

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tadalafiil Alembic 5 mg, õhukese polümeerikattega tabletid.

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg tadalafiili.

INN. *Tadalafilum*.

Teadavalevat toimet omav abiaine: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 81,7 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Kollane kuni helekollane, ümmargune kaldservadega kaetud tablett, mille ühel küljel on pimetrükk "337" ja teine külg on sile. Lähimõõt ligikaudu 7,1 mm.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Erektsioonihäire ravi täiskasvanud meestel.

Tadalafiili toimimiseks erektsioonihäirete ravis on vajalik seksuaalse stimulatsiooni olemasolu. Eesnäärme healoomulise suurenemise nähtude ja sümptomite ravi täiskasvanud meestel.

Tadalafiil ei ole näidustatud naistele.

#### 4.2. Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

##### *Erektsioonihäired täiskasvanud meestel*

Üldiselt on soovitatav annus 10 mg, võetuna enne oodatavat seksuaalvahekorda ja koos toiduga või ilma. Patsientidel, kelle puhul 10 mg annus ei anna soovitud efekti, võib proovida 20 mg annust. Selle võib võtta vähemalt 30 minutit enne seksuaalvahekorda.

Maksimaalne annuse võtmise sagedus on üks kord päevas.

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

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

Nendel patsientidel on soovitatav annus üks 5 mg võetuna üks kord päevas, iga päev enam-vähem samal ajal. Sõltuvalt individuaalsest taluvusest võib annust langetada 2,5 mg-ni.

Pideva kasutamise sobivust tuleb perioodiliselt hinnata.

#### *Eesnäärme healoomuline hüperplaasia*

Soovitatav annus on 5 mg, võetuna iga päev enam-vähem samal ajal koos toiduga või ilma. Täiskasvanud meestele, kel ravitakse nii eesnäärme healoomulist suurenemist kui ka erektsioonihäireid, on soovitatav annus samuti 5 mg, mis tuleb võtta iga päev umbes samal ajal. Patsiendid, kes ei talu eesnäärme healoomulise suurenemise ravi 5 mg tadalafiiliga, võivad kaaluda alternatiivset ravi teiste ravimitega, kuna eesnäärme healoomulise suurenemise ravi tõhusus 2,5 mg tadalafiiliga ei ole tõestatud.

#### Erirühmad

##### *Eakad mehed*

Eakate patsientide puhul pole annuse kohandamine vajalik.

##### *Neerukahjustusega mehed*

Annuse kohandamine kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel ei ole vajalik. Raske neerupuudulikkuse puhul on maksimaalne soovitatav annus 10 mg.

Üks kord ööpäevas 2,5 või 5 mg tadalafiili manustamist nii erektsioonihäirete kui eesnäärme healoomulise suurenemise raviks ei soovitata raske neerupuudulikkusega patsientidele. (vt lõik 4.4 ja 5.2).

##### *Maksakahjustusega mehed*

Erektsioonihäirete raviks on soovitatav tadalafiili annus 10 mg, võetuna enne oodatud seksuaalvahekorda ja koos toiduga või ilma. Tadalafiili ohutuse kohta raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' C klass) on kliinilised andmed piiratud. Ravimi ordineerimisel peab raviarst hoolikalt individuaalset oodatavat kasu ja võimalikku riski hindama. Üle 10 mg tadalafiili annuste manustamise kohta maksakahjustusega patsientidele andmed puuduvad.

Raske maksapuudulikkusega patsientidel ei ole uuritud annustamist üks kord ööpäevas. Seetõttu peab ravimi ordineerimisel raviarst hoolikalt kaaluma oodatavat kasu ja võimalikku ohtu (vt lõik 4.4 ja 5.2).

##### *Suhkurtõvega mehed*

Suhkurtõvega patsientide puhul pole annuse kohandamine vajalik.

##### *Lapsed*

Tadalafiil ei ole näidustatud lastele.

## Manustamisviis

Tadalafiil Alembic on saadaval 2,5; 5, 10 ja 20 mg õhukese polümeerikattega tabletina suukaudseks kasutamiseks.

