

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tadalafiil APL 20 mg, õhukese polümeerikattega tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg tadalafiili.

INN. *Tadalafilum*.

Teadaolevat toimet omav abiaine: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 326,8 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Kollane kuni helekollane, ovaalne kaldservadega kaetud tablett, mille ühel küljel on pimetrükk "L 339" ja teine küljel on sile. Pikkus ligikaudu 14,1 mm ja laius 7,1 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tadalafiil on näidustatud WHO II ja III funktsionaalse klassi arteriaalse pulmonaalhüpertensiooniga täiskasvanud patsientide raviks nende koormustaluvuse parandamiseks (vt lõik 5.1).

On tõestatud, et ravim on efektiivne idiopaatilise pulmonaalhüpertensiooni ja sidekoehaigusele kaasuva pulmonaalhüpertensiooni ravis.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima ainult arteriaalse pulmonaalhüpertensiooni ravis kogunud arst.

Annustamine

Soovitav annus on 40 mg (2 x 20 mg) võetuna üks kord päevas koos toiduga või ilma.

Eakad patsiendid

Eakatel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Neerupuudulikkusega patsiendid

Kerge või mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel on soovitatav algannus 20 mg üks kord päevas. Annust võib sõltuvalt individuaalsest toimest ja taluvusest suurendada kuni 40 mg-ni üks kord päevas. Raske neerupuudulikkusega patsientidel tadalafiili ei soovitata kasutada (vt lõik 4.4 ja 5.2).

Maksapuudulikkusega patsiendid

Vähese kliinilise kogemuse tõttu tuleb kerge kuni mõõduka maksatsirroosiga (Child-Pugh klass A ja B) patsientidele pärast 10 mg üksikannuseid manustada 20 mg algannus üks kord päevas. Kui talalafiili määratakse, tuleb raviarstil hoolikalt kasu/riski suhet hinnata. Raske maksatsirroosiga patsiente (Child-Pugh klass C) ei ole uuritud ja seetõttu ei ole talalafiili kasutamine nendel soovitatav (vt lõik 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Talalafiili ohutust ja efektiivsust ei ole alla 18-aastastel isikutel veel tõestatud. Andmed ei ole saadaval.

Manustamisviis

Talalafiil APL 20 mg on suukaudseks manustamiseks.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Äge müokardiinfarkt viimase 90 päeva jooksul.

Tõsine hüpotensioon (<90/50 mm Hg).

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

PDE5 inhibiitorite, sh talalafiili, ja guanülaatsüklaasi stimulaatorite, sh riotsiguaat, samaaegne kasutamine on vastunäidustatud, kuna võib tekkida sümptomaatiline hüpotensioon (vt lõik 4.5).

Patsiendid, kellel esineb mitte-arteriitilise eesmise isheemilise nägemisnärviga neuropatia (NAION) tõttu ühes silmas nägemise kaotus, hoolimata sellest, kas see episood on või oli seotud PDE5 inhibiitorite eelneva kasutamisega või mitte (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kardiovaskulaarsed haigused

Järgmisi kardiovaskulaarsete haigustega patsiente PAH kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud:

- Kliiniliselt olulise aordi- ja mitraalklapi haigusega patsiendid;
- perikardi konstriksiooniga patsiendid;
- restriktiivse või kongestiivse kardiomiopaatiaaga patsiendid;
- vasaku vatsakese olulise funktsioonilangusega patsiendid;
- eluohtlike rütmihäiretega patsiendid;
- sümptomaatilise koronaartõvega patsiendid;
- ravile allumatu hüpertensiooniga patsiendid.

Kuna talalafiili kasutamise ohutuse kliinilisi andmeid nendel patsientidel ei ole teada, ei ole talalafiili kasutamine nendel soovitatav.

