

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADCIRCA 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg tadalafiili.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 233 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Oranžid ja mandlikujulised õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märgistus "4467".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

ADCIRCA on näidustatud pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks WHO II ja III funktsionaalsesse klassi kuuluvatel täiskasvanud patsientidel koormustaluvuse parandamiseks (vt lõik 5.1).

Efektiivsust on näidatud idiopaatilise pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ja sidekoehaigusele kaasuva pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravis.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima ainult pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravis kogunud arst.

Annustamine

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

Eakad patsiendid

Eakatel ei ole annuse kohaldamine 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 lõigud 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 tadalafiili määratakse, tuleb raviarstil hoolikalt kasu/riski suhet hinnata. Raske maksatsirroosiga

patsiente (Child-Pugh klass C) ei ole uuritud ja seetõttu ei ole tadalafiili kasutamine nendel soovitatav (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

ADCIRCA ohutust ja efektiivsust ei ole lastel veel tõestatud. Hetkel saadaolevad andmed on toodud lõigus 5.1.

Manustamisviis

ADCIRCA 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 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).

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

Patsiendid, kellel esineb mitte-arteriitilise eesmise isheemilise nägemisnärvu neuropaatia (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 kardiomüopaatiaga patsiendid
- Vasaku vatsakese olulise funktsioonilangusega patsiendid
- Eluohtlike rütmihäiretega patsiendid
- Sümptomaatilise koronaartõvega patsiendid
- Ravile allumatu hüpertensiooniga patsiendid

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

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

Tadalafiilil on süsteemne vasodilateeriv toime, mille tulemusel võib tekkida mööduv vererõhulangus. Tadalafiili ordineerimisel peab arst hoolikalt arvestama teatud haigusseisunditega patsientide puhul tadalafiili ebasoodsa vasodilatoorse toimega, näiteks patsientidel, kellel on raske vasaku vatsakese väljavoolutrakti obstruktsioon, vedelikupuudus, autonoomne hüpotensioon või puhkeoleku hüpotensioon.

Mõnedel alfa₁-blokaatoreid ja tadalafiili koosmanustavatel 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 NAION-ist. Vaatlusandmete analüüs näitab erektsioonihäirega meeste puhul suurenenud NAION-i riski pärast tadalafiili või teiste PDE5-inhibiitorite imendumist. Kuna see võib puudutada kõiki tadalafiili võtnud patsiente, tuleb neile teada anda, et järsu nägemishäire puhul peab ADCIRCA võtmise lõpetama ja 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.

Kuulmise vähenemine või järsk kuulmiskadu

Pärast tadalafiili kasutamist on teatatud järsku tekkinud kuulmise kadumisest. Kuigi mõnel juhul esinesid kaasuvad riskifaktorid (nt vanus, diabeet, hüpertensioon ja anamneesis varasem kuulmiskadu) tuleb patsientidele järsu kuulmise vähenemise või kuulmiskao tekkimisel soovitada tadalafiili kasutamine lõpetada ja pöörduda viivitamatult arsti poole.

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 koosmanustamisel teiste PDE5 inhibiitoritega ja muude erektsioonihäirete ravimitega ei ole uuritud. Patsiente tuleb informeerida, et nad ei võtaks ADCIRCA't koos nende ravimitega.

Prostatsükliin ja selle analoogid

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

Bosentaan

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

Laktoos

ADCIRCA sisaldab laktoosmonohüdraati. Patsiendid, kellel esineb harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, täielik laktaasi puudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire, ei tohiks seda ravimit kasutada.

Naatrium

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

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 koosmanustamist süsteemset ekspositsiooni 42 % ja C_{max} 27 % võrra. Juba bosentaan-ravil olevatel patsientidel ei ole tadalafiili efektiivsust lõplikult näidatud (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Tadalafiil ei mõjuta bosentaani ega tema metaboliitide ekspositsiooni (AUC ja C_{max}). Tadalafiili ja teiste endoteliin-1-retseptorite antagonistide koosmanustamise efektiivsust ja ohutust ei ole uuritud.