### **4.3. Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

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

Tadalafiili ei tohi kasutada südamehaigust põdevad mehed, kellele seksuaalne aktiivsus ei ole soovitatav. Eelnevalt kardiovaskulaarset haigust põdevate patsientide korral peab arst arvestama seksuaalse aktiivsuse võimalikku ohtu südamele.

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

- viimase 90 päeva jooksul müokardiinfarkti põdenud patsiendid;
- patsiendid, kes põevad ebastabiilset stenokardiat või kellel tekib stenokardiahoog seksuaalvahekorras olles;
- patsiendid, kellel on viimase 6 kuu jooksul olnud NYHA 2. klassi või raskem südamepuudulikkus;
- patsiendid, kellel esineb ravile allumatu arütmia, hüpotensioon (< 90/50 mm Hg) või ravile allumatu hüpertensioon;
- viimase 6 kuu jooksul insulti põdenud patsiendid.

Tadalafiil on vastunäidustatud patsientidele, kellel esineb mitte-arteriitilise eesmise isheemilise optilise neuropaatia (NAION) tõttu ühes silmas nägemise kaotust, hoolimata sellest, kas see episood on või oli seotud PDE5 inhibiitorite eelneva kasutamisega või mitte (vt lõik 4.4).

PDE5 inhibiitorite, sh tadalafiili, ja guanülaattsüklaasi stimulaatorite, sh riotsiguat, samaaegne kasutamine on vastunäidustatud, kuna see võib põhjustada sümptomaatilist hüpotensiooni (vt lõik 4.5).

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

#### Enne ravi Tadalafiil Alembic 5 mg-ga

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

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

Enne eesnäärme healoomulise suurenemise ravi alustamist tadalafiiliga tuleb patsient läbi vaadata, et välistada eesnäärme vähi olemasolu ja hoolikalt hinnata südame-veresoonkonna haiguste suhtes (vt lõik 4.3).

Erektsioonihäire hindamisega peab kaasnema selle võimalike põhjuste määratlemine ning sobiva ravi väljaselgitamine pärast meditsiinilist uuringut. Seni ei ole teada, kas tadalafiil omab efektiivsust vaagna piirkonna operatsiooni või radikaalse prostatektoomia läbiteinud patsientidel.

### Kardiovaskulaarsed haigused

Turuletulekujärgselt ja/või kliinilistes uuringutes 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, et nimetatud haigusjuhtudel on mingisugune otsene seos nende riskifaktoritega, tadalafiiliga, seksuaalse tegevusega või nende või teiste faktorite kombinatsiooniga.

Samaaegselt antihüpertensiivseid ravimeid kasutavatel patsientidel võib tadalafiil esile kutsuda vererõhu langust. Igapäevase tadalafiilravi alustamisel tuleb adekvaatselt hinnata antihüpertensiivse ravi annuse reguleerimise kliinilist vajadust.

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.

### Nägemine

Tadalafiili ja teiste PDE5 inhibiitorite manustamisega seoses on teatatud nägemishäiretest ja NAIONist (eesmine isheemiline nägemisnärvi neuropaatia). Patsiendile tuleb teada anda, et järsu nägemishäire puhul peab tadalafiili manustamise lõpetama ning viivitamatult konsulteerima arstiga (vt lõik 4.3).

### Neeru- ja maksakahjustus

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

Tadalafiili ohutuse kohta üksiku annuse manustamisel on vähe kliinilisi andmeid raske maksapuudulikkusega (Child-Pugh klass C) patsientidel. Üks kord ööpäevas annustamist kas erektsioonihäirete või eesnäärme healoomulise hüperplaasia raviks ei ole hinnatud maksapuudulikkusega patsientidel. Enne selle ravimi 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. 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, hulgemüeloom või leukeemia).

### Kasutamine koos CYP3A4 inhibiitoritega

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

### Tadalafiil ja teised erektsioonihäirete ravimid

Tadalafiili ja teiste PDE5 inhibiitorite või teiste erektsioonihäire ravimite kombinatsioonide ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud. Patsiente tuleb hoiatada, et nad ei kasutaks Tadalafiil Alembic'ut sellistes kombinatsioonides.