Pulmonaarsed vasodilataatorid võivad märkimisväärselt halvendada kopsude veno-oklusiivse haigusega (PVOD) patsientide kardiovaskulaarset staatust. Kuna puuduvad andmed talalafiili kasutamise kohta patsientidel, kellel on kopsude veno-oklusiivne haigus, ei ole talalafiili manustamine nendele patsientidele soovitatav. Kui talalafiili manustamisel peaks esinema kopsuturse nähte, tuleb arvestada veno-oklusiivse haiguse esinemise võimalusega.

Talalafiilil on süsteemne vasodilateeriv toime, mille tulemusel võib tekkida mõõduv vererõhulangus.

Talalafiili ordineerimisel peab arst hoolikalt arvestama teatud haigusseisunditega patsientide puhul talalafiili ebasoodsa vasodilatoorse toimega, näiteks patsientidel, kellel on raske vasaku vatsakese väljavoolutrakti obstruktsioon, vedelikupuudus, autonoomne hüpotensioon või puhkeoleku hüpotensioon.

Mõnedel alfa₁-blokaatoreid ja tadalafiili samaaegselt manustavatel patsientidel võib tekkida sümptomaatiline hüpotensioon (vt lõik 4.5). Seetõttu ei ole tadalafiili ja doksasosiini kombineerimine soovitatav.

Nägemine

Tadalafiili ja teiste PDE5 inhibiitorite manustamisega seoses on teatatud nägemishäiretest ja NAIONist. Patsiendile tuleb teada anda, et järsu nägemishäire puhul peab viivitamatult konsulteerima arstiga (vt lõik 4.3). Patsiente, kellel esinesid teadaolevalt pärilikud degeneratiivsed võrkkestahaigused sh *Retinitis pigmentosa*, ei kaasatud kliinilistesse uuringutesse ja seetõttu ei ole ravimi kasutamine nendel patsientidel soovitatav.

Neeru- ja maksafunktsiooni häired

Tadalafiili ei soovitata kasutada raske neerupuudulikkusega haigetel, kuna tadalafiili süsteemne ekspositsioon (AUC) on neil tõusnud, kliiniline kogemus on väike ning dialüüsil on vähene toime ravimi kliirensile. Raske maksatsirroosiga (Child-Pugh klass C) patsiente ei ole uuritud, seetõttu ei ole tadalafiili annustamine neile soovitatav.

Priapism ja peenise anatoomiline deformatsioon

PDE5 inhibiitoritega ravitud meestel on teatatud priapismi esinemisest. 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 esineb seisundeid, mis võivad olla eelsoodumuseks priapismi tekkele (nt sirprakuline aneemia, hulgimüeloom või leukeemia).

Kasutamine koos CYP3A4 indutseerijate või inhibiitoritega

Krooniliselt tugevatoimelisi CYP3A4 indutseerijaid, nt rifampitsiini võtvatel patsientidel ei ole tadalafiili kasutamine soovitatav (vt lõik 4.5). Patsientidel, kes samaaegselt kasutavad tugevatoimelisi CYP3A4 inhibiitoreid, nt ketokonasooli või ritonaviiri, ei ole tadalafiili kasutamine soovitatav (vt lõik 4.5).

Erektsioonihäirete ravi

Tadalafiili ohutust ja efektiivsust samaaegsel manustamisel teiste PDE5 inhibiitoritega ja teiste erektsioonihäirete ravimitega ei ole uuritud. Patsiente tuleb informeerida, et nad ei võtaks Tadalafiil APL 20 mg koos nende ravimitega.

Prostatsükliin ja selle analoogid

Tadalafiili efektiivsust ja ohutust manustamisel koos prostatsükliini või selle analoogidega ei ole kontrolliga kliinilistes uuringutes tõestatud. Seetõttu on samaaegsel manustamisel soovitatav olla ettevaatlik.

Bosentaan

Juba bosentaan-ravil olevatel patsientidel ei ole tadalafiili efektiivsust lõplikult näidatud (vt lõik 4.5 ja 5.1).

