

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tadilecto 2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2,5 mg tadalafiili.

INN. *Tadalafilum*

#### Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,375 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

2,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid: heleoranžid, ümmargused, kergelt kaksikkumerad, kaldservadega õhukese polümeerikattega tabletid. Tableti läbimõõt on ligikaudu 5 mm.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Erektsioonihäirete ravi täiskasvanud meestel.  
Tadalafiili toimimiseks on vajalik seksuaalne stimulatsioon.

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 annus ei anna piisavat tulemust, võib proovida 20 mg annust.

Ravimit võib manustada vähemalt 30 minutit enne seksuaalvahekorda.

Maksimaalne soovitatav 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 Tadilecto't sagedamini kasutada (nt vähemalt kaks korda nädalas), võib pidada sobivaks Tadilecto 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 vaja annust kohandada.

##### *Neerukahjustusega mehed*

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida. Raske neerukahjustusega patsientidel on maksimaalne soovituslik annus 10 mg.

Raske neerukahjustusega patsientidele ei ole soovitatav manustada tadalafiili üks kord ööpäevas (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

##### *Maksakahjustusega mehed*

Tadalafiili soovituslik annus on 10 mg, manustatuna enne eelseisvat seksuaalvahekorda, olenemata söögiajast. Kliinilised andmed tadalafiili 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 tadalafiili annuste manustamise kohta andmed puuduvad.

Maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud tadalafiili annustamist 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 Tadilecto asjakohane kasutus lastel erektsioonihäirete ravi näidustusel.

#### Manustamisviis

Tadilecto on saadaval 2,5 mg, 5 mg, 10 mg ja 20 mg õhukese polümeerikattega tablettidena suukaudseks manustamiseks.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

Kliinilistes uuringutes ilmnes, et tadalafiil võimendab nitraatide hüpotensiivset toimet. See tuleneb arvatavasti tadalafiili ja nitraatide ühisest toimest lämmastikoksiidi/cGMP rajale. Seega, Tadilecto 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 gruppe, 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 insuldi põdenud patsiendid.

Tadalafiil on vastunäidustatud patsientidele, kellel esineb mittearteriitilise eesmise isheemilise nägemisnärvu neuropaatia (*non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy*, NAION) 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 riotsiguaat, kooskasutamine on vastunäidustatud, kuna võib tekkida sümptomaatiline hüpotensioon (vt lõik 4.5).

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

##### Enne Tadilecto 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. Tadalafiilil on vasodilatoorsed omadused, mille tulemuseks on vererõhu kerged ja mööduvad langused (vt lõik 5.1) ja mis potentseerivad nitraatide hüpotensiivset toimet (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 vaagnapiirkonna operatsiooni või radikaalse närve mittesäästva 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, tadalafiiliga, seksuaalse tegevusega või nende või teiste faktorite kombinatsiooniga.

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

Mõnedel alfa<sub>1</sub>-blokaatoreid kasutavatel patsientidel 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 mittearteriitilise eesmise isheemilise nägemisnärvu neuropaatiast (NAION). Vaatlusandmete analüüs näitab erektsioonihäirega meeste puhul suurenenud NAION-i riski pärast tadalafiili või teiste PDE5 inhibiitorite imendumist. Kuna see võib puudutada kõiki tadalafiili võtnud patsiente, tuleb neile teada anda, et järsu nägemishäire puhul peab Tadilecto 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 raske maksapuudulikkusega (Child-Pugh' klass C) patsientidel on vähe kliinilisi andmeid. Üks kord ööpäevas annustamist ei ole maksapuudulikkusega patsientidel hinnatud. Enne tadalafiili määramist 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 esinevad seisundid, mis võivad olla eelsoodumuseks priapismi tekkeks (nt sirprakuline aneemia, hulgemüeloom või leukeemia).

#### Kasutamine koos CYP3A4 inhibiitoritega

Tadalafiili ordineerimisel tugevaid CYP3A4 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).

#### Tadalafiil ja teised erektsioonihäirete ravimid

Tadalafiili ja teiste PDE5 inhibiitorite või teiste erektsioonihäirete ravimite kombinatsioonide ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud. Patsiente tuleb hoiatada, et nad ei kasutaks Tadilecto't sellistes kombinatsioonides.

#### Laktoos

Tadilecto sisaldab laktoosi. 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 tabletis, 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 koostoimete uuringuid. Mis puutub uuringutesse, kus kasutati ainult 10 mg tadalafiili annust, siis ei saa täielikult välistada kliinilise tähtsusega koostoimeid suuremate annuste korral.

#### Teiste ainete toimed 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  $C_{max}$ -ga. Ketokonasool (400 mg

ööpäevas) neljakordistas talafiiili (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 talafiiili (20 mg) plasmakontsentratsiooni (AUC), kuid ei muutnud maksimaalset kontsentratsiooni.