### Laktoos

Tadalafiil Alembic sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

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

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

### Teiste ainete toime talalafiilile

#### *Tsütokroom P450 inhibiitorid*

Tadalafiil metaboliseerub peamiselt CYP3A4 abil. CYP3A4 selektiivne inhibiitor ketokonasool (200 mg ööpäevas) kahekordistas talalafiili (10 mg) plasmakontsentratsiooni (AUC-d) ja suurendas  $C_{max}$  väärtust 15 % võrra, võrreldes talalafiili monoterapia AUC ja  $C_{max}$ . Ketokonasool (400 mg ööpäevas) neljakordistas talalafiili (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 talalafiili (20 mg) plasmakontsentratsiooni (AUC), kuid ei muutnud maksimaalset kontsentratsiooni. Ehkki spetsiifilisi koostoimeid ei ole uuritud, tuleb mõnesid proteaasi inhibiitoreid, nt sakvinaaviiri, ning teisi CYP3A4 inhibiitoreid, nt erütromütsiini, klaritromütsiini, itrakonasooli ja greibimahla, manustada samaaegselt ettevaatusega, kuna need võivad tõsta talalafiili kontsentratsiooni plasmas (vt lõik 4.4).

Selle tagajärjel võib peatükis 4.8 loetletud kõrvaltoimete esinemissagedus tõusta.

#### *Transportvalgud*

Transportvalgude (nt p-glükoproteiini) roll talalafiili jaotamises ei ole teada. Seega on võimalik, et transportvalgude pärssimise tulemuseks on ravimite vahelised koostoimed.

#### *Tsütokroom P450 indutseerijad*

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

## Tadalafiili toime teistele ravimitele

### *Nitraadid*

Kliinilistes uuringutes ilmnes, et tadalafiil (5, 10 ja 20 mg) potentseerib nitraatide hüpotensiivset toimet. Seetõttu on tadalafiili kasutamine vastunäidustatud neil patsientidel, kes kasutavad ükskõik missugust orgaanilist nitraati (vt lõik 4.3). Kliinilistes uuringutes, milles 150 mehele manustati tadalafiili 20 mg ööpäevaseid annuseid 7 päeva jooksul ja 0,4 mg nitroglütseriini sublingvaalselt erinevatel aegadel, püsis see koostoime üle 24 tunni ning ei olnud enam tuvastatav 48 tundi pärast tadalafiili viimast annust. Seega, kui tadalafiili (2,5 mg...20 mg) kasutaval patsiendil peaks tekkima eluline näidustus nitraadi manustamiseks, peab viimasest tadalafiili annusest olema möödunud vähemalt 48 tundi, enne kui võib manustada nitraati. Sellises olukorras tohib nitraati manustada ainult hoolika meditsiinilise järelevalve all ja hemodünaamika jälgimise tingimustes.

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

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

Koostoime uuringutes, mis viidi läbi piiratud arvu tervete vabatahtlikega, ei tuvastatud selliseid toimeid alfososiini ega tamsulosiiniga. 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), angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitoreid (enalaprüil), beetablokaatoreid (metoprolol), tiasiid-diureetikume (bendrofluasiid) ja angiotensiin II retseptorite blokaatoreid (erinevaid tüüpe ja annuseid, üksikuna või kombinatsioonis tiasiidide, kaltsiumikanali blokaatorite, beetablokaatorite ja/või alfablokaatoritega). Tadalafiilil (10 mg, välja arvatud uuringutes angiotensiin II retseptorite blokaatori ja amlodipiiniga, kus kasutati 20 mg annust) ei olnud mingit kliiniliselt märkimisväärset koostoimet nende rühmadega. Teises kliinilise farmakoloogia uuringus uuriti tadalafiili (20 mg) kombinatsiooni kuni 4 hüpotensiivse ravimi klassiga. Mõned 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 enamikel juhtudel ei kaasnenud sellega hüpotensiooni sümptomeid. Kaasuvat antihüpertensiivset ravi saavatel patsientidel võib tadalafiili 20 mg annus kutsuda esile vererõhu languse, mis on tavaliselt väike (erandiks on  $\alpha$ -blokaatorid – 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.

