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 (12,09 mm x 7,37 mm), mille ühel küljel on märgistus “4467”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi WHO II ja III funktsionaalsesse klassi kuuluvatel täiskasvanutel koormustaluvuse parandamiseks (vt lõik 5.1).

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

Lapsed

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi WHO II ja III funktsionaalsesse klassi kuuluvatel lastel alates 2 aasta vanusest.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Annustamine

Täiskasvanud
Soovitatav annus on 40 mg (kaks x 20 mg õhukese polümeerikattega tabletti) võetuna üks kord ööpäevas.

Lapsed (vanuses 2…17 aastat)
Järgnevalt on toodud soovitatavad üks kord ööpäevas manustatavad annused lapse vanuse ja kehakaalu kategooriate põhjal.

Lapse vanus ja/või kehakaal	Soovitatav ööpäevane annus ja manustamisskeem
Vanus ≥ 2 aastat	
Kehakaal ≥ 40 kg	40 mg (kaks 20 mg tabletti) üks kord ööpäevas
Kehakaal < 40 kg	20 mg (üks 20 mg tablett või 10 ml suukaudset suspensiooni, 2 mg/ml tadalafiili*) üks kord ööpäevas

* Suukaudne suspensioon on saadaval manustamiseks lastele, kes vajavad 20 mg ja ei ole võimelised tablette neelama.

Alla 2-aastaste patsientide kohta ei ole kliinilistest uuringutest farmakokineetilisi ega efektiivsuse andmeid. ADCIRCA sobivaimat annust lastele vanuses 6 kuud kuni < 2 aastat ei ole kindlaks tehtud. Seetõttu ei ole ADCIRCA kasutamine selles vanuserühmas soovitatav.

Hilinenud annus, vahelejäänud annus või oksendamine
Kui ADCIRCA manustamine hilineb, kuid on veel sama päev, tuleb annus võtta ilma järgnevat annustamisskeemi muutmata. Annuse vahelejäämise korral ei tohi patsiendid lisaannust võtta.

Oksendamise korral ei tohi patsiendid lisaannust võtta.

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid

Eakatel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Neerukahjustus

Täiskasvanud ja lapsed (vanuses 2…17 aastat kehakaaluga vähemalt 40 kg)
Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel on soovitatav algannus 20 mg üks kord ööpäevas. Annust võib sõltuvalt individuaalsest toimest ja taluvusest suurendada kuni 40 mg-ni üks kord ööpäevas. Raske neerukahjustusega patsientidel ei soovitata tadalafiili kasutada (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed (vanuses 2…17 aastat kehakaaluga alla 40 kg)
Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel kehakaaluga < 40 kg on soovitatav algannus 10 mg üks kord ööpäevas. Annust võib sõltuvalt individuaalsest toimest ja taluvusest suurendada kuni 20 mg-ni üks kord ööpäevas. Raske neerukahjustusega patsientidel ei soovitata tadalafiili kasutada (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Täiskasvanud ja lapsed (vanuses 2…17 aastat kehakaaluga vähemalt 40 kg)
Vähese kliinilise kogemuse tõttu võib kerge kuni mõõduka maksatsirroosiga (Child-Pugh klass A ja B) patsientidel kaaluda algannust 20 mg üks kord ööpäevas.

Lapsed (vanuses 2…17 aastat kehakaaluga alla 40 kg)
Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel kehakaaluga < 40 kg võib kaaluda algannust 10 mg üks kord ööpäevas.

Igas vanuses patsientide puhul, kui määratakse tadalafiili, tuleb raviarstil hoolikalt hinnata kasu/riski suhet. 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 (vanuses < 2 aastat)

ADCIRCA annustamine ja efektiivsus alla 2-aastastel lastel ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8 ja 5.1.

Manustamisviis

ADCIRCA on suukaudseks manustamiseks.

Õhukese polümeerikattega tabletid tuleb neelata tervelt koos veega, võtta võib koos toiduga või ilma.

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).

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

Patsiendid, kellel esineb mitte-arteriitilise eesmise isheemilise nägemisnärvi 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 konstriktsiooniga 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 alfa$_1$-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, sealhulgas tsentraalsest seroossest korioretinopaatiast (*Central Serous Chorioretinopathy*, CSCR) ja NAION-i juhtudest. Enamik CSCR-i juhte taandus spontaanselt pärast ravi lõpetamist tadalafiiliga. NAION-i suhtes näitab vaatlusandmete analüüs 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, nägemisteravuse languse ja/või moonutatud nägemise 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 halvenemine või järsk kuulmislangus

Pärast tadalafiili kasutamist on teatatud järsku tekkinud kuulmislangusest. Kuigi mõnel juhul esinesid kaasuvad riskifaktorid (nt vanus, diabeet, hüpertensioon ja anamneesis varasem kuulmislangus) tuleb patsientidele järsu kuulmislanguse või kuulmise halvenemise 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 analooogid

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

Bosentaan

Juba bosentaani 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 laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire, ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, 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

bosentaani 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.

Antimükobakteriaalsed 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 sünkoopi. Seetõttu ei ole selline kombinatsioon soovitatav (vt lõik 4.4).

Koostoime uuringutes, mis viidi läbi piiratud arvu tervete vabatahtlikega, ei tuvastatud selliseid toimeid alfusosiini ega tamsulosiiniga.

Kliinilis-farmakoloogilistes uuringutes uuriti tadalafiili (10 mg ja 20 mg) võimet tugevdada antihüpertensiivsete ravimite hüpotensiivset toimet. Peamiste antihüpertensiivsete ravimrühmade ravimeid manustati uuringus kas monoteraapiana või osana kombineeritud ravist. Ravile hästi mittealluva hüpertensiooniga patsientidel, kes võtsid mitut vererõhuravimit, saavutati suurem vererõhu langus kui ravile hästialluva 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 lisalangus. 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).

CYP1A2 substraadid (nt teofülliin)
10 mg tadalafiili manustamisel koos teofülliiniga (mitte-selektiivne 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 kontratseptiivid
Tasakaalukontsentratsiooni tingimustes suurendab tadalafiil (40 mg üks kord päevas) etünüülöstradiooli 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 etünüülöstradioolile on seotud sulfateerimise inhibeerimisega sooles tadalafiili poolt. Selle leiu kliiniline tähtsus ei ole teada.

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

Alkohol
Alkoholi ja tadalafiili (10 mg või 20 mg) koosmanustamisel alkoholi kontsentratsioonid ei muutunud. Lisaks ei leitud ka tadalafiili kontsentratsiooni muutusi pärast alkoholiga koosmanustamist. Tadalafiil (20 mg) ei süvendanud alkoholi (0,7 g/kg või ligikaudu 180 ml 40 % alkoholi [viin] 80 kg kaaluvale mehele) poolt põhjustatud vererõhu langust, kuid mõnel isikul täheldati posturaalset pearinglust ja ortostaatilist hüpotensiooni. Tadalafiil (10 mg) ei süvenda alkoholi toimet kognitiivsele funktsioonile.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal on näiva kliirensi (CL/F) ja bosentaani poolt CL/F-ile avaldatava toime näitajad lastel sarnased PAH-iga täiskasvanutel täheldatuga. Bosentaani kasutamisel ei ole vaja tadalafiili annust kohandada.

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 tohi imetamise ajal kasutada.

Fertiilsus

Koertel täheldati toimeid, mis võivad viidata fertiilsuse häiretele. Kahes järjestikuses 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 käsitsemise võimele

ADCIRCA’l on ebaoluline toime autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele. Ehkki kliinilistes uuringutes registreeriti pearingluse juhte tadalafiili ja platseebo rühmas ühesuguse sagedusega, peavad

patsiendid enne autojuhtimist ja masinate käsitsemist olema teadlikud sellest, kuidas nad ADCIRCA'le reageerivad.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed, mis esinevad ≥ 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 tabelloetelu

Alltoodud tabelis on loetletud platseebokontrollitud PAH kliinilises uuringus ADCIRCA'ga ravitud patsientidel tekkinud kõrvaltoimed. Samuti on tabelisse kaasatud mõned kõrvalnähud/-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 (≥ 1/10), sage (≥ 1/100 kuni < 1/10), aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100), harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000), väga harv (< 1/10 000) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	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] (sealhulgas hemorragilised juhud)
Silma kahjustused		Hägune nägemine			Mitte-arteriitilise eesmise isheemilise nägemisnärvi neuropaatia (NAION), reetina vaskulaarne oklusioon, nägemisvälja häired, tsentraalne seroosne korioretinopaatia
Kõrva ja labürindi kahjustused			Tinnitus		Äkiline kuulmislangus

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata[1]
Südame häired		Palpitatsioonid[2,5]	Kardiaalne äkksurm[2,5], tahhükardia[2,5]		Ebastabiilne stenokardia, ventrikulaarne arütmia, müokardiinfarkt[2]
Vaskulaarsed häired	Õhetus	Hüpotensioon	Hüpertensioon		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Nasofarüngiit (sh nina ja siinuste turse ja riniit)	Epistaksis			
Seedetrakti häired	Iiveldus, düspepsia (sh kõhuvalu/düs-komfort[3])	Oksendamine, gastroöso-fageaalne refluks			
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Nahalööve	Urtikaaria[5], hüperhidroos (liighigistamine)[5]		Stevensi-Johnsoni sündroom, eksfoliatiivne dermatiit
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Müalgia, seljavalu, jäsemete valu (sh ebamugavus-tunne 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, 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 tadalafiili 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 tadalafiili 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.

Lapsed

Kliinilistes uuringutes (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG) raviti tadalafiiliga kokku 51 PAH-iga last vanuses 2,5…17 aastat. Turuletulekujärgses vaatlusuuringus (H6D-JE-TD01) raviti tadalafiiliga kokku 391 PAH-iga last alates vastsündinueast kuni < 18 aastani. Pärast tadalafiili manustamist oli kõrvaltoimete tüüp ja raskus lastel ja noorukitel sarnane täiskasvanutel täheldatuga. Uuringu ülesehituse, valimi suuruse, soo, vanusevahemiku ja annuste erinevuste tõttu on nendest uuringutest saadud ohutusandmeid kirjeldatud eraldi allpool.