Antimikroobsed ravimid (nt rifampitsiin)

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

Talafafiili toime teistele ravimitele

Nitraadid

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

Antihüpertensiivsed ravimid (sh kaltsiumikanalite blokaatorid)

Doksasosiini (4 ja 8 mg ööpäevas) ja talafafiili (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 sünnkoopi. 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 talafafiili (10 mg ja 20 mg) võimet tugevdada antihüpertensiivsete ravimite hüpotensiivset toimet. Peamiste antihüpertensiivsete ravimrühmade ravimeid manustati uuringus kas monoterapijana või osana kombineeritud ravist. Ravile hästi mittealluva hüpertensiooniga patsientidel, kes võtsid mitut vererõhuravimit, saavutati suurem vererõhu langus kui ravile hästiallyuva hüpertensiooniga patsientidel, kelle vererõhulanguse tulemused olid minimaalsed ja sarnased tervete isikutega.

Kaasuvat antihüpertensiivset ravi saavatel patsientidel võib 20 mg talafafiili 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 lisalangus. Kliinilistes uuringutes on täheldatud, et riotsiguaat suurendab PDE5 inhibiitorite hüpotensiivset toimet. Uuritud populatsioonil selle kombinatsiooni soodustavat mõju ei täheldatud. PDE5 inhibiitorite, sh talafafiili, ja riotsiguaadi kooskasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Alkohol

Alkoholi ja talafafiili (10 mg või 20 mg) koosmanustamisel alkoholi kontsentratsioonid ei muutunud. Lisaks ei leitud ka talafafiili kontsentratsiooni muutusi pärast alkoholiga koosmanustamist. Talafafiil (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 hüpotensiiooni. Talafafiil (10 mg) ei süvenda alkoholi poolt mõjutatud kognitiivseid funktsioone.

CYP1A2 substraadid (nt teofülliin)

10 mg talafafiili manustamisel koos teofülliiniga (mitte-selektiivne fosfodiesteri inibiitor) ei täheldatud farmakokineetilisi koostoimeid. Ainus täheldatud farmakodünaamiline toime oli vähene südamelöögisageduse tõus (3,5 lööki minutis).

CYP2C9 substraat (nt R-varfariin)

Talafafiilil (10 mg ja 20 mg) ei ole kliiniliselt olulist toimet S-varfariini või R-varfariini (CYP2C9 substraat) ekspositsioonile (AUC) ning talafafiil 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) etinüülöstradiooli ekspositsiooni (AUC) 26 % võrra ja C_{max} 70 % võrra võrreldes suukaudsete kontratseptiivide manustamist platseeboga. Levonorgestreelile ei leitud tadalafiilil olevat statistiliselt olulist toimet, mistõttu võib arvata, et toime etinüülöstradioolile on seotud sulfateerimise inhibeerimisega sooles 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.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Tadalafiili kasutamisest 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 tadalafiili eritumist rinnapiima. Riski imetatavale lapsele ei saa välistada. ADCIRCA't ei tohiks 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 lõigud 5.1 ja 5.3).

4.7 Toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele

ADCIRCA'l on ebaoluline toime autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele. Ehkki kliinilistes uuringutes registreeriti peeringluse juhte tadalafiili ja platseebo rühmas ühesuguse sagedusega, peavad patsiendid enne autojuhtimist ja masinate käsitlemist olema teadlikud sellest, kuidas nad ADCIRCA'le reageerivad.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed, mis esinevad $\geq 10\%$ -l 40 mg tadalafiili 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.

ADCIRCA'ga läbiviidud olulise tähtsusega platseebokontrollitud PAH ravi uuringus, said 323 patsienti ADCIRCA't 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 (ADCIRCA 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 tabelkokkuvõte

Alltoodud tabelis on loetletud platseebokontrollitud PAH kliinilises uuringus ADCIRCA'ga ravitud patsientidel tekkinud kõrvaltoimed. Samuti on tabelisse kaasatud mõned kõrvalnähtu/-toimed, mida on teatatud tadalafiili 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 platseebokontrollitud ADCIRCA 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 ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$) ja teadmata (sagedust ei ole olemasolevate andmete alusel võimalik määrata).

Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata ¹
<i>Immuunsüsteemi häired</i>				
	Ülitundlikkus-reaktsioonid ⁵			Angioödeem
<i>Närvisüsteemihäired</i>				
Peavalu ⁶	Sünkoop, Migreen ⁵	Krambid ⁵ , mööduv amneesia ⁵		Insult ² , (sealhulgas veritsusjuhud)
<i>Silma kahjustused</i>				
	Hägune nägemine			Mitte-arteriitilise eesmise isheemilise nägemisnärv neuropaatia (NAION), reetina vaskulaarne oklusioon, nägemisvälja häired
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>				
		Tinnitus		Äkiline kuulmise kadu
<i>Südame häired</i>				
	Palpitatsioonid ^{2,5}	Kardiaalne äkksurm ^{2,5} , tahhükardia ^{2,5}		Ebastabiilne stenokardia, ventrikulaarne arütmia, müokardiinfarkt ²
<i>Vaskulaarsed häired</i>				
Õhetus	Hüpotensioon	Hüpertensioon		
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>				
Nasofarüingiit (sh nina ja siinuste turse ja riniit)	Epistaksis			
<i>Seedetrakti häired</i>				
Iiveldus, düspepsia (sh kõhuvalu/düs-komfort ³)	Oksendamine Gastroösofageaalne refluks			
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>				
	Nahalööve	Urtikaaria ⁵ hüperhidroos (liighigistamine) ⁵		Stevensi-Johnsoni sündroom, eksfoliatiivne dermatiit
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>				
Müalgia, seljavalu, jäsemete valu (sh ebamugavustunne jalgades)				

Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata ¹
<i>Neeru- ja kuseteede häired</i>				
		Hematuuria		
<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			

(1) Kõrvalnähud, 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 tadafafiili 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 tadafafiili on kasutatud erektsioonihäirete raviks ning lisaks on esinemissageduse määramise aluseks vaid 1 või 2 patsiendi kogemused, kellel kõrvaltoimed tekkisid olulise tähtsusega platseebokontrollitud ADCIRCA kliinilises uuringus.

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), 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 tadafafiili 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.

Farmakodünaamika

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 10000 korda tugevama toimega kui südames, peaajus, veresoontes, maksas ja teistes elundites leiduvatele ensüümidele PDE1, PDE2 ja PDE4. Talalafiil on PDE5-le üle 10000 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 10000 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 (talalafiil 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 korrigeerimisega (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 %) 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-minuti-käimistesti vahemaa (6MWD) algtaasel oli 343,6 meetrit.

Esmaseks efektiivsuse tulemusnäitajaks oli 16. nädalal 6-minuti-käimistesti vahemaa (6MWD) muutus algtaasemelt. Protokollis sätestatud olulise taseme saavutas ainult talalafiil 40 mg – platseeboga kohandatud mediaan suurenes 6MWD testis 26 meetrit ($p=0,0004$; 95 % CI: 9,5, 44,0; Eel-sätestatud

Hodgesi-Lehmani meetod) (keskmise 33 meetrit, 95 % CI: 15,2, 50,3). Läbitud vahemaa pikene mine ilmnes alates 8ndast ravinädalast. 6MWD märkimisvää rset 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) (keskmise 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; Eel-sätestatud Hodgesi-Lehmani meetod) (keskmise 44 meetrit, 95 % CI: 19,7, 69,0).

16ndaks nädalaks WHO funktsionaalse klassi paranemisega patsientide proportsioon oli sarnane tadalafiili 40 mg ja platseebogrupis (23 % vs. 21 %). Kliinilise seisundi halvenemise esinemissagedus 16ndal 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/cm^5) võrreldes algtasemega ($p < 0,05$). Siiski näitas *post hoc* analüüs, et kardiopulmonaalset 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 (keskmise 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 märkimisvää rseid erinevusi süstoolse ja diastoolse vererõhu osas lamavas asendis (keskmise maksimaalne langus vastavalt 1,6/0,8 mm Hg), süstoolse ja diastoolse vererõhu osas seistes (keskmise maksimaalne langus vastavalt 0,2/4,6 mm Hg) ega olulisi muutusi südame kontraktsioonisageduses.

