

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tadalafil PMCS 5 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Tadalafil PMCS 10 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Tadalafil PMCS 20 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Tadalafil PMCS 5 mg: üks tablett sisaldab 5 mg tadalafiili.
Tadalafil PMCS 10 mg: üks tablett sisaldab 10 mg tadalafiili.
Tadalafil PMCS 20 mg: üks tablett sisaldab 20 mg tadalafiili.

INN. *Tadalafilum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: 63,875 mg laktoosmonohüdraati (vastavalt 127,75 mg või 255,5 mg laktoosmonohüdraati).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Tadalafil PMCS 5 mg on kollased, ümmargused, kaksikkumerad 6 mm läbimõõduga õhukese polümeerikattega tabletid.

Tadalafil PMCS 10 mg on kollased, ümmargused, kaksikkumerad 8 mm läbimõõduga õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon ja mille teine külg on sile. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Tadalafil PMCS 20 mg on kollased, piklikud, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille mõlemal küljel on poolitusjoon ning mille pikkus on 15 mm ja laius 6 mm. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Erektsioonihäirete ravi täiskasvanud meestel.
Tadalafiili toimimiseks on vajalik seksuaalne stimulatsioon.

Tadalafiil ei ole näidustatud naistele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud mehed

Soovituslik annus on tavaliselt 10 mg, manustatuna enne eelseisvat seksuaalvahekorda, söögiaegadest sõltumatult. Meestel, kellel 10 mg tadalafiili ei anna piisavat tulemust, võib proovida 20 mg annust. Ravimit võib võtta vähemalt 30 minutit enne seksuaalvahekorda.

Maksimaalne manustamise sagedus on üks kord ööpäevas.

Tadalafiil 10 mg ja 20 mg on mõeldud kasutamiseks enne eeldatavat seksuaalvahekorda ning ei ole soovitatav pidevaks igapäevaseks kasutamiseks.

Patsientidel, kes soovivad tadalafiili sagedamini kasutada (nt vähemalt kaks korda nädalas), võib pidada sobivaks Tadalafil PMCS'i kõige väiksemate annuste kasutamist üks kord ööpäevas, mis põhineb patsiendi soovil ja arsti otsusel.

Sellistel patsientidel on soovitatavaks annuseks 5 mg üks kord ööpäevas, manustatuna iga päev ligikaudu ühel ajal. Lähtuvalt individuaalsest taluvusest võib annust vähendada kuni 2,5 mg üks kord ööpäevas.

Jätkuva igapäevase annustamisskeemi sobivust tuleb perioodiliselt hinnata.

Patsientide erigrupid

Eakad mehed

Eakatel patsientidel ei ole annust vaja kohandada.

Neerufunktsiooni häirega mehed

Kerge või mõõduka neerufunktsiooni häirega patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida. Raske neerukahjustusega patsientidel on maksimaalne soovituslik annus 10 mg. Raske neerukahjustusega patsientidele ei ole tadalafiili üks kord ööpäevas manustamine soovitatav (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksafunktsiooni häirega mehed

Tadalafil PMCS'i soovituslik annus on 10 mg, manustatuna enne eelseisvat seksuaalvahekorda, olenemata söögiajast. Kliinilised andmed tadalafiili ohutuse kohta raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh C klass) on piiratud. Ravimi ordineerimisel peab raviarst hoolikalt hindama individuaalset oodatavat kasu ja võimalikku riski. Maksakahjustusega patsientidele üle 10 mg tadalafiili annuste manustamise kohta andmed puuduvad. Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud annustamist üks kord ööpäevas. Seetõttu peab ravimi ordineerimisel raviarst hoolikalt kaaluma oodatavat kasu ja võimalikku ohtu (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Diabeeti põdevad mehed

Diabeediga patsientidel ei ole vaja annust muuta.

Lapsed

Puudub Tadalafil PMCS'i asjakohane kasutus lastel erektsioonihäirete ravi näidustusel.

Manustamisviis

Tadalafil PMCS'i väljastatakse 5, 10 ja 20 mg õhukese polümeerikattega tablettidena, mis on mõeldud suukaudseks manustamiseks.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

Kliinilistes uuringutes ilmnes, et tadalafiil võimendab nitraatide hüpotensiivset toimet. See tuleneb arvatavasti tadalafiili ja nitraatide ühisest toimest lämmastikoksiidi/cGMP rajale. Seega Tadalafil PMCS'i manustamine ükskõik millist orgaanilist nitraati kasutavatele patsientidele on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).

Tadalafil PMCS'i ei tohi kasutada südamehaigust põdevad mehed, kellele seksuaalne aktiivsus ei ole soovitatav. Eelnevalt kardiovaskulaarset haigust põdevate patsientide korral peab arst arvestama seksuaalse aktiivsuse võimalikku ohtu südamele.

Kliinilised uuringud ei hõlmanud kardiovaskulaarset haigust põdevate patsientide järgmisi grupe, mistõttu tadalafiili kasutamine neil on vastunäidustatud:

- viimase 90 päeva jooksul müokardiinfarkti põdenud patsiendid,
- patsiendid, kes põevad ebastabiilset stenokardiat või kellel tekib stenokardiahoog seksuaalvahekorras olles,

- patsiendid, kellel on viimase 6 kuu jooksul olnud NYHA 2. klassi või raskem südamepuudulikkus,
- patsiendid, kellel esineb ravile allumatu arütmia, hüpotensioon (< 90/50 mmHg) või ravile allumatu hüpertensioon,
- viimase 6 kuu jooksul insulti põdenud patsiendid.

