-krat manj učinkovit kot tadalafil za PDE5. Zato ne pričakujemo, da bi bil pri opazovanih koncentracijah presnovka klinično dejaven.

### Izločanje

Povprečni peroralni očistek tadalafila v ravnotežnem stanju je pri zdravih osebah 3,4 l/h, povprečni terminalni razpolovni čas pa 16 ur. Tadalafil se izloča predvsem v obliki neaktivnih presnovkov, zlasti z blatom (približno 61 % odmerka), v manjšem obsegu pa z urinom (približno 36 % odmerka).

### Linearnost/nelinearnost

V razponu odmerkov od 2,5 do 20 mg izpostavitvev (AUC) tadalafila pri zdravih osebah raste sorazmerno z odmerkom. Pri odmerkih 20 mg do 40 mg so opazili manj sorazmerno rast. Ravnotežno stanje je pri odmerkih 20 mg do 40 mg doseženo v petih dneh, biološka uporabnost pa je približno 1,5-krat večja kot po enkratnem odmerku.

### Populacijska farmakokinetika

Povprečna biološka uporabnost tadalafila v ravnotežnem stanju po prejetju odmerka 40 mg je bila pri bolnikih, ki so sočasno prejeli bosentan, za 26 % višja v primerjavi z zdravimi prostovoljci. Pri vrednostih  $c_{max}$  ni prišlo do klinično pomembnih razlik v primerjavi z zdravimi prostovoljci. Rezultati kažejo na nižji očistek tadalafila pri bolnikih s pljučno hipertenzijo v primerjavi z zdravimi prostovoljci.

### Posebne populacije

#### *Starejši*

Zdrave starejše osebe (65 let ali več) so imele nižji peroralni očistek tadalafila, kar je povzročilo 25 % višjo izpostavitvev (AUC) v primerjavi z zdravimi osebami, starimi od 19 do 45 let, ki so prejele odmerek 10 mg. Ta učinek starosti ni klinično pomemben in ne zahteva prilagoditve odmerka.

#### *Popuščanje ledvic*

V študijah klinične farmakologije z uporabo enkratnega odmerka tadalafila (5 mg do 20 mg) se je izpostavitvev (AUC) tadalafilu pri osebah z blago (očistek kreatinina 51 do 80 ml/min) ali zmerno (očistek kreatinina 31 do 50 ml/min) okvarjenim delovanjem ledvic ter pri osebah z ledvičnim popuščanjem v zadnjem stadiju v programu dialize približno podvojila. Pri bolnikih v programu hemodialize je bila  $C_{max}$  41 % višja kot opažena pri zdravih osebah. Hemodializa zanemarljivo prispeva pri eliminaciji tadalafila.

Zaradi povečane biološke uporabnosti (AUC) tadalafila, malo kliničnih izkušenj in nezmožnosti vplivanja na očistek z dializo, se uporaba tadalafila pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ne priporoča.

#### *Okvarjeno delovanje jeter*

Pri dajanju 10 mg odmerka je izpostavitvev tadalafilu (AUC) pri osebah z blago in zmerno okvarjenim delovanjem jeter (razreda A in B po Child-Pughu) primerljiva z izpostavitvijo pri zdravih osebah. O varnosti tadalafila pri bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem jeter (razred C po Child-Pughu) obstajajo le omejeni klinični podatki. Če zdravnik predpiše tadalafil, mora skrbno ovrednotiti razmerje med koristmi in tveganjem pri posamezniku. Podatkov o dajanju odmerkov tadalafila, višjih od 10 mg, bolnikom z okvarjenim delovanjem jeter ni.

Na bolnikih s hudo okvarjenim delovanjem jeter (razred C po Child-Pughu) študij niso opravljali, zato se uporaba tadalafila pri teh bolnikih ne priporoča.

#### *Bolniki s sladkorno boleznijo*

Izpostavitvev tadalafilu (AUC) je bila pri bolnikih s sladkorno boleznijo približno 19 % nižja kot vrednost AUC za zdrave osebe po dajanju odmerka 10 mg. Ta razlika v izpostavitvi ne zahteva prilagoditve odmerka.

#### *Rasa*

Farmakokinetične študije so vključevale osebe in bolnike različnih etničnih skupin; opazili niso nobenih razlik v biološki uporabnosti tadalafila. Prilagoditev odmerka ni potrebna.

