

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zenavil 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Zenavil 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Zenavil 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg tadalafiili.
Üks 10 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg tadalafiili.
Üks 20 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg tadalafiili.

INN. *Tadalafilum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: laktoos.

- Üks 5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 61,375 mg laktoosmonohüdraati.
- Üks 10 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 122,75 mg laktoosmonohüdraati.
- Üks 20 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 245,5 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

5 mg tabletid on telliskivipunased, ümmargused, kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega tabletid, mille läbimõõt on 6 mm.

10 mg tabletid on oranžikaspruunid, ümmargused, kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega tabletid, mille läbimõõt on 8 mm.

20 mg tabletid on kollased, ümmargused, kaksikkumerad, õhukese polümeerikattega tabletid, mille läbimõõt on 10,3 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

- Ereksioonihäirete ravi täiskasvanud meestel. Tadalafiili toimimiseks ereksioonihäirete ravis on vajalik seksuaalne stimulatsioon.
- Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi WHO II ja III funktsionaalsesse klassi kuuluvatel patsientidel koormustaluvuse parandamiseks (vt lõik 5.1). Efektiivsus on näidatud idiopaatilise pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ja sidekoehaigusele kaasuva pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravis.
- Eesnäärme healoomulise suurenemise sümptomite ravi täiskasvanud meestel (ainult 5 mg).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Erektsioonihäired täiskasvanud meestel

Soovituslik annus on tavaliselt 10 mg, manustatuna enne eelseisvat seksuaalvahekorda, söögiaegadest olenemata. 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.

5 mg: Patsientidel, kes soovivad tadalafiili sagedamini kasutada (nt vähemalt kaks korda nädalas), võib pidada sobivaks tadalafiili kõige väiksemate annuste kasutamist üks kord ööpäevas, põhinedes patsiendi soovil ja arsti otsusel.

Sellistel patsientidel on soovitatavaks annuseks 5 mg üks kord ööpäevas, manustatuna iga päev ligikaudu ühel ajal.

Jätkuva igapäevase annustamisskeemi sobivust tuleb perioodiliselt hinnata.

Eesnäärme healoomuline suurenemine täiskasvanud meestel (ainult 5 mg)

Soovituslik annus on 5 mg, manustatuna iga päev ligikaudu ühel ja samal ajal koos toiduga või ilma. Patsiendid, kes ei talu eesnäärme healoomulise suurenemise raviks tadalafiili 5 mg annust, peaksid kaaluma alternatiivset ravi, kuna väiksemates annustes tadalafiili efektiivsust eesnäärme healoomulise suurenemise ravis ei ole uuritud.

Täiskasvanud meestel, kellel ravitakse nii eesnäärme healoomulist suuremist kui erektsioonihäiret, on soovituslik annus samuti 5 mg, võetuna iga päev enamvähem samal ajal.

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon

Ravi võib alustada ja selle kulgu jälgida ainult pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) ravis kogenud arst. Soovituslik annus on 40 mg üks kord ööpäevas, võetuna koos toiduga või ilma.

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel ei ole annust vaja kohandada.

Neerukahjustus

- *Erektsioonihäire või eesnäärme healoomulise suurenemisega täiskasvanud patsiendid:* Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida. Raske neerukahjustusega patsientidel on maksimaalne soovituslik annus 10 mg vastavalt vajadusele. Raske neerukahjustusega patsientidele, kellel ravitakse nii erektsioonihäiret kui eesnäärme healoomulist suuremist, ei ole soovitatav manustada 5 mg tadalafiili üks kord ööpäevas (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

- *Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon:* Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel on soovituslik algannus 20 mg üks kord ööpäevas. Individuaalsest toimest ja taluvusest lähtuvalt võib annust suurendada kuni 40 mg üks kord ööpäevas. Raske neerukahjustusega patsientidel ei ole tadalafiili kasutamine soovitatav (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

- *Erektsioonihäire või eesnäärme healoomulise suurenemisega täiskasvanud patsiendid:* Tadalafiili vastavalt vajadusele manustamisel soovituslik annus erektsioonihäirete ravis 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. Maksakahjustusega patsientidel, kellel ravitakse nii erektsioonihäiret kui eesnäärme healoomulist

suurenemist, ei ole uuritud tadalafiili annustamist üks kord ööpäevas. Seetõttu peab ravimi ordineerimisel raviarst hoolikalt kaaluma oodatavat kasu ja võimalikku ohtu (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

- *Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon:* Kuna kliinilised andmed kerge kuni mõõduka maksatsirroosiga (Child-Pugh A ja B klass) patsientide kohta on piiratud, võib 10 mg ühekordse annuse järgselt kaaluda algannusena 20 mg üks kord ööpäevas. Tadalafiili ordineerimisel peab raviarst hoolikalt kaaluma oodatavat kasu ja võimalikku ohtu. Raske maksatsirroosiga (Child-Pugh C klass) patsiente ei ole uuritud ja seega ei ole neile tadalafiili annustamine soovitatav (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Diabeeti põdevad mehed

Erektsioonihäire ja eesnäärme healoomulise suurenemisega täiskasvanud patsiendid: Diabeediga patsientidel ei ole vaja annust muuta.