Ehkki spetsiifilisi koostoimeid ei ole uuritud, tuleb mõnede proteaasi inhibiitorite, nt sakvinaaviiri, ning teiste CYP3A4 inhibiitorite, nt erütromütsiini, klaritromütsiini, itrakonasooli ja greibimahla, samaaegsel manustamisel olla ettevaatlik, kuna need võivad tõsta talafiiili kontsentratsiooni plasmast (vt lõik 4.4).

Selle tagajärjel võib lõigus 4.8 loetletud kõrvaltoimete esinemissagedus tõusta.

#### *Transportvalgud*

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

#### *Tsütokroom P450 indutseerijad*

CYP3A4 indutseerija rifampitsiin vähendas talafiiili AUC-d 88%, võrreldes AUC-i väärtustega ainult talafiiili (10 mg) manustamisel. Selline vähendatud plasmakontsentratsioon vähendab eeldatavasti omakorda talafiiili efektiivsust, vähendatud efektiivsuse ulatus ei ole teada.

Arvatavasti vähendab talafiiili kontsentratsiooni plasmast ka teiste CYP3A4 indutseerijate, nt fenobarbitaali, fenütoini ja karbamasepiini, samaaegne manustamine.

#### Talafiiili toimed teistele ravimitele

##### *Nitraadid*

Kliinilistes uuringutes ilmnas, et talafiiil (5 mg, 10 mg ja 20 mg) potentsioneerib nitraatide hüpotensiivset toimet. Seetõttu on talafiiili kasutamine vastunäidustatud patsientidele, kes kasutavad ükskõik missugust orgaanilist nitraati (vt lõik 4.3). Kliinilistes uuringutes, milles 150 meest võtsid 7 päeva jooksul ööpäevas 20 mg talafiiili ja erinevatel aegadel sublingvaalselt 0,4 mg nitroglütseriini, püsis see koostoime üle 24 tunni ning ei olnud enam tuvastatav 48 tundi pärast talafiiili viimast annust. Seega, kui talafiiili ükskõik millist annust (2,5 mg...20 mg) kasutaval patsiendil peaks tekkima eluline näidustus nitraadi manustamiseks, peab viimasest talafiiili 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 talafiiili (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 sünkoop. 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 talafiiili 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 talafiiili potentsiaali võimendada antihüpertensiivsete ravimite hüpotensiivset toimet. Uuriti antihüpertensiivsete ravimite peamisi rühmi, sh kaltsiumikanali blokaatoreid (amlodipiin), angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitoreid (enalapril), beetablokaatoreid (metoprolol), tiasiid-diureetikume (bendroflumetiasiid) ja angiotensiin II retseptorite blokaatoreid (erinevaid tüüpe ja annuseid, üksikuna või kombinatsioonis tiasiidide, kaltsiumikanali blokaatorite, beetablokaatorite ja/või alfablokaatoritega). Talafiiilil (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 talafiiili (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 isikutel esinenuga. Uuritavatel, kelle vererõhk ei olnud hästi kontrolli all, esines suurem langus, ehkki enamikul 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 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 vererõhu languse eest.

#### *Riotsiguaat*

Prekliinilistest uuringutest ilmnas, et PDE5 inhibiitorite kombineerimisel riotsiguaadiga toimus süsteemse vererõhu lisalangus. Kliinilistes uuringutes on täheldatud, et riotsiguaat suurendab PDE5 inhibiitorite hüpotensivset 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 pluss platseebo koosmanustamisega eesnäärme healoomulise suurenemise sümptomite leevendamisel, uusi kõrvaltoimeid ei täheldatud. Kuid kuna ametlikku ravimitevaheliste 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 manustamisel koos teofülliiniga (mitteselektiivne fosfodiesterase 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.

#### *Etüüülöstradiol ja terbutaliin*

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

#### *Alkohol*

Tadalafiiliga (10 mg 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 mitesöömist).

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 väiksemate 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 (nt R-varfariin)*

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

#### *Atsetüülsalitsüülhape*

Tadalafiil (10 mg ja 20 mg) ei võimendanud atsetüülsalitsüülhapest põhjustatud veritsusaja pikenemist.

#### *Diabeedivastased ravimid*

Spetsiifilisi koostoimete uuringuid diabeedivastaste ravimitega ei ole läbi viidud.

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

Tadilecto ei ole näidustatud naistele.

#### Rasedus

Tadalafiili kasutamise kohta rasedatel naistel on andmeid piiratud hulgal. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüonaalsele/loote arengule, sünnitusele ega postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on parem vältida tadalafiili kasutamist raseduse ajal.

#### Imetamine

Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et tadalafiil eritub piima. Riski imetatavale lapsele ei saa välistada. Tadalafiili ei tohi imetamise ajal kasutada.