#### *Spol*

Pri zdravih moških in ženskah po dajanju enkratnega in večkratnega odmerku tadalafila klinično pomembnih sprememb v biološki uporabnosti niso opazili. odmerka Prilagoditev odmerka ni potrebna.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Ne-klinični podatki dobljeni na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri podganah ali miših, ki so prejemale do 1000 mg/kg/dan tadalafila, ni bilo dokazov teratogenosti, embriotoksičnosti ali fetotoksičnosti. V študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja pri podganah je bil odmerek brez opaženega učinka 30 mg/kg/dan. Pri breji podgani je bila AUC za izračunano prosto zdravilno učinkovino pri tem odmerku približno 18-kratna AUC človeka pri 20 mg odmerku.

Pri samcih in samicah podgan plodnost ni bila okvarjena. Pri psih, ki so tadalafil prejemali dnevno 6 do 12 mesecev v odmerkih 25 mg/kg/dan (kar pomeni vsaj 3-krat večjo izpostavitvev [razpon 3,7–18,6], kot je bila opažena pri ljudeh pri enkratnem odmerku 20 mg) in več, je prišlo do regresije epitela semenskih cevk, kar je pri nekaterih psih povzročilo zmanjšanje spermatogeneze. Glejte tudi poglavje 5.1.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro filmsko obložene tablete

laktoza monohidrat  
natrijev karmelozat, premreženi  
hidroksipropilceluloza  
mikrokristalna celuloza  
natrijev lavrilsulfat  
magnezijev stearat

#### Filmska obloga

laktoza monohidrat

hipromeloza  
triacetin  
titanov dioksid (E171)  
rumeni železov oksid (E172)  
rdeči železov oksid (E172)  
smukec

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omoti aluminij/PVC/PE/ PCTFE v škatlah s po 28 ali 56 filmsko obloženimi tabletami.

V vsaki državi na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

**Eli Lilly Nederland B.V.**

Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten

Nizozemska

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/08/476/005-006

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 1. oktober 2008

Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja za promet: 1. oktober 2013

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalcev, odgovornih za sproščanje serije

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

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.>

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se ju lahko predloži istočasno.

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**



## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA**

**1. IME ZDRAVILA**

ADCIRCA 20 mg filmsko obložene tablete  
tadalafil

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg tadalafila.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

laktoza

Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

28 filmsko obloženih tablet  
56 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten  
Nizozemska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/08/476/005-006

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

ADCIRCA 20 mg

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**1. IME ZDRAVILA**

ADCIRCA 20 mg tablete  
tadalafil

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Lilly

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

PON, TOR, SRE, ČET, PET, SOB, NED

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### ADCIRCA 20 mg filmsko obložene tablete tadalafil

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

#### **Kaj vsebuje navodilo:**

1. Kaj je zdravilo ADCIRCA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo ADCIRCA
3. Kako jemati zdravilo ADCIRCA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila ADCIRCA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo ADCIRCA in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo ADCIRCA vsebuje zdravilno učinkovino tadalafil.

Zdravilo ADCIRCA je indicirano za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije pri odraslih.

Spada v skupino zdravil, imenovanih zaviralci fosfodiesteraze tipa 5 (PDE5), ki delujejo na širjenje žil okoli pljuč, kar izboljša pretok krvi v pljuča. Posledica je izboljšanje sposobnosti za telesno obremenitev.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo ADCIRCA**

**Ne jemljite zdravila ADCIRCA, če:**

- ste alergični na tadalafil ali katero koli sestavino zdravila ADCIRCA (glejte poglavje 6),
- jemljete kakršno koli obliko nitrata, kot je amil nitrit, ki se uporabljajo pri zdravljenju "bolečine za prsnico". Za zdravilo ADCIRCA je bilo namreč ugotovljeno, da učinke teh zdravil poveča. Če jemljete kako obliko nitrata ali o tem niste prepričani, povejte svojemu zdravniku,
- ste kadar koli izgubili vid - stanje, ki je opisano kot "očesna kap" (nearteritična anteriorna ishemična optična nevropatija - NAION),
- ste v zadnjih treh mesecih preboleli srčni infarkt,
- imate nizek krvni tlak.

#### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila ADCIRCA se posvetujte s svojim zdravnikom.