Lapsed

Puudub tadalafiili asjakohane kasutus lastel erektsioonihäirete ravi näidustusel. Tadalafiili ohutust ja efektiivsust alla 18-aastastel isikutel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Tabletid suukaudseks manustamiseks.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Kliinilistes uuringutes ilmnes, et tadalafiil võimendab nitraatide hüpotensiivset toimet. See tuleneb arvatavasti tadalafiili ja nitraatide ühisest toimest lämmastikoksiidi/cGMP rajale. Seega, tadalafiili manustamine ükskõik millist orgaanilist nitraati kasutavatele patsientidele on vastunäidustatud (vt lõik 4.5).
- Tadalafiili 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 grappe, 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 mm Hg) või ravile allumatu hüpertensioon.
 - viimase 6 kuu jooksul insuldi põdenud patsiendid.
- Tadalafiil on vastunäidustatud patsientidele, kellel esineb mitte-arteriitilise eesmise isheemilise nägemisnärvilise neuropaatia tõttu ühes silmas nägemise kaotus, hoolimata sellest, kas see episood oli seotud PDE5 inhibiitorite eelneva kasutamisega või mitte (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Enne ravi tadalafiiliga

- Enne medikamentoosse ravi määramist tuleb diagnoosida erektsioonihäire või eesnäärme healoomuline suurenemine ja määratleda selle võimalikud põhjused, võttes aluseks anamneesi ja läbivaatuse.
- Enne 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).

- Enne ravi alustamist tadalafiiliga eesnäärme healoomulise suurenemise korral, tuleb patsientidele eesnäärme kartsinoomi välistamiseks teostada läbivaatus ja hinnata hoolikalt kardiovaskulaarset seisundit (vt lõik 4.3).
- Ereksioonihäire hindamisega peab kaasnema selle võimalike põhjuste määramine ning sobiva ravi väljaselgitamine pärast meditsiinilist uuringut. Seni ei ole teada, kas tadalafiil toimib vaagna piirkonna operatsiooni või radikaalse närve mittesäästva prostatektoomia läbiteinud patsientidel.

Kardiovaskulaarsed häired

Turuletulekujärgselt 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.

PAH'i uuringusse ei kaasatud järgmisi kardiovaskulaarsete haigustega patsiente:

- kliiniliselt olulise aordi ja mitraalklapi haigusega patsiendid,
- perikardi konstriksiooniga patsiendid,
- restriktiivse või kongestiivse kardiomiopaatia patsiendid,
- kliiniliselt olulise vasaku vatsakese funktsioonihäirega patsiendid,
- eluohtliku arütmia patsiendid,
- sümptomaatilise koronaararteri haigusega patsiendid,
- ravile allumatu hüpertensiooniga patsiendid.

Kuna tadalafiili ohutuse kohta nendel patsientidel ei ole kliinilisi andmeid, ei ole tadalafiili kasutamine soovitatav.

Pulmonaalsed vasodilaatorid võivad oluliselt halvendada kardiovaskulaarset seisundit pulmonaalse veno-oklusiivse haigusega (*pulmonary veno-occlusive disease*, PVOD) patsientidel. Kuna puuduvad kliinilised andmed tadalafiili manustamise kohta veno-oklusiivse haigusega patsientidele, ei ole tadalafiili manustamine nendele patsientidele soovitatav. Kui tadalafiili manustamise ajal peaksid ilmnenema kopsuturse sümptomid, tuleb arvestada kaasuva PVOD'i esinemise võimalusega.

Tadalafiilil on süsteemsed vasodilatoorsed omadused, mille tulemusel võib tekkida mööduv vererõhu langus. Arstid peavad hoolikalt kaaluma teatud haigusseisunditega patsientide puhul, nt raske vasaku vatsakese väljavoolu obstruktsioon, vedelikupeetus, autonoomne hüpotensioon või puhkeoleku hüpotensioon, võib kõrvaltoimena tekkida vasodilatoorne toime.

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

Tadalafiil (5 mg) - Samaaegselt antihüpertensiivseid ravimeid kasutavatel patsientidel võib tadalafiil esile kutsuda vererõhu langust. Igapäevase tadalafiili ravi alustamisel tuleb adekvaatselt hinnata antihüpertensiivse ravi annuse reguleerimise kliinilist vajadust.

Nägemishäired

Tadalafiili ja teiste PDE5 inhibiitorite manustamisega seoses on teatatud nägemishäiretest ja isheemilisest nägemisnärvneuropaatias. Patsienti tuleb juhendada, et järsu nägemishäire puhul peab tadalafiili manustamise lõpetama ning viivitamatult konsulteerima arstiga (vt lõik 4.3). Teadaolevate pärilike degeneratiivsete silma võrkkesta haiguste, sh *retinitis pigmentosa*-ga patsiendid ei olnud kliinilistesse uuringutesse kaasatud ja ravimi kasutamine nendel patsientidel ei ole soovitatav.

Neeru- ja maksakahjustus

Tadalafiili suurenenud plasmakontsentratsiooni (AUC), vähese kliinilise kogemuse ja dialüüsi abil kliirensi mõjutamise võimatuse tõttu ei soovitata raske neerukahjustusega patsientidel tadalafiili annustamisega üks kord ööpäevas kasutada.