#### Fertiilsus

Koortel täheldatud toimed võivad viidata viljakuse kahjustumisele. Kahe järjestikuse uuringu andmed viitavad, et inimesel on see toime ebatüüpiline, kuigi mõnedel meestel on täheldatud sperma kontsentratsiooni langust (vt lõigud 5.1 ja 5.3).

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

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

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofiili 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 loetelu tabelina

Alljärgnevas tabelis loetletud kõrvaltoimed on saadud spontaansetest teatistest ja erektsioonihäirete ravi platseebokontrolliga 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 ravis üks kord ööpäevas manustamisel.

Esinemissageduse konventsioon: 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 ( $< 10\ 000$ ) ja teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv
<i>Immuunsüsteemi häired</i>			
		Ülitundlikkusreaktsioonid	Angioödeem <sup>2</sup>
<i>Närvisüsteemi häired</i>			
	Peavalu	Pearinglus	Insult <sup>1</sup> (sh hemorraagilised juhud), sünkoop, transitoorne ajuisheemia <sup>1</sup> , migreen <sup>2</sup> , krambihood <sup>2</sup> , transitoorne amneesia
<i>Silma kahjustused</i>			
		Hägune nägemine, valu silmas	Nägemisvälja kahjustus, silmalaugude turse, konjunktivi hüperemia, mittearteriitiline eesmine isheemiline nägemisnärv neuroopaatia (NAION) <sup>2</sup> , reetina vaskulaarne oklusioon <sup>2</sup>
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>			
		Tinnitus	Äkiline kuulmiskadu
<i>Südame häired<sup>1</sup></i>			
		Tahhükardia, südamepekslemine	Müokardiinfarkt, ebastabiilne stenokardia <sup>2</sup> , ventrikulaarne arütmia <sup>2</sup>
<i>Vaskulaarsed häired</i>			
	Õhetus	Hüpotensioon <sup>3</sup> , hüpertensioon	
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>			
	Ninakinnisus	Düspnoe, epistaksis	
<i>Seedetrakti häired</i>			
	Düspepsia	Kõhuvalu, gastro-ösofageaalne reflukshaigus, iiveldus, oksendamine	
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>			
		Lööve	Hüperhidroos (higistamine), urtikaaria, Stevensi-Johnsoni sündroom <sup>2</sup> , eksfoliatiivne dermatiit <sup>2</sup>
<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>			
		Pikenenud erektsioon	Priapism, peenise veritsus, hematospermia
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>			
		Valu rindkeres <sup>1</sup> , väsimus, perifeerne turse	Näo turse <sup>2</sup> , kardiaalne äkksurm <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Enamikel patsientidest olid eelnevalt esinenud kardiovaskulaarsed riskifaktorid (vt lõik 4.4).

<sup>2</sup> Turuletulekujärgse ohutusjärelvalve käigus teatatud kõrvaltoimed, mida ei ole platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes täheldatud.

<sup>3</sup> 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 siis 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 sagedamini peeringlusest ja kõhulahtisusest.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo 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**

Tervetele 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 korral kasutatavad ained, ATC-kood: G04BE08.

#### Toimemehhanism

Tadalafilit on tsüklilise guanosiinmonofosfaadi (cGMP) spetsiifilise 5. tüüpi fosfodiesteraasi (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. Tadalafilit ei avalda toimet seksuaalse stimulatsiooni puudumisel.

#### Farmakodünaamilised toimed

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

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

1054 ambulatoorse patsiendiga viidi läbi kolm kliinilist uuringut, määramaks tadalafiili ravivastuse perioodi pikkust. Võrreldes platseeboga, ilmnes tadalafiiliga statistiliselt oluline erektiilse funktsiooni paranemine ja õnnestunud suguuhte sooritamise võime 36 tunni jooksul pärast manustamist ning parem õnnestunud suguuhteks 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 halvenemist. See leid on kooskõlas tadalafiili nõrga toimega PDE6-le, võrreldes PDE5-ga. Kõikides kliinilistes uuringutes on muutusi värvide nägemises registreeritud harva (< 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 täheldati kliiniliselt mitteolulist tadalafiili raviga seotud sperma hulga ja kontsentratsiooni vähenemist. Need toimed ei olnud seotud muutustega teistes parameetrites, nagu liikuvus, morfoloogia ja FSH.