Platseebokontrolliga kliiniline uuring lastel (H6D-MC-LVHV)
Randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus, kus osales 35 PAH-iga patsienti vanuses 6,2…17,9 aastat (vanuse mediaan 14,2 aastat), said kokku 17 patsienti üks kord ööpäevas ADCIRCA't annuses 20 mg (keskmise kehakaalu kohort, ≥ 25 kg kuni < 40 kg) või 40 mg (suure kehakaalu kohort, ≥ 40 kg) ning 18 patsienti said platseebot 24 nädala jooksul. Kõige sagedamad kõrvaltoimed, mis tekkisid ≥ 2-l tadalafiiliga ravitud patsiendil, olid peavalu (29,4 %), ülemiste hingamisteede infektsioon ja gripp (kumbki 17,6 %) ning liigesevalu ja ninaverejooks (kumbki 11,8 %). Surmajuhtudest ega tõsistest kõrvaltoimetest ei teatatud. Lühiajalises platseebokontrolliga uuringus ravi saanud 35 lapsest 32 liitusid 24-kuulise pikaajalise avatud jätku-uuringuga ja 26 patsienti läbisid järelkontrolli. Uusi ohutusalaseid signaale ei täheldatud.

Kontrollita farmakokineetiline uuring lastel (H6D-MC-LVIG)
Suurenevate korduvannuste uuringus lastel said 19 patsienti, kelle vanuse mediaan oli 10,9 aastat [vahemik 2,5…17 aastat] üks kord ööpäevas ADCIRCA't 10-nädalase avatud ravi kestel (periood 1) ja kuni veel 24 kuud jätkuosas (periood 2). Tõsistest kõrvaltoimetest teatati 8 patsiendil (42,1 %). Nendeks olid pulmonaalhüpertensioon (21,0 %), viirusinfektsioon (10,5 %) ja südamepuudulikkus, gastriit, püreksia, 1. tüüpi suhkurtõbi, febriilsed krambid, presünkoop, krambihood ja munasarjatsüst (igaüks 5,3 %). Ükski patsient ei lõpetanud ravi kõrvaltoimete tõttu. Ravist tingitud kõrvaltoimetest teatati 18 patsiendil (94,7 %) ja kõige sagedamad neist (esinedes ≥ 5 patsiendil) olid peavalu, püreksia, ülemiste hingamisteede viirusinfektsioon ja oksendamine. Teatati kahest surmajuhust.

Turuletulekujärgne uuring lastel (H6D-JE-TD01)
Ohutusandmed koguti turuletulekujärgses vaatlusuuringus, mis viidi läbi Jaapanis 391 PAH-iga lapsel (maksimaalne jälgimisperiood 2 aastat). Uuringus osalenud patsientide keskmine vanus oli 5,7 ± 5,3 aastat, sh 79 patsienti vanuses < 1 aasta, 41 vanuses 1…< 2 aastat, 122 vanuses 2…6 aastat, 110 vanuses 7…14 aastat ja 39 vanuses 15…17 aastat. Kõrvaltoimetest teatati 123 patsiendil (31,5 %). Kõrvaltoimete esinemissagedused (≥ 5 patsienti) olid pulmonaalhüpertensioon (3,6 %), peavalu (2,8 %); südamepuudulikkus ja trombotsüütide arvu vähenemine (kumbki 2,0 %); ninaverejooks ja ülemiste hingamisteede infektsioon (kumbki 1,8 %), bronhiit, kõhulahtisus ja maksafunktsiooni häired (igaüks 1,5 %) ning gastroenteriit, valgukaotusega gastroenteropaatia ja aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (igaüks 1,3 %). Tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus oli 12,0 % (≥ 3 patsienti), sh pulmonaalhüpertensioon (3,6 %), südamepuudulikkus (1,5 %) ja pneumoonia (0,8 %). Teatati kuueteistkümnest surmajuhust (4,1 %); ükski neist ei olnud seotud tadalafiiliga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) 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 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 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 fosfodiesteraas. PDE5 inhibeerimine tadalafiili poolt suurendab cGMP kontsentratsiooni, mis viib kopsu veresoonte silelihaste lõdvestumisele ja vasodilatsioonile kopsu veresoonkonnas.

Farmakodünaamika

In vitro uuringud on näidanud, et tadalafiil on selektiivne PDE5 inhibiitor. PDE5 on ensüüm, mida leidub kavernooskeha silelihastes, veresoonte ja vistseraalelundite silelihastes, skeletilihastes, trombotsüütides, neerudes, kopsudes ja väikeajus. Tadalafiil toimib PDE5-le tugevamini kui teistele fosfodiesteraasidele. Tadalafiil on PDE5 suhtes üle 10000 korra tugevama toimega kui südames, peaajus, veresoontes, maksas ja teistes elundites leiduvatele ensüümidele PDE1, PDE2 ja PDE4. Tadalafiil on PDE5-le üle 10 000 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 tadalafiil ligikaudu 700 korda tugevama toimega PDE5 kui reetinas leiduva, fototransduktsiooni eest vastutava ensüümi PDE6 suhtes. Tadalafiil toimib samuti üle 10 000 korra tugevamini PDE5-le kui ensüümidele PDE7 kuni PDE10.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon täiskasvanutel
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, 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 %) 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) 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 pikenemine 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; Eel-sätestatud Hodgesi-Lehmani meetod) (keskmine 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 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 märkimisväärseid 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 tadalafiili toimet nägemisele, ei avastatud värvuste (sinise/rohelise) 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 konsentratsioonide vähenemist. Need toimed ei olnud seotud muutustega teistes parameetrites nagu liikuvus, morfoloogia ja FSH.

Lapsed

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon lastel
2 perioodiga täiendava ravi (lisaks patsiendi poolt kasutatavale endoteliini retseptori antagonistile) uuringus (H6D-MC-LVHV) said ravi kokku 35 PAH-iga last vanuses 6…< 18 aastat, et hinnata tadalafiili efektiivsust, ohutust ja farmakokineetikat. 6-kuulise topeltpimeda perioodi (periood 1) jooksul said 17 patsienti tadalafiili ja 18 patsienti platseebot.

Tadalafiili annus manustati patsiendi kehakaalu alusel skriiningvisiidil. Enamik patsiente (25 [71,4 %]) kaalusid ≥ 40 kg ja said 40 mg, ülejäänud (10 [28,6 %]) kehakaaluga ≥ 25 kg kuni < 40 kg said 20 mg. Selles uuringus osales 16 poissi ja 19 tüdrukut; kogu uuringupopulatsiooni vanuse mediaan oli 14,2 aastat (vahemik 6,2…17,9 aastat). Uuringusse ei kaasatud ühtegi alla 6-aastast last. Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni etioloogia oli valdavalt IPAH (74,3 %) ja püsiva või korduva pulmonaalhüpertensiooniga seotud PAH pärast kaasasündinud süsteemse vereringe ja kopsuvereringe vahelise šundi korrektsiooni (25,7 %). Enamikel patsientidel oli WHO funktsionaalne klass II (80 %).

Perioodi 1 esmane eesmärk oli hinnata tadalafiili efektiivsust võrreldes platseeboga 6 minuti kõnnidistantsi (6MWD) pikendamisel uuringu algusest kuni 24. nädalani, mida hinnati ≥ 6 kuni < 18 aasta vanustel patsientidel, kes olid arengutasemelt võimelised 6 minuti kõnnitesti (6MWT) sooritama. Esmase analüüsi (MMRM) põhjal oli 6MWD vähimruutude keskmine (standardviga: SE, *standard error*) muutus uuringu algusest kuni 24. nädalani 60 (SE: 20,4) meetrit tadalafiili ja 37 (SE: 20,8) meetrit platseebo puhul.

Lisaks kasutati ≥ 2 kuni < 18 aasta vanustel PAH-iga lastel 6MWD prognoosimiseks ekspositsiooni-ravivastuse (ER) mudelit 20 mg või 40 mg ööpäevaste annuste järgse ekspositsiooni põhjal lastel, mis arvutati populatsiooni farmakokineetilise mudeli ja täiskasvanute ER mudeli abil (H6D-MC-LVGY). Mudel näitas ravivastuse sarnasust mudeli abil prognoositud ja tegeliku täheldatud 6MWD vahel lastel vanuses 6…< 18 aastat uuringus H6D-MC-LVHV.

Kummaski ravirühmas ei täheldatud perioodi 1 jooksul kliinilise seisundi halvenemise kinnitatud juhtusid. Patsientide osakaal, kellel paranes WHO funktsionaalne klass uuringu algusest kuni 24. nädalani, oli tadalafiili rühmas 40 % ja platseeborühmas 20 %. Lisaks täheldati tadalafiili puhul platseeborühmaga võrreldes positiivset võimaliku toime tendentsi ka järgmiste näitajate põhjal: NT-Pro-BNP (ravierinevus: -127,4, 95 % CI, -247,05 kuni -7,80), ehhokardiograafilised näitajad (TAPSE: ravierinevus 0,43, 95 % CI, 0,14 kuni 0,71; vasaku vatsakese EI-süstoolne: ravierinevus -0,40, 95 % CI, -0,87 kuni 0,07; vasaku vatsakese EI-diastoolne: ravierinevus -0,17, 95 % CI, -0,43 kuni 0,09; perikardiefusioonist teatati 2 patsiendil platseeborühmas ja mitte ühelgi tadalafiili rühmas) ja CGI-I (paranemine tadalafiili puhul 64,3 %, platseebo puhul 46,7 %).

Pikaajalised jätkuandmed
Kokku 32 platseebokontrolliga uuringus (H6D-MC-LVHV) osalenud patsienti liitus avatud 2-aastase jätkuperioodiga (periood 2), mille käigus said kõik patsiendid tadalafiili sobivas kehakaalu kohordil põhinevas annuses. Perioodi 2 esmane eesmärk oli hinnata tadalafiili pikaajalist ohutust.

Kokku 26 patsienti läbisid järelkontrolli, mille käigus uusi ohutusalaseid signaale ei täheldatud. Kliinilise seisundi halvenemine tekkis 5 patsiendil: ühel tekkis esmakordselt sünkoop, kahel suurendati endoteliini retseptori antagonisti annust, ühel lisati raviskeemi uus PAH-spetsiifiline samaaegne ravi ja üks hospitaliseeriti PAH-i progressiooni tõttu. Perioodi 2 lõpus oli WHO funktsionaalne klass enamikel patsientidel jäänud samaks või paranenud.

Farmakodünaamilised toimed alla 6-aastastel lastel
Piiratud olemasolevate farmakodünaamiliste näitajate ning sobivate ja heaks kiidetud kliinilise tulemusnäitaja puudumise tõttu alla 6-aastatsel lastel tuletatakse efektiivsus selles populatsioonis ekspositsiooni sobitamise teel täiskasvanute efektiivse annusevahemikuga.