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

Tadalafiili 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 tadalafiili raviga seotud sperma hulga ja kontsentratsioonide vähenemist. Need toimed ei olnud seotud muutustega teistes parameetrites nagu liikuvus, morfoloogia ja FSH.

Lapsed

Duchenne'i lihasdüstroofiaga lastel on läbi viidud üks uuring, kus ei täheldatud efektiivsuse ilminguid. Tadalafiili randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga 3 paralleelse rühmaga uuringus osales 331 Duchenne'i lihasdüstroofiaga poissi vanuses 7...14 aastat, kes said samaaegselt kortikosteroidravi. Uuring sisaldas 48-nädalast topeltpimedat perioodi, kus patsiendid randomiseeriti saama iga päev tadalafiili 0,3 mg/kg, tadalafiili 0,6 mg/kg või platseebot. Tadalafiil ei olnud efektiivne kõndimisvõime vähenemise aeglustamisel, mida mõõdeti esmase 6 minuti kõnnidistantsi (*6 minute walk distance*, 6MWD) tulemusnäitaja abil: 6MWD vähimruutude (LS) keskmine muutus 48. nädalal oli -51,0 meetrit (m) platseeborühmas võrreldes -64,7 m muutusega tadalafiili 0,3 mg/kg rühmas ($p = 0,307$) ja -59,1 m muutusega tadalafiili 0,6 mg/kg rühmas ($p = 0,538$). Lisaks puudusid efektiivsuse ilmingud kõigis selle uuringu käigus läbi viidud teistes analüüsides. Sellest uuringust saadud üldised ohutustulemused olid üldiselt kooskõlas tadalafiili teadaoleva ohutusprofiiliga ning kortikosteroidide saavate Duchenne'i lihasdüstroofiaga lastel oodatavate kõrvaltoimetega.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada ADCIRCA-ga 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

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

Toit ei mõjusta tadalafiili imendumise kiirust ja määra, mistõttu ADCIRCA't võib manustada nii koos toiduga kui ilma. Manustamise aeg (hommikul *versus* õhtul pärast 10 mg üksikannuse manustamist) ei mõjusta 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 plasmas valkudega. Neerufunktsiooni kahjustus ei mõjusta 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 13 000 korda nõrgemat toimet kui tadalafiil, mistõttu talle ei omistata kliinilist toimet täheldatud kontsentratsioonide korral.

Eliminatsioon

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

Annuste vahemikus 2,5 kuni 20 mg suureneb tervetel isikutel tsirkuleeriva tadalafiili kogus (AUC) annusega proportsionaalselt. Annuste vahemikus 20...40 mg täheldatakse ekspositsiooni väiksemat

kui proportsionaalset tõusu. Manustades tadalafiili 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.

Eriühmad

Eakad

Tervetel eakatel inimestel (65 aastastel 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 vähesel 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.

Diabeediga 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 tavapärastel ohutus-, korduvannuse toksikoloogia, genotoksilisuse, kantserogeensuse ja reproduktiivse toksilisuse uuringutel, ei ole näidanud ohtu 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/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 talalafiili iga päev 6...12 kuu jooksul annustes 25 mg/kg/ööpäevas (mille tulemuseks on vähemalt 3 korda suurem tsirkuleeriva aine hulk [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

Õhukese polümeerikattega tableti sisu

Laktoosmonohüdraat
Naatriumkroskarmelloos
Hüdroksüpropüülselluloos
Mikrokristalliline tselluloos
Naatriumlaaurüülsulfaat
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Laktoosmonohüdraat
Hüpromelloos
Triatsetiin
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)
Talk

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Niiskuse eest kaitsmiseks hoida originaalpakendis. Mitte säilitada temperatuuril üle 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/PVC/PE/PCTFE blisterlehed pappkarpides, milles on 28 ja 56 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded hävitamiseks

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/08/476/005-006

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 1. oktoober, 2008.