Tadalafil PMCS on vastunäidustatud patsientidele, kellel esineb mitte-arteriitilise eesmise isheemilise nägemisnärviga neuropaatia (*non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy*, NAION) tõttu ühes silmas nägemise kaotus, hoolimata sellest, kas see episood oli seotud PDE5 inhibiitorite eelneva kasutamisega või mitte (vt lõik 4.4).

PDE5 inhibiitorite, sh tadalafiili, ja guanülaattsüklaasi stimulaatorite, nagu nt riotsiguaat, kooskasutamine on vastunäidustatud, kuna võib tekkida sümptomaatiline hüpotensioon (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Enne ravi algust Tadalafil PMCS'iga

Enne medikamentoosse ravi määramist tuleb diagnoosida erektsioonihäire ja määratleda selle võimalikud põhjused, võttes aluseks anamneesi ja läbivaatuse.

Enne igasuguse erektsioonihäire ravi alustamist peab arst hindama patsiendi kardiovaskulaarset staatust, kuna seksuaalse aktiivsusega on seotud teatav oht südamele. Tadalafiilil on vasodilatoorsed omadused, mille tulemuseks on vererõhu kerged ja mööduvad langused (vt lõik 5.1) ja mis potentseerivad nitraatide hüpotensiivset toimet (vt lõik 4.3).

Erektsioonihäire hindamisega peab kaasnema selle võimalike põhjuste määramine ning sobiva ravi väljaselgitamine pärast meditsiinilist uuringut. Seni ei ole teada, kas tadalafil toimib vaagna piirkonna operatsiooni või radikaalse prostatektoomia läbiteinud patsientidel.

Kardiovaskulaarsed häired

Turuletulekujärgsed ja/või kliiniliste uuringute käigus on esinenud tõsiseid kardiovaskulaarseid haigusjuhte, nagu müokardiinfarkt, südame äkksurm, ebastabiilne stenokardia, ventrikulaarne arütmia, insult, transitoorsed isheemilised atakid, valu rinnus, palpitatsioonid ja tahhükardia. Enamikul neist patsientidest, kellel on esinenud eelnimetatud haigusjuhte, täheldati eelnevalt kardiovaskulaarseid riskifaktoreid. Siiski ei ole võimalik täpselt määratleda, kas nimetatud haigusjuhtudel on mingisugune otsene seos nende riskifaktoritega, tadalafiiliga, seksuaalse tegevusega või nende või teiste faktorite kombinatsiooniga.

Samaaegselt antihüpertensiivseid ravimeid kasutavatel patsientidel võib tadalafil esile kutsuda vererõhu langust. Igapäevase tadalafiilravi alustamisel tuleb adekvaatselt hinnata antihüpertensiivse ravi annuse reguleerimise kliinilist vajadust.

Mõnel alfa₁-blokaatoreid kasutaval patsiendil võib tadalafiili samaaegne manustamine põhjustada sümptomaatilist hüpotensiooni (vt lõik 4.5). Tadalafiili ja doksasosiini samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.

Nägemishäired

Tadalafiili ja teiste PDE5 inhibiitorite manustamisega seoses on teatatud nägemishäiretest ja isheemilisest nägemisnärviga neuropatiast (NAION). Patsienti tuleb juhendada, et järsu nägemishäire puhul peab Tadalafil PMCS'i manustamise lõpetama ning viivitamatult konsulteerima arstiga (vt lõik 4.3).

Neeru-ja maksafunktsiooni häired

Tadalafiili suurenud plasmakontsentratsiooni (AUC), vähese kliinilise kogemuse ja dialüüsi abil kliirensi mõjutamise võimatuse tõttu ei soovitata raske neerukahjustusega patsientidel Tadalafil PMCS'i üks kord ööpäevas annustamisskeemi kasutada.

Tadalafiili ohutuse kohta üksiku annuse manustamisel on vähe kliinilisi andmeid raske maksapuudulikkusega (Child-Pugh klass C) patsientidel. Üks kord ööpäevas annustamist ei ole hinnatud maksapuudulikkusega patsientidel. Enne Tadalafil PMCS'i määramist peab arst põhjalikult hindama loodetava kasu ja võimaliku ohu suhet.

Priapism ja peenise anatoomiline deformatsioon

Patsiente tuleb hoiatada, et kui erektsioon kestab 4 tundi või kauem, tuleb kiiresti meditsiinilist abi otsida. Kui priapismi ei ravita koheselt, võib tagajärjeks olla peenise koe kahjustus ja potentsi püsiv kaotus.

Tadalafil PMCS'i tuleb ettevaatlikult ordineerida patsientidele, kellel esineb peenise anatoomiline deformatsioon (nt angulatsioon, kavernoosne fibroos või Peyronie tõbi), või kellel esinevad seisundid, mis võivad olla eelsoodumuseks priapismi tekkeks (nt sirprakuline aneemia, hulgemüeloom või leukeemia).

