

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tadilecto, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg tadalafiili.

INN. *Tadalafilum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1,500 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

10 mg õhukese polümeerikattega tabletid: kollased, ovaalsed, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on märgistus „10“. Tableti mõõdud: pikkus ligikaudu 12 mm ja laius 7,5 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 talalafiili 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 talalafiili ohutuse kohta raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh<sup>®</sup> 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. Maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud talalafiili 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 abiainetes suhtes.

Kliinilistes uuringutes ilmnes, et talalafiil võimendab nitraatide hüpotensiivset toimet. See tuleneb arvatavasti talalafiili 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 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 insuldi põdenud patsiendid.

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

PDE5 inhibiitorite, sh tadalafiili, ja guanülaatsüklaasi stimulaatorite, nagu nt riotsiguat, 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 potentsierivad 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.

Mõnedel alfa<sub>1</sub>-blokaatoreid kasutataval 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 neuropaatias. 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.

##### Maksakahjustus

Tadalafiili ohutuse kohta üksiku annuse manustamisel raske maksapuudulikkusega (Child-Pugh' klass C) patsientidel on vähe kliinilisi andmeid. 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, hulгимüeloom 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 erektsioonihäire ravimid

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

#### Laktoos

Tadilecto sisaldab laktoosi. Patsiendid, kellel esineb harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire, ei tohi seda ravimit kasutada.

### **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 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 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 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 talafafiili AUC-d 88% võrreldes AUC-i väärtustega ainult talafafiili (10 mg) manustamisel. Selline vähendatud plasmakontsentratsioon vähendab eeldatavasti omakorda talafafiili efektiivsust, vähendatud efektiivsuse ulatus ei ole teada.

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

### Talafafiili toime teistele ravimitele

#### *Nitraadid*

Kliinilistes uuringutes ilmnes, et talafafiil (5 mg, 10 mg ja 20 mg) potentseerib nitraatide hüpotensiivset toimet. Seetõttu on talafafiili 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 talafafiili ja erinevatel aegadel sublingvaalselt 0,4 mg nitroglütseriini, püsis see koostoime üle 24 tunni ning ei olnud enam tuvastatav 48 tundi pärast talafafiili viimast annust. Seega, kui talafafiili (2,5 mg...20 mg) kasutaval patsiendil peaks tekkima eluline näidustus nitraadi manustamiseks, peab viimasest talafafiili 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 talafafiili (5 mg ööpäevas ja 20 mg ühekordse annusena) samaaegne manustamine suurendab märkimisväärselt selle alfablokaatori vererõhku langetavat toimet. See toime kestab vähemalt kaksteist tundi ning võib põhjustada sümptomeid, sh sünnkoopi. Seetõttu ei ole selline kombinatsioon soovitatav (vt lõik 4.4).

Koostoime uuringutes, mis viidi läbi piiratud arvu tervete vabatahtlikega, ei tuvastatud selliseid toimeid alfososiini ega tamsulosiiniga. Siiski tuleb olla ettevaatlik talafafiili 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 talafafiili potentsiaali võimendada antihüpertensiivsete ravimite hüpotensiivset toimet. Uuriti antihüpertensiivsete ravimite peamisi rühmi, sh kaltsiumikanali blokaatoreid (amlodipiin), angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitoreid (enalapriil), beetablokaatoreid (metoprolool), tiasiid-diureetikume (bendroflumetiasiid) ja angiotensiin II retseptorite blokaatoreid (erinevaid tüüpe ja annuseid, üksikuna või kombinatsioonis tiasiidide, kaltsiumikanali blokaatorite, beetablokaatorite ja/või alfablokaatoritega). Talafafiilil (10 mg, välja arvatud uuringutes angiotensiin II retseptorite blokaatori ja amlodipiiniga, kus kasutati 20 mg annust) ei olnud mingit kliiniliselt märkimisväärselt koostoimet nende rühmadega. Teises kliinilise farmakoloogia uuringus uuriti talafafiili (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 talafafiili 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 talafafiili üksikult või koos antihüpertensiivsete ravimitega. Sellegipoolest tuleb antihüpertensiivseid ravimeid kasutavaid patsiente hoiatada võimaliku vererõhulanguse eest.

#### *Riotsiguaat*

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 talafafiili, 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 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 fosfodiesteri 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.

#### *Etünüülöstradiool ja terbutaliin*

On selgunud, et tadalafiil suurendas etünüülöstradiooli 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 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 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 plasmakontsentratsioonile (AUC) (CYP2C9 substraadid) ning samuti ei mõjutanud tadalafiil varfariini poolt põhjustatud protrombiiniaja muutusi.

#### *Atsetüülsalitsüülhape*

Tadalafiil (10 mg ja 20 mg) ei võimendanud atsetüülsalitsüülhappest 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 ole näidanud otsest ega kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüonaalsele/loote arengule, sünnitusele ega

postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Ettevaatusabinõuna on tadalafiili kasutamisest raseduse ajal soovitatav hoiduda.

#### 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 ebatõenäoline, 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 käsitlemise võimet. Ehkki kliinilistes uuringutes registreeriti peeringluse juhte tadalafiili ja platseebo rühmas ühesuguse sagedusega, peavad patsiendid enne autojuhtimist või masinate käsitlemist 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 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-päevas manustamisel ning eesnäärme healoomulise suurenemise ravis üks-kord-päevas 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	Peeringlus	Insult <sup>1</sup> (sh hemorraagilised juhud), süngoop, 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, silmalauugude turse, konjunktiivi hüperemia, mittearteriitiline eesmine isheemiline nägemisnärv 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>			
	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> , eksfoliativne dermatiit <sup>2</sup>
<i>Lihaskoe 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> , kardiaalane 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 talafafiili on võtnud patsient, kes juba kasutab antihüpertensiivseid ravimeid.