Laktoos

Tadalafiil APL 20 mg sisaldab laktoosmonohüdraati. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toime tadalafiilile

Tsütokroom P450 inhibiitorid

Seentevastased asoolid(nt ketokonasool)

Ketokonasool (200 mg päevas) suurendab tadalafiili (10 mg) ühekordse annuse ekspositsiooni (AUC) 2-kordselt ja C_{max} 15 % võrra, võrrelduna tadalafiili enda AUC ja C_{max} väärtustega. Ketokonasool (400 mg päevas) suurendab tadalafiili (20 mg) üksikannuse ekspositsiooni (AUC) 4-kordselt ja C_{max} 22 % võrra.

Proteaasi inhibiitorid (nt ritonaviir)

Ritonaviir (200 mg kaks korda päevas), mis on CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP2D6 inhibiitor, suurendab tadalafiili (20 mg) üksikannuse ekspositsiooni (AUC) 2-kordselt ilma C_{max} väärtusi muutmata. Ritonaviir (500 mg või 600 mg kaks korda päevas) suurendab tadalafiili (20 mg) üksikannuse ekspositsiooni (AUC) 32% võrra ja langetab C_{max} 30 % võrra.

Tsütokroom P450 indutseerijad

Endoteliin-1 retseptorite antagonistid (nt bosentaan)

Bosentaan (125 mg kaks korda päevas), mis on CYP2C9 ja CYP3A4 substraat ning mõõdukas CYP3A4, CYP2C9 ja võib olla ka CYP2C19 indutseerija, vähendas pärast tadalafiili (40 mg üks kord päevas) korduvat samaaegset manustamist süsteemset ekspositsiooni 42% ja C_{max} 27% võrra. Juba bosentaan-ravil olevatel patsientidel ei ole tadalafiili efektiivsust lõplikult näidatud (vt lõik 4.4 ja 5.1). Tadalafiil ei mõjuta bosentaani ega tema metaboliitide ekspositsiooni (AUC ja C_{max}). Tadalafiili ja teiste endoteliin-1-retseptorite antagonistide samaaegse manustamise efektiivsust ja ohutust ei ole uuritud.

Antimikroobsed ravimid (nt rifampitsiin)

CYP3A4 indutseerija, rifampitsiin (600 mg päevas), vähendas tadalafiili AUC 88% võrra ja C_{max} 46 % võrra, võrreldes ainult tadalafiili (10 mg) AUC ja C_{max} väärtustega.

Tadalafiili toime teistele ravimitele

Nitraadid

Kliinilistes uuringutes võimendas tadalafiil (5, 10 and 20 mg) nitraatide hüpotensiivset toimet. See koostoime kestis kauem kui 24 tundi ja kui tadalafiili viimasest annusest oli möödas 48 tundi, ei olnud see toime enam määratav. Seetõttu on tadalafiili manustamine mistahes vormis orgaanilisi nitraate kasutavale patsiendile vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Antihüpertensiivsed ravimid (sh kaltsiumikanalite blokaatorid)

Doksasosiini (4 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.

Kliinilis-farmakoloogilistes uuringutes uuriti tadalafiili (10 mg ja 20 mg) võimet tugevdada antihüpertensiivsete ravimite hüpotensiivset toimet. Peamiste antihüpertensiivsete ravimirühmade ravimeid manustati uuringus kas monoterapijana või osana kombineeritud ravist. Ravile hästi mittealluva hüpertensiooniga patsientidel, kes võtsid mitut vererõhuravimit, saavutati suurem vererõhu langus kui ravile hästi alluva hüpertensiooniga patsientidel, kelle vererõhulanguse tulemused olid minimaalsed ja sarnased tervete isikutega. Kaasuvat antihüpertensiivset ravi saavatel patsientidel võib

20 mg tadalafiili tekitada vererõhu languse, mis on (v.a doksasosiini puhul, vt ülalpool) üldiselt kerge ega oma tõenäoliselt kliinilist tähtsust.

