

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tadalafil Actavis 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 20 mg tadalafiili.

INN. *Tadalafilum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 250 mg laktoosi (monohüdraadina)

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

20 mg õhukese polümeerikattega tabletid on helekollased, ovaalsed, õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „20“ ja teine külg on sile. Tableti mõõtmed on 12 mm x 7,4 mm ja paksus 4,6...5,2 mm.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Erektsioonihäire ravi täiskasvanud meestel.

Tadalafiili toimimiseks on vajalik seksuaalse stimulatsiooni olemasolu.

Tadalafiil ei ole näidustatud naistele.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

##### *Täiskasvanud mehed*

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

Maksimaalne manustamise sagedus on üks kord ööpäevas.

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

Patsientidel, kes soovivad Tadalafil Actavis't sagedamini kasutada (nt vähemalt kaks korda nädalas), võib pidada sobivaks tadalafiili kõige väiksemate annuste kasutamist üks kord ööpäevas, mis põhineb patsiendi soovil ja arsti otsusel.

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

Jätkuva igapäevase annustamisskeemi sobivust tuleb perioodiliselt hinnata.

### Patsientide erirühmad

#### *Eakad mehed*

Eakatel patsientidel ei ole annust vaja kohandada.

#### *Neerukahjustusega mehed*

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida. Raske neerupuudulikkusega patsientidel on maksimaalne soovituslik annus 10 mg. Raske neerukahjustusega patsientidel ei ole soovitatav talalafiili manustada üks kord ööpäevas (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

#### *Maksakahjustusega mehed*

Tadalafil Actavis'e vastavalt vajadusele manustamisel on soovituslik annus erektsioonihäirete raviks 10 mg, manustatuna enne eelseisvat seksuaalvahekorda, olenemata söögiajast. Kliinilised andmed talalafiili ohutuse kohta raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' C klass) on piiratud. Ravimi ordineerimisel peab raviarst hoolikalt hindama individuaalset oodatavat kasu ja võimalikku riski. Maksakahjustusega patsientidele üle 10 mg talalafiili annuste manustamise kohta andmed puuduvad. Maksapuudulikkusega patsientidel ei ole uuritud talalafiili kasutamist nii erektsioonihäirete kui eesnäärme healoomulise suurenemise raviks annustamisega üks kord ööpäevas. Seetõttu peab ravimi ordineerimisel raviarst hoolikalt kaaluma oodatavat kasu ja võimalikku ohtu (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

#### *Diabeeti põdevad mehed*

Diabeediga patsientidel ei ole vaja annust muuta.

#### *Lapsed*

Puudub Tadalafil Actavis'e asjakohane kasutus erektsioonihäirete raviks lastel.

### Manustamisviis

Suukaudne manustamine.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

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

Tadalafil Actavis't ei tohi kasutada südamehaigust põdevad mehed, kellele seksuaalne aktiivsus ei ole soovitatav. Eelnevalt kardiovaskulaarset haigust põdevate patsientide korral peab arst arvestama seksuaalse aktiivsuse võimalikku ohtu südamele.

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

- viimase 90 päeva jooksul müokardiinfarkti põdenud patsiendid,
- patsiendid, kes põevad ebastabiilset stenokardiat või kellel tekib stenokardiahoog seksuaalvahekorras olles,
- patsiendid, kellel on viimase 6 kuu jooksul olnud NYHA 2. klassi või raskem südamepuudulikkus,

- patsiendid, kellel esineb ravile allumatu arütmia, hüpotensioon (<90/50 mm Hg) või ravile allumatu hüpertensioon,
- viimase 6 kuu jooksul insulti põdenud patsiendid.

Tadalafil Actavis on vastunäidustatud patsientidel, kellel esineb mitte-arteriitilise eesmise isheemilise nägemisnärvu neuropaatia tõttu ühes silmas nägemise kaotus, hoolimata sellest, kas see episood oli seotud PDE5 inhibiitorite eelneva kasutamisega või mitte (vt lõik 4.4).

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

#### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

##### Enne Tadalafil Actavis'e ravi algust

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

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

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

##### Kardiovaskulaarsed häired

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

Mõnel alfa<sub>1</sub>-blokaatoreid kasutaval patsiendil võib tadalafiili samaaegne manustamine põhjustada sümptomaatilist hüpotensiooni (vt lõik 4.5). Tadalafiili ja doksasosiini samaaegne kasutamine ei ole soovitatav.