Tadalafiili ohutuse kohta üksiku annuse manustamisel erektsioonihäire või eesnäärme healoomulise suurenemise ravis raske maksapuudulikkusega (Child-Pugh klass C) patsientidel on vähe kliinilisi andmeid. Üks kord ööpäevas annustamist nii erektsioonihäire kui eesnäärme healoomulise suurenemise raviks ei ole maksapuudulikkusega patsientidel hinnatud. Enne tadalafiili määramist peab arst põhjalikult hindama loodetava kasu ja võimaliku ohu suhet.

Priapism ja peenise anatoomiline deformatsioon

PDE5 inhibiitoritega ravitud meestel on teatatud priapismist. 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.

Tadalafiili 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, hulgmüeloom või leukeemia).

Kasutamine koos CYP3A4 indutseerijate või inhibiitoritega

Tadalafiili ordineerimisel tugevaid CYP3A4 inhibiitoreid (ritonaviir, sakvinaaviir, ketokonasool, itrakonasool ja erütromütsiin) kasutavatele patsientidele tuleb olla ettevaatlik, kuna nende ravimite kombineerimisel on täheldatud tadalafiili plasmakontsentratsiooni (AUC) suurenemist (vt lõik 4.5). Patsientidel, kes võtavad pidevalt tugevaid CYP3A4 indutseerijaid (nt rifampitsiin), ei ole tadalafiili kasutamine soovitatav (vt lõik 4.5).

Tadalafiil ja teised erektsioonihäirete ravimid

Tadalafiili ja teiste PDE5 inhibiitorite või teiste erektsioonihäirete ravimite kombinatsioonide ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud. Patsiente tuleb hoiatada, et nad ei kasutaks tadalafiili sellistes kombinatsioonides.

Prostatastükliin ja selle analoogid

Tadalafiili efektiivsust ja ohutust manustamisel koos prostatastükliini või selle analoogidega ei ole kontrollitud kliinilistes uuringutes uuritud. Seetõttu on sellisel koosmanustamisel soovitatav ettevaatus.

Bosentaan

Tadalafiili efektiivsust ei ole uuritud lõpuni patsientidel, kes saavad juba ravi bosentaaniga (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

Zenavil sisaldab laktoosi. Patsiendid, kellel esineb harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, täielik laktaasipuudulikkus või glükoos-galaktoosi imendumishäire, ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

Teiste ainete toimed tadalafiilile

Tsütokroom P450 inhibiitorid

Tadalafiil metaboliseerub peamiselt CYP3A4 abil.

- CYP3A4 selektiivne inhibiitor ketokonasool (200 mg ööpäevas) kahekordistas tadalafiili (10 mg) plasmakontsentratsiooni (AUC) ja suurendas C_{max} väärtust 15 % võrra, võrreldes tadalafiili monoteeraapiaga.

- Ketokonasool (400 mg ööpäevas) neljakordistas talafiiili (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 talafiiili (20 mg) plasmakontsentratsiooni (AUC), kuid ei muutnud maksimaalset kontsentratsiooni. Ritonaviir (500 mg või 600 mg kaks korda ööpäevas) suurendas talafiiili (20 mg) ühekordse annuse plasmakontsentratsiooni (AUC) 32% ja vähendas C_{max} 30 %.
- Ehkki spetsiifilisi koostoimeid ei ole uuritud, tuleb mõnede proteaasi inhibiitorite, nt sakvinaaviiri, ning teiste CYP3A4 inhibiitorite, nt erütromütsiini, klaritromütsiini, itrakonasooli ja greibimahla, samaaegsel manustamisel olla ettevaatlik, kuna need võivad suurendada talafiiili kontsentratsiooni plasmas (vt lõik 4.4). Selle tagajärjel võib lõigus 4.8 loetletud kõrvaltoimete esinemissagedus tõusta.

Transportvalgud

Transportvalgude (nt p-glükoproteiin) roll talafiiili jaotumises ei ole teada. Seega on võimalik, et transportvalgude pärssimise tulemuseks on ravimkoostoimed.

Tsütokroom P450 indutseerijad

Antimikroobsed ravimid (nt rifampitsiin)

CYP3A4 indutseerija rifampitsiin (600 mg ööpäevas) vähendas talafiiili AUC-d 88 %, võrreldes AUC väärtustega ainult talafiiili (10 mg) manustamisega. Selline vähendatud plasmakontsentratsioon vähendab eeldatavasti omakorda talafiiili efektiivsust, vähendatud efektiivsuse ulatus ei ole teada. Arvatavasti vähendab talafiiili kontsentratsiooni plasmas ka teiste CYP3A4 indutseerijate, nt fenobarbitaali, fenütoini ja karbamasepiini, samaaegne manustamine.

Endoteliin-1 retseptori antagonistid (nt bosentaan)

Bosentaan (125 mg kaks korda ööpäevas), CYP2C9 ja CYP3A4 substraat ja CYP3A4, CYP2C9 ning võimalik CYP2C19 mõõdukas indutseerija, vähendas korduval koosmanustamisel talafiiili (40 mg üks kord ööpäevas) süsteemset ekspositsiooni 42 % ja C_{max} 27 %. Talafiiili efektiivsust juba bosentaani ravi saavatel patsientidel ei ole lõplikult uuritud (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Talafiiil ei mõjuta bosentaani ega selle metaboliitide ekspositsiooni (AUC ja C_{max}). Talafiiili ja teiste endoteliin-1 retseptori antagonistide kombinatsiooni ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud.