Riotsiguaat

Prekliinilistest uuringutest ilmnes, et PDE5 inhibiitorite kombineerimisel riotsiguaadiga, toimus süsteemse vererõhu lisaangus. 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).

Alkohol

Alkoholi ja tadalafiili (10 mg või 20 mg) samaaegsel manustamisel alkoholi kontsentratsioonid ei muutunud. Lisaks ei leitud ka tadalafiili kontsentratsiooni muutusi pärast alkoholiga samaaegset manustamist. Tadalafiil (20 mg) ei süvendanud alkoholi (0,7 g/kg või ligikaudu 180 ml 40 % alkoholi [vodka] 80 kg-sele mehele) poolt tekitatud vererõhu langust, kuid mõnedel isikutel täheldati posturaalset pearinglust ja ortostaatilist hüpotensiooni. Tadalafiil (10 mg) ei süvenda alkoholi poolt mõjutatud kognitiivseid funktsioone.

CYP1A2 substraadid (nt teofülliin)

10 mg tadalafiili manustamisel koos teofülliiniga (mitteselektiivne fosfodiesteraasi inhibiitor) ei täheldatud farmakokineetilisi koostoimeid. Ainus täheldatud farmakodünaamiline toime oli vähene südamelöögisageduse tõus (3,5 lööki minutis).

CYP2C9 substraat (nt R-varfariin)

Tadalafiilil (10 mg ja 20 mg) ei ole kliiniliselt olulist toimet S-varfariini või R-varfariini (CYP2C9 substraat) ekspositsioonile (AUC) ning tadalafiil ei mõjutanud varfariini poolt põhjustatud protrombiini aja muutusi.

Atsetüülsalitsüülhape

Tadalafiil (10 mg ja 20 mg) ei võimendanud atsetüülsalitsüülhappe veritsusaega pikendavat toimet.

P-glükoproteiini substraadid (nt digoksiin)

Tadalafiilil (40 mg üks kord päevas) ei ole kliiniliselt olulist toimet digoksiini farmakokineetikale.

Suukaudsed rasestumisvastased ravimid

Tasakaalukontsentratsiooni tingimustes suurendab tadalafiil (40 mg üks kord päevas) etinüülöstradioli ekspositsiooni (AUC) 26% võrra ja C_{max} 70% võrra võrreldes suukaudsete kontratseptiivide manustamist platseeboga. Levonorgestrelile ei leitud tadalafiilil olevat statistiliselt olulist toimet, mistõttu võib arvata, et toime etinüülöstradiolile on seotud sulfaatimise inhibeerimisega sooles tadalafiili poolt. Selle leiu kliiniline tähtsus ei ole teada.

Terbutaliin

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Tadalafiilikasutamisest rasedatel naistel on piiratud andmed. Loomkatsetes ei täheldatud otsest ega kaudset kahjulikku toimet tiinusele ja embrüo/loote arengule, poegimisele ega postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Ettevaatusabinõuna on soovitatav tadalafiili raseduse ajal mitte kasutada.

Imetamine

Olemasolevate farmakodünaamiliste/toksikoloogiliste andmete järgi on loomadel täheldatud talafafiili eritumist rinnapiima. Riski imetatavale lapsele ei saa välistada. Talafafiil APL 20 mg ei tohi imetamise ajal kasutada.