##### Nägemishäired

Tadalafiili ja teiste PDE5 inhibiitorite manustamisega seoses on teatatud nägemishäiretest ja -isheemilisest nägemisnärvu neuropaatias. Vaatlusandmete analüüs näitab erektsioonihäirega meeste puhul suurenenud NAION-i riski pärast tadalafiili või teiste PDE5 inhibiitorite kasutamist. Kuna see võib kehtida kõigi tadalafiili võtnud patsiente kohta, tuleb patsienti juhendada, et järsu nägemishäire puhul peab Tadalafil Actavis'e manustamise lõpetama ning viivitamatult konsulteerima arstiga (vt lõik 4.3).

##### Kuulmise vähenemine või järsk kuulmiskadu

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

##### Neeru- ja maksakahjustus

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

Tadalafiili ohutuse kohta üksiku annuse manustamisel on vähe kliinilisi andmeid raske maksapuudulikkusega (Child-Pugh klass C) patsientidel. Enne Tadalafil Actavis'e ordineerimist peab arst põhjalikult hindama loodetava kasu ja võimaliku ohu suhet.

#### Priapism ja peenise anatoomiline deformatsioon

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

Tadalafil Actavis't tuleb ettevaatlikult ordineerida patsientidele, kellel esineb peenise anatoomiline deformatsioon (nt angulatsioon, kavernoosne fibroos või Peyronie tõbi), või kellel esinevad seisundid, mis võivad olla eelsoodumuseks priapismi tekkeks (nt sirprakuline aneemia, hulgemüeloom või leukeemia).

#### Kasutamine koos CYP3A4 inhibiitoritega

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

#### Tadalafil Actavis ja teised erektsioonihäire ravimid

Tadalafil Actavis'e ja teiste PDE5 inhibiitorite või teiste erektsioonihäire ravimite kombinatsioonide ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud. Patsiente tuleb hoiatada, et nad ei kasutaks Tadalafil Actavis't sellistes kombinatsioonides.

#### Abiained

##### *Laktoos*

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

##### *Naatrium*

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

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

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

#### Teiste ainete toime tadalafiilile

##### *Tsütokroom P450 inhibiitorid*

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

### *Transportvalgud*

Transportvalgude (nt p-glükoproteiini) roll tadalafiili jaotamises ei ole teada. Seega on võimalik, et transportvalgude pärssimise tulemuseks on ravimkoostoimed.

### *Tsütokroom P450 indutseerijad*

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

### Tadalafiili toimed teistele ravimitele

#### *Nitraadid*

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

#### *Antihüpertensiivsed ained (sh kaltsiumikanali blokaatorid)*

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

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

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

#### *Riotsiguuaat*

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

#### *5- alfa reduktaasi inhibiitorid*

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

#### *CYP1A2 substraadid (nt teofülliin)*

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

#### *Etüüülöstradiool ja terbutaliin*

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

#### *Alkohol*

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

#### *Tsütokroom CYP450 isoensüümide abil metaboliseeruvad ravimid*

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

#### *CYP2C9 substraadid (sh R-varfariin)*

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

#### *Atsetüülsalitsüülhape*

Tadalafiil (10 mg ja 20mg) ei võimendanud atsetüülsalitsüülhappes põhjustatud veritsusaja pikenedamist.

#### *Diabeedivastased ravimid*

Spetsiifilisi koostoimeuuringuid diabeedivastaste ravimitega ei ole läbi viidud.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

Tadalafil Actavis ei ole naistele näidustatud.

### Rasedus

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

### Imetamine

Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et tadalafiil eritub rinnapiima. Riski imetatavale lapsele ei saa välistada. Tadalafil Actavis't ei tohi imetamise ajal kasutada.

### Fertiilsus

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

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

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

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusprofili kokkuvõte

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

### Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

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

Esinemissageduse määratlused: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10000$ ) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal).

