

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS 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, märkt "4467" på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

ADCIRCA är indicerat till vuxna för 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.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Den rekommenderade dosen är 40 mg (2 x 20 mg) en gång dagligen, med eller utan föda.

Äldre patienter

Dosjustering är inte nödvändig för äldre patienter

Nedsatt njurfunktion

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).

Nedsatt leverfunktion

P.g.a. begränsad klinisk erfarenhet av patienter med mild till måttlig levercirrhos (Child-Pugh Class A och B) med en engångsdos på 10 mg, kan man överväga en startdos på 20 mg en gång dagligen. Om tadalafil förskrivs bör en noggrann, individuell nytta/risk-bedömning 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

Säkerhet och effekt för ADCIRCA för barn i åldern upp till 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

ADCIRCA ska administreras oralt.

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 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

Kardiovaskulär påverkan

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 och fall av NAION har rapporterats i samband med användandet av tadalafil och andra PDE5-hämmare. Patienten skall ges råd om att i händelse av plötslig synstörning 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.

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.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra substanser på tadalafil

Cytocrome 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 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 medicinering, 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).

Alkohol

Alkoholkoncentrationen påverkades inte av samtidig tadalafiltillförelse (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.

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.

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).

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens ¹
<i>Immunsystemet</i>				
	Överkänslighetsreaktioner ⁵			Angioneurotiskt ödem
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>				
Huvudvärk ⁶	Synkope Migrän ⁵	Krampanfall ⁵ , övergående amnesi ⁵		Stroke ² (inklusive blödningar)
<i>Ögon</i>				
	Dimsyn			Icke-arteritisk främre ischemisk optikusneuropati (NAION), retinalkärlsockklusion, synfältsdefekter
<i>Öron och balansorgan</i>				
		Tinnitus		Plötslig hörselnedsättning
<i>Hjärtat</i>				
	Hjärtklappning ^{2,5}	Plötslig hjärtdöd ^{2,5} , takykardi ^{2,5}		Instabil angina pectoris, ventrikulär arrytmi, hjärtinfarkt ² ,
<i>Blodkärl</i>				
Blodvallning	Hypotoni	Hypertoni		
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>				
Nasofaryngit (inkluderande	Näsblödning			

nästäppa, tilltäppta bihålor och rinit)				
<i>Magtarmkanalen</i>				
Illamående, dyspepsi (inkluderande buksmärta/besvär ³)	Kräkning, gastroesofagal reflux			
<i>Hud och subkutan vävnad</i>				
	Utslag	Urtikaria ⁵ , hyperhydrosis (svettningar) ⁵		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>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>				
	Ökad uterin blödning ⁴	Priapism ⁵ , penil hemorragi, hematospermi		Förlängd erektion
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>				
	Ansiktsödem, bröstsmärta ²			

- (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 menorrhagi, 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.

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 fosfodiesteras typ 5 (PDE5), det enzym som svarar för nedbrytningen av cykliskt guanosinmonofosfat (cGMP). Vid pulmonell arteriell hypertension får man försämrade 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 lungkärlen.

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

Effekt hos patienter med pulmonell arteriell hypertension (PAH)

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 human immunbristvirus (HIV) infektion, associerad med förmaksseptumdefekt eller associerade med operation för minst ett år sedan av medfödd atrieovenös 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 WHO's 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/cm²) 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 (median behandlingstid 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 tadalafil's påverkan på synsinnet observerades ingen försämring av färgseendet (skillnad blått/grönt) i Farnsworth-Munsell 100-hue test. Detta resultat överensstämmer med tadalafil's 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 tadalafil's potentiella påverkan på spermatogenesis. 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.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för ADCIRCA, för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av pulmonell arteriell hypertension (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Tadalafil absorberas snabbt efter oral administrering, och maximal plasmakoncentration (medelvärde) (C_{max}) uppnås efter en mediantid på 4 timmar efter intag. Absolut biotillgänglighet av tadalafil efter oral dosering har inte fastställts.

Hastighet och grad av absorption av tadalafil påverkas inte av föda. ADCIRCA kan sålunda tas oberoende av 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.

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 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.

Ras

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.

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

Filmdragerad tabletkärna:

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

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten
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: 1 oktober 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 tillverkningsatts

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

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen 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.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

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

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

Utg.dat

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.
Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten
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

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

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.

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).
- 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.
- någonsin tidigare har förlorat synen – ett tillstånd som kallas ”stroke i ögat” (icke-arteritisk främre ischemisk optikusneuropati - NAION).
- har haft en hjärtattack de senaste 3 månaderna.
- har lågt blodtryck.
- 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 synnedbättring eller synförlust, ska du omedelbart ta kontakt med din läkare.

Barn och ungdomar

ADCIRCA ska inte ges till barn eller ungdomar under 18 år.

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 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 medicinen innan du kör bil eller använder maskiner.

ADCIRCA innehåller laktos

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

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. 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.

Svälj tabletterna med lite vatten. Du kan ta tabletterna oberoende av måltid.

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).
- 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).

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 synnedgång 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 okänd:

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

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.

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

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

ADCIRCA 20 mg tabletter är orange och filmdragerade. 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., Grootslag 1-5, NL-3991 RA, Houten, 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 Holdings Limited. Eesti filiaal
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 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.
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 Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Lietuva

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

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

Bilaga IV

Vetenskapliga slutsatser och skäl som rekommenderar ändringen av villkoren för godkännandena för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

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

Efter uppdateringen av produktinformation för riociguat där samtidig administrering av riociguat och fosfodiesteras typ 5 PDE5-hämmare (t.ex. sildenafil, tadalafil och vardenafil) var kontraindicerat på grund av en ökad risk för hypotension, ansåg MAH baserat på en genomgång av tillgängliga datakällor att en uppdatering av taddalafils Core Data Sheet (CDS) var motiverat.

Både riociguat och tadalafil påverkar signalvägen NO-sGC-cGMP, detta kan förstärka kväveoxid (NO)-aktiviteten och potentiellt leda till synergistisk systemisk vasodilatation. Nitrater verkar också via denna signalväg. Klassmärkning av PDE5-hämmare och riociguat inkluderar en kontraindikation för samtidig användning av nitrater. Dessutom har säkerheten för riociguat i kombination med PDE5-hämmaren sildenafil undersökts i en dubbelblind, placebokontrollerad fas IIb-säkerhetsstudie, PATENT-PLUS, i vilken det var en hög andel som avbröt studien sekundärt till hypotension, och där det var 3 dödsfall, varav 1 bedömdes som möjligen relaterad till kombinationen av sildenafil och riociguat.

Därför, med hänsyn till tillgängliga data avseende samtidig administrering av tadalafil och riociguat, har PRAC ansett ändringar i produktinformationen vara önskvärda,

CHMP instämmer med de vetenskapliga slutsatser som PRAC har fattat.

Skäl att rekommendera att villkoren för godkännandena för försäljning ändras

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

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandena för försäljning ändras.