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 1. oktoober, 2013.

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Lilly S.A.
Avda. de la Industria 30
28108 Alcobendas (Madríd)
Hispaania

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa, Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2.)

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADCIRCA 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
tadalafiil

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg tadalafiili

3. ABIAINED

laktoos

Täiendavat infot vaadake pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 õhukese polümeerikattega tabletti
56 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudseks kasutamiseks.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Niiskuse eest kaitsmiseks hoida originaalpakendis. Hoida temperatuuril kuni 30° C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/08/476/005-006

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

ADCIRCA 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED NÕUDED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI
RIBAPAKENDIL**

BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADCIRCA 20 mg tabletid
tadalafiil

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Lilly

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUBER

Lot

5. MUU

E
T
K
N
R
L
P

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

ADCIRCA 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid tadalafiil

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on ADCIRCA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne ADCIRCA võtmist
3. Kuidas ADCIRCA't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas ADCIRCA't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on ADCIRCA ja milleks seda kasutatakse

ADCIRCA sisaldab toimeainena tadalafiili.

ADCIRCA't kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks täiskasvanutel.

See kuulub ravimite gruppi, mida nimetatakse 5. tüüpi fosfodiesteraasi (PDE5) inhibiitoriteks, mis aitavad kopsu ümbritsevatel veresoontel lõõgastuda, parandades sellega vere juurdevoolu teie kopsudesse. Selle toime tulemusel paraneb teie füüsiline aktiivsus.

2. Mida on vaja teada enne ADCIRCA võtmist

Ärge võtke ADCIRCA't, kui te

- olete tadalafiili või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kasutate mistahes vormis nitraate, nt amüülnitritit, mida kasutatakse rinnus oleva valu raviks. ADCIRCA tugevdab nende ravimite toimeid. Kui kasutate mõnda nitraati või te ei tea täpselt, siis küsige arsti käest.
- olete kunagi kaotanud nägemise - haigus, mida kirjeldatakse ka kui "silmainfarkti" (mitte-arteriitilise eesmise isheemilise nägemisnärviga neuropaatia - NAION)
- teil on viimase 3 kuu jooksul olnud infarkt
- teil on madal vererõhk
- Võtate riotsiguaati. Seda ravimit kasutatakse pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (kõrge vererõhk kopsus) ja kroonilise trombemboolilise pulmonaalhüpertensiooni (kõrge vererõhk kopsus trombi järgselt) ravimiseks. On täheldatud, et PDE5 inhibiitorid, sh ADCIRCA, tõstavad selle ravimi hüpotensiivset toimet. Kui Te võtate riotsiguaati või Te pole selles kindel, rääkige sellest oma arstile.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne ADCIRCA võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Enne tablettide võtmist öelge oma arstile kui teil on:

- Mistahes muud südameprobleemid peale pulmonaalhüpertensiooni
- Probleemid vererõhuga

- Pärilik silmahaigus
- Häired punalibledes (sirprakuline aneemia)
- Luuüdivähk (hulgimüeloom)
- Vererakkude vähk (leukeemia)
- Peenise mistahes deformatsioon või tahtmatu või püsiv erektsioon, mis kestab üle 4 tunni
- Tõsised maksaprobleemid
- Tõsised neeruprobleemid

Kui tunnete järsku nägemise halvenemist või kaotust, võtke otsekohe arstiga ühendust.

Pärast tadalafiili kasutamist on mõnedel patsientidel teatatud järsku tekkinud kuulmise langusest või kadumisest. Kuigi ei ole teada, kas see toime on otseselt seotud tadalafiiliga, kontakteeruge kuulmise languse või selle järsu kadumise korral koheselt oma arstiga.

Lapsed ja noorukid

ADCIRCA ei ole mõeldud laste ja alla 18-aastaste noorukite raviks.

Muud ravimid ja ADCIRCA

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. ÄRGE võtke neid tablette, kui te juba võtate nitraate.

ADCIRCA võib mõjutada mõnede ravimite toimet või mõned teised ravimid võivad mõjutada ADCIRCA toimet.