Fertiilsus

Koertel täheldati toimeid, mis võivad viidata fertiilsuse häiretele. Kahes järjestikus kliinilises uuringus näidati, et see toime on inimesel ebatõenäoline, kuigi mõnedel meestel täheldati sperma kontsentratsiooni langust (vt lõik 5.1 ja 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Talafafiil APL 20 mg-l on ebaoluline toime autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele. Ehkki kliinilistes uuringutes registreeriti peeringluse juhte talafafiili ja platseebo rühmas ühesuguse sagedusega, peavad patsiendid enne autojuhtimist ja masinate käsitsemist olema teadlikud sellest, kuidas nad talafafiilile reageerivad.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed, mis esinevad $\geq 10\%$ -l 40 mg talafafiili saanud vastava ravigrupi patsientidest, olid peavalu, iiveldus, seljavalu, düspepsia, õhetus, müalgia, nasofarüngiit ja valu jäsemetes. Teatatud kõrvaltoimed olid mööduvad ja iseloomult kerged kuni mõõdukad. Üle 75-aastastel patsientidel esinevate kõrvaltoimete kohta on vähe andmeid.

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

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis

Alltoodud tabelis on loetletud platseebokontrollitud PAH kliinilises uuringus talafafiiliga ravitud patsientidel tekkinud kõrvaltoimed. Samuti on tabelisse kaasatud mõned kõrvalnähtu/-toimed, mida on teatatud talafafiili puhul kliinilistes uuringutes ja/või turuletulekujärgsest kogemusest meeste erektsioonihäirete ravimisel. Need kõrvaltoimed on märgitud kui esinemissagedusega „teadmata“, sest PAH haigetel ei ole olnud olemasolevate andmete alusel võimalik sagedust määrata või määrati esinemissagedus olulise tähtsusega platseebokontrolliga talafafiili kliinilise uuringu andmete põhjal. Esinemissagedus: 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 (sagedust ei ole olemasolevate andmete alusel võimalik määrata).

Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata ¹
Immuunsüsteemi häired				
	Ülitundlikkus-reaktsioonid ⁵			Angioödeem
Närvisüsteemi häired				
Peavalu ⁶	Sünkoop, migreen ⁵	Krambid ⁵ , mööduv amneesia ⁵		Insult ² , (sh veritsusjuhud)
Silma kahjustused				

	Hägune nägemine			Mittearteriitiline eesmine isheemiline nägemisnärvine neuropaatia (NAION), reetina vaskulaarne oklusioon, nägemisvälja häired
Kõrva ja labürindi kahjustused				
		Tinnitus		Äkiline kuulmise kadu
Südamehäired				
	Palpitatsioonid ^{2,5}	Kardiaalne äkksurm ² , tahhükardia ^{2,5}		Ebastabiilne stenokardia, ventrikulaarne arütmia, müokardiinfarkt ²
Vaskulaarsed häired				
Õhetus	Hüpotensioon	Hüpertensioon		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired				
Nasofarüingiid (sh nina ja siinuste turse ja riniit)	Epistaksis			
Seedetrakti häired				
Iiveldus, düspepsia (sh kõhuvalu/düscomfort ³)	Oksendamine, gastroösofageaalne refluks			
Naha ja nahaaluskoe kahjustused				
	Nahalööve	Urtikaaria ⁵ , hüperhidroos (liighigistamine) ⁵		Stevensi-Johnsoni sündroom, eksfoliatiivne dermatiit
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused				
Müalgia, seljavalu, jäsemete valu (sh ebamugavustunne jalgades)				
Neerude- ja kuseteede häired				
		Hematuuria		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired				
	Suurenenud emakaverejooks ⁴	Priapism ⁵ , peenise veritsus, hematospermia		Pikenenud erektsioon
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid				
	Näoturse, valurinnus ²			

⁽¹⁾ Kõrvalnähtud, mida registreeritud uuringutes täheldatud ei ole ja seetõttu nende esinemissagedust olemasolevate andmete alusel määrata ei saa. Kõrvaltoimed on lisatud siia tabelisse turuletulekujärgsete või kliiniliste uuringute andmete põhjal, kus tadalafili on kasutatud erektsioonihäirete raviks.

⁽²⁾ Enamikul patsientidest, kellel neid nähte esines, olid eelnevalt olemas kardiovaskulaarse riski faktorid.