<b>Väga sage</b>	<b>Sage</b>	<b>Aeg-ajalt</b>	<b>Harv</b>
<i>Immuunsüsteemi häired</i>			
		Ülitundlikkusreaktsioonid	Angioödeem <sup>2</sup>
<i>Närvisüsteemi häired</i>			
	Peavalu	Peeringlus	Insult <sup>1</sup> (s.h hemorraagilised juhud), minestamine, transitoorne ajuisheemia <sup>1</sup> , migreen <sup>2</sup> , krambid, transitoorne amneesia
<i>Silma kahjustused</i>			
		Ähmane nägemine, valu silmas	Nägemisvälja kahjustus, silmalauagude turse,

Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv
			konjunktivi hüperemia mitte-arteriiline eesmine isheemiline optiline neuropaatia <sup>2</sup> , reetina vaskulaarne oklusioon <sup>2</sup>
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>			
		Tinnitus	Äkiline kuulmislangus
<i>Südame häired<sup>1</sup></i>			
		Tahhükardia, südamepekslemine	Müokardiinfarkt, ebastabiilne stenokardia <sup>2</sup> , ventrikulaarne arütmia <sup>2</sup>
<i>Vaskulaarsed häired</i>			
	Punetus	Hüpotensioon <sup>3</sup> , hüpertensioon	
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>			
	Ninakinnisus	Düspnoe, ninaverejooks	
<i>Seedetrakti häired</i>			
	Düspepsia	Kõhuvalu, oksendamine, iiveldus, gastroösofageaalne reflukshaigus	
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>			
		Lööve	Urtikaaria, Stevens-Johnsoni sündroom <sup>2</sup> , eksfoliativne dermatiit <sup>2</sup> , hüperhidroos (liighigistamine)
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>			
	Seljavalu, lihasvalu, valu jäsemetes		
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>			
		Hematuuria	
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>			
		Pikaajaline erektsioon	Priapism, peenise veritsus, hematospermia
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>			
		Valu rindkeres <sup>1</sup> , perifeerne ödeem, väsimus	Näo turse <sup>2</sup> , kardiaalne äkksurm <sup>1,2</sup>

(1) Enamikul patsientidest, kellel on esinenud nimetatud kõrvaltoimed, oli eelnevalt esinenud kardiovaskulaarne riskifaktor (vt lõik 4.4).

(2) Turuletulekujärgse ohutusjärelvalve käigus teatatud kõrvaltoimed, mida ei ole kliinilistes uuringutes täheldatud.

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

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus



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

#### Teised eripopulatsioonid

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

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

Tervete isikutele on antud kuni 500 mg ühekordseid annuseid ning patsientidele on antud kuni 100 mg ööpäevaseid korduvannuseid. Kõrvaltoimed olid samasugused kui väiksemate annuste korral. Üleannuse korral tuleb vajadusel rakendada tavapäraseid toetavaid abinõusid. Hemodialüüsist on tadalafilit elimineerimisel vähe abi

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

#### Toimemehhanism

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

#### Farmakodünaamilised toimed

*In vitro* uuringud on näidanud, et tadalafil on selektiivne PDE5 inhibiitor. PDE5 on ensüüm, mida leidub kavernooskeha silelihastes, veresoonte ja vistseraalundite silelihastes, skeletilihastes, trombotsüütides, neerudes, kopsudes ja väikeajus. Tadalafil toimib PDE5-le tugevamini kui teistele fosfodiesteri (PDE) 1, 2 ja 4 suhtes. Tadalafil on PDE5 suhtes üle 10000 korda tugevama toimega kui südames, peaajus, veresoontes, maksas ja teistes elundites leiduvatele ensüümidele PDE1, PDE2 ja PDE4. Tadalafil on PDE5-le üle 10000 korda tugevama toimega kui südames ja veresoontes leiduvale ensüümile PDE3. See PDE5 valikuline eelistus PDE3-ga võrreldes omab tähtsust seetõttu, et PDE3 on ensüüm, mis on seotud südamelihase kontraktiilsusega. Lisaks on tadalafil ligikaudu 700 korda tugevama toimega PDE5 kui reetinas leiduva, fototransduktsiooni eest vastutava ensüümi PDE6 suhtes. Tadalafil toimib samuti üle 10000 korda tugevamini PDE5-le kui ensüümidele PDE7 kuni PDE10.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

1054 ambulatoorse patsiendiga viidi läbi kolm kliinilist uuringut, määramaks tadalafilit ravivastuse perioodi pikkust. Võrreldes platseeboga, ilmnes tadalafiliga statistiliselt oluline erektilise funktsiooni paranemine ja õnnestunud suguhühte sooritamise võime 36 tunni jooksul pärast manustamist ning

parem õnnestunud suguühteks vajaliku erektsiooni saavutamise ja säilitamise võime juba 16 minutit pärast annustamist.