Alla 2-aastastel lastel ei ole ADCIRCA annustamine ja efektiivsus kindlaks tehtud.

Duchenne'i lihasdüstroofia
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 teisestes analüüsides. Sellest uuringust saadud üldised ohutustulemused olid üldiselt kooskõlas tadalafiili teadaoleva ohutusprofiiliga ning kortikosteroide saavate Duchenne'i lihasdüstroofiaga lastel oodatavate kõrvaltoimetega.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Farmakokineetilised uuringud on näidanud, et ADCIRCA tabletid ja suukaudne suspensioon on tühja kõhu $AUC_{(0...\infty)}$ väärtuste põhjal bioekvivalentsed. Suukaudse suspensiooni t_{max} saabub ligikaudu 1 tund hiljem kui tablettidel, kuid erinevust ei loetud kliiniliselt oluliseks. Kui tablette võib võtta koos toiduga või ilma, siis suukaudset suspensiooni tuleb võtta tühja kõhuga vähemalt 1 tund enne või 2 tundi pärast sööki.

Imendumine

Tadalafiil imendub pärast suukaudset manustamist kergesti ning keskmine maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{max}) saabub keskmiselt 4 tundi pärast annustamist. Farmakokineetilised uuringud on näidanud, et ADCIRCA tabletid ja suukaudne suspensioon on $AUC_{(0...\infty)}$ väärtuste põhjal bioekvivalentsed. Tadalafiili absoluutset biosaadavust pärast suukaudset manustamist ei ole kindlaks määratud.

Toit ei mõjuta tadalafiili õhukese polümeerikattega tablettide imendumise kiirust ja määra, mistõttu ADCIRCA tablette võib manustada nii koos toiduga kui ilma. Toidu mõju imendumise kiirusele ja ulatusele tadalafiili suukaudse suspensiooni kasutamisel ei ole uuritud; seetõttu tuleb tadalafiili suukaudset suspensiooni manustada tühja kõhuga vähemalt 1 tund enne või 2 tundi pärast sööki. Manustamise aeg (hommikul *versus* õhtul pärast 10 mg üksikannuse manustamist) ei mõjuta oluliselt imendumise kiirust ja ulatust. Lastel annustati kliinilistes ja turuletulekujärgsetes uuringutes tadalafiili söögiaegadest sõltumatult ilma ohutusega seotud probleeme täheldamata.

Jaotumine

Keskmine jaotusruumala tasakaaluseisundis on ligikaudu 77 l, mis näitab, et tadalafiil jaotub kudedesse. Terapeutiliste kontsentratsioonide korral seondub 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 metüülkatehhoolglükuroniid. See metaboliit omab PDE5 suhtes vähemalt 13 000 korda nõrgemat toimet kui tadalafiil, mistõttu talle ei omistata kliinilist toimet täheldatud kontsentratsioonide korral.

Eritumine

Tervetel inimestel on tadalafiili kliirens 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.

Erirühmad

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.

Neerukahjustus
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.

Maksakahjustus
Pärast 10 mg tadalafiili manustamist kerge ja mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh klass A ja B) patsientidele on tadalafiili ekspositsioon (AUC) võrreldav tervetel uuritavatel täheldatud ekspositsiooniga. Tadalafiili määramisel peab raviarst hoolikalt kaaluma individuaalset kasu/riski suhet. Maksakahjustusega patsientidele üle 10 mg tadalafiili annuste manustamise kohta andmed puuduvad.

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.

Lapsed
Andmete põhjal, mis saadi 36-lt PAH-iga lapselt vanuses 2…< 18 aastat, ei mõjutanud kehakaal tadalafiili kliirensit; AUC väärtused olid kõigis laste kehakaalu rühmades sarnased sama annust saanud täiskasvanud patsientidel täheldatud väärtustega. Leiti, et kehakaal on maksimaalset ekspositsiooni prognoosiv tegur lastel; kehakaalu mõju tõttu on ööpäevane annus ≥ 2-aastastele ja < 40 kg kaaluvatele lastele 20 mg ning C_{max} on eeldatavasti sarnane ≥ 40 kg kaaluvate lastega, kes võtavad 40 mg ööpäevas. Tablettide ravimvormi T_{max} oli hinnanguliselt ligikaudu 4 tundi ega sõltunud kehakaalust. Tadalafiili poolväärtusaeg jäi hinnanguliselt vahemikku 13,6…24,2 tundi kehakaalu vahemiku 10…80 kg puhul ning kliiniliselt olulisi poolväärtusaja erinevusi ei täheldatud.

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 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 tadalafiili 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

Tableti tuum

Laktoosmonohüdraat
Naatriumkroskarmelloos
Hüdroksüpropüültselluloos
Mikrokristalliline tselluloos
Naatriumlaurüülsulfaat
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

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida temperatuuril kuni 30 ºC.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

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: 22. mai 2013.

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADCIRCA 2 mg/ml suukaudne suspensioon

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml suukaudset suspensiooni sisaldab 2 mg tadalafiili.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Suukaudse suspensiooni 1 ml sisaldab:
2,1 mg naatriumbensoaati (E211)
110,25 mg sorbitooli (E420)
3,1 mg propüleenglükooli (E1520)

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudne suspensioon.

Valge kuni peaaegu valge suspensioon.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi WHO II ja III funktsionaalsesse klassi kuuluvatel täiskasvanutel koormustaluvuse parandamiseks (vt lõik 5.1).

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

Lapsed

Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravi WHO II ja III funktsionaalsesse klassi kuuluvatel lastel alates 2 aasta vanusest.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Annustamine

Täiskasvanud
Soovitatav annus on 40 mg (kaks x 20 mg õhukese polümeerikattega tabletti) võetuna üks kord ööpäevas.

Lapsed (vanuses 2…17 aastat)
Järgnevalt on toodud soovitatavad üks kord ööpäevas manustatavad annused lapse vanuse ja kehakaalu kategooriate põhjal.

Lapse vanus ja/või kehakaal	Soovitatav ööpäevane annus ja manustamisskeem
Vanus ≥ 2 aastat	
Kehakaal ≥ 40 kg	40 mg (kaks 20 mg tabletti*) üks kord ööpäevas
Kehakaal < 40 kg	20 mg (üks 20 mg tablett või 10 ml suukaudset suspensiooni, 2 mg/ml tadalafiili) üks kord ööpäevas

* Tabletid on saadaval patsientide jaoks, kes on võimelised tablette neelama ja võtavad 20 või 40 mg annust.

Alla 2-aastaste patsientide kohta ei ole kliinilistest uuringutest farmakokineetilisi ega efektiivsuse andmeid. ADCIRCA sobivaimat annust lastele vanuses 6 kuud kuni < 2 aastat ei ole kindlaks tehtud. Seetõttu ei ole ADCIRCA kasutamine selles vanuserühmas soovitatav.

Hilinenud annus, vahelejäänud annus või oksendamine
Kui ADCIRCA manustamine hilineb, kuid on veel sama päev, tuleb annus võtta ilma järgnevat annustamisskeemi muutmata. Annuse vahelejäämise korral ei tohi patsiendid lisaannust võtta.

Oksendamise korral ei tohi patsiendid lisaannust võtta.

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid

Eakatel ei ole annuse kohaldamine vajalik.

Neerukahjustus

Täiskasvanud ja lapsed (vanuses 2…17 aastat kehakaaluga vähemalt 40 kg)
Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel on soovitatav algannus 20 mg üks kord ööpäevas. Annust võib sõltuvalt individuaalsest toimest ja taluvusest suurendada kuni 40 mg-ni üks kord ööpäevas. Raske neerukahjustusega patsientidel ei soovitata tadalafiili kasutada (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed (vanuses 2…17 aastat kehakaaluga alla 40 kg)
Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel kehakaaluga < 40 kg on soovitatav algannus 10 mg üks kord ööpäevas. Annust võib sõltuvalt individuaalsest toimest ja taluvusest suurendada kuni 20 mg-ni üks kord ööpäevas. Raske neerukahjustusega patsientidel ei soovitata tadalafiili kasutada (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Täiskasvanud ja lapsed (vanuses 2…17 aastat kehakaaluga vähemalt 40 kg)
Vähese kliinilise kogemuse tõttu võib kerge kuni mõõduka maksatsirroosiga (Child-Pugh klass A ja B) patsientidel kaaluda algannust 20 mg üks kord ööpäevas.

Lapsed (vanuses 2…17 aastat kehakaaluga alla 40 kg)
Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel kehakaaluga < 40 kg võib kaaluda algannust 10 mg üks kord ööpäevas.

Igas vanuses patsientide puhul, kui määratakse tadalafiili, tuleb raviarstil hoolikalt hinnata kasu/riski suhet. 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 (vanuses < 2 aastat)

ADCIRCA annustamine ja efektiivsus alla 2-aastastel lastel ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8 ja 5.1.

Manustamisviis

Suukaudne.

Suukaudne suspensioon tuleb sisse võtta tühja kõhuga vähemalt 1 tund enne või 2 tundi pärast sööki.

Ravimpreparaadi ettevalmistamise juhised enne manustamist vt lõik 6.6.

ADCIRCA suukaudse suspensiooni määratud annuse võib manustada nasogastraalsondi (NG-sondi) kaudu. Ravimi manustamisel tuleb järgida NG-sondi tootja juhiseid. Et tagada täieliku annuse saamine, tuleb pärast suukaudse suspensiooni manustamist enteraalse toitmise sond läbi loputada vähemalt 3 ml vee või naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) infusioonilahusega.

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).

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

Patsiendid, kellel esineb mittearteriitilise eesmise isheemilise nägemisnärvi 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 konstriktsiooniga 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.

Mõnel $alfa_1$-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, sealhulgas tsentraalsest seroossest korioretinopaatiast (*Central Serous Chorioretinopathy*, CSCR) ja NAION-i juhtudest. Enamik CSCR-i juhte taandus spontaanselt pärast ravi lõpetamist tadalafiiliga. NAION-i suhtes näitab vaatlusandmete analüüs 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, nägemisteravuse languse ja/või moonutatud nägemise 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 halvenemine või järsk kuulmislangus

Pärast tadalafiili kasutamist on teatatud järsku tekkinud kuulmislangusest. Kuigi mõnel juhul esinesid kaasuvad riskifaktorid (nt vanus, diabeet, hüpertensioon ja anamneesis varasem kuulmislangus) tuleb patsientidele järsu kuulmislanguse või kuulmise halvenemise 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 analooogid

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

Bosentaan

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

Abiained

Naatriumbensoaat
Ravim sisaldab 2,1 mg naatriumbensoaati suukaudse suspensiooni igas ml-s.