### *Riotsiguaat*

Prekliinilistes uuringutes ilmnes aditiivne süsteemne vererõhku alandav toime, kui PDE5 inhibiitoreid kombineeriti riotsiguaadiga. Kliinilistes uuringutes ilmnes, et riotsiguaat tõstab PDE5 inhibiitorite vererõhku alandavat toimet. Puudusid tõendid kombinatsiooni soodsa kliinilise toime kohta uuritud

grupis. Riotsiguaadi samaaegne kasutamine PDE5 inhibiitorite, sealhulgas tadalafiiliga, on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

#### *5-alfa reduktaasi inhibiitorid*

Ühes kliinilises uuringus, milles võrreldi tadalafiil 5 mg koos 5 mg finasteriidiga manustamist ja platseebo pluss 5 mg finasteriidiga manustamist BPH sümptomite leevendamiseks, uusi kõrvaltoimeid ei täheldatud. Kuid kuna ametlikku ravimite koostoime uuringut, milles hinnatakse tadalafiili ja 5-alfa-reduktaasi inhibiitoreid (5-ARI) ei ole läbi viidud, tuleb olla ettevaatlik tadalafiili manustamisel koos 5-ARI-ga.

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

Tadalafiili 10 mg manustamisel koos teofülliiniga (mitteselektiivne fosfodiesteraasi inhibiitor) kliinilise farmakoloogia uuringus ei täheldatud farmakokineetilisi koostoimeid. 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 samaaegsel manustamisel 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) samaaegne manustamine ei mõjutanud alkoholi kontsentratsiooni (keskmine maksimaalne kontsentratsioon veres 0,08 %). Lisaks ei täheldatud 3 tundi pärast alkoholiga samaaegset manustamist tadalafiili kontsentratsioonis mingeid muutusi. Alkoholi manustati nii, et selle imendumine oli maksimaalne (ühe öö kestnud söömataolek ning pärast alkoholi manustamist 2 tundi mittedöömist). 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 peeringlust ja ortostaatilist hüpotensiooni. Kui tadalafiili manustati koos alkoholi madalamate annustega (0,6 g/kg), siis hüpotensiooni ei täheldatud ning peeringlust esines samasuguse sagedusega nagu ainult alkoholi korral. Tadalafiil (10 mg) ei suurendanud alkoholi toimet kognitiivsele funktsioonile.

#### *Tsütokroom P450 metaboliseeruvad ravimid*

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

#### *CYP2C9 substraadid (nt R-varfariini)*

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 20 mg) ei potentseerinud atsetüülsalitsüülhappes põhjustatud veritsusaja pikenemist.

### *Suhkurtõve raviks kasutatavad ravimid*

Spetsiifilisi koostoimeuuringuid suhkurtõve raviks kasutatavate ravimitega ei ole läbi viidud.

#### **4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine**

Tadalafiil Alembic ei ole mõeldud kasutamiseks naistele.

##### Rasedus

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

##### Rinnaga toitmine

Saadaolevad farmakodünaamiliste/toksikoloogiliste loomkatsete andmed on näidanud, et talalafiil eritub rinnapiima. Riski imetatavale lapsele ei saa välistada. Talalafiili ei tohi imetamise ajal kasutada.

##### Fertiilsus

koertel täheldatud toimed võivad viidata viljakuse langusele. Kahe järjestikuse kliinilise uuringu kohaselt ei ole see toime inimesel tõenäoline, kuigi mõnedel meestel on täheldatud spermatoosidide kontsentratsiooni vähenemist (vt lõik 5.1 ja 5.3).

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

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

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini registreeritud kõrvaltoimeteks patsientidel, kes võtavad talalafiili erektsioonihäirete või eesnäärme healoomulise suurenemise raviks, on peavalu, düspepsia, seljavalu ja müalgia. Täheldatud kõrvaltoimed olid mööduvad ning tavaliselt kerged või keskmise raskusega. Enamik peavalujuhtudest esines raviga alustamise 10. kuni 30. päeval.

##### Kõrvaltoimete kokkuvõte tabelis

Alljärgnevas tabelis on loetletud erektsioonihäirete platseebokontrolliga kliiniliste uuringute kõrvaltoimed patsientidel (7116 patsienti sai talalafiili ja 3718 patsienti platseebot), kes kasutasid talalafiili annuseid vastavalt vajadusele ja iga päev erektsioonihäirete raviks ning iga päev eesnäärme healoomulise suurenemise raviks.