Öelge oma arstile või apteekrile, kui te juba võtate:

- bosentaani (see on teine pulmonaalhüpertensiooni ravim)
- nitraate (valud rinnus)
- alfa-adrenoblokaatoreid, mida kasutatakse kõrge vererõhu või eesnäärme probleemide korral
- riotsiguaati
- rifampitsiini (bakteriaalsete infektsioonide raviks)
- ketokonasooli tablette (seennakkuste raviks)
- ritonaviiri (HIV-ravim)
- erektsioonihäirete ravimeid (PDE5 inhibiitorid)

ADCIRCA koos alkoholiga

Alkoholi tarbimine võib ajutiselt teie vererõhku langetada. Kui te olete võtnud või on plaanis võtta ADCIRCA't, vältige alkoholi liigtarbimist (üle 5 alkoholiühiku) sest see võib suurendada pearingluse tekkeriski püstitõusmisel.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Ärge võtke ADCIRCA't, kui te olete rase, väljaarvatud juhul, kui see on meditsiiniliselt näidustatud.

Ärge imetage last, kui te võtate neid tablette, sest ei ole teada, kas see ravim eritub rinnapiima.

Kui te olete rase või imetate last, küsige alati enne mistahes ravimi võtmist nõu arstilt või apteekrilt.

Koerte ravimisel täheldati testides sperma tekke langust. Mõnedel meestel on täheldatud spermakoguse langust. Need toimed tõenäoliselt ei põhjusta viljatust.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

On täheldatud peapööritust. Enne autojuhtimist või masinate käsitlemist veenduge põhjalikult, kuidas te ravimile reageerite.

ADCIRCA sisaldab laktoosi

Kui teie arst on teile öelnud, et teil esineb talumatust mõnede suhkrute suhtes, siis kontakteeruge enne selle ravimi võtmist oma arstiga.

ADCIRCA sisaldab naatriumi

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

3. Kuidas ADCIRCA't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

ADCIRCA on saadaval 20 mg tablettina. **Tavaline annus** on kaks 20 mg tabletti võetuna 1 kord päevas. Te peate mõlemad tabletid võtma ühel ajal, üks teise järel. Kui teil on kerge või mõõdukas neeru- või maksatöö häire, soovib arst teil võtta ainult ühe 20 mg tableti päevas.

Neelake tablett tervelt koos veega alla. Tablette võib võtta koos toiduga või ilma.

Kui te võtate ADCIRCA't rohkem kui ette nähtud

Kui teie või keegi teine võtab rohkem tablette kui peaks, informeerige oma arsti või minge koheselt lähimasse haiglasse, võtke ravim või selle pakend kaasa. Teil võivad esineda ükskõik millised kõrvaltoimed, mis on loetletud lõigus 4.

Kui te unustate ADCIRCA't võtta

Võtke oma ravimi annus niipea, kui see teile meenub, juhul kui ajast, mil te oleksite pidanud ravimit võtma on möödunud kuni 8 tundi. ÄRGE võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate ADCIRCA võtmise

Ärge lõpetage tablettide võtmist ilma arstipoolse nõuandeta.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Need on tavaliselt kerged või mõõdukad.

Kui teil tekivad ükskõik millised järgmised kõrvaltoimed, lõpetage kohe ravimi kasutamine ja pöörduge arsti poole:

- allergilised reaktsioonid, sh nahalööve (esinemissagedus: sage).
- valu rindkeres – ärge kasutage nitraate, kuid te vajate kohe arstiabi (esinemissagedus: sage).
- priapism - pikenenud ja võimalik, et valulik erektsioon ADCIRCA võtmise järgselt (esinemissagedus: aeg-ajalt). Kui teil tekib selline erektsioon, mis kestab püsivalt üle 4 tunni, peate koheselt arstiga ühendust võtma.
- järsk nägemiskaotus (teatatud harva).