Sorbitool
Ravim sisaldab 110,25 mg sorbitooli igas ml-s. Sorbitool on fruktoosi allikas. Tuleb arvestada sorbitooli (või fruktoosi) sisaldavate ravimite ja toiduga saadava sorbitooli (või fruktoosi) samaaegsel kasutamisel tekkiva liittoimega. Päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada, v.a äärmisel vajadusel.

Propüleenglükool
Ravim sisaldab 3,1 mg propüleenglükooli igas ml-s.

Naatrium
Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 1 ml-s, 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 bosentaani 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.

Antimükobakteriaalsed 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 sünkoopi. Seetõttu ei ole selline kombinatsioon soovitatav (vt lõik 4.4).

Koostoime uuringutes, mis viidi läbi piiratud arvu tervete vabatahtlikega, ei tuvastatud selliseid toimeid alfusosiini ega tamsulosiiniga.

Kliinilis-farmakoloogilistes uuringutes uuriti tadalafiili (10 mg ja 20 mg) võimet tugevdada antihüpertensiivsete ravimite hüpotensiivset toimet. Peamiste antihüpertensiivsete ravimrühmade ravimeid manustati uuringus kas monoteraapiana või osana kombineeritud ravist. Ravile hästi mittealluva hüpertensiooniga patsientidel, kes võtsid mitut vererõhuravimit, saavutati suurem vererõhu langus kui ravile hästialluva 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 lisalangus. 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).

CYP1A2 substraadid (nt teofülliin)
10 mg tadalafiili manustamisel koos teofülliiniga (mitte-selektiivne 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 kontratseptiivid
Tasakaalukontsentratsiooni tingimustes suurendab tadalafiil (40 mg üks kord päevas) etünüülöstradiooli 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 etünüülöstradioolile on seotud sulfateerimise inhibeerimisega sooles tadalafiili poolt. Selle leiu kliiniline tähtsus ei ole teada.

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

Alkohol
Alkoholi ja tadalafiili (10 mg või 20 mg) koosmanustamisel alkoholi kontsentratsioonid ei muutunud. Lisaks ei leitud ka tadalafiili kontsentratsiooni muutusi pärast alkoholiga koosmanustamist. Tadalafiil (20 mg) ei süvendanud alkoholi (0,7 g/kg või ligikaudu 180 ml 40 % alkoholi [viin] 80 kg kaaluvale mehele) poolt põhjustatud vererõhu langust, kuid mõnedel isikutel täheldati posturaalset pearinglust ja ortostaatilist hüpotensiooni. Tadalafiil (10 mg) ei süvenda alkoholi toimet kognitiivsele funktsioonile.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal on näiva kliirensi (CL/F) ja bosentaani poolt CL/F-ile avaldatava toime näitajad lastel sarnased PAH-iga täiskasvanutel täheldatuga. Bosentaani kasutamisel ei ole vaja tadalafiili annust kohandada.

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 tohi imetamise ajal kasutada.

Fertiilsus

Koertel täheldati toimeid, mis võivad viidata fertiilsuse häiretele. Kahes järjestikuses 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 käsitsemise võimele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed, mis esinevad ≥ 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 tabelloetelu

Alltoodud tabelis on loetletud platseebokontrollitud PAH kliinilises uuringus ADCIRCA'ga ravitud patsientidel tekkinud kõrvaltoimed. Samuti on tabelisse kaasatud mõned kõrvalnähud/-toimed, millest 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 (≥ 1/10), sage (≥ 1/100 kuni < 1/10), aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100), harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000), väga harv (< 1/10 000) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	**Väga sage**	**Sage**	**Aeg-ajalt**	**Harv**	**Teadmata[1]**
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus-reaktsioonid[5]			Angioödeem

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata[1]
Närvisüsteemi häired	Peavalu[6]	Sünkoop, migreen[5]	Krambid[5], mööduv amneesia[5]		Insult[2] (sealhulgas hemorraagilised juhud)
Silma kahjustused		Hägune nägemine			Mitte-arteriitilise eesmise isheemilise nägemisnärvi neuropaatia (NAION), reetina vaskulaarne oklusioon, nägemisvälja häired, tsentraalne seroosne korioretinopaatia
Kõrva ja labürindi kahjustused			Tinnitus		Äkiline kuulmislangus
Südame häired		Palpitatsioonid[2,5]	Kardiaalne äkksurm[2,5], tahhükardia[2,5]		Ebastabiilne stenokardia, ventrikulaarne arütmia, müokardiinfarkt[2]
Vaskulaarsed häired	Õhetus	Hüpotensioon	Hüpertensioon		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Nasofarüngiit (sh nina ja siinuste turse ja riniit)	Epistaksis			
Seedetrakti häired	Iiveldus, düspepsia (sh kõhuvalu/düs-komfort[3])	Oksendamine, gastroöso-fageaalne refluks			
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Nahalööve	Urtikaaria[5], hüperhidroos (liighigistamine)[5]		Stevensi-Johnsoni sündroom, eksfoliatiivne dermatiit
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Müalgia, seljavalu, jäsemete valu (sh ebamugavus-tunne 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, 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 tadalafiili 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 tadalafiili 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.

Lapsed

Kliinilistes uuringutes (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG) raviti tadalafiiliga kokku 51 PAH-iga last vanuses 2,5…17 aastat. Turuletulekujärgses vaatlusuuringus (H6D-JE-TD01) raviti tadalafiiliga kokku 391 PAH-iga last alates vastsündinueast kuni < 18 aastani. Pärast tadalafiili manustamist oli kõrvaltoimete tüüp ja raskus lastel ja noorukitel sarnane täiskasvanutel täheldatuga. Uuringu ülesehituse, valimi suuruse, soo, vanusevahemiku ja annuste erinevuste tõttu on nendest uuringutest saadud ohutusandmeid kirjeldatud eraldi allpool.

Platseebokontrolliga kliiniline uuring lastel (H6D-MC-LVHV)
Randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus, kus osales 35 PAH-iga patsienti vanuses 6,2…17,9 aastat (vanuse mediaan 14,2 aastat), said kokku 17 patsienti üks kord ööpäevas ADCIRCA't annuses 20 mg (keskmise kehakaalu kohort, ≥ 25 kg kuni < 40 kg) või 40 mg (suure kehakaalu kohort, ≥ 40 kg) ning 18 patsienti said platseebot 24 nädala jooksul. Kõige sagedamad kõrvaltoimed, mis tekkisid ≥ 2-l tadalafiiliga ravitud patsiendil, olid peavalu (29,4 %), ülemiste hingamisteede infektsioon ja gripp (kumbki 17,6 %) ning liigesevalu ja ninaverejooks (kumbki 11,8 %). Surmajuhtudest ega tõsistest kõrvaltoimetest ei teatatud. Lühiajalises platseebokontrolliga uuringus ravi saanud 35 lapsest 32 liitusid 24-kuulise pikaajalise avatud jätku-uuringuga ja 26 patsienti läbisid järelkontrolli. Uusi ohutusalaseid signaale ei täheldatud.

Kontrollita farmakokineetiline uuring lastel (H6D-MC-LVIG)
Suurenevate korduvannuste uuringus lastel said 19 patsienti, kelle vanuse mediaan oli 10,9 aastat [vahemik 2,5…17 aastat] üks kord ööpäevas ADCIRCA't 10-nädalase avatud ravi kestel (periood 1) ja kuni veel 24 kuud jätkuosas (periood 2). Tõsistest kõrvaltoimetest teatati 8 patsiendil (42,1 %). Nendeks olid pulmonaalhüpertensioon (21,0 %), viirusinfektsioon (10,5 %) ja südamepuudulikkus, gastriit, püreksia, 1. tüüpi suhkurtõbi, febriilsed krambid, presünkoop, krambihood ja munasarjatsüst (igaüks 5,3 %). Ükski patsient ei lõpetanud ravi kõrvaltoimete tõttu. Ravist tingitud kõrvaltoimetest teatati 18 (94,7 %) patsiendil ja kõige sagedamad neist (esinedes ≥ 5 patsiendil) olid peavalu, püreksia, ülemiste hingamisteede viirusinfektsioon ja oksendamine. Teatati kahest surmajuhust.

Turuletulekujärgne uuring lastel (H6D-JE-TD01)
Ohutusandmed koguti turuletulekujärgses vaatlusuuringus, mis viidi läbi Jaapanis 391 PAH-iga lapse osalusel (maksimaalne jälgimisperiood 2 aastat). Uuringus osalenud patsientide keskmine vanus oli 5,7 ± 5,3 aastat, sh 79 patsienti vanuses < 1 aasta, 41 vanuses 1…< 2 aastat, 122 vanuses 2…6 aastat, 110 vanuses 7…14 aastat ja 39 vanuses 15…17 aastat. Kõrvaltoimetest teatati 123 patsiendil (31,5 %). Kõrvaltoimete esinemissagedused (≥ 5 patsienti) olid pulmonaalhüpertensioon (3,6 %), peavalu

(2,8 %); südamepuudulikkus ja trombotsüütide arvu vähenemine (kumbki 2,0 %); ninaverejooks ja ülemiste hingamisteede infektsioon (kumbki 1,8 %), bronhiit, kõhulahtisus ja maksafunktsiooni häired (igaüks 1,5 %) ning gastroenteriit, valgukaotusega gastroenteropaatia ja aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (igaüks 1,3 %). Tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus oli 12,0 % (≥ 3 patsienti), sh pulmonaalhüpertensioon (3,6 %), südamepuudulikkus (1,5 %) ja pneumoonia (0,8 %). Teatati kuueteistkümnest surmajuhust (4,1 %); ükski neist ei olnud seotud tadalafiiliga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) 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 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 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 fosfodiesteraas. PDE5 inhibeerimine tadalafiili poolt suurendab cGMP kontsentratsiooni, mis viib kopsu veresoonte silelihaste lõdvestumisele ja vasodilatsioonile kopsu veresoonkonnas.