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

Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv
-----------	------	-----------	------



<b>Immuunsüsteemi häired</b>			
		Ülitundlikkus-reaktsioonid	Angioödeem <sup>2</sup>
<b>Närvisüsteemi häired</b>			
	Peavalu	Pearinglus	Ajuinfarkt <sup>1</sup> , sünkoop, transitoorne ajuisheemia <sup>1</sup> , migreen <sup>2</sup> , krambid, transitoorne amneesia
<b>Silma kahjustused</b>			
		Hägune nägemine, valu silmas	Nägemisvälja kahjustus, silmalaugude turse, konjunktiivi hüperemia, mittearteriitiline eesmine isheemiline optiline neuropaatia <sup>2</sup> , võrkkesta veresoonte sulgus <sup>2</sup>
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>			
		Tinnitus	Äkiline kuulmislangus
<b>Südamehäired<sup>1</sup></b>			
		Tahhükardia, palpitatsioonid	Müokardiinfarkt, ebastabiilne stenokardia <sup>2</sup> , ventrikulaarne arütmia <sup>2</sup>
<b>Vaskulaarsed häired</b>			
	Punetus	Hüpotensioon <sup>3</sup> , hüpertensioon	
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>			
	Ninakinnisus	Düspnoe, epistaksis	
<b>Seedetrakti häired</b>			
	Düspepsia, gastro-Ösofagaalne reflukshaigus	Kõhuvalu	
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>			
		Lööve, hüperhidroos (liighigistamine)	Urtikaaria, Stevensi-Johnsoni Sündroom <sup>2</sup> , ekfoliativne dermatiit <sup>2</sup>
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>			
	Seljavalu,		

	Lihavalu, valu jäsemetes		
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>			
		Hematuuria	
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>			
		Peenise veritsus, hematospermia	Pikaajaline erektsioon, priapism <sup>2</sup>
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>			
		Valu rindkeres <sup>1</sup>	Näo turse <sup>2</sup> , äkksurm <sup>1,2</sup>

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

<sup>(2)</sup> Turustamisjärgse ohutusjärelvalve käigus teatatud kõrvaltoimed, mida ei ole kliinilistes uuringutes täheldatud.

<sup>(3)</sup> Kõrvaltoimest teatati sagedamini patsientide puhul, kes võtsid antihüpertensiivseid ravimeid.

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

#### Teised erirühmad

Andmed on piiratud üle 65-aastaste patsientide kohta, kes said tadalafiili kliinilistes katsetes, kas erektsioonihäirete raviks või healoomulise eesnäärme hüperplaasia raviks. Kliinilistes uuringutes, kus anti tadalafiili 5 mg üks kord päevas eesnäärme healoomulise suurenemise raviks, teatati peeringlusest ja kõhulahtisust sagedamini üle 75-aastastel patsientidel.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [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 tadalafiili elimineerimisel vähe abi.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline grupp: uroloogias kasutatavad ained, erektsioonihäirete korral kasutatavad ained, ATC kood: G04BE08.

## Toimemehhanism

Tadalafiil on tsüklilise guanosiinmonofosfaadi (cGMP)-spetsiifilise 5. tüüpi fosfodiesteri (PDE5) pöörduva toimega selektiivne inhibiitor. Kui seksuaalne erutus põhjustab lämmastikoksiidi lokaalset vabanemist, siis PDE5 inhibeerimine talafafiili poolt kutsus esile cGMP taseme tõusu kavernooskehas. Selle tagajärjeks on silelihaste lõdvestumine ja vere juurdevool peenise kudesse, millega kaasneb erektsioon. Talafafiil ei avalda toimet seksuaalse stimulatsiooni puudumisel. PDE5 inhibeerimise mõju cGMP kontsentratsioonile korgaskehas täheldatakse ka eesnäärme silelihastes, põies ja nende verevarustuses. Tagajärjeks olev veresoonte lõõgastumine suurendab verevarustust, mis võib olla mehhanismiks, millega eesnäärme healoomulise suurenemise sümptomid vähenevad. Neid verevarustuse mõjusid võib täiendada põie aferentsete närvide aktiivsuse pärssimine ja eesnäärme ja põie silelihaste lõõgastumine.