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

#### Teised eripopulatsioonid

Andmed üle 65-aastaste patsientide kohta, kes võtavad kliinilistes uuringutes talafafiili kas siis erektsioonihäirete raviks või eesnäärme healoomulise suurenemise raviks, on piiratud. Kliinilistes uuringutes, kus talafafiili võeti erektsioonihäire raviks vastavalt vajadusele, teatati üle 65-aastastel patsientidel sagedamini kõhulahtisusest. Kliinilistes uuringutes 5 mg talafafiili 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 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

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 tadalafiili elimineerimisel vähe abi.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

#### Toimemehhanism

Tadalafiil on tsükliilise guanosiinmonofosfaadi (cGMP) spetsiifilise 5. tüüpi fosfodiesteri (PDE5) pöörduva toimega selektiivne inhibiitor.

Kui seksuaalne erutus põhjustab lämmastikoksiidi lokaalset vabanemist, siis PDE5 inhibeerimine tadalafiili poolt kutsub esile cGMP taseme tõusu kavernooskehas. Selle tagajärjeks on silelihaste lõdvestumine ja vere juurdevool peenise kudedesse, millega kaasneb erektsioon. Tadalafiil ei avalda toimet seksuaalse stimulatsiooni puudumisel.

#### Farmakodünaamilised toimed

*In vitro* uuringud on näidanud, et tadalafiil on selektiivne PDE5 inhibiitor. PDE5 on ensüüm, mida leidub kavernooskeha silelihastes, veresoonte ja vistseraalundite silelihastes, skeletilihastes, trombotsüütides, neerudes, kopsudes ja väikeajus. Tadalafiil toimib PDE5-le tugevamini kui teiste fosfodiesteri-ensüümidele. Tadalafiil on PDE5 suhtes üle 10 000 korda tugevama toimega kui südames, peaajus, veresoontes, maksas ja teistes elundites leiduvatele ensüümidele PDE1, PDE2 ja PDE4. Tadalafiil on PDE5-le üle 10 000 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 tadalafiil ligikaudu 700 korda tugevama toimega PDE5 kui reetinas leiduva, fototransduktsiooni eest vastutava ensüümi PDE6 suhtes. Tadalafiil toimib samuti üle 10 000 korda 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 erektilise 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 (keskmise maksimaalne langus vastavalt 1,6/0,8 mm Hg), süstoolse ja diastoolse vererõhu osas seistes (keskmise maksimaalne langus vastavalt 0,2/4,6 mm Hg) ega olulisi muutusi südame kontraktsioonisageduses.

Uuringus, milles Farnsworth-Munselli 100 värvitooni testiga hinnati tadalafiili toimet nägemisele, ei avastatud värvuste (sinise/roheline) eristamisvõime 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 talalafiili raviga seotud sperma hulga ja kontsentratsiooni vähenemist. Need toimed ei olnud seotud muutustega teistes parameetrites, nagu liikuvus, morfoloogia ja FSH.

Tadalafiili annuseid 2 mg kuni 100 mg on uuritud 16 kliinilises uuringus, mis hõlmasid 3250 patsienti, sh erektsioonihäire erineva raskusastme (kerge, mõõdukas, 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 talalafiil parandas erektsiooni 81% patsientidest, võrreldes 35%-ga platseeborühmas. Ka kõigi raskusastmetega erektsioonihäiret põdevad patsiendid täheldasid seoses talalafiili kasutamisega erektsioonide paranemist (kerge, keskmise ja raske astme korral vastavalt 86%, 83% ja 72% ning platseeboga 45%, 42% ja 19%). Esialgsetes efektiivsusuuringutes õnnestus talalafiiliga ravitud patsientidel 75% alustatud seksuaalvahekordadest võrreldes 32%-ga platseebo korral.

186 patsiendiga, kel esines erektsioonihäire pärast seljaaju vigastust, läbiviidud 12-nädalases uuringus (142 said talalafiili, 44 platseebot) parandas talalafiil märkimisväärselt erektsioonivõimet, viies 10 mg või 20 mg talalafiiliga (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. Talalafiili 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 talalafiili 0,3 mg/kg, talalafiili 0,6 mg/kg või platseebot. Talalafiil 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 talalafiili 0,3 mg/kg rühmas ( $p = 0,307$ ) ja -59,1 m muutusega talalafiili 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 talalafiili teadaoleva ohutusprofiiliga ning kortikosteroidide saavate Duchenne'i lihasdüstroofiaga lastel oodatavate kõrvaltoimetega.

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama talalafiiliga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta erektsioonihäirete ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

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

Toit ei mõjuta talalafiili 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 talalafiil jaotub kudedesse. Terapeutiliste kontsentratsioonide korral seostub 94% talalafiilist 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 (kreatiniini kliirens 51 kuni 80 ml/min) või mõõduka (kreatiniini 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 tadalafiili AUC võrreldav vastava näitajaga tervetel.

Vähe on kliinilisi andmeid tadalafiili ohutuse kohta raske maksapuudulikkusega patsientidel (Child-Pugh' klass C). Tadalafiili määramisel peab raviarst enne hoolikalt kaaluma oodatava kasu ja võimaliku ohu suhet. Puuduvad andmed tadalafiili suuremate annuste kui 10 mg manustamise kohta maksakahjustusega patsientidele.

##### *Diabeediga patsiendid*