Talafiiili toimed teistele ravimitele

Nitraadid

Kliinilistes uuringutes ilmnes, et talafiiil (5 mg, 10 mg ja 20 mg) potentseerib nitraatide hüpotensiivset toimet. Seetõttu on talafiiili 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 talafiiili ja erinevatel aegadel sublingvaalselt 0,4 mg nitroglütseriini, püsis see koostoime üle 24 tunni ning ei olnud enam tuvastatav 48 tundi pärast talafiiili viimast annust. Seega, kui talafiiili (5 mg...20 mg) kasutaval patsiendil peaks tekkima eluline näidustus nitraadi manustamiseks, peab viimasest talafiiili 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 ja 8 mg ööpäevas) ja talafiiili (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 talafiiili 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, kas monoterapiana või kombinatsioonravi osana, 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 tähelestatule. Uuritavatel, kelle vererõhk ei olnud hästi kontrolli all, esines suurem langus, ehkki enamikul juhtudel ei kaasnenud 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.

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 fosfodiesteriini inhibiitor) farmakokineetilisi koostoimeid ei täheldatud. Ainsaks farmakodünaamiliseks toimeks oli südame löögisageduse väike (3,5 lööki minutis) suurenemine. Ehkki see toime on nõrk ning ei omanud antud uuringus kliinilist tähtsust, tuleb seda nende ravimite koosmanustamisel arvestada.

Suukaudsed kontratseptiivid

Püsikontsentratsioonis suurendas tadalafiil (40 mg üks kord ööpäevas) etinüülöstradiooli plasmakontsentratsiooni (AUC) 26 % ja C_{max} 70 %, võrreldes suukaudse kontratseptiivi manustamisel koos platseeboga. Tadalafiilil ei leitud kliiniliselt olulist toimet levonorgestreelile, mis viitab, et mõju etinüülöstradioolile tuleneb soole sulfanatsiooni inhibeerimisest tadalafiili poolt. Selle leiu kliiniline tähtsus ei ole teada.

Terbutaliin

Samasugust AUC ja C_{max} tõusu, mida nähti etinüülöstradiooli puhul, võib oodata ka terbutaliini suukaudse manustamise järgselt, ilmselt sulfateerimise inhibeerimise tõttu sooles tadalafiili poolt. Selle leiu kliiniline tähtsus ei ole teada.

Alkohol

Tadalafiiliga (10 mg 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 mittedööst). Tadalafiil (20 mg) ei suurendanud alkoholist (0,7 g/kg või ligikaudu 180 ml 40 %-list

alkoholi [viin] 80 kg kaaluvale mehele) põhjustatud keskmist vererõhu langust, kuid mõnel mehel täheldati posturaalset pearinglust ja ortostaatilist hüpotensiooni. Kui talalafiili manustati koos alkoholi väiksemate annustega (0,6 g/kg), siis hüpotensiooni ei täheldatud ning pearinglust esines samasuguse sagedusega nagu ainult alkoholi korral. Talalafiil (10 mg) ei suurendanud alkoholi toimet kognitiivsele funktsioonile.

Tsütokroom CYP450 isoensüümide abil metaboliseeruvad ravimid

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

CYP2C9 substraadid (nt R-varfariin)

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

Atsetüülsalitsüülhape

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

P-glükoproteiini substraadid (nt digoksiin)

Talalafiilil (40 mg üks kord ööpäevas) ei olnud kliiniliselt olulist mõju digoksiini farmakokineetikale.

Diabeedivastased ravimid

Spetsiifilisi koostoime uuringuid diabeedivastaste ravimitega ei ole läbi viidud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Talalafiili kasutamise kohta rasedatel on andmeid piiratud hulgal. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüonaalsele/loote arengule, sünnitusele ega postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on parem vältida talalafiili kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

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

Fertiilsus

Koortel 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

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

4.8 Kõrvaltoimed

Talalafiili ohutusprofiili kokkuvõtte erektsioonihäirete või eesnäärme healoomulise suurenemise ravis

Talalafiili erektsioonihäirete või eesnäärme healoomulise suurenemise raviks võtvatel patsientidel oli kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks peavalu, düspepsia, seljavalu ja müalgia, mille

esinemissagedus suureneb talafiiili annuse suurenedes. Teatatud kõrvaltoimed olid mööduvad ja üldiselt kerge kuni mööduka raskusastmega. Enamus teatatud peavalu juhtudest esines talafiiili 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 7116 talafiiili võtvat patsienti ja 3718 platseebot võtvat patsienti) vastavalt-vajadusele ja üks kord ööpäevas manustamisel ning eesnäärme healoomulise suurenemise ravis üks kord ööpäevas manustamisel.

Sageduse 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).

Sage	Aeg-ajalt	Harv
<i>Immuunsüsteemi häired</i>		
	Ülitundlikkusreaktsioonid	Angioödeem ²
<i>Närvisüsteemi häired</i>		
Peavalu	Pearinglus	Insult ¹ (sealhulgas hemorraagilised juhud), sünkoop, transitoorne ajuisheemia ¹ , migreen ² , krampid, transitoorne amneesia
<i>Silma kahjustused</i>		
	Hägune nägemine, valu silmas	Nägemisvälja kahjustus, silmalaugude turse, konjunktivi hüperemia, mitte-arteriiline 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 ³ , ventrikulaarne arütmia ³
<i>Vaskulaarsed häired</i>		
Nahaõhetus	Hüpotensioon ³ hüpertensioon	
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>		
Ninakinnisus	Düspnoe, epistaksis	
<i>Seedetrakti häired</i>		
Düspepsia, gastroösofageaalne reflukshaigus	Kõhuvalu	
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>		
	Lööve, hüperhidroos (liighigistamine)	Urtikaaria, Stevensi-Johnsoni sündroom ² , eksfoliatiivne dermatiit ²
<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>		
	Peenise veritsus, hematospermia	Pikaajaline erektsioon, priapism ²
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>		
	Valu rinnus ¹	Näoturse ² , kardialne äkksurm ^{1,2}

¹ Enamikul patsientidest esinesid kardiovaskulaarsed riskifaktorid (vt lõik 4.4).