Farmakodünaamika

In vitro uuringud on näidanud, et tadalafiil on selektiivne PDE5 inhibiitor. PDE5 on ensüüm, mida leidub kavernooskeha silelihastes, veresoonte ja vistseraalelundite silelihastes, skeletilihastes, trombotsüütides, neerudes, kopsudes ja väikeajus. Tadalafiil toimib PDE5-le tugevamini kui teistele fosfodiesteraasidele. Tadalafiil on PDE5 suhtes üle 10000 korra tugevama toimega kui südames, peaajus, veresoontes, maksas ja teistes elundites leiduvatele ensüümidele PDE1, PDE2 ja PDE4. Tadalafiil on PDE5-le üle 10 000 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 tadalafiil ligikaudu 700 korda tugevama toimega PDE5 kui reetinas leiduva, fototransduktsiooni eest vastutava ensüümi PDE6 suhtes. Tadalafiil toimib samuti üle 10 000 korra tugevamini PDE5-le kui ensüümidele PDE7 kuni PDE10.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon täiskasvanutel
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 antikoagulantravi, digoksiini, diureetikume ja hapnikku. Enam kui pooled (53,3 %) uuringus osalenud isikutest said kaasuvat ravi bosentaaniga.

Patsiendid randomiseeriti ühte viiest ravigrupist (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 europiidse rassi esindajad (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) 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 pikenemine 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; Eel-sätestatud Hodgesi-Lehmani meetod) (keskmine 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 kardiopulmonaalse hemodünaamika näitajate muutused algtasemega võrreldes ei ole tadalafiil 40 mg ravigrupis platseebogrupist märkimisväärselt erinevad.

Pikaajaline ravi
Platseebokontrolliga uuringust jätkas 357 patsienti pikaajalises 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 märkimisväärseid 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 tadalafiili toimet nägemisele, ei avastatud värvuste (sinise/rohelise) 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 konsentratsioonide vähenemist. Need toimed ei olnud seotud muutustega teistes parameetrites nagu liikuvus, morfoloogia ja FSH.

Lapsed

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon lastel
2 perioodiga täiendava ravi (lisaks patsiendi poolt kasutatavale endoteliini retseptori antagonistile) uuringus (H6D-MC-LVHV) said ravi kokku 35 PAH-iga last vanuses 6…< 18 aastat, et hinnata tadalafiili efektiivsust, ohutust ja farmakokineetikat. 6-kuulise topeltpimeda perioodi (periood 1) jooksul said 17 patsienti tadalafiili ja 18 patsienti platseebot.

Tadalafiili annus manustati patsiendi kehakaalu alusel skriiningvisiidil. Enamik patsiente (25 [71,4 %]) kaalusid ≥ 40 kg ja said 40 mg, ülejäänud (10 [28,6 %]) kehakaaluga ≥ 25 kg kuni < 40 kg said 20 mg. Selles uuringus osales 16 poissi ja 19 tüdrukut; kogu uuringupopulatsiooni vanuse mediaan oli 14,2 aastat (vahemik 6,2…17,9 aastat). Uuringusse ei kaasatud ühtegi alla 6-aastast last. Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni etioloogia oli valdavalt IPAH (74,3 %) ja püsiva või korduva pulmonaalhüpertensiooniga seotud PAH pärast kaasasündinud süsteemse vereringe ja kopsuvereringe vahelise šundi korrektsiooni (25,7 %). Enamikel patsientidel oli WHO funktsionaalne klass II (80 %).

Perioodi 1 esmane eesmärk oli hinnata tadalafiili efektiivsust võrreldes platseeboga 6 minuti kõnnidistantsi (6MWD) pikendamisel uuringu algusest kuni 24. nädalani, mida hinnati ≥ 6 kuni < 18 aasta vanustel patsientidel, kes olid arengutasemelt võimelised 6 minuti kõnnitesti (6MWT) sooritama. Esmase analüüsi (MMRM) põhjal oli 6MWD vähimruutude keskmine (standardviga: SE, *standard error*) muutus uuringu algusest kuni 24. nädalani 60 (SE: 20,4) meetrit tadalafiili ja 37 (SE: 20,8) meetrit platseebo puhul.

Lisaks kasutati ≥ 2 kuni < 18 aasta vanustel PAH-iga lastel 6MWD prognoosimiseks ekspositsiooni-ravivastuse (ER) mudelit 20 mg või 40 mg ööpäevaste annuste järgse ekspositsiooni põhjal lastel, mis arvutati populatsiooni farmakokineetilise mudeli ja täiskasvanute ER mudeli abil (H6D-MC-LVGY). Mudel näitas ravivastuse sarnasust mudeli abil prognoositud ja tegeliku täheldatud 6MWD vahel lastel vanuses 6…< 18 aastat uuringus H6D-MC-LVHV.

Kummaski ravirühmas ei täheldatud perioodi 1 jooksul kliinilise seisundi halvenemise kinnitatud juhtusid. Patsientide osakaal, kellel paranes WHO funktsionaalne klass uuringu algusest kuni 24. nädalani, oli tadalafiili rühmas 40 % ja platseeborühmas 20 %. Lisaks täheldati tadalafiili puhul platseeborühmaga võrreldes positiivset võimaliku toime tendentsi ka järgmiste näitajate põhjal: NT-Pro-BNP (ravierinevus: -127,4, 95 % CI, -247,05 kuni -7,80), ehhokardiograafilised näitajad (TAPSE: ravierinevus 0,43, 95 % CI, 0,14 kuni 0,71; vasaku vatsakese EI-süstoolne: ravierinevus -

0,40, 95 % CI, -0,87 kuni 0,07; vasaku vatsakese EI-diastoolne: ravierinevus -0,17, 95 % CI, -0,43 kuni 0,09; perikardiefusioonist teatati 2 patsiendil platseeborühmas ja mitte ühelgi tadalafiili rühmas) ja CGI-I (paranemine tadalafiili puhul 64,3 %, platseebo puhul 46,7 %).

Pikaajalised jätkuandmed
Kokku 32 platseebokontrolliga uuringus (H6D-MC-LVHV) osalenud patsienti liitus avatud 2-aastase jätkuperioodiga (periood 2), mille käigus said kõik patsiendid tadalafiili sobivas kehakaalu kohordil põhinevas annuses. Perioodi 2 esmane eesmärk oli hinnata tadalafiili pikaajalist ohutust.

Kokku 26 patsienti läbisid järelkontrolli, mille käigus uus ohutusalaseid signaale ei täheldatud. Kliinilise seisundi halvenemine tekkis 5 patsiendil: ühel tekkis esmakordselt sünkoop, kahel suurendati endoteliini retseptori antagonisti annust, ühel lisati raviskeemi uus PAH-spetsiifiline samaaegne ravi ja üks hospitaliseeriti PAH-i progressiooni tõttu. Perioodi 2 lõpus oli WHO funktsionaalne klass enamikel patsientidel jäänud samaks või paranenud.

Farmakodünaamilised toimed alla 6-aastastel lastel
Piiratud olemasolevate farmakodünaamiliste näitajate ning sobivate ja heaks kiidetud kliinilise tulemusnäitaja puudumise tõttu alla 6-aastatsel lastel tuletatakse efektiivsus selles populatsioonis ekspositsiooni sobitamise teel täiskasvanute efektiivse annusevahemikuga.

Alla 2-aastastel lastel ei ole ADCIRCA annustamine ja efektiivsus kindlaks tehtud.

Duchenne'i lihasdüstroofia
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 teisestes analüüsides. Sellest uuringust saadud üldised ohutustulemused olid üldiselt kooskõlas tadalafiili teadaoleva ohutusprofiiliga ning kortikosteroide saavate Duchenne'i lihasdüstroofiaga lastel oodatavate kõrvaltoimetega.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Farmakokineetilised uuringud on näidanud, et ADCIRCA tabletid ja suukaudne suspensioon on tühja kõhu $AUC_{(0...\infty)}$ väärtuste põhjal bioekvivalentsed. Suukaudse suspensiooni t_{max} saabub ligikaudu 1 tund hiljem kui tablettidel, kuid erinevust ei loetud kliiniliselt oluliseks. Kui tablette võib võtta koos toiduga või ilma, siis suukaudset suspensiooni tuleb võtta tühja kõhuga vähemalt 1 tund enne või 2 tundi pärast sööki.

Imendumine

Tadalafiil imendub pärast suukaudset manustamist kergesti ning keskmine maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{max}) saabub keskmiselt 4 tundi pärast annustamist. Farmakokineetilised uuringud on näidanud, et ADCIRCA tabletid ja suukaudne suspensioon on $AUC_{(0...\infty)}$ väärtuste põhjal bioekvivalentsed. Tadalafiili absoluutset biosaadavust pärast suukaudset manustamist ei ole kindlaks määratud.

Toit ei mõjuta tadalafiili õhukese polümeerikattega tablettide imendumise kiirust ja määra, mistõttu ADCIRCA tablette võib manustada nii koos toiduga kui ilma. Toidu mõju imendumise kiirusele ja ulatusele tadalafiili suukaudse suspensiooni kasutamisel ei ole uuritud; seetõttu tuleb tadalafiili

suukaudset suspensiooni manustada tühja kõhuga vähemalt 1 tund enne või 2 tundi pärast sööki. Manustamise aeg (hommikul *versus* õhtul pärast 10 mg üksikannuse manustamist) ei mõjuta oluliselt imendumise kiirust ja ulatust. Lastel annustati kliinilistes ja turuletulekujärgsetes uuringutes tadalafiili söögiaegadest sõltumatult ilma ohutusega seotud probleeme täheldamata.

Jaotumine

Keskmine jaotusruumala tasakaaluseisundis on ligikaudu 77 l, mis näitab, et tadalafiil jaotub kudedesse. Terapeutiliste kontsentratsioonide korral seondub 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 metüülkatehhoolglükuroniid. See metaboliit omab PDE5 suhtes vähemalt 13 000 korda nõrgemat toimet kui tadalafiil, mistõttu talle ei omistata kliinilist toimet täheldatud kontsentratsioonide korral.

Eritumine

Tervetel inimestel on tadalafiili kliirens 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.

Erirühmad

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.

Neerukahjustus
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.

Maksakahjustus
Pärast 10 mg tadalafiili manustamist kerge ja mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh klass A ja B) patsientidele on tadalafiili ekspositsioon (AUC) võrreldav tervetel uuritavatel täheldatud ekspositsiooniga. Tadalafiili määramisel peab raviarst hoolikalt kaaluma individuaalset kasu/riski suhet. Maksakahjustusega patsientidele üle 10 mg tadalafiili annuste manustamise kohta andmed puuduvad.