3 kliinilises uuringus, mis hõlmas 853 erinevas vanuses (vahemik 21...82 aastat) ja erinevatest etnilistest gruppidest erineva raskusastme (kerge, mõõdukas, raske) ja etioloogiaga erektsioonihäirega patsienti, hinnati esialgselt tadalafiili annuseid 2,5 mg, 5 mg ja 10 mg üks kord ööpäevas. Kahes primaarses üldpopulatsiooni efektiivsusuuringus oli keskmine õnnestunud suguuhte proportsioon patsiendi kohta 57% ja 67% 5 mg tadalafiili ning 50% 2,5 mg tadalafiili puhul, võrrelduna 31 ja 37%-ga platseebo puhul. Uuringus, milles vaadeldi diabeedist põhjustatud erektsioonihäiretega patsiente, täheldati keskmist õnnestunud suguuhte proportsiooni patsiendi kohta 5 mg tadalafiili puhul 41% ja 2,5 mg tadalafiili 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 inhibiitor-ravi varem mitte saanud patsienti 5 mg tadalafiilile üks kord ööpäevas ja võrreldi seda platseeboga. Keskmine õnnestunud suguuhte proportsioon patsiendi kohta oli tadalafiili patsientide hulgas 68%, võrreldes 52% platseeborühmas.

186 patsiendiga, kellel esines erektsioonihäire pärast seljaaju vigastust, läbiviidud 12-nädalases uuringus (142 said tadalafiili, 44 platseebot) 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 teisestest 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 tadalafiiliga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta erektsioonihäirete raviv (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 tadalafiili imendumise kiirust ja määra, mistõttu ravimit võib manustada nii koos toiduga kui ilma. Manustamise aeg (hommikul *versus* 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 plasmavalkudega. 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 mg kuni 20 mg suureneb plasmakontsentratsioon (AUC) annusega proportsionaalselt. Manustades tadalafiili üks kord ööpäevas, saabub tasakaalukontsentratsioon 5 päeva jooksul.

Populatsioonikineetika hinnangute järgi on erektsioonihäirega patsientidel farmakokineetika samasugune nagu erektsioonihäireta meestel.

### Erirühmad

#### *Eakad*

Tervetel eakatel inimestel (65-aastased või vanemad) 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 (kreatiini kliirens 51 kuni 80 ml/min) või mõõduka (kreatiini kliirens 31 kuni 50 ml/min) neerukahjustuse ja 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 tadalafiili manustamist kerge ja mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh' klass A ja B)

patsientidele on talafii AUC v6rreldav vastava naitajaga tervetel. V6he on kliinilisi andmeid talafii ohutuse kohta raske maksapuudulikkusega patsientidel (Child-Pugh' klass C). Puuduvad andmed talafii 6ks kord 66p6evas manustamise kohta maksakahjustusega patsientidele. Kui talafii m6aratakse 6ks kord 66p6evas manustamiseks, peab raviarst enne hoolikalt kaaluma oodatava kasu ja v6imaliku ohu suhet igal individuaalsel juhul.

#### *Diabeediga patsiendid*

Talafii AUC oli diabeeti p6devatel patsientidel ligikaudu 19% madalam kui tervetel isikutel. Sellest erinevusest tulenevalt ei ole tarvis annust muuta.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole n6idanud kahjulikku toimet inimesele. Rottidel ega hiirtel, kes said talafii kuni 1000 mg/kg 66p6evas, ei ilmnenu teratogeensust ega embr6o-v6i fetotoksilisust. Roti prenatalse ja postnatalse arengu uuringus oli annuseks, mille korral toksilisi toimeid ei t6aheldatud, 30 mg/kg 66p6evas. Selle annuse korral oli vaba ravimi arvestuslik AUC tiinel rotil ligikaudu 18-kordne AUC inimesel p6rast 20 mg annust. Isastel ega emastel rottidel ei t6aheldatud fertiilsuse kahjustumist. Koertel, kellele anti talafii iga p6ev 6...12 kuu jooksul annustes 25 mg/kg 66p6evas (mille tulemuseks on v6hemalt 3 korda suurem plasmakontsentratsioon [vahemik 3,7...18,6] kui inimesel p6rast 20 mg 6ksikannust) ja rohkem, esines seemnetorukeste epiteeli taandarengut, mille tagaj6rjeks oli spermatogeneesi v6henemine m6nel koeral. Vt ka l6ik 5.1.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

H6promelloosftalaat

Mannitool

Naatriumkroskarmelloos

Naatriumlauri6ilsulfaat

Magneesiumstearaat (E470b)

#### 6huke pol6meerikate

Laktoosmonoh6draat

H6promelloos

Talk (E553b)

Titaandioksiid (E171)

Kollane raudoksiid (E172)

Triatsetiin (E1518)

Punane raudoksiid (E172)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 K66lblikkusaeg**

2 aastat

### **6.4 S6ailitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja s6ailitamisel eritingimusi.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Pakendi suurused (blister OPA/Alu/PVC//Alumiinium foolium): 2, 4, 8, 12, 14, 28, 56 või 84 õhukese polümeerikattega tabletti karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

KRKA d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Slovenia

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

936017

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 04.04.2017

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 08.02.2022

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Veebruar 2022