⁽³⁾ Täpse MedDRA termini sisse kuuluvad ka abdominaalne düskomfort, kõhuvalu, alakõhuvalu, ülakõhuvalu ja mao düskomfort.

⁽⁴⁾ Kliiniline mitte-MedDRA termin, et kaasata ebatavalise/liigse menstruatsiooni verejooksu seisundit kirjeldavad raportid, nt menorraagia, metrorraagia, menometrorraagia või vaginaalne verejooks.

⁽⁵⁾ Kõrvaltoimed on lisatud siia tabelisse turuletulekujärgsete või kliiniliste uuringute andmete põhjal, kus talalafiili on kasutatud erektsioonihäirete raviks ning lisaks on esinemissageduse määramise aluseks vaid 1 või 2 patsiendi kogemused, kellel kõrvaltoimed tekkisid olulise tähtsusega platseebokontrolliga talalafiili 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

Tervete isikutele on antud kuni 500 mg ühekordseid annuseid ning erektsioonihäiretega 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 talalafiili 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. Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon on seotud lämmastikoksiidi pidurdatud vabanemisega veresoonte endoteelist ja selle tagajärjel väheneb cGMP kontsentratsioon kopsu veresoonte silelihastes. PDE5 on kopsu veresoontes valdav fosfodiesteri. PDE5 inhibeerimine talalafiili poolt suurendab cGMP kontsentratsiooni, mis viib kopsu veresoonte silelihaste lõdvestumisele ja vasodilatsioonile kopsu veresoontes.

Farmakodünaamilised toimed

In vitro uuringud on näidanud, et talalafiil on selektiivne PDE5 inhibiitor. PDE5 on ensüüm, mida leidub kavernoskeha silelihastes, veresoonte ja vistseraalundite silelihastes, skeletilihastes, trombotsüütides, neerudes, kopsudes ja väikeajus. Talalafiil toimib PDE5-le tugevamini kui teistele fosfodiesteri. Talalafiil on PDE5 suhtes üle 10 000 korda tugevama toimega kui südames, peaajus, veresoontes, maksas ja teistes elundites leiduvatele ensüümidele PDE1, PDE2 ja PDE4. Talalafiil 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 talalafiil ligikaudu 700 korda tugevama toimega PDE5 kui reetinas leiduva, fototransduktsiooni eest vastutava ensüümi PDE6 suhtes. Talalafiil toimib samuti üle 10 000 korda tugevamini PDE5-le kui ensüümidele PDE7 kuni PDE10.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Efektiivsus pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga (PAH) patsientidel.

Randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus osales 405 pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsienti. Lubatud kaasuv ravi sisaldas bosentaani (stabiilne säilitusannus kuni 125 mg kaks korda päevas) 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, anoreksigensete 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 europiidest rassist (80,5 %) ja naissoost (78,3 %). Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) etioloogia oli peamiselt idiopaatiline PAH (61,0 %) või seotud vaskulaarse kollageenhaigusega (23,5 %). Enamikul patsientidest oli Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) klassifikatsiooni järgi III (65,2 %) või II (32,1 %) funktsionaalne klass. Keskmine 6-minutikäimistesti vahemaa (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; Eel-sätestatud Hodgesi-Lehmani meetod) (keskmine 33 meetrit, 95 % CI: 15,2; 50,3). Läbitud vahemaa pikenedes ilmnes alates 8ndast ravinädalast. 6MWD märkimisväärset paranemist ($p<0,01$) demonstreeriti 12ndal nädalal, kui patsientidel paluti edasi lükata uuringuravimi võtmist, et määrata toimeaine madalaimat kontsentratsiooni. Tulemused olid üldjuhul alagruppides kooskõlas vanuse, soo, PAH etioloogia ja WHO funktsionaalse klassi algtaseme ja 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; Eel-sätestatud 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. nädalaks WHO funktsionaalse klassi paranemisega patsientide proportsioon oli sarnane tadalafiili 40 mg ja platseebogrupis (23 % vs. 21 %). Kliinilise seisundi halvenemise esinemissagedus 16. 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. Lisaks täheldati tadalafiil 40 mg grupis paranemist võrreldes platseeboga SF-36 kehalise tegevuse, kehalise rolli, kehalise valu, üldise tervise, vitaalsuse ja sotsiaalse tegevuse valdkondades. Mingit paranemist ei täheldatud SF-36 emotsionaalse rolli ja vaimse tervise valdkondades. Võrreldes platseeboga täheldati tadalafiil 40 mg grupis paranemist EuroQol (EQ-5D) US ja UK indeksi skoorides, mis hõlmasid liikumist, enesega toimetulekut, tavalist aktiivsust, valu/ebamugavust, ärevuse/depressiooni komponente, ning visuaalse analoogi skaalal (VAS). Kardiopulmonaalset hemodünaamikat uuriti 93 patsiendil. Tadalafiil 40 mg suurendas südame väljutusmahtu (0,6 L/min), vähendas kopsuarteri rõhku (-4,3 mmHg) ja kopsu vaskulaarset resistentsust (-209 dyn.s/cm⁵) võrreldes algtasemega ($p<0,05$). Siiski näitas *post hoc* analüüs, et kardiopulmonaalse hemodünaamika näitajate muutused algtasemega võrreldes ei ole tadalafiil 40 mg ravigrupis platseebogrupist märkimisväärselt erinevad.