Kasutamine koos CYP3A4 inhibiitoritega

Tadalafil PMCS'i ordineerimisel tugevaid CYP3A4 inhibiitoreid (ritonaviir, sakvinaaviir, ketokonasool, itrakonasool ja erütromütsiin) kasutavatele patsientidele tuleb olla ettevaatlik, kuna nende ravimite kombineerimisel on täheldatud talalafiili plasmakontsentratsiooni (AUC) suurenemist (vt lõik 4.5).

Tadalafil PMCS ja teised erektsioonihäire ravimid

Tadalafiili ja teiste PDE5 inhibiitorite või teiste erektsioonihäire ravimite kombinatsioonide ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud. Patsiente tuleb hoiatada, et nad ei kasutaks Tadalafil PMCS'i sellistes kombinatsioonides.

Laktoos

Tadalafil PMCS sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vastavalt allpool esitatule on 10 mg ja/või 20 mg talalafiiliga läbi viidud mitmeid koostoimeuuringuid. Mis puutub uuringutesse, kus kasutati ainult 10 mg talalafiili annust, siis ei saa täielikult välistada kliinilise tähtsusega koostoimeid suuremate annuste korral.

Teiste ainete toime talalafiilile

Tsütokroom P450 inhibiitorid

Tadalafiil metaboliseerub peamiselt CYP3A4 abil. CYP3A4 selektiivne inhibiitor ketokonasool (200 mg ööpäevas), kahekordistas talalafiili (10 mg) plasmakontsentratsiooni (AUC) ja suurendas C_{max} väärtust 15 % võrra, võrreldes talalafiili monoterapiaga. Ketokonasool (400 mg ööpäevas) neljakordistas talalafiili (20 mg) plasmakontsentratsiooni (AUC) ja suurendas C_{max} väärtust 22 % võrra. Proteaasi inhibiitor ritonaviir (200 mg kaks korda ööpäevas), mis inhibeerib CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP2D6, kahekordistas talalafiili (20 mg) plasmakontsentratsiooni (AUC), kuid ei muutnud maksimaalset kontsentratsiooni. Ehkki spetsiifilisi koostoimeid ei ole uuritud, tuleb teiste proteaasi inhibiitorite, nt sakvinaaviiri, ning teiste CYP3A4 inhibiitorite, nt erütromütsiini, klaritromütsiini, itrakonasooli ja greibimahla, samaaegsel manustamisel olla ettevaatlik, kuna need võivad tõsta talalafiili kontsentratsiooni plasmas (vt lõik 4.4). Selle tagajärjel võib peatükis 4.8 loetletud kõrvaltoimete esinemissagedus tõusta.

Transportvalgud

Transportvalgude (nt p-glükoproteiini) roll talalafiili jaotumises ei ole teada. Seega on võimalik, et transportvalgude pärssimise tulemuseks on ravimite vahelised koostoimed.

Tsütokroom P450 indutseerijad

CYP3A4 indutseerija rifampitsiin vähendas talalafiili AUC-d 88 %, võrreldes ainult talalafiili (10 mg) manustamisega. Selline vähenenud plasmakontsentratsioon vähendab eeldatavasti omakorda talalafiili efektiivsust, vähendatud efektiivsuse ulatus ei ole teada. Arvatavasti vähendab talalafiili

kontsentratsiooni plasmas ka teiste CYP3A4 indutseerijate, nt fenobarbitaali, fenütoini ja karbamasepiini, samaaegne manustamine.

Tadalafiili toimed teistele ravimitele

Nitraadid

Kliinilistes uuringutes ilmses, et tadalafiil (5, 10 ja 20 mg) potentseerib nitraatide hüpotensiivset toimet. Seetõttu on tadalafiili kasutamine vastunäidustatud patsientidel, kes kasutavad ükskõik missugust orgaanilist nitraati (vt lõik 4.3). Kliinilistes uuringutes, milles 150 meest võtsid 7 päeva jooksul ööpäevas 20 mg tadalafiili ja erinevatel aegadel sublingvaalselt 0,4 mg nitroglütseriini, püsis see koostoime üle 24 tunni ning ei olnud enam tuvastatav 48 tundi pärast tadalafiili viimast annust. Seega, kui tadalafiili (2,5 mg...20 mg) kasutaval patsiendil peaks tekkima eluline näidustus nitraadi manustamiseks, peab viimasest tadalafiili annusest olema möödas vähemalt 48 tundi, enne kui võib manustada nitraati. Sellises olukorras tohib nitraati manustada ainult hoolika meditsiinilise järelevalve all koos hemodünaamika asjakohase jälgimisega.

Antihüpertensiivsed ained (sh kaltsiumikanali blokaatorid)

Doksasosiini (4 mg ja 8 mg ööpäevas) ja tadalafiili (5 mg ööpäevas ja 20 mg ühekordse annusena) samaaegne manustamine suurendab märkimisväärselt selle alfablokaatori vererõhku langetavat toimet. See toime kestab vähemalt kaksteist tundi ning võib põhjustada sümptomeid, sh sünnikoopi. Seetõttu ei ole selline kombinatsioon soovitatav (vt lõik 4.4).

Koostoime uuringutes, mis viidi läbi piiratud arvu tervete vabatahtlikega, ei tuvastatud selliseid toimeid alfososiini ega tamsulosiiniga. Siiski tuleb olla ettevaatlik tadalafiili kasutamisega patsientidel, keda ravitakse ükskõik milliste alfablokaatoritega, eriti eakate patsientide puhul. Ravi tuleb alustada minimaalse annusega ning seejärel kohandada annust suurendades.