## Farmakodünaamilised toimed

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

## Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Talafafiili 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 talafafiili toimet nägemisele, ei avastatud värvuste (sinise/rohelise) eristamisvõime kahjustumist. See leid on kooskõlas talafafiili nõrga toimega PDE6-le, võrreldes PDE5-ga. Kliinilistes uuringutes on muutusi värvide nägemises registreeritud harva (alla 0,1 %) .

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

## *Erektsioonihäired*

1054 ambulatoorse patsiendiga viidi läbi kolm kliinilist uuringut, määramaks talafafiili ravivastuse perioodi pikkust. Võrreldes platseeboga, ilmnes talafafiiliga 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.

186 patsiendiga läbiviidud 12-nädalases uuringus (142 said tadalafiili, 44 platseebot), kel esines erektsioonihäire seljaaju vigastuse järgselt, 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.

3 kliinilises uuringus, mis hõlmasid 853 erinevas vanuses (21...82 aastat) ja erinevatest etnilistest gruppidest erineva raskusastme (kerge, mõõduka, raske) ja etioloogiaga erektsioonihäirega patsienti, hinnati esialgselt tadalafiili annuseid 2,5 mg, 5 mg ja 10 mg ükskord ööpäevas. Kahes primaarses üldpopulatsiooni efektiivsusuuringus oli keskmine õnnestunud suguühete proportsioon patsiendi kohta 57 % ja 67% Tadalafiil 5 mg ning 50 % Tadalafiil 2,5 mg puhul, võrrelduna 31 ja 37 %-ga platseebo puhul. Uuringus, milles vaadeldi suhkurtõvest põhjustatud erektsioonihäirega patsiente, täheldati keskmist õnnestunud suguühete proportsiooni patsiendi kohta Tadalafiil 5 mg puhul 41 % ja Tadalafiil 2,5 mg puhul 46 %, võrrelduna 28 %-ga platseebo puhul. Enamus kõigis kolmes uuringus osalenud patsientidest omas ravivastust eelnevatele, vastavalt vajadusele manustatud PDE5 inhibiitoritele. Järgnevas uuringus randomiseeriti 217 PDE5 inhibiitorravi varem mitte saanud patsienti 5 mg Tadalafilile üks kord ööpäevas ja võrreldi seda platseeboga. Keskmine õnnestunud suguühete proportsioon patsiendi kohta oli Tadalafiili patsientide hulgas 68 % võrreldes 52 % platseebo rühmas.

#### *Eesnäärme healoomuline hüperplaasia*

Tadalafiili uuriti 4 kliinilises 12 nädalat kestnud uuringus, kus osales üle 1500 patsiendi, kellel olid eesnäärme healoomulise suurenemise nähud ja sümptomid. Rahvusvahelise eesnäärme sümptomite skoori paranemine tadalafiil 5mg kasutamisel neljas uuringus oli -4,8; -5,6; -6,1 ja -6,3 võrreldes platseeboga -2,2; -3,6; -3,8 ja -4,2. Rahvusvahelise eesnäärme sümptomite skoori paranemine ilmnis juba 1 nädalaga. Ühes uuringus, mis hõlmas ka ravi tamsulosiiniga 0,4 mg aktiivse võrdlusravimina, oli rahvusvahelise eesnäärme sümptomite skoori paranemine tadalafiil 5 mg, tamsulosiini ja platseebo korral vastavalt -6,3; -5,7 ja -4,2.

Üks neist uuringuist hindas erektsioonihäirete ja eesnäärme healoomulise suurenemise nähtude ja sümptomite paranemist patsientidel, kellel on mõlemad haigusseisundid. Muutused rahvusvahelise erektilise funktsiooni indeksi erektilise funktsiooni osa skooris ja rahvusvahelise eesnäärme sümptomite skaalal selles uuringus oli 6,5 ja -6,1 tadalafiil 5 mg puhul, võrreldes 1,8 ja -3,8 platseebo puhul. Keskmine õnnestunud suguühete proportsioon patsiendi kohta oli tadalafiili patsientide hulgas 71,9 % võrreldes 48,3 % platseebo rühmas.