Pikaajaline ravi

Platseebokontrolliga uuringust jätkas 357 patsienti pika-ajalises jätku-uuringus. Nendest 311 patsienti olid saanud ravi tadalafiiliga vähemalt 6 kuud ja 293 patsienti 1 aasta (keskmine ekspositsioon 365 päeva, vahemik 2 päeva kuni 415 päeva). Nendel patsientidel, kelle kohta on andmeid, oli elulemuse määr esimesel aastal 96,4 %. Lisaks jäi neil, keda raviti 1 aasta 6 minuti-kõndimise-vahemaa ja WHO funktsionaalse klassi tase stabiilseks.

20 mg tadalafiili manustamine tervetele ei põhjustanud võrreldes platseeboga märkimisväärselt erinevusi süstoolse ja diastoolse vererõhu osas lamavas asendis (keskmine maksimaalne langus

vastavalt 1,6/0,8 mm Hg), süstoolse ja diastoolse vererõhu osas seistes (keskmine maksimaalne langus vastavalt 0,2/4,6 mm Hg) ega olulisi muutusi südame kontraktsioonisageduses.

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

Tadalafilii 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 vaadeldi kliiniliselt mitteolulise tadalafilii raviga seotud sperma hulga ja konsentratsioonide vähenemist. Need toimed ei olnud seotud muutustega teistes parameetrites nagu liikuvus, morfoloogia ja FSH.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada tadalafiliga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta arteriaalse pulmonaarse hüpertensiooni ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Tadalafilil imendub pärast suukaudset manustamist kergesti ning keskmine maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{max}) saabub keskmiselt 4 tunni pärast. Tadalafilii absoluutset bioaadavust pärast suukaudset manustamist ei ole kindlaks määratud.

Toit ei mõjuta tadalafilii imendumise kiirust ja määra, mistõttu Tadalafilil APL 20 mg 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 tadalafilil jaotub kudedesse. Terapeutiliste kontsentratsioonide korral seostub 94 % tadalafilist plasmas valkudega. Neerufunktsiooni kahjustus ei mõjuta valguga seonduvust. Alla 0,0005 % manustatud annusest on avastatud tervete inimeste ejakulaadist.