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.

Lapsed
Andmete põhjal, mis saadi 36-lt PAH-iga lapselt vanuses 2…< 18 aastat, ei mõjutanud kehakaal tadalafiili kliirensit; AUC väärtused olid kõigis laste kehakaalu rühmades sarnased sama annust saanud täiskasvanud patsientidel täheldatud väärtustega. Leiti, et kehakaal on maksimaalset ekspositsiooni prognoosiv tegur lastel; kehakaalu mõju tõttu on ööpäevane annus ≥ 2-aastastele ja < 40 kg kaaluvatele lastele 20 mg ning C_{max} on eeldatavasti sarnane ≥ 40 kg kaaluvate lastega, kes võtavad 40 mg ööpäevas. Tablettide ravimvormi T_{max} oli hinnanguliselt ligikaudu 4 tundi ega sõltunud kehakaalust. Tadalafiili poolväärtusaeg jäi hinnanguliselt vahemikku 13,6…24,2 tundi kehakaalu vahemiku 10…80 kg puhul ning kliiniliselt olulisi poolväärtusaja erinevusi ei täheldatud.

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 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 tadalafiili 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

Ksantaankumm
Mikrokristalliline tselluloos
Naatriumkarmelloos
Sidrunhape
Naatriumtsitraat
Naatriumbensoaat (E211)
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Vedel sorbitool (E420), (kristalluv)
Polüsorbaat 80
Sukraloos
Simetikooni emulsioon, 30 % (sisaldab simetikooni, metüültselluloosi, sorbiinhapet, puhastatud vett)
Kunstlik kirsi maitse- ja lõhnaaine (sisaldab propüleenglükooli (E1520))
Puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.
Pärast pudeli esmakordset avamist: 110 päeva.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida pudel püstises asendis. See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritigimusi. Säilitamistingimused pärast pudeli esmakordset avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Äratõmmatava tihendi ja lastekindla polüpropüleenist (PP) korgiga polüetüleentereftalaadist (PET) pudel, mis sisaldab 220 ml suukaudset suspensiooni, karbis.

Igas karbis on üks pudel ja väikese tihedusega polüetüleenist (LDPE) 10 ml gradueeritud süstal (skaalajaotuse vahe 1 ml) ja LDPE sissesurutav pudeliadapater.

6.6 Erinõuded hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ettevalmistamine: enne esmakordset kasutamist tuleb ravimi karbis olev sissesurutav pudeliadapter sisestada kindlalt pudeli kaela ja jätta see sinna kogu pudeli kasutamise ajaks. Enne igakordset kasutamist tuleb pudelit vähemalt 10 sekundi jooksul korralikult loksutada. Loksutada uuesti, kui pudel on seisnud üle 15 minuti. Annustamissüstal tuleb sisestada pudeliadapterisse ja tõmmata annus ümberpööratud pudelist süstlasse, kuni kolvi äärik on kohakuti vajaliku ml tähisega süstlaskaalal. Pärast igakordset kasutamist tuleb kork sulgeda. Loputage süstalt, tõmmates topsi pandud vee süstlasse ja surudes selle uuesti välja.

Tadalafiili annuse edukas manustamine saavutati silikoonist ja polüuretaanist nasogastraalsondidega (NS-sondid), mille pikkus oli 60 cm ja toru suurus 8 Fr. Et tagada täieliku annuse saamine, tuleb pärast

suukaudse suspensiooni manustamist NG-sond läbi loputada vähemalt 3 ml vee või naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9 %) infusioonilahusega.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)

EU/1/08/476/007

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 1. oktoober 2008
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22. mai 2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on kättesaadav Euroopa Ravimiameti 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 (Madriid)
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 Ravimiameti 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 – ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETID

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

õhukese polümeerikattega tablett

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

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida temperatuuril kuni 30° C.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI 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-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, 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

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED – SUUKAUDNE SUSPENSIOON

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADCIRCA 2 mg/ml suukaudne suspensioon
tadalafiil

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml suukaudset suspensiooni sisaldab 2 mg tadalafiili

3. ABIAINED

naatriumbensoaat (E211); vedel sorbitool (E420), (kristalluv); propüleenglükool (E1520). Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

suukaudne suspensioon.
220 ml
Igas karbis on 1 pudel, 1 süstal ja 1 sissesurutav pudeliadapter.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Suspensiooni täielikuks segamiseks tuleb ravimi pudelit enne igakordset kasutamist korralikult loksutada vähemalt 10 sekundi jooksul.
Loksutada uuesti, kui pudel on seisnud üle 15 minuti.
Üks kord ööpäevas.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

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
Pärast esmakordset avamist: kasutada 110 päeva jooksul. Avamise kuupäev:_____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida pudel püstises asendis.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI 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/1/08/476/007

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

ADCIRCA 2 mg/ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED – SUUKAUDNE SUSPENSIOON

PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADCIRCA 2 mg/ml suukaudne suspensioon
tadalafiil

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml suukaudse suspensiooni sisaldab 2 mg tadalafiili

3. ABIAINED

naatriumbensoaat (E211); vedel sorbitool (E420), (kristalluv); propüleenglükool (E1520). Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudne suspensioon.
220 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne kasutamist 10 sekundit korralikult loksutada.
Üks kord ööpäevas.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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
Pärast esmakordset avamist: kasutada 110 päeva jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida pudel püstises asendis.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI 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/1/08/476/007

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

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 ja lastel alates 2 aasta vanusest.

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

2. Mida on vaja teada enne ADCIRCA võtmist

ADCIRCA't ei tohi võtta,
- kui te olete tadalafiili või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui te 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.
- kui olete kunagi kaotanud nägemise - haigus, mida kirjeldatakse ka kui "silmainfarkti" (mitte-arteriitiline eesmine isheemiline nägemisnärvi neuropaatia - NAION)
- kui teil on viimase 3 kuu jooksul olnud infarkt
- kui teil on madal vererõhk
- kui 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 ADCIRCA võtmise ajal järsku nägemise halvenemist või kaotust või teie nägemine on moonutatud, hägustunud, lõpetage ADCIRCA manustamine ja 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't ei ole soovitatav kasutada pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks alla 2-aastastel lastel, sest ravimit ei ole selles vanuserühmas uuritud.

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 (valude vastu 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, välja arvatud 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 munandites sperma tekke langust. Mõnedel meestel on täheldatud spermakoguse langust. Need toimed tõenäoliselt ei põhjusta viljatust.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
On täheldatud pearinglust. Enne autojuhtimist või masinate käsitsemist veenduge põhjalikult, kuidas te sellele ravimile reageerite.

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

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

3. Kuidas ADCIRCA't võtta

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

ADCIRCA on saadaval 20 mg tabletina. Neelake tablett (tabletid) tervelt koos veega. Tablette võib võtta koos toiduga või ilma.

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon täiskasvanutel
Tavaline annus on kaks 20 mg tabletti võetuna 1 kord ööpäevas. Te peate mõlemad tabletid võtma ühel ajal, üks teise järel. Kui teil on kerge või mõõdukas neeru- või maksatalitluse häire, soovitab arst teil võtta ainult ühe 20 mg tableti ööpäevas.

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon lastel (alates 2 aasta vanusest) kehakaaluga vähemalt 40 kg
Soovitatav annus on kaks 20 mg tabletti üks kord ööpäevas. Mõlemad tabletid tuleb võtta ühel ajal, üksteise järel. Kui teil on kerge või mõõdukas maksa- või neerutalitluse häire, soovitab arst teil võtta ainult ühe 20 mg tableti ööpäevas.

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon lastel (alates 2 aasta vanusest) kehakaaluga alla 40 kg
Soovitatav annus on üks 20 mg tablett üks kord ööpäevas. Kui teil on kerge või mõõdukas maksa- või neerutalitluse häire, soovitab arst teil võtta 10 mg üks kord ööpäevas.

Selle ravimi muu(d) ravimvorm(id) võib olla lastele sobivam: küsige oma arstilt või apteekrilt.

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), moonutatud, hägustunud, ähmane tsentraalne nägemine või järsku tekkiv nägemisteravuse langus (esinemissagedus teadmata).

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 ebatavaline emakaverejooks, näoturse, maohappe tagasivool, migreen, ebaregulaarne südamerütm ja minestamine.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 patsiendil 100st)
- krambihood, 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 erektsiooonihäirete 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 kuulmislangusest või kaotusest.

Mõnedest kõrvaltoimetest on teatatud erektsioonihäirete raviks tadalafiili võtvatel meestel. Neid kõrvaltoimeid arteriaalse pulmonaalhüpertensiooniga kliinilistes uuringutes ei täheldatud ning seetõttu on nende esinemissagedus teadmata:
- silmalaugude turse, silmavalu, punased silmad, infarkt ja insult.

Tadalafiili võtvatel meestel on teatatud mõnedest täiendavatest harvadest kõrvaltoimetest, mida ei täheldatud kliinilistes uuringutes. Nendeks on:
- moonutatud, hägustunud, ähmane tsentraalne nägemine või järsku tekkiv nägemisteravuse langus (esinemissagedus teadmata).

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

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 (vt V lisa) 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 hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida ADCIRCA sisaldab
Toimeaine on tadalafiil. Igas tabletis on 20 mg tadalafiili.
Abiained on:
Tableti tuum: laktoosmonohüdraat, kroskarmelloosnaatrium, hüdroksüpropüültselluloos, mikrokristalliline tselluloos, naatriumlaurüülsulfaat, magneesiumstearaat, vt lõik 2 „ADCIRCA sisaldab laktoosi“ ja „ADCIRCA sisaldab naatriumi“..
Tableti kate: laktoosmonohüdraat, hüpromelloos, triatsetiin, titaandioksiid (E171), kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172), talk.

Kuidas ADCIRCA välja näeb ja pakendi sisu
ADCIRCA 20 mg on oranžid õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid), 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.

Müügiloa hoidja ja tootja

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa 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

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

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

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

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

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 uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel http://www.ema.europa.eu

Pakendi infoleht: teave kasutajale

ADCIRCA 2 mg/ml suukaudne suspensioon
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 ja lastel alates 2 aasta vanusest. Suukaudne suspensioon on mõeldud lastele, kes ei ole võimelised tablette neelama ja kelle annus on 20 mg.