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

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 kõrvalekalletest EKG-s ei olnud seotud kõrvaltoimetega.

Teised eripopulatsioonid

Andmed üle 65-aastaste patsientide kohta, kes võtavad kliinilistes uuringutes tadalafiili kas erektsioonihäirete raviks või eesnäärme healoomulise suurenemise raviks, on piiratud. Kliinilistes uuringutes 5 mg tadalafiili üks kord ööpäevas eesnäärme healoomulise suurenemise raviks võtvatel üle 75-aastastel patsientidel teatati kõige sagedamini peeringlusest ja kõhulahtisusest.

Tadalafiili ohutusprofiili kokkuvõte pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravis

Kõige sagedasemad teatatud kõrvaltoimed, mis ilmnisid $\geq 10\%$ patsientidest 40 mg tadalafiili ravi käigus, olid peavalu, iiveldus, seljavalu, düspepsia, nahaõhetus, müalgia, nasofarüngiit ja valu jäsemetes. Teatatud kõrvaltoimed olid mööduvad ja üldiselt kerged kuni mõõdukad. Üle 75-aastastel patsientidel esinevate kõrvaltoimete kohta on vähe andmeid.

Tadalafiiliga läbiviidud olulise tähtsusega platseebokontrolliga PAH ravi uuringus said kokku 323 patsienti tadalafiili annustevahemikus 2,5 mg...40 mg üks kord ööpäevas ja 82 patsienti platseebot. Ravi pikkus oli 16 nädalat. Üldine ravi katkestamise sagedus tekkinud kõrvaltoimete tõttu oli madal (tadalafiil 11 %, platseebo 16%). Kolmsada viiskümmend seitse (357) selle olulise uuringu lõpetanud patsienti alustasid pikaajalist laiendatud uuringut. Uuritud annused olid 20 mg ja 40 mg üks kord ööpäevas.

Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Alltoodud tabelis on loetletud platseebokontrolliga PAH kliinilises uuringus tadalafiiliga ravitud patsientidel tekkinud kõrvaltoimed. Samuti on tabelisse kaasatud mõned kõrvaltoimed, mida on teatatud tadalafiili puhul kliinilistes uuringutes ja/või turuletulekujärgsest kogemusest meeste erektsioonihäirete ravimisel. Need kõrvaltoimed on märgitud kas esinemissagedusega „teadmata“, kuna esinemissagedust PAH haigetel ei saanud hinnata olemasolevate andmete alusel, või määrati esinemissagedus olulise tähtsusega platseebokontrollitud tadalafiili kliinilise uuringu andmete alusel.

Sageduse 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).

Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata ¹
<i>Immuunsüsteemi häired</i>				
	Ülitundlikkus-			Angioödeem

	reaktsioonid ⁵			
<i>Närvisüsteemi häired</i>				
Peavalu ⁶	Sünkoop, migreen ⁵	Krambid ⁵ , mööduv amneesia ⁵		Insult ² (sh hemorraagilised juhud)
<i>Silma kahjustused</i>				
	Ähmane nägemine			Mitte-aretiitilise eesmise nägemisnärv neuropaatia (NAION), reetina vaskulaarne oklusioon, nägemisvälja häired
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>				
		Tinnitus		Äkiline kuulmiskadu
<i>Südame häired</i>				
	Palpitatsioonid ^{2, 5}	Kardiaalne äkksurm ^{2, 5} , tahhükardia ^{2, 5}		Ebastabiilne stenokardia, ventrikulaarne arütmia, müokardi infarkt ²
<i>Vaskulaarsed häired</i>				
Nahaõhetus	Hüpotensioon	Hüpertensioon		
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>				
Nasofarüüngiit (sh nina limaskestast ja siinuste turse ning riniit)	Ninaverejooks			
<i>Seedetrakti häired</i>				
Iveldus, düspepsia (sh kõhuvalu/düskomfort ³)	Oksendamine, gastroösofageaalne reflukshaigus			
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>				
	Lööve	Urtikaaria ⁵ , hüperhidroos (liighigistamine) ⁵		Stevensi-Johnsoni sündroom, eksfoliativne dermatiit
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>				
		Hematuuria		
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>				
Müalgia, seljavalu, jäsemete valu (sh ebamugavustunne jalgades)				
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>				

	Suurenenud emakaverejooks ⁴	Priapism ⁵ , peenise veritsus, hematospermia		Pikenenud erektsioon
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>				
	Näoturse, valu rinnus ²			

Teatud kõrvaltoimete kirjeldus

¹ Kõrvaltoimed, mida registreeritud uuringutes ei täheldatud ja esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel. Kõrvaltoimed on lisatud siia tabelisse turuletulekujärgsete või kliiniliste uuringute andmete põhjal, kus tadalafiili on kasutatud erektsioonihäirete raviks.