Biotransformatsioon

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

Eritumine

Tervetel inimestel on tadalafilii kliirens tasakaalukontsentratsiooni tingimustel pärast suukaudset manustamist keskmiselt 3,4 l/h ja keskmine terminaalne poolväärtusaeg 16 tundi. Tadalafilil eritub peamiselt inaktiivsete metaboliitidena, valdavalt väljaheitega (ligikaudu 61 % annusest) ning vähemal määral (ligikaudu 36 % annusest) uriiniga.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Annuste vahemikus 2,5 kuni 20 mg suureneb tervetel isikutel tadalafilii plasmakontsentratsioon (AUC) annusega proportsionaalselt. Annuste vahemikus 20...40 mg täheldatakse ekspositsiooni väiksemat kui proportsionaalset tõusu. Manustades tadalafilii annuses 20 mg ja 40 mg üks kord päevas, saabub tasakaalukontsentratsioon 5 päeva jooksul ning ekspositsioon on ligikaudu 1,5 korda sellest, mis saadakse pärast ühekordse annuse manustamist.

Populatsiooni farmakokineetika

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

Eirirühmad

Eakad

Tervetel eakatel inimestel (65 aasta vanustel ja vanematel) tuvastati tadalafiili madalam kliirens pärast 10 mg annuse 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

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 tadalafiili annuse (5...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.

Kuna tadalafiili süsteemne ekspositsioon (AUC) suureneb, ei soovitata tadalafiili raske neerupuudulikkusega haigetele vähese kliinilise kogemuse tõttu kasutada, sest ei ole teada, kuidas dialüüs mõjutab ravimikliirensit.

Maksapuudulikkus

Pärast 10 mg tadalafiili manustamist kerge või mõõduka maksapuudulikkusega (Child-Pugh klass A ja B) patsientidele on tadalafiili AUC võrreldav vastava näitajaga tervetel. Tadalafiili määramisel peab raviarst hoolikalt kaaluma individuaalset kasu/riski suhet. Maksapuudulikkusega patsientidele üle 10 mg tadalafiili annuste manustamise kohta andmeid ei ole. Raske maksatsirroosiga patsiente (Child-Pugh klass C) ei ole uuritud, mistõttu nendel patsientidel ei ole tadalafiili manustamine soovitatav.

Suhkurtõvega patsiendid

Tadalafiili AUC oli suhkurdiabeeti põdevatel patsientidel pärast 10 mg annuse manustamist ligikaudu 19 % madalam kui tervetel. Sellest erinevusest tulenevalt ei ole tarvis annust muuta.

Rass

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

Sugu

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilised andmed, mis põhinevad tavapärasel ohutus-, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kantserogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse uuringutel, ei ole näidanud ohtu inimesele.

Rottidel ega hiirtel, kes said tadalafiili 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/ööpäevas. Selle annuse korral oli vaba ravimi arvestuslik AUC tiinel rotil ligikaudu 18-kordne võrreldes AUC-ga inimesel pärast 20 mg annust. Isastel ega emastel rottidel ei täheldatud fertiilsuse kahjustust. Koertel, kellele anti tadafafiili 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

Naatriumkroskarmelloos

Hüdroksüpropüütselluloos

Kolloidne ränidioksiid

Naatriumlaaurüülsulfaat

Povidoon (K-25)

Magneesiumstearaat.

Tableti kate:

Opadry kollane 03F520005

Kattematerjali koostis:

Hüpromelloos (E464)

Titaandioksiid (E171)

Makrogool (E1521)

Kollane raudoksiid (E172)

Talk (E553b)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravim ei vaja säilitamiseks eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/alumiinium ja alumiinium/PVC/PCTFE blistrid, kus on:

14 õhukese polümeerikattega tabletiga blister (28 või 56 õhukese polümeerikattega tabletti karbis).

Alumiinium/alumiinium perforeeritud üheannuselised blistrid ja alumiinium/PVC/PCTFE

perforeeritud üheannuselised blistrid karpides (14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti karbis).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Alembic Pharmaceuticals Europe Ltd
Palazzo Pietro Stiges
103, Strait Street
Valletta VLT 1436
Malta

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

919116

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

13.09.2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

september 2016