Pred jemanjem zdravila se pogovorite s svojim zdravnikom, če imate:

- poleg pljučne hipertenzije še kakšno težavo s srcem,
- težave s krvnim tlakom,
- katero koli dedno očesno bolezen,
- nepravilnost rdečih krvnih celic (srpastocelično anemijo),
- rakavo obolenje kostnega mozga (multipli mielom),
- rak krvnih celic (levkemijo),

- deformacijo spolnega uda ali neželjeno erekcijo, ki traja več kot 4 ure,
- resne težave z jetri,
- resne težave z ledvicami.

Če doživite nenadno poslabšanje ali izgubo vida, se takoj obrnite na svojega zdravnika.

### **Otroci in mladostniki**

Zdravilo ADCIRCA ni namenjeno zdravljenju otrok in mladostnikov, mlajših od 18 let.

### **Druga zdravila in zdravilo ADCIRCA**

Obvestite svojega zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Če se zdravite z nitrati, teh tablet NE jemljite.

Zdravilo ADCIRCA lahko vpliva na nekatera zdravila ali pa lahko zdravila vplivajo na delovanje zdravila ADCIRCA. Povejte svojemu zdravniku ali farmacevtu, če že jemljete:

- bosentan (drugo zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije),
- nitrate (za bolečino v prsih)
- zaviralce alfa za povišan krvni tlak ali težave s prostato,
- rifampicin (za bakterijske okužbe),
- ketokonazol (za glivične okužbe),
- ritonavir (za zdravljenje virusa HIV),
- tablete za erektilno disfunkcijo (zaviralce PDE5).

### **Zdravilo ADCIRCA skupaj z alkoholom**

Pitje alkohola lahko začasno zniža vaš krvni tlak. Če ste vzeli ali nameravate vzeti zdravilo ADCIRCA, se izogibajte prekomernemu pitju (več kot 5 enot alkohola), saj lahko to vpliva na tveganje za omotico pri vstajanju.

### **Nosečnost, dojenje in plodnost**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte s svojim zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Če ste noseči, zdravila ADCIRCA ne uporabljajte, razen če je to nujno potrebno in ste se o tem pogovorili s svojim zdravnikom.

Med jemanjem tablet ne dojite, saj ni znano, ali zdravilo prehaja v mleko. Če ste noseči ali dojite, se po nasvet o uporabi katerega koli zdravila obrnite na zdravnika ali farmacevta.

Ko so zdravili pse, so opazili zmanjšano nastajanje sperme v testisih. Zmanjšanje sperme so opazili pri nekaterih moških. Ni verjetno, da ti učinki vodijo do zmanjšane plodnosti.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Poročali so o omotici. Pred vožnjo ali upravljanjem s stroji skrbno preverite kako reagirate na zdravila.

### **Zdravilo ADCIRCA vsebuje laktozo**

Če veste, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred jemanjem tega zdravila obrnite na svojega zdravnika.

## **3. Kako jemati zdravilo ADCIRCA**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom.

ADCIRCA je na voljo kot 20 mg tableta. **Običajni odmerek** sta dve 20 mg tableti enkrat na dan. Obe tableti vzemite ob istem času, eno za drugo. Če imate blage ali zmerne težave z jetri ali ledvicami vam bo zdravnik morda svetoval, da vzamete le eno 20 mg tableto na dan.

Pogoltnite celi tableti z nekaj vode. Zdravilo ADCIRCA lahko vzamete s hrano ali brez nje.

#### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila ADCIRCA, kot bi smeli**

Če vi ali kdor koli drug zaužije več tablet, kot bi morali, povejte to svojemu zdravniku in takoj pojdite v bolnišnico. S sabo vzemite zdravilo ali njegovo ovojnino. Lahko se pojavijo kateri koli neželeni učinki, opisani v poglavju 4.

#### **Če ste pozabili vzeti zdravilo ADCIRCA**

Odmerek vzemite čim prej, ko se spomnite, če je minilo manj kot 8 ur, odkar bi morali vzeti svoj odmerek. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

#### **Če ste prenehali jemati zdravilo ADCIRCA**

Zdravila ne nehajte jemati, če vam tega ne naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Ti učinki so običajno blage do zmerne narave.