² Enamikul patsientidest, kellel neid nähte esines, olid eelnevalt olemas kardiovaskulaarsed riskifaktorid.

³ Täpse MedDRA termini sisse kuuluvad ka ebamugavustunne kõhus, kõhuvalu, alakõhuvalu, ülakõhuvalu ja mao düskomfort.

⁴ Kliiniline mitte-MedDRA termin, et kaasata ebatavalise/rohke menstruaatsiooni verejooksu seisundit kirjeldavad raportid, nt menorraagia, metrorraagia, menometrorraagia või vaginaalne verejooks.

⁵ Kõrvaltoimed on lisatud siia tabelisse turuletulekujärgsete või kliiniliste uuringute andmete põhjal, kus tadalafiili on kasutatud erektsioonihäirete raviks ning lisaks on esinemissageduse määramise aluseks vaid 1 või 2 patsiendi kogemused, kellel kõrvaltoimed tekkisid olulise tähtsusega platseebokontrollitud tadalafiili kliinilises uuringus.

⁶ Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime oli peavalu. Peavalu võib tekkida ravi alguses ning isegi ravi jätkudes aja jooksul taanduda.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Tervetele 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 tugevatoimeline ja selektiivne 5. tüüpi fosfodiesteri (PDE5) inhibiitor. PDE5 on ensüüm, mis vastutab tsüklilise guanosiinmonofosfaadi (cGMP) lammutamise eest.

Erektsioonihäired ja esnäärme healoomuline suurenemine

Kui seksuaalne erutus põhjustab lämmastikoksiidi lokaalset vabanemist, siis PDE5 inhibeerimine tadalafiili poolt kutsub 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.

PDE5 inhibeerimise toimet cGMP tasemele kavernooskehas on täheldatud ka eesnäärme silelihastes, kusepõies ja nende vaskulaarses verevarustuses. Vastuseks tekkiva veresoonte lõõgastuse tõttu paraneb verevool, mis võib olla selleks toimemehhanismiks, mille läbi vähenevad eesnäärme healoomulise hüperplaasia sümptomid. Neid vaskulaarseid toimeid võib täiendada põie aferentsete närvide aktiivsuse pärssimine ja eesnäärme ning põie silelihaste lõõgastus.

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon on seotud lämmastikoksiidi pidurdatud vabanemisega veresoonte endoteelist ja selle tagajärjel väheneb cGMP kontsentratsioon kopsu veresoonte silelihastes. PDE5 on kopsu veresoontes valdav fosfodiesteras. PDE5 inhibeerimine tadalafilii poolt suurendab cGMP kontsentratsiooni, mis viib kopsu veresoonte silelihaste lõdvestumisele ja vasodilatsioonile kopsu veresoontes.

Farmakodünaamilised toimed

In vitro uuringud on näidanud, et tadalafil on selektiivne PDE5 inhibiitor. PDE5 on ensüüm, mida leidub kavernooskeha silelihastes, veresoonte ja vistseraalundite silelihastes, skeletilihastes, trombotsüütides, neerudes, kopsudes ja väikeajus. Tadalafil toimib PDE5-le tugevamini kui teistele fosfodiesterasidele. Tadalafilil on PDE5 suhtes üle 10000 korra tugevama toimega kui südames, peaaeg, veresoontes, maksas ja teistes elundites leiduvatele ensüümidele PDE1, PDE2 ja PDE4. Tadalafilil on PDE5-le üle 10000 korra 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 tadalafilil ligikaudu 700 korda tugevama toimega PDE5 kui reetinas leiduva, fototransduktsiooni eest vastutava ensüümi PDE6 suhtes. Tadalafilil toimib samuti üle 10000 korra tugevamini PDE5-le kui ensüümile PDE7 üle PDE10.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Erektsioonihäired

Tadalafilil 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 tadalafil parandas erektsiooni 81 % patsientidest, võrreldes 35 %-ga platseeborühmas. Ka kõigi raskusastmetega erektsioonihäiret põdevad patsiendid täheldasid seoses tadalafilii kasutamisega erektsioonide paranemist (kerge, keskmise ja raske astme korral vastavalt 86 %, 83 % ja 72 % ning platseeboga 45 %, 42 % ja 19 %). Esialgsetes efektiivsusuuringutes õnnestus tadalafiliga 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 tadalafilii annuseid 2,5 mg, 5 mg ja 10 mg ükskord ööpäevas. Kahes primaarses üldpopulatsiooni efektiivsusuuringus oli keskmine õnnestunud suguhete proportsioon patsiendi kohta 57 % ja 67 % 5 mg tadalafilii ning 50 % 2,5 mg tadalafilii puhul, võrrelduna 31 ja 37 %-ga platseebo puhul. Uuringus, milles vaadeldi diabeedist põhjustatud erektsioonihäiretega patsiente, täheldati keskmist õnnestunud suguhete proportsiooni patsiendi kohta 5 mg tadalafilii puhul 41 % ja 2,5 mg tadalafilii puhul 46 %, võrrelduna 28 %-ga platseebo puhul. Enamus kõigis kolmes uuringus osalenud patsientidest omas ravivastust eelnevatele, vastavalt vajadusele manustatud PDE5 inhibiitoritele.