Kliinilise farmakoloogia uuringutes uuriti tadalafiili potentsiaali võimendada antihüpertensiivsete ravimite hüpotensiivset toimet. Uuriti antihüpertensiivsete ravimite peamisi rühmi, sh kaltsiumikanali blokaatoreid (amlodipiin), angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitoreid (enalapriil), beetablokaatoreid (metoprolol), tiasiid-diureetikume (bendrofluasiid) ja angiotensiin II retseptorite blokaatoreid (erinevaid tüüpe ja annuseid, üksikuna või kombinatsioonis tiasiidide, kaltsiumikanali blokaatorite, beetablokaatorite ja/või alfablokaatoritega). Tadalafiilil (10 mg, välja arvatud uuringutes angiotensiin II retseptorite blokaatori ja amlodipiiniga, kus kasutati 20 mg annust) ei olnud mingit kliiniliselt märkimisväärset koostoimet nende rühmadega. Teises kliinilise farmakoloogia uuringus uuriti tadalafiili (20 mg) kombinatsiooni kuni 4 hüpotensiivse ravimi klassiga. Mitut hüpotensiivset ravimit kasutanud patsientidel olid ambulatoorselt mõõdetud vererõhu muutused seotud vererõhu reguleerimise astmega. Uuritavatel, kelle vererõhk oli hästi reguleeritud, esines minimaalne langus, mis sarnanes tervetel täheldatule. Uuritavatel, kelle vererõhk ei olnud reguleeritud, esines suurem langus, ehkki enamikul juhtudel ei kaasnunud sellega hüpotensiooni sümptomeid. Kaasuvat antihüpertensiivset ravi saavatel patsientidel võib tadalafiili 20 mg annus kutsuda esile vererõhu languse, mis on tavaliselt väike (erandiks on alfablokaatorid –vt ülalpool) ning ei oma kliinilist tähtsust. 3. faasi kliiniliste uuringute andmete analüüs näitas, et puudub erinevus kõrvalnähtude osas, kui võrrelda patsiente, kes kasutasid tadalafiili üksikult või koos antihüpertensiivsete ravimitega. Sellegipoolest tuleb antihüpertensiivseid ravimeid kasutavaid patsiente hoiatada võimaliku vererõhu languse eest.

Riotsiguaat

Prekliinilistest uuringutest ilmses, et PDE5 inhibiitorite kombineerimisel riotsiguaadiga, toimus süsteemse vererõhu lisa-langus. Kliinilistes uuringutes on täheldatud, et riotsiguaat suurendab PDE5 inhibiitorite hüpotensiivset toimet. Uuritud populatsioonil selle kombinatsiooni soodustavat mõju ei täheldatud. PDE5 inhibiitorite, sh tadalafiili, ja riotsiguaadi kooskasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

5-alfa reduktaasi inhibiitorid

Kliinilises uuringus, kus võrreldi 5 mg tadalafiili ja 5 mg finasteriidi koosmanustamist 5 mg finasteriidi pluss platseebo koosmanustamisega eesnäärme healoomulise suurenemise sümptomite leevendamisel, uusi kõrvaltoimeid ei täheldatud. Kuid kuna ei ole läbi viidud ametlikku ravimite vaheliste koostoimete uuringut, mis hindaks tadalafiili ja 5-alfa reduktaasi inhibiitorite (5-ARI) toimeid, tuleb tadalafiili koos 5-ARI-ga manustamisel olla ettevaatlik.

CYP1A2 substraadid (nt teofülliin)

Kliinilise farmakoloogia uuringus 10 mg tadalafiili manustamisel koos teofülliiniga (mitteselektiivne fosfodiesteri inhibiitor) farmakokineetilisi koostoimeid ei täheldatud. Ainsaks farmakodünaamiliseks toimeks oli südame löögisageduse vähenemine (3,5 lööki minutis) suurenemine. Ehkki see toime on nõrk ning ei omanud antud uuringus kliinilist tähtsust, tuleb seda nende ravimite koosmanustamisel arvestada.

Etinüülöstradiool ja terbutaliin

On selgunud, et tadalafiil suurendab etinüülöstradiooli suukaudset biosaadavust ning sama võib oodata ka terbutaliini suukaudse manustamise puhul, ehkki selle kliiniline tähendus ei ole teada.

Alkohol

Tadalafiiliga (10 või 20 mg) koosmanustamine ei mõjutanud alkoholi kontsentratsiooni (keskmine maksimaalne kontsentratsioon veres 0,08 %). Lisaks ei täheldatud 3 tundi pärast alkoholiga koosmanustamist tadalafiili kontsentratsioonis mingeid muutusi. Alkoholi manustati nii, et selle imendumine oli maksimaalne (ööpikkune söömataolek ning pärast alkoholi manustamist 2 tundi mittedöömist). Tadalafiil (20 mg) ei suurendanud alkoholist (0,7 g/kg või ligikaudu 180 ml 40 %-list alkoholi [viina] 80 kg kaaluvale mehele) põhjustatud keskmist vererõhu langust, kuid mõnel mehel täheldati posturaalset pearinglust ja ortostaatilist hüpotensiooni. Kui tadalafiili manustati koos alkoholi väiksemate annustega (0,6 g/kg), siis hüpotensiooni ei täheldatud ning pearinglust esines samasuguse sagedusega nagu ainult alkoholi korral. Tadalafiil (10 mg) ei suurendanud alkoholi toimet kognitiivsele funktsioonile.