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

2. Mida on vaja teada enne ADCIRCA võtmist

ADCIRCA't ei tohi võtta,
- kui te olete tadalafiili või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui te kasutate mis tahes 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.
- kui olete kunagi kaotanud nägemise - haigus, mida kirjeldatakse ka kui "silmainfarkti" (mitte-arteriitiline eesmine isheemiline nägemisnärvi neuropaatia - NAION)
- kui teil on viimase 3 kuu jooksul olnud infarkt.
- kui teil on madal vererõhk.
- kui 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, suurendavad 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 arstiga.

Enne ADCIRCA võtmist öelge oma arstile, kui teil on:
- mis tahes muud südameprobleemid peale pulmonaalhüpertensiooni;
- probleemid vererõhuga;
- pärilik silmahaigus;
- kõrvalekalded punalibledes (sirprakuline aneemia);
- luuüdivähk (hulgimüeloom);
- vererakkude vähk (leukeemia);
- peenise deformatsioon või tahtmatu või püsiv erektsioon, mis kestab üle 4 tunni;
- tõsine maksaprobleem;
- tõsine neeruprobleem.

Kui tunnete ADCIRCA võtmise ajal järsku nägemise halvenemist või kaotust või teie nägemine on moonutatud, hägustunud, lõpetage ADCIRCA manustamine ja 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, võtke kuulmise languse või selle järsu kadumise korral kohe ühendust oma arstiga.

Lapsed ja noorukid
ADCIRCA't ei ole soovitatav kasutada pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks alla 2-aastastel lastel, sest ravimit ei ole selles vanuserühmas uuritud.

Muud ravimid ja ADCIRCA
Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. ÄRGE võtke seda suukaudset suspensiooni, 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 üks teine pulmonaalhüpertensiooni ravim);
- nitraate (valude vastu rinnus);
- alfa-adrenoblokaatoreid, mida kasutatakse kõrge vererõhu või eesnäärmeprobleemide 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 arstiga. Ärge võtke ADCIRCA't, kui te olete rase, välja arvatud juhul, kui see on meditsiiniliselt näidustatud.

Ärge imetage last, kui te võtate suukaudset suspensiooni, sest ei ole teada, kas see ravim eritub rinnapiima. Kui te olete rase või imetate last, küsige alati enne mis tahes ravimi võtmist nõu arstilt või apteekrilt.

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
On täheldatud pearinglust. Enne autojuhtimist või masinate käsitsemist veenduge põhjalikult, kuidas te sellele ravimile reageerite.

ADCIRCA sisaldab naatriumbensoaati (E211)
Ravim sisaldab 2,1 mg naatriumbensoaati igas ml-s.

ADCIRCA sisaldab sorbitooli (E420)
Ravim sisaldab 110,25 mg sorbitooli igas ml-s. Sorbitool on fruktoosi allikas. Kui arst on teile öelnud, et teie (või teie laps) ei talu teatud suhkruid või teil (või teie lapsel) on diagnoositud pärilik fruktoositalumatus (harvaesinev geneetiline häire, mille tõttu organism ei suuda lagundada fruktoosi), peate enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

ADCIRCA sisaldab propüleenglükooli (E1520)
Ravim sisaldab 3,1 mg propüleenglükooli igas ml-s.

ADCIRCA sisaldab naatriumi
Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 1 ml-s, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

3. Kuidas ADCIRCA't võtta

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

ADCIRCA suukaudne suspensioon on pudelis. Lisaks pudelile kuuluvad pakendisse ka 10 ml suusüstal (millel on skaalajaotus 1 ml vahedega) ja sissesurutav pudeliadapter. Juhised adapteri ja süstla kasutamise kohta sisalduvad karbis olevas kasutusjuhendis.

Soovitatav annus lastele alates 2 aasta vanusest ja kehakaaluga alla 40 kg on 10 ml suukaudset suspensiooni üks kord ööpäevas.

Kui teil on kerge või mõõdukas maksa- või neerutalitluse häire, võib arst määrata väiksema annuse.

Suukaudset suspensiooni tuleb võtta tühja kõhuga vähemalt 1 tund enne või 2 tundi pärast sööki.

Kui te võtate ADCIRCA't rohkem, kui ette nähtud
Kui teie või keegi teine võtab rohkem suspensiooni kui ette nähtud, informeerige oma arsti või minge kohe lähimasse haiglasse ning võtke ravimi pudel 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 annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate ADCIRCA võtmise
Ärge lõpetage ravimi 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 kohe ühendust võtma arstiga.
- järsk nägemiskaotus (teatatud harva), moonutatud, hägustunud, ähmane tsentraalne nägemine või järsku tekkiv nägemisteravuse langus (esinemissagedus teadmata).

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), lihasevalu, 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 ebatavaline emakaverejooks, näoturse, maohappe tagasivool, migreen, ebaregulaarne südamerütm ja minestamine.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 patsiendil 100st)
- krambihood, 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 erektsiooonihäirete raviks. Mõningatest kõrvaltoimetest on teatatud harva:
- 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 tadalafiili võtvatel meestel. Neid kõrvaltoimeid arteriaalse pulmonaalhüpertensiooni kliinilistes uuringutes ei täheldatud ning seetõttu on nende esinemissagedus teadmata:
- silmalaugude turse, silmavalu, punased silmad, infarkt ja insult.

Tadalafiili võtvatel meestel on teatatud mõnedest täiendavatest harvadest kõrvaltoimetest, mida ei täheldatud kliinilistes uuringutes. Nendeks on:
- moonutatud, hägustunud, ähmane tsentraalne nägemine või järsku tekkiv nägemisteravuse langus (esinemissagedus teadmata).

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

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 (vt V lisa) 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 pudelil pärast „EXP". Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Ärge kasutage ravimit, kui pudel on olnud avatud üle 110 päeva. See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Hoida originaalpakendis. Hoida pudel püstises asendis.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida ADCIRCA sisaldab
Toimeaine on tadalafiil. Üks ml sisaldab 2 mg tadalafiili.

Teised koostisosad on ksantaankumm, mikrokristalliline tselluloos, naatriumkarmelloos, sidrunhape, naatriumtsitraat, naatriumbensoaat (E211), ränidioksiid (kolloidne veevaba), sorbitool (E420) (vedel kristalluv), polüsorbaat 80, sukraloos, simetikooni emulsioon (simetikoon, metüültselluloos, sorbiinhape, puhastatud vesi), kunstlik kirsi maitse- ja lõhnaaine (sisaldab propüleenglükooli (E1520)) ja vesi. Vt lõik 2 „ADCIRCA sisaldab", et saada rohkem teada sorbitooli, naatriumbensoaadi, propüleenglükooli ja naatriumi kohta.

Kuidas ADCIRCA välja näeb ja pakendi sisu
ADCIRCA 2 mg/ml on valge kuni peaaegu valge suukaudne suspensioon.

ADCIRCA on äratõmmatava tihendi ja lastekindla korgiga pudelis, mis sisaldab 220 ml suukaudset suspensiooni, ning karbis. Igas karbis on üks pudel, 10 ml gradueeritud süstal (skaalajaotuse vahe 1 ml) ja sissesurutav pudeliadapater.

Müügiloa hoidja ja tootja

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Lietuva
Eli Lilly Lietuva
Tel: +370 (5) 2649600

България

Luxembourg/Luxemburg

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

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

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

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 uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel http://www.ema.europa.eu

KASUTUSJUHEND
ADCIRCA 2 mg/ml suukaudne suspensioon
tadalafiil

Enne ADCIRCA suukaudse suspensiooni kasutamist lugege läbi ja järgige hoolikalt üksikasjalikku juhendit.

Käesolev kasutusjuhend sisaldab teavet ADCIRCA suukaudse suspensiooni kasutamise kohta.

TÄHTIS TEAVE, MIDA PEATE TEADMA ENNE ADCIRCA SUUKAUDSE SUSPENSIOONI KASUTAMIST

Adapteriga on seotud LÄMBUMISOHT – väikesed osad. Ärge kinnitage suusüstalt adapteri külge enne, kui see on täielikult pudelikaela sisestatud. Turvaliseks kasutamiseks tuleb see täielikult pudelikaela sisestada. Kasutada ainult täiskasvanu järelevalve all.

Ärge lubage lapsel ravimit võtta ilma teie abita.

Ärge kasutage, kui pudel, tihend, adapter või suusüstal on kahjustatud.

Ärge kasutage ravimit, kui pudel on olnud avatud kauem kui **110 päeva**. Lugege lõiku **hävitamise** kohta, et teada saada, mida teha ravimiga, mida te enam ei kasuta.

Kirjutage pudeli esmakordse avamise kuupäev viia: _____

Ärge peske suusüstalt seebi ega puhastusvahendiga. Puhastamisjuhised leiate lõikudest 4b – 4c.

Ärge pange suusüstalt nõudepesumasinasse. Pärast seda ei pruugi süstal piisavalt hästi toimida.

Pärast **30 päeva** möödumist kasutage uut suusüstalt.

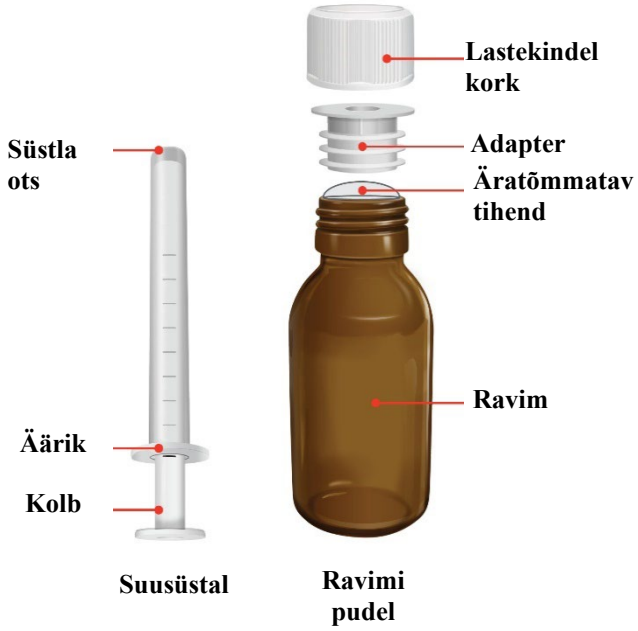
Ravimit ei ole soovitatav segada toidu ega veega. See võib mõjutada maitset või takistada täisannuse saamist.