Järgmisi kõrvaltoimeid on ADCIRCA't võtvatel patsientidel teatatud väga sageli (võib esineda enam kui 1 patsiendil 10st): peavalu, õhetus, nina ja siinuste kinnisus (nina kinni), iiveldus, seedehäired (sh kõhuvalu ja ebamugavustunne), lihasvalu, seljavalu ja jäsemetevalu (sh ebamugavustunne jäsemetes).

Teised kõrvaltoimed võivad olla:

Sage (võib esineda kuni 1 patsiendil 10st)

- hägune nägemine, madal vererõhk, ninaverejooks, oksendamine, suurenenud või ebataoline emakaverejooks, näoturse, maohappe tagasivool, migreen, ebaregulaarne südamerütm ja minestamine.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 patsiendil 100st)

- krambid, mööduv mälukaotus, nõgestõbi, liighigistamine, peenise veritsus, veri seemnevedelikus ja/või uriinis, kõrge vererõhk, kiire südamerütm, äkksurm ja kõlisev või kumisev heli kõrvades.

PDE5 inhibiitoreid kasutatakse ka meestel erektsioonihäirete raviks. Mõningatest kõrvaltoimetest on harva teatatud:

- osaline, ajutine või püsiv nägemise vähenemine või kaotus ühest või mõlemast silmast ja tõsine allergiline reaktsioon, mis põhjustab näo või kurgu paistetust. Teatatud on ka äkilisest kuulmise langusest või kaotusest.

Mõnedest kõrvaltoimetest on teatatud erektsioonihäirete raviks talafafiili võtvatel meestel. Neid kõrvaltoimeid arteriaalse pulmonaalhüpertensiooniga kliinilistes uuringutes ei täheldatud ning seetõttu on nende esinemissagedus teadmata:

- silmalaugude turse, silmavalu, punased silmad, infarkt ja insult.

Enamikul, kuid mitte kõigil talafafiili võtnud meestel, kellel teatati kiirest südamerütmist, ebaregulaarsest südamerütmist, infarktist, insuldist ja äkksurmast, oli olnud eelnevalt, enne talafafiili võtmist, probleeme südamega. Ei ole võimalik määrata, kas need juhud olid otseselt seotud talafafiiliga.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas ADCIRCA't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisterpakendil pärast „Kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Niiskuse eest kaitsmiseks hoida originaalpakendis. Mitte säilitada toatemperatuuril üle 30 °C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida ADCIRCA sisaldab:

Toimeaine on talafafiil. Igas tabletis on 20 mg talafafiili.

Abiained on:

Tableti sisu: laktoosmonohüdraat, kroskarmelloosnaatrium, hüdroksüpropüültselluloos, mikrokristalliline tselluloos, naatriumlaurüülsulfaat, magneesiumstearaat, vt lõik 2 „ADCIRCA sisaldab laktoosi“.

Tableti kate: laktoosmonohüdraat, hüpromelloos, triatsetiin, titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172), talk.

Kuidas ADCIRCA välja näeb ja pakendi sisu

ADCIRCA 20 mg toodetakse oranžide õhukese polümeerikattega tablettidena, mis on mandlikujulised ning mille ühel küljel on märgistus “4467”.

ADCIRCA 20 mg on pakendatud blisterpakenditesse, milles on 28 või 56 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

Müügiloo hoidja: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holland.

Tootja: Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Hispaania.

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

Belgique / België / Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +372 6817 280

Ελλάδα

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

España

Lilly, S.A.
Tel: + 34- 91 663 50 00

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Lietuva

Eli Lilly Lietuva
Tel: +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31(0) 30 6025800

Norge

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

Österreich

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

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 440 33 00

Portugal

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România

Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0)1 580 00 10

Slovenská republika

Eli Lilly Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Italia

Eli Lilly Italia S.p.A.

Tel: + 39-055 42571

Κύπρος

Phadisco Ltd

Τηλ: +357 22 715000

Latvija

Eli Lilly (Suisse) S.A Pārstāvniecība Latvijā

Tel: + 371 67364000

Suomi/Finland

Oy Eli Lilly Finland Ab

Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige

Eli Lilly Sweden AB

Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom (Northern Ireland)

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Infoleht on viimati koostõlastatud

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti (EMA) kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>