#### **Če se pojavijo kateri koli od naslednjih neželenih učinkov, prenehajte jemati zdravilo in takoj poiščite zdravniško pomoč:**

- alergijske reakcije, vključno s kožnimi izpuščaji (pojavijo se pogosto).
- bolečina v prsih – ne uporabljajte nitratov, ampak poiščite zdravniško pomoč (pojavi se pogosto).
- podaljšana in morda boleča erekcija po jemanju zdravila ADCIRCA (pojavi se redko). Če dobite takšno erekcijo, ki traja neprestano več kot 4 ure, takoj kontaktirajte svojega zdravnika.
- nenadna izguba vida (o tej so redko poročali).

Zelo pogosto so pri bolnikih, ki so jemali zdravilo ADCIRCA, poročali o naslednjih neželenih učinkih (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov): glavobol, vročinski oblivi, nosna in sinusna kongestija (zamašen nos), siljenje na bruhanje, slaba prebava (vključno z bolečino in nelagodjem v trebuhu), bolečina v mišicah, bolečina v hrbtu in bolečina v udih (vključno z nelagodjem v udih).

Poročali so o tudi o drugih neželenih učinkih:

#### **Pogosti** (pojavijo se lahko pri med 1 od 10 bolnikov)

- zamegljen vid, nizek krvni tlak, krvavitev iz nosa, bruhanje, povečano ali nenormalno krvavenje iz nožnice, otekanje obraza, kislinski refluks, migrena, neenakomerno bitje srca in omedlevica.

#### **Redki** (pojavijo se lahko pri med 1 od 100 bolnikov)

-epileptični napadi, prehodna izguba spomina, koprivnica, prekomerno potenje, krvavitev iz penisa, prisotnost krvi v spermi in/ali v urinu, zvišan krvni tlak, hitro bitje srca, nenadna srčna smrt in zvonjenje v ušesih.

**Zaviralci PDE5** se uporabljajo tudi za zdravljenje erektilne disfunkcije pri moških. Redko so poročali o neželenih učinkih:

- delna, začasna ali stalna izguba vida na eno ali obe očesi in resno alergijsko reakcijo, ki povzroči otekanje obraza ali grla. Poročali so tudi o nenadnem poslabšanju ali izgubi sluha.

O nekaterih neželenih učinkih so poročali pri moških, ki so jemali tadalafil za zdravljenje erektilne disfunkcije. Teh učinkov v kliničnih študijah za pljučno arterijsko hipertenzijo niso opazili, zato je pogostnost neznana:

- otekanje vek, bolečina v očesu, rdeče oči, srčni infarkt in kap



Večina, a ne vsi moški, ki so poročali o hitrem bitju srca, neenakomernem bitju srca, srčnem napadu, kapi in nenadni srčni smrti, so imeli probleme s srcem pred jemanjem tadalafila. Ni možno ugotoviti, ali so ti učinki direktno povezani s tadalafilom.

**Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.**

## **5. Shranjevanje zdravila ADCIRCA**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake 'EXP'. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo ADCIRCA**

Zdravilna učinkovina je tadalafil. Vsaka tableta vsebuje 20 mg tadalafila.

Pomožne snovi so:

Jedro tablete: laktoza monohidrat, premreženi natrijev karmelozat, hidroksipropilceluloza, mikrokristalna celuloza, natrijev lavrilsulfat, magnezijev stearat.

Filmska obloga: laktoza monohidrat, hipromeloza, triacetin, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172), smukec.

### **Izgled zdravila ADCIRCA in vsebina pakiranja**

Zdravilo ADCIRCA 20 mg so oranžne filmsko obložene tablete. So v obliki mandlja in imajo na eni strani oznako "4467".

Zdravilo ADCIRCA 20 mg je na voljo v pretisnih omotih z 28 ali 56 tabletami.

V vsaki državi na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten, Nizozemska

Izdelovalec: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Španija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **Belgique/België/Belgien**

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

#### **Lietuva**

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė  
Tel. +370 (5) 2649600

#### **България**

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Eli Lilly Holdings Limited. Eesti filiaal  
Tel: +372 6441100

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Simi: + 354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Latvija**

Eli Lilly Holdings Limited  
pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67364000

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

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft  
Tel: + 36 1 328 5100

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 (0) 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**

Eli Lilly and Company Limited  
Tel: +44-(0) 1256 315000

**Navodilo je bilo odobreno**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>