Tsütokroom CYP450 isoensüümide abil metaboliseeruvad ravimid

Tadalafiil ei põhjusta CYP450 isoensüümide abil metaboliseeruvate ravimite kliirensi kliiniliselt olulist pärssimist ega indutseerimist. Uuringud on kinnitanud, et tadalafiil ei inhibeerigi ega indutseeri CYP450 isoensüüme, sh CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 ega CYP2C19.

CYP2C9 substraadid (sh R-varfariin)

Tadalafiil (10 mg ja 20 mg) ei avaldanud kliiniliselt märkimisväärset toimet S-varfariini ega R-varfariini plasmakontsentratsioonile (AUC) (CYP2C9 substraadid) ning samuti ei mõjutanud tadalafiil varfariini poolt põhjustatud protrombiiniaja muutusi.

Aspiriin

Tadalafiil (10 mg ja 20 mg) ei võimendanud atsetüülsalitsüülhappest põhjustatud veritsusaja pikenemist.

Diabeedivastased ravimid

Spetsiifilisi koostoimeuuringuid diabeedivastaste ravimitega ei ole läbi viidud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Tadalafiil ei ole näidustatud naistele.

Rasedus

Tadalafiili kasutamise kohta rasedatel naistel on andmeid piiratud hulgal. Loomkatsed ei ole näidanud otsest ega kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüonaalsele/loote arengule, sünnitusele ega postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Ettevaatusabinõuna on tadalafiili kasutamisest raseduse ajal soovitatav hoiduda.

Imetamine

Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et tadalafiil eritub piima. Riski imetatavale lapsele ei saa välistada. Tadalafiili ei tohi imetamise ajal kasutada.

Fertiilsus

Koertel täheldatud toimed võivad viidata viljakuse kahjustumisele. Kahe järjestikuse uuringu andmed viitavad, et inimesel on see toime ebatõenäoline, kuigi mõnedel meestel on täheldatud sperma kontsentratsiooni langust (vt lõigud 5.1 ja 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tadalafiil mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Ehkki kliinilistes uuringutes registreeriti peeringluse juhte tadalafiili ja platseebo rühmas ühesuguse sagedusega, peavad patsiendid enne autojuhtimist või masinate käsitlemist olema teadlikud sellest, kuidas nad tadalafiilile reageerivad.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Tadalafiili erektsioonihäirete või eesnäärme healoomulise suurenemise raviks võtvatel patsientidel olid kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks peavalu, düspepsia, seljavalu ja müalgia, mille esinemissagedus suureneb tadalafiili annuse suurenedes. Täheldatud kõrvaltoimed olid mööduvad ning üldiselt kerged või keskmise raskusega. Enamus teatatud peavalu juhtudest esines tadalafiili manustamisel üks kord ööpäevas esimese 10 kuni 30 ravipäeva jooksul.

Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Alljärgnevas tabelis loetletud kõrvaltoimed on saadud spontaansetest teatistest ja erektsioonihäirete ravi platseebokontrolliga kliinilistest uuringutest (mis hõlmas kokku 8022 tadalafiili võtvat patsienti ja 4422 platseebot võtvat patsienti) vastavalt vajadusele ja üks kord ööpäevas manustamisel ning eesnäärme healoomulise suurenemise ravis üks kord ööpäevas manustamisel.

Esinemissageduse määratlused: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

<u>Sage</u>	<u>Aeg-ajalt</u>	<u>Harv</u>
<i>Immuunsüsteemi häired</i>		
	Ülitundlikkusreaktsioonid	Angioödeem ²
<i>Närvisüsteemi häired</i>		
Peavalu	Peeringlus	Insult ¹ , (sealhulgas hemorragilised juhud), süngoop, transitoorne ajuisheemia ¹ , migreen ² , krampid ² , transitoorne amneesia
<i>Silma kahjustused</i>		
	Hägune nägemine, valuaisting silmas	Nägemisvälja kahjustus, silmalaugude turse, konjunktivi hüperemia, mittearteriitiline eesmine isheemiline optiline neuropaatia (NAION) ² , reetina vaskulaarne oklusioon ²
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>		
	Tinnitus	Äkiline kuulmiskadu
<i>Südame häired¹</i>		
	Tahhükardia, palpitatsioonid	Müokardiinfarkt, ebastabiilne stenokardia ² , ventrikulaarne arütmia ²
<i>Vaskulaarsed häired</i>		
Nahaõhetus	Hüpotensioon ³ , hüpertensioon	
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>		

Ninakinnisus	Düspnoe, epistaksis	
<i>Seedetrakti häired</i>		
Düspepsia	Kõhuvalu, oksendamine, iiveldus, gastroösofageaalne reflukshaigus	
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>		
	Lööve	Urtikaaria, Stevensi-Johnsoni sündroom ² , eksfoliatiivne dermatiit ² , hüperhidroos (liighigistamine)
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>		
Seljavalu, lihasvalu, valu jäsemetes		
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>		
	Hematuuria	
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>		
	Pikaajaline erektsioon	Priapism, peenise veritsus, hematospermia
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>		
	Valu rinnus ¹ , perifeerne turse, väsimus	Näoturse ² , kardiaalne äkksurm ^{1,2}

¹ Enamikul patsientidest oli eelnevalt esinenud kardiovaskulaarseid riskifaktoreid (vt lõik 4.4).