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 vaadeldud tadalafiili raviga seotud sperma hulga ja kontsentratsioonide vähenemine oli kliiniliselt mitteoluline. Need toimed ei olnud seotud muutustega teistes parameetrites nagu liikuvus, morfoloogia ja FSH.

Tadalafiili annuseid 2 kuni 100 mg on uuritud 16 kliinilises uuringus, mis hõlmasid 3250 patsienti, sh erektsioonihäire erineva raskusastme (kerge, keskmine, raske) ja etioloogiaga, erineva vanuse (21...86 aastat) ja etnilise kuuluvusega patsiente. Enamusel patsientidest oli esinenud erektsioonihäire vähemalt 1 aasta jooksul. Üldpopulatsiooni efektiivsusuuringutes täheldati, et tadalafiil parandas erektsiooni 81 % patsientidest, võrreldes 35 %-ga platseeborühmas. Ka kõigi raskusastmetega erektsioonihäiret põdevad patsiendid täheldasid seoses tadalafiili kasutamisega erektsioonide paranemist (kerge, keskmine ja raske astme korral vastavalt 86 %, 83 % ja 72 % ning platseeboga 45 %, 42 % ja 19 %). Esialgsetes efektiivsusuuringutes õnnestus tadalafiiliga ravitud patsientidel 75 % alustatud seksuaalvahekordadest, võrreldes 32 %-ga platseebo korral.

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

### Lapsed

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

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

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

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

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

#### Jaotumine

Keskmine jaotusruumala on ligikaudu 63 l, mis näitab, et talafiiil jaotub kudedesse. Terapeutiliste kontsentratsioonide korral seostub 94 % talafiiilist plasmas valkudega. Neerufunktsiooni kahjustus ei mõjuta valguga seonduvust. Alla 0,0005 % manustatud annusest on avastatud tervete inimeste ejakulaadist.

#### Biotransformatsioon

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

#### Eritumine

Tervetel inimestel on talafiiili kliirens pärast suukaudset manustamist keskmiselt 2,5 l/h ja keskmine poolväärtusaeg 17,5 tundi. Talafiiil eritub peamiselt inaktiivsete metaboliitidena, valdavalt väljaheitega (ligikaudu 61 % annusest) ning vähemal määral (ligikaudu 36 % annusest) uriiniga.

#### Lineaarsus/mittelineaarsus

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

Ereksioonihäirega patsientidel on farmakokineetika samasugune nagu ereksiooni häireta meestel.

#### Patsientide erirühmad

##### *Eakad*

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

##### *Neerupuudulikkus*

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

##### *Maksapuudulikkus*

Pärast 10 mg talafiiili manustamist kerge või mõõduka maksapuudulikkusega (Child-Pugh klass A ja B) patsientidele on talafiiili AUC võrreldav vastava näitajaga tervetel. Vähe on kliinilisi andmeid talafiiili ohutuse kohta raske maksapuudulikkusega patsientidel (Child-Pugh klass C). Talafiiili määramisel peab raviarst enne hoolikalt kaaluma oodatava kasu ja võimaliku ohu suhet. Puuduvad andmed talafiiili suuremate annuste kui 10 mg manustamise kohta maksapuudulikkusega patsientidele.

##### *Diabeediga patsiendid*

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

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Tavapärased ohutus-, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kantserogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud 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/ööpäev. Selle annuse korral oli vaba ravimi arvestuslik AUC tiinel rotil ligikaudu 18-kordne AUC inimesel pärast 20 mg annust.

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

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat  
Eelželatiniseeritud tärklis  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Naatriumkroskarmelloos  
Naatriumlaurüülsulfaat  
Magneesiumstearaat

#### Tableti kate:

Hüpromelloos (E 464)  
Laktoosmonohüdraat  
Titaandioksiid (E 171)  
Triatsetiin  
Talk (E 553b)  
Kollane raudoksiid (E 172)  
Punane raudoksiid (E 172)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Tabletid on pakendatud PVC/PCTFE/alumiinium blistritesse. 2, 4, 8, 12, ja 56 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Actavis Group PTC ehf  
Reykjavikurvegi 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Island

**8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

911216

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07.06.2016

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Oktoober 2020