Eesnäärme healoomuline suurenemine

Tadalafilii uuriti 4 kliinilises uuringus, mis kestsid 12 nädalat ja kuhu kaasati üle 1500 eesnäärme healoomulise suurenemise nähtude ja sümptomitega patsiendi. 4 uuringus oli muutus rahvusvahelise prostata sümptomite skaalal 5 mg tadalafilii kasutamisel vastavalt -4,8, -5,6, -6,1 ja -6,3, võrreldes platseeboga -2,2, -3,6, -3,8 ja -4,2. Muutus rahvusvahelise prostata sümptomite skaalal ilmnis juba 1 nädala pärast. Ühes nendest uuringutest, kus aktiivse võrdlusainena kasutati ka 0,4 mg tamsulosiini,

oli paranemine rahvusvahelise prostata sümptomite skaalal 5 mg tadalafiili, tamsulosiini ja platseebo korral vastavalt -6,3, -5,7 ja -4,2.

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (PAH)

Randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus osales 405 pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsienti. Lubatud kaasuv ravi sisaldas bosentaani (stabiilne säilitusannus kuni 125 mg kaks korda ööpäevas) ja kroonilist antikoaguleerivat ravi, digoksiini, diureetikume ja hapnikku. Enam kui pooled (53,3 %) uuringus osalenud isikutest said kaasuvat ravi bosentaaniga.

Patsiendid randomiseeriti ühte viiest ravigruppidest (tadalafiil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg või platseebo). Patsiendid olid vähemalt 12-aastased ja PAH diagnoosiga, mis oli idiopaatiline, seotud kollageenhaiguse, anoreksigeensete ravimite kasutamise, inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsiooni, kodade vaheseina defektiga või kaasnes vähemalt 1 aasta kestnud kaasasündinud süsteemse ja kopsuvereringe šundi kirurgilise korrektsiooniga (nt vatsakeste vaheseina defekt, avatud arterioosjuha). Uuringus osalenute keskmine vanus oli 54 aastat (vahemikus 14 kuni 90 aastat), enamik patsiente olid heledanahalised kaukaasia rassist (80,5 %) ja naissoost (78,3 %). Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) etioloogia oli peamiselt idiopaatiline PAH (61,0 %) ja seotud vaskulaarse kollageenhaigusega (23,5 %). Enamikul patsientidest oli Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) klassifikatsiooni järgi III (65,2 %) või II (32,1 %) funktsionaalne klass. Keskmine 6-minuti käimistesti vahemaa (*6-minute-walk-distance*, 6MWD) algtasemel oli 343,6 meetrit.

Esmaseks efektiivsuse tulemusnäitajaks oli 16. nädalal 6-minuti-käimistesti vahemaa (6MWD) muutus algtasemelt. Protokollis sätestatud olulise taseme saavutas ainult tadalafiil 40 mg – platseeboga kohandatud mediaan suurenes 6MWD testis 26 meetrit ($p=0,0004$; 95 % CI: 9,5, 44,0; eelsätestatud Hodgesi-Lehmani meetod) (keskmine 33 meetrit, 95 % CI: 15,2, 50,3). Läbitud vahemaa pikenemine ilmnas alates 8-ndast ravinädalast. 6MWD märkimisväärset paranemist ($p<0,01$) demonstreeriti 12-ndal nädalal, kui patsientidel paluti edasi lükata uuringuravimi võtmist, et määrata toimeaine madalaimat kontsentratsiooni. Tulemused olid üldjuhul alagruppides koosõlas vanuse, soo, PAH etioloogia ja WHO funktsionaalse klassi algtaseme ning 6MWD-ga. Platseeboga kohandatud 6MWD tõusu mediaan oli neil patsientidel, kes said tadalafiili 40 mg lisaks bosentaanile ($n=39$) 17 meetrit ($p=0,09$; 95 % CI: -7,1, 43,0; eelsätestatud Hodgesi-Lehmani meetod) (keskmine 23 meetrit, 95 % CI: -2,4, 47,8) ja neil patsientidel, kes said ainult tadalafiili 40 mg ($n=37$) 39 meetrit ($p<0,01$, 95 % CI: 13,0, 66,0; eelsätestatud Hodgesi-Lehmani meetod) (keskmine 44 meetrit, 95 % CI: 19,7, 69,0).

16-ndaks nädalaks WHO funktsionaalse klassi paranemisega patsientide proportsioon oli sarnane tadalafiili 40 mg ja platseebogrupis (23 % vs. 21 %). Kliinilise seisundi halvenemise esinemissagedus 16-ndal nädalal oli tadalafiili 40 mg saanud patsientide grupis väiksem (5 %; 4 patsienti 79-st) kui platseebogrupis (16 %; 13 patsienti 82-st). Borgi düspnoe skoori muutused olid väikesed ja mitteolulised nii platseebo kui tadalafiil 40 mg grupis.

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta ereksioonihäirete ja pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni 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 ravimit võib manustada nii koos toiduga kui ilma. Manustamise aeg (hommikul *versus* õhtul pärast 10 mg üksikannuse manustamist) ei mõjuta oluliselt imendumise kiirust ja ulatust.

Jaotumine

Keskmine jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni tingimustel on ligikaudu 77 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 metüülkatehoolglükuroniid. See metaboliit omab PDE5 suhtes vähemalt 13000 korda nõrgemat toimet kui tadalafiil, mistõttu talle ei omistata kliinilist toimet täheldatud kontsentratsioonide korral.