Toime püsimist hinnati avatud laiendatud uuringus, mis näitas, et 12. nädalal täheldatud rahvusvahelise eesnäärme sümptomite skoori paranemine püsis täiendavalt kuni 1 aasta jooksul ravi jätkudes tadalafiil 5 mg-ga.

#### Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada tadalafiiliga läbi viidud uuringute tulemused 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 keskmiselt 2 tundi pärast manustamist. Tadalafiili absoluutset biosaadavust pärast suukaudset manustamist ei ole kindlaks määratud. Toit ei mõjuta tadalafiili imendumise kiirust ja määra, mistõttu tadalafiili võib 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 tadalafiil jaotub kudedesse. Terapeutiliste kontsentratsioonide korral seostub 94 % tadalafiilist plasmas valkudega. Neerufunktsiooni kahjustus ei mõjuta valguga seonduvust. Alla 0,0005 % manustatud annusest on avastatud tervete inimeste ejakulaadist.

### Biotransformatsioon

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

### Eritumine

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

### Lineaarsus/mittelineaarsus

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

Erektsioonihäirega patsientidel on farmakokineetika samasugune nagu erektsioonihäireta meestel.

### Erirühmad

#### *Eakad*

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

#### *Neerupuudulikkus*

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 mg...20 mg) manustamist tadalafiili AUC ligikaudu kaks korda suurem kui tervetel inimestel. Hemodialüüsi patsientidel oli  $C_{\max}$  41 % kõrgem kui tervetel. Tadalafiili eliminatsioonis on hemodialüüsil tühine osa.

#### *Maksapuudulikkus*

Pärast 10 mg talafiiili manustamist kerge või mõõduka maksapuudulikkusega (Child-Pugh klass A ja B) patsientidele on talafiiili AUC võrreldav vastava näitajaga tervetel. Seni on vähe kliinilisi andmeid ohutuse kohta raske maksapuudulikkusega patsientidel (Child-Pugh klass C). Maksapuudulikkusega patsientidele talafiiili manustamise kohta üks kord ööpäevas andmed puuduvad. Kui talafiiil ordineeritakse üks kord ööpäevas, peab raviarst enne selle ravimi ordineerimist oodatavat kasu ja võimalikku ohtu hoolikalt kaaluma.

#### *Suhkurtõvega patsiendid*

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

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

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

Rottidel ega hiirtel, kes said talafiiili kuni 1000 mg/kg/ööpäev, ei ilmnenud teratogeensust ega embrüo- või fetotoksilisust. Roti pre- 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 talafiiili iga päev 6...12 kuu jooksul annustes 25 mg/kg/ööpäevas (mille tulemuseks on vähemalt 3 korda suurem plasmakontsentratsioon [vahemik 3,7...18,6] kui inimesel pärast 20 mg üksikannust) ja rohkem, esines seemnetorukeste epiteeli taandarengut, mille tagajärjeks oli spermatogeneesi vähenemine mõnel koeral. Vt ka lõik 5.1.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat  
Naatriumkroskarmelloos  
Hüdrosüpropüültselluloos  
Kolloidne ränidioksiid  
Naatriumlauryülsulfaat  
Povidoon (K-25)  
Magneesiumstearaat.

Tableti kate:

Opadry kollane 03F520005

Kattematerjali koostis:

Hüpromelloos (E464)  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool (E1521)  
Kollane raudoksiid (E172)

Talk (E553b)

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikusaeg**

3 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravim ei vaja säilitamiseks eritingimusi.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Alumiinium/alumiinium ja alumiinium/PVC/PCTFE blistrid, kus on:  
1 õhukese polümeerikattega tabletiga blister (1 õhukese polümeerikattega tablett karbis) ja  
14 õhukese polümeerikattega tabletiga blister (14, 28, 84 õhukese polümeerikattega tabletti karbis).

Alumiinium/alumiinium perforatsioonid üheannuselised blistrid ja alumiinium/PVC/PCTFE perforatsioonid üheannuselised blistrid karpides (4 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti karbis).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)**

918816

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

13.09.2016

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

september 2016