Andke **ADCIRCA** suukaudset suspensiooni ainult ravimiga kaasasoleva suusüstlaga.

Ravim on valge. Annust ette valmistades võib olla raske märgata suusüstlas õhuavasid ja selle tulemuseks võib olla ebaõige annuse manustamine.

Üleannustamise korral võtke otsekohe ühendust oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kiire meditsiiniabi on tähtis täiskasvanute ja laste puhul, isegi kui te ei märka ühtegi nähtu ega sümptomit.

ADCIRCA suukaudse suspensiooni manustamissüsteemi osad



SAMM 1: PUDELI ETTEVALMISTAMINE

1a

Pange valmis ravimi pudel ja adapter.
Peske käsi vee ja seebiga.

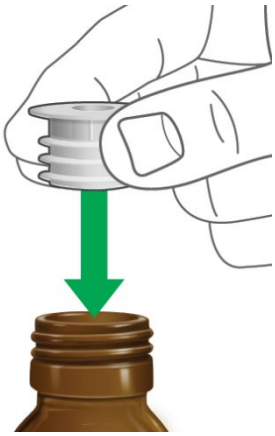
1b

Eemaldage pudelilt kork.
Vajutage kork tugevalt alla, keerates seda samal ajal vastupäeva.
Eemaldage kork pudelilt.

1c

Ainult enne esmakordset kasutamist eemaldage äratõmmatav tihend.
Veenduge, et tihend on täielikult eemaldatud.

1d



Ainult enne esmakordset kasutamist suruge adapter üleni pudeli kaela sisse.

Adapteriga on seotud LÄMBUMISOHT – väikesed osad. Turvaliseks kasutamiseks tuleb see üleni pudeli kaela sisestada.

Ärge kinnitage suusüstalt adapteri külge enne, kui adapter on üleni pudeli kaela sisestatud.
Ärge adapterit keerake.

1e

Keerake kork tihedalt tagasi pudelile.
Kork sobitub adapteriga.

SAMM 2: ANNUSE ETTEVALMISTAMINE

2a

Pange valmis ravimi pudel koos sellesse sisestatud adapteriga ja suusüstal.
Veenduge, et kork on tihedalt suletud.
Peske käsi vee ja seebiga.

2b

Loksutage pudelit.
Suspensiooni täielikuks segamiseks loksutage ravimi pudelit korralikult vähemalt 10 sekundit **enne igakordset kasutamist**.
Loksutage uuesti, kui pudel on seisnud üle 15 minuti.

2c

Eemaldage pudelilt kork.

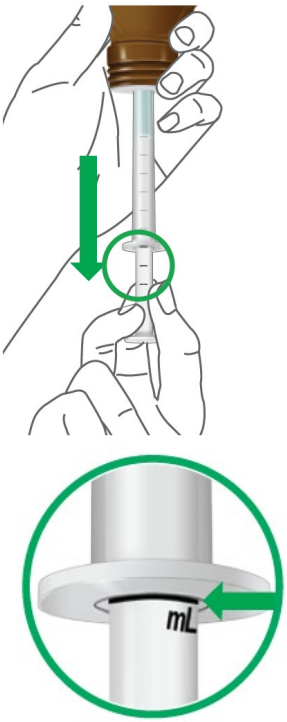
2d

Sisestage suusüstal kindlalt adapteri avausse.
Veenduge, et süstla ots on täielikult adapteris ja kolb on lõpuni alla vajutatud.

2e

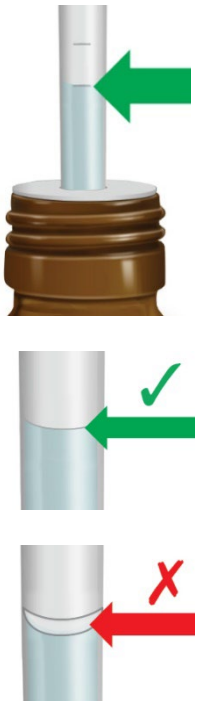
Pöörake pudel koos suusüstlaga tagurpidi, hoides samal ajal süstalt paigal.
Veenduge, et pudel on tagurpidi.
Veenduge, et suusüstal on täielikult adapterisse sisestatud.

2f



Tõmmake annus süstlasse.
Tõmmake kolbi aeglaselt allapoole, kuni lapsele määratud annusele vastav **ml tähis ilmub ääriku alt nähtavale.**
Skaalajaotus on märgitud suusüstla kolvile.
Veenduge, et annusele vastava tähise ülaserv on kohakuti ääriku alaservaga.

2g



Pöörake pudel õiget pidi ja kontrollige suusüstalt hoolikalt õhuavade suhtes.

Õhuava tõttu võidakse manustada ebaõige annus.

Ravim on valge ja suusüstlaga ühte värvi. Õhuavasid võib olla raske märgata.

Kui leiate õhuava, tühjendage süstla sisu tagasi pudelisse ja korrake samme 2e kuni 2g.

2h

Eemaldage suusüstal pudelist.

Ärge kolbi puutuge.

SAMM 3: ANNUSE MANUSTAMINE

Pange suusüstal suhu lapse suunurgast.
Öelge lapsele, et ta süstalt ei hammustaks.
Ärge suunake ravimi juga neelu tagaseina poole.
Vajutage kolb aeglaselt ja ettevaatlikult süstla lõpuni alla, et kogu ravim jõuaks lapse suhu.
Veenduge, et laps neelab kogu ravimi alla.

SAMM 4: PUHASTAMINE

4a

Keerake kork tihedalt tagasi pudelile.
Ärge adapterit eemaldage. Kork sobitub adapteriga.

4b

Täitke suusüstal puhta veega.

⚠ **Ärge** peske suusüstalt seebi või puhastusvahendiga.

⚠ **Ärge** eemaldage kolbi suusüstlast.
Täitke tops puhta veega, pange sinna sisse süstla ots ja tõmmake kolbi ülespoole, et **süstal veega täita.**

4c

Vajutage kolb lõpuni alla ja väljutage vesi topsi või kraanikaussi.
Veenduge, et suusüstal on veest tühi.
Eemaldage raputades süstlast liigne vesi ja kuivatage paberkäterätiga.
Hoidke suusüstalt ja pudelit originaalkarbis.
Peske käsi vee ja seebiga.

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

SÜSTLA HÄVITAMINE
Küsige oma arstilt, apteekrilt või meditsiiniõelt, kuidas süstalt hävitada.

KUIDAS RAVIMIT SÄILITADA
See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
Hoida pudel püstises asendis.
Hoidke pudel ja suusüstal laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

KORDUMA KIPPUVAD KÜSIMUSED

K. Mida teha, kui märkan suusüstlas õhuavasid?
V. Ärge ravimit manustage. Õhuavade tõttu võidakse manustada ebaõige annus. Tühjendage süstla sisu tagasi pudelisse ja korrake samme 2e kuni 2g.

K. Mida teha, kui suusüstlas on liiga palju ravimit?
V. Hoidke süstla ots pudelis. Hoidke pudelit püstises asendis. Vajutage kolbi, kuni suusüstlas on õige annus.

K. Mida teha, kui suusüstlas ei ole piisavalt ravimit?
V. Hoidke süstla ots pudelis. Hoidke pudelit tagurpidi. Tõmmake kolbi, kuni suusüstlas on õige annus.

K. Mida teha, kui ravim satub minu või lapse silma?
V. Loputage silma kohe veega ja helistage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele. Esimesel võimalusel peske puhtaks käed ja pinnad, mis võisid ravimiga kokku puutuda.

K. Kuidas selle ravimiga reisida?
V. Veenduge, et teil on piisavalt ravimit, millest jätkub kogu reisiks. Võtke suusüstal ja ravim kaasa originaalpakendis. Hoidke ravimit turvalises kohas püstises asendis.

K. Kas seda ravimit võib enne lapsele andmist toidu või veega segada?
V. Seda ravimit ei ole soovitatav toidu ega veega segada. See võib mõjutada ravimi maitset ja täisannuse saamist. Pärast ravimi annuse võtmist võib anda lapsele vett juua.

K. Mida teha, kui laps sülitab ravimi välja?
V. Ärge andke lapsele ravimit lisaks. Võtke ühendust oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

K. Mida teha, kui laps ei neela kogu ravimit?
V. Võtke ühendust oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

K. Mida teha, kui laps neelab liiga palju ravimit?
V. Võtke otsekohe ühendust oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

KUI TEIL ON KÜSIMUSI VÕI SOOVITE LISATEAVET ADCIRCA SUUKAUDSE SUSPENSIOONI KOHTA
Kui teil on küsimusi või soovite lisateavet ADCIRCA kohta
- Helistage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele
- Helistage Lilly'le

Lugege läbi selles karbis olev ADCIRCA täispikk pakendi infoleht, et saada rohkem teada oma ravimi kohta.

Kui teil on küsimusi või soovite lisateavet ADCIRCA suukaudse suspensiooni kohta
Kui teil on mis tahes küsimusi või probleeme seoses suukaudse suspensiooni süstlaga, võtke abi saamiseks ühendust Lilly või oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõigist MEDITSIINISEADMEGA SEOTUD PRETENSIOONIDEST VÕI KÕRVALTOIMETEST, kaasa arvatud TÕSISTE JUHTUMITE KAHTLUSEST tuleb teatada Lilly'le

IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILUBADE TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet tadalafiili perioodilise ohutusaruande (perioodiliste ohutusaruannete) kohta, on inimravimite komitee teaduslikud järeldused järgmised:

Silmas pidades kirjandusest ja spontaansete teatiste põhjal saadud andmeid seroosse tsentraalse korioretinopaatia kohta, sh mõningatel juhtudel lähedast ajalist seost, kõrvaltoime taandumist ravi lõpetamise järgselt ja/või selle uuesti ilmnemist ravi taasalustamisel, ning arvestades usutavat toimemehhanismi, leiab ravimiohutuse riskihindamise komitee, et põhjuslik seos tadalafiili ja seroosse tsentraalse korioretinopaatia vahel on vähemalt põhjendatud võimalus. Ravimiohutuse riskihindamise komitee jõudis järeldusele, et tadalafiili sisaldavate preparaatide ravimiteavet tuleb vastavalt muuta.

Inimravimite komitee nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Tadalafiili kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et tadalafiili sisaldava(te) ravimpreparaadi (ravimpreparaatide) kasu/riski suhe ei muutu, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Inimravimite komitee soovitab muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.