Eritumine

Tervetel inimestel on tadalafiili kliirens tasakaalukontsentratsiooni tingimustel pärast suukaudset manustamist keskmiselt 3,4 l/h ja keskmine terminaalne poolväärtusaeg 16 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. Annustevahemikus 2,5 kuni 20 mg suureneb plasmakontsentratsioon (AUC) annusega proportsionaalselt. Annustevahemikus 20...40 mg täheldatakse plasmakontsentratsiooni väiksemat kui proportsionaalset tõusu. Manustades tadalafiili annuses 20 mg ja 40 mg üks kord ööpäevas, saabub tasakaalukontsentratsioon 5 päeva jooksul ning ekspositsioon on ligikaudu 1,5 korda sellest, mis saadakse pärast ühekordse annuse manustamist.

Populatsiooni farmakokineetika

Populatsioonikineetika hinnangute järgi on erektsioonihäiretega patsientidel farmakokineetika samasugune nagu erektsioonihäireteta meestel.

PAH haigetel, kes ei saa samaaegselt raviks bosentaani, on tadalafiili keskmine ekspositsioon tasakaalukontsentratsiooni korral pärast 40 mg annuse manustamist 26 % kõrgem võrreldes tervete vabatahtlikega. Võrreldes tervete vabatahtlikega ei ole C_{max} väärtuses olulist kliinilist erinevust. Need tulemused kinnitavad PAH haigetel tadalafiili madalamat kliirensit võrreldes tervete isikutega.

Eriühmad

Eakad

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

Neerupuudulikkus

Kliinilise farmakoloogia uuringutes oli kerge (kreatiini kliirens 51 kuni 80 ml/min) või mõõduka (kreatiini kliirens 31 kuni 50 ml/min) neerukahjustusega ja dialüüsravi saavate lõppstaadiumi neerupuudulikkusega patsientidel pärast ühekordse tadalafiili annuse (5 mg...20 mg) manustamist tadalafiili AUC ligikaudu kaks korda suurem kui tervetel inimestel. Hemodialüüsi patsientidel oli C_{max} 41% kõrgem kui tervetel. Tadalafiili eliminatsioonis on hemodialüüsil tühine osa. Tadalafiil ei ole soovitatav raske neerukahjustusega patsientidele, kuna tadalafiili süsteemne ekspositsioon (AUC) suureneb, kliiniline kogemus on vähene ning ei ole teada, kuidas dialüüs mõjutab ravimi kliirensit.

Maksapuudulikkus

Pärast 10 mg tadalafiili manustamist kerge ja mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh klass A ja B) patsientidele on tadalafiili AUC võrreldav vastava näitajaga tervetel.

Vähe on kliinilisi andmeid talalafiili ohutuse kohta raske maksapuudulikkusega patsientidel (Child-Pugh klass C). Zenavil'i määramisel peab raviarst enne hoolikalt hindama individuaalset kasu/riski suhet. Puuduvad andmed talalafiili suuremate annuste kui 10 mg manustamise kohta maksakahjustusega patsientidele. Puuduvad andmed talalafiili üks kord ööpäevas manustamise kohta maksakahjustusega patsientidele. Kui Zenavil'i määratakse üks kord ööpäevas manustamiseks, peab raviarst enne hoolikalt hindama individuaalset kasu/riski suhet.

Raske maksatsirroosiga patsiente (Child-Pugh klass C) ei ole uuritud ja seetõttu ei ole talalafiili manustamine nendele patsientidele soovitatav.

Diabeediga patsiendid

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

Rass

Erinevatest etnilistest gruppidest inimesed olid kaasatud farmakokineetika uuringutesse ning talalafiili puhul ei täheldatud tüüpilisi ekspositsiooni erinevusi. Annuste kohandamine ei ole vajalik.

Sugu

Nii pärast talalafiili ühekordse kui korduva annuse manustamist tervetele naistele ja meestele kliiniliselt olulisi ekspositsiooni erinevusi ei täheldatud. Annuste kohandamine ei ole vajalik.

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 ööpäevas, ei ilmnenu teratogeensust ega embrüo-või fetotoksilisust. Roti prenataalse ja postnataalse arengu uuringus oli annuseks, mille korral toksilisi toimeid ei täheldatud, 30 mg/kg ööpäevas. 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
Hüdroksüpropüültselluloos
Naatriumkroskarmelloos
Naatriumlauryülsulfaat
Mikrokristalliline tselluloos
Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Hüpromelloos
Laktoosmonohüraat
Triatsetiin
Titaandioksiid (E 171)
Talk
5 mg: Punane raudoksiid (E 172)

10 mg: Punane ja kollane raudoksiid (E 172)
20 mg: Kollane raudoksiid (E 172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

30 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PE/PVDC-Alumiinium või oPa-Alumiinium-PVC/Alumiinium blistrid pappkarpides, mis sisaldavad 2, 4, 8, 10, 12, 14, 28 ja 84 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Medochemie LTD,
1-10 Constantinoupoleos street,
3011 Limassol,
Küpros

8. MÜÜGILOA NUMBRID

5 mg: 864315
10 mg: 864415
20 mg: 864215

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28.01.2015
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 02.07.2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

juuli 2019