² Turuletulekujärgse ohutusjärelvalve käigus teatatud kõrvaltoimed, mida ei ole platseeboga kontrollitud kliinilistes uuringutes täheldatud.

³ Täheldatud sagedamini juhtudel, kui tadalafiili on võtnud patsient, kes juba kasutab antihüpertensiivseid ravimeid.

Teatud kõrvaltoimete kirjeldus

Patsientidel, kes said raviks tadalafiili üks kord ööpäevas, täheldati veidi sagedamini kõrvalekaldeid EKG-s -peamiselt siinusbradükardiat- kui platseebot saanud patsientidel. Enamus neist EKG kõrvalekalletest ei olnud seotud kõrvaltoimeteaga.

Teised eripopulatsioonid

Andmed üle 65-aastaste patsientide kohta, kes võtavad kliinilistes uuringutes tadalafiili kas siis erektsioonihäirete raviks või eesnäärme healoomulise suurenemise raviks, on piiratud.

Kliinilistes uuringutes, kus tadalafiili võeti erektsioonihäire raviks vastavalt vajadusele, teatati üle 65-aastastel patsientidel sagedamini kõhulahtisusest.

Kliinilistes uuringutes, kus võeti 5 mg tadalafiili üks kord ööpäevas eesnäärme healoomulise suurenemise raviks, teatati sagedamini peeringlusest ja kõhulahtisusest üle 75-aastastel patsientidel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.raviamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Tervete isikutele on antud kuni 500 mg ühekordseid annuseid ning patsientidele on antud kuni 100 mg ööpäevaseid korduvannuseid. Kõrvaltoimed olid samasugused kui väiksemate annuste korral.

Üleannuse korral tuleb vajadusel rakendada tavapäraseid toetavaid abinõusid. Hemodialüüsist on tadalafiili elimineerimisel vähe abi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: uroloogias kasutatavad ained, erektsioonihäirete korral kasutatavad ained, ATC kood: G04BE08.

Toimemehhanism

Tadalafiil on tsüklilise guanosiinmonofosfaadi (cGMP)-spetsiifilise 5. tüüpi fosfodiesteri (PDE5) pöörduva toimega selektiivne inhibiitor. Kui seksuaalne erutus põhjustab lämmastikoksiidi lokaalset vabanemist, siis PDE5 inhibeerimine talafiiili poolt kutsus esile cGMP taseme tõusu kavernooskehas. Selle tagajärjeks on silelihaste lõdvestumine ja vere juurdevool peenise kudedesse, millega kaasneb erektsioon. Tadalafiil ei avalda toimet seksuaalse stimulatsiooni puudumisel.

Farmakodünaamilised toimed

In vitro uuringud on näidanud, et talafiiil on selektiivne PDE5 inhibiitor. PDE5 on ensüüm, mida leidub kavernooskeha silelihastes, veresoonte ja vistseraalundite silelihastes, skeletilihastes, trombotsüütides, neerudes, kopsudes ja väikeajus. Tadalafiil toimib PDE5-le tugevamini kui teistele fosfodiesteri-ensüümidele. Tadalafiil on PDE5 suhtes üle 10 000 korda tugevama toimega kui südames, peaaegu, veresoontes, maksas ja teistes elundites leiduvatele ensüümidele PDE1, PDE2 ja PDE4. Tadalafiil on PDE5-le üle 10 000 korda tugevama toimega kui südames ja veresoontes leiduvale ensüümile PDE3. See PDE5 valikuline eelistus PDE3-ga võrreldes omab tähtsust seetõttu, et PDE3 on ensüüm, mis on seotud südamelihase kontraktiilsusega. Lisaks on talafiiil ligikaudu 700 korda tugevama toimega PDE5 kui reetinas leiduva, fototransduktsiooni eest vastutava ensüümi PDE6 suhtes. Tadalafiil toimib samuti üle 10 000 korda tugevamini PDE5-le kui ensüümile PDE7 üle PDE10.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

1054 ambulatoorse patsiendiga viidi läbi kolm kliinilist uuringut, määramaks talafiiili võtmise ravivastuse perioodi pikkust. Võrreldes platseeboga, ilmnes talafiiiliga statistiliselt oluline erektilise funktsiooni paranemine ja õnnestunud suguühete sooritamise võime 36 tunni jooksul pärast manustamist ning parem õnnestunud suguüheteks vajaliku erektsiooni saavutamise ja säilitamise võime juba 16 minutit pärast annustamist.

Talafiiili manustamine tervetele ei põhjustanud platseeboga võrreldes märkimisväärsed erinevusi lamava asendi süstoolses ja diastoolses vererõhus (keskmine maksimaalne langus vastavalt 1,6/0,8 mmHg), seisva asendi süstoolses ja diastoolses vererõhus (keskmine maksimaalne langus vastavalt 0,2/4,6 mmHg) ega olulisi muutusi südame kontraktsioonisageduses.

Uuringus, milles Farnsworth-Munselli 100 värvitooni testiga hinnati talafiiili toimet nägemisele, ei avastatud värvuste (sinise/roheline) eristamisvõime kahjustumist. See leid on kooskõlas talafiiili nõrga toimega PDE6-le, võrreldes PDE5-ga. Kõikides kliinilistes uuringutes on muutusi värvide nägemises registreeritud harva (alla 0,1 %).

Talafiiili 10 mg (üks 6 kuud kestnud uuring) ja 20 mg (üks 6 kuud ja teine 9 kuud kestnud uuring) annustega, mida manustati iga päev, viidi meestel läbi kolm uuringut, hindamaks ravimi võimalikku toimet spermatogeneesile. Kahes uuringus vaadeldud talafiiili raviga seotud sperma hulga ja kontsentratsioonide vähenemine oli kliiniliselt mitteoluline. Need toimed ei olnud seotud muutustega teistes parameetrites, nagu liikuvus, morfoloogia ja FSH.

Talafiiili annuseid 2 kuni 100 mg on uuritud 16 kliinilises uuringus, mis hõlmasid 3250 patsienti, sh erektsioonihäire erineva raskusastme (kerge, keskmine, raske) ja etioloogiaga, erineva vanuse (21...86 aastat) ja etnilise kuuluvusega patsiente. Enamusel patsientidest oli esinenud erektsioonihäire vähemalt 1 aasta jooksul. Üldpopulatsiooni efektiivsusuuringutes täheldati, et talafiiil parandas erektsiooni 81 % patsientidest, võrreldes 35 %-ga platseeborühmas. Ka kõigi raskusastmetega erektsioonihäiret põdevad patsiendid täheldasid seoses talafiiili kasutamisega erektsioonide paranemist (kerge, keskmine ja raske astme korral vastavalt 86 %, 83 % ja 72 % ning platseeboga

45 %, 42 % ja 19 %). Esialgsetes efektiivsusuuringutes õnnestus tadalafiiliga ravitud patsientidel 75 % alustatud seksuaalvahekordadest, võrreldes 32 %-ga platseebo korral.

3 kliinilises uuringus, mis hõlmas 853 erinevas vanuses (vahemik 21...82 aastat) ja erinevatest etnilistest gruppidest erineva raskusastme (kerge, mõõdukas, raske) ja etioloogiaga erektsioonihäirega patsienti, hinnati esialgselt tadalafiili annuseid 2,5 mg, 5 mg ja 10 mg üks kord ööpäevas. Kahes primaarses üldpopulatsiooni efektiivsusuuringus oli keskmine õnnestunud suguuhete proportsioon patsiendi kohta 57 % ja 67 % tadalafiili 5 mg ning 50 % tadalafiili 2,5 mg puhul, võrrelduna 31 ja 37 %-ga platseebo puhul. Uuringus, milles vaadeldi diabeedist põhjustatud erektsioonihäirega patsiente, täheldati keskmist õnnestunud suguuhete proportsiooni patsiendi kohta tadalafiili 5 mg puhul 41 % ja tadalafiili 2,5 mg puhul 46 %, võrrelduna 28 %-ga platseebo puhul. Enamus kõigis kolmes uuringus osalenud patsientidest omas ravivastust eelnevatele, vastavalt vajadusele manustatud PDE5 inhibiitoritele. Järgnevas uuringus randomiseeriti 217 PDE5 inhibiitor-ravi varem mitte saanud patsienti 5 mg tadalafiilile üks kord ööpäevas ja võrreldi seda platseeboga. Keskmine õnnestunud suguuhete proportsioon patsiendi kohta oli tadalafiili patsientide hulgas 68 % võrreldes 52 % platseebo rühmas.

186 patsiendiga läbiviidud 12-nädalases uuringus (142 said tadalafiili, 44 platseebot), kel esines erektsioonihäire peale seljaaju vigastust, parandas tadalafiil märkimisväärselt erektsioonivõimet, viies 10 mg või 20 mg tadalafiiliga (vastavalt vajadusele) ravitud patsientidel keskmise õnnestunud katsete arvu ühe isiku kohta 48 %-ni, võrreldes 17 % platseeboga.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta erektsioonihäirete ravis. Teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Tadalafiil imendub pärast suukaudset manustamist kergesti ning keskmise maksimaalse plasmakontsentratsiooni (C_{max}) saavutamise aja mediaan on 2 tundi pärast manustamist. Tadalafiili absoluutset biosaadavust pärast suukaudset manustamist ei ole kindlaks määratud.

Toit ei mõjuta tadalafiili imendumise kiirust ja määra, mistõttu tadalafiili võib manustada nii koos toiduga kui ilma. Manustamise aeg (hommikul või õhtul) ei mõjuta oluliselt imendumise kiirust ja ulatust.

Jaotumine

Keskmine jaotusruumala on ligikaudu 63 l, mis näitab, et tadalafiil jaotub kudedesse. Terapeutiliste kontsentratsioonide korral seostub 94 % tadalafiilist plasmavalkudega. Neerufunktsiooni kahjustus ei mõjuta valguga seonduvust.

Alla 0,0005 % manustatud annusest on avastatud tervete inimeste ejakulaadist.

Biotransformatsioon

Tadalafiil metaboliseeritakse peamiselt tsütokroom P450 (CYP) isoensüüm 3A4 abil. Peamiseks tsirkuleerivaks metaboliidiks on metüülkatehoolglükuronid. See metaboliit omab PDE5 suhtes vähemalt 13 000 korda nõrgemat toimet kui tadalafiil, mistõttu talle ei omistata kliinilist toimet täheldatud kontsentratsioonide korral.

Eritumine

Tervetel inimestel on tadalafiili kliirens pärast suukaudset manustamist keskmiselt 2,5 l/h ja keskmine poolväärtusaeg 17,5 tundi.

Tadalafiil eritub peamiselt inaktiivsete metaboliitidena, valdavalt väljaheitega (ligikaudu 61 % annusest) ning vähemal määral (ligikaudu 36 % annusest) uriiniga.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Tadalafiili farmakokineetika on tervetel inimestel aja ja annuse osas lineaarne. Annuste vahemikus 2,5 kuni 20 mg suureneb plasmakontsentratsioon (AUC) annusega proportsionaalselt. Manustades üks kord ööpäevas, saabub tasakaalukontsentratsioon plasmas 5 päeva jooksul. Ereksioonihäirega patsientidel on farmakokineetika samasugune nagu ereksioonihäireta meestel.

Eriühmad

Eakad

Tervetel eakatel inimestel (65-aastased või vanemad) tuvastati talalafiili madalam kliirens pärast suukaudset manustamist, mille tulemuseks oli 25% suurem talalafiili AUC kui tervetel 19 kuni 45-aastastel inimestel. See vanusest tulenev mõju ei oma kliinilist tähtsust ning ei nõua annuse kohandamist.

Neerupuudulikkus

Kerge (kreatiniini kliirens 51 kuni 80 ml/min) või mõõduka (kreatiniini kliirens 31 kuni 50 ml/min) või dialüüsravi saavate lõppstaadiumi neerupuudulikkusega patsientidega läbiviidud kliinilise farmakoloogia uuringutes oli pärast ühekordse talalafiili annuse (5 mg...20 mg) manustamist talalafiili AUC ligikaudu kaks korda suurem kui tervetel inimestel. Hemodialüüsi patsientidel oli C_{max} 41% kõrgem kui tervetel. Talalafiili eliminatsioonis on hemodialüüsil tühine osa.

Maksapuudulikkus

Pärast 10 mg talalafiili manustamist kerge või mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh klass A ja B) patsientidele on talalafiili AUC võrreldav vastava näitajaga tervetel. Seni on vähe kliinilisi andmeid talalafiili ohutuse kohta raske maksapuudulikkusega patsientidel (Child-Pugh klass C). Kui määratakse talalafiili, peab raviarst enne selle ravimi ordineerimist hoolikalt kaaluma oodatava kasu ja võimaliku riski suhet. Maksakahjustusega patsientidele suuremate talalafiili annuste kui 10 mg manustamise kohta andmed puuduvad. Maksakahjustusega patsientidele talalafiili manustamise kohta üks kord ööpäevas andmed puuduvad. Kui talalafiili ordineeritakse üks kord ööpäevas, peab raviarst enne selle ravimi ordineerimist hoolikalt kaaluma oodatava kasu ja võimaliku riski suhet.

Diabeediga patsiendid

Talalafiili AUC oli diabeeti põdevatel patsientidel ligikaudu 19% madalam kui tervetel. Sellest erinevusest tulenevalt ei ole tarvis annust muuta.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Rottidel ega hiirtel, kes said talalafiili kuni 1000 mg/kg/ööpäev, ei ilmnenud teratogeensust ega embrüo-või fetotoksilisust. Roti prenataalse ja postnataalse arengu uuringus oli annuseks, mille korral toksilisi toimeid ei täheldatud, 30 mg/kg/ööpäev. Selle annuse korral oli vaba ravimi arvestuslik AUC tiinel rotil ligikaudu 18-kordne AUC inimesel pärast 20 mg annust.

Isastel ega emastel rottidel ei täheldatud fertiilsuse kahjustumist. Koertel, kellele anti talalafiili iga päev 6...12 kuu jooksul annustes 25 mg/kg/ööpäevas (mille tulemuseks on vähemalt 3 korda suurem plasmakontsentratsioon [vahemik 3,7...18,6] kui inimesel pärast 20 mg üksikannust) ja rohkem, esines seemnetorukeste epiteeli taandarengut, mille tagajärjeks oli spermatogeneesi vähenemine mõnel koeral. Vt ka lõik 5.1.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat

Mikrokristalliline tselluloos

Povidoon 25

Naatriumkroskarmelloos

Magneesiumstearaat
Naatriumlaurüülsulfaat

Tableti kate

Opadry kollane 0Y-32823

Hüpromelloos 6 cp

Titaandioksiid (E171)

Makrogool 400

Kollane raudoksiid (E172)

Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVdC/alumiinium blistrid või OPA/alumiinium/PVC/alumiinium blistrid karbis.

Pakendi suurused: 2, 4, 8, 10, 12, 20, 30, 50 ja 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

PRO.MED.CS Praha a.s.

Telčská 377/1, Michle

140 00 Praha 4

Tšehhi Vabariik

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Tadalafil PMCS 5 mg: 852114

Tadalafil PMCS 10 mg: 852014

Tadalafil PMCS 20 mg: 851914

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15.09.2014

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 02.04.2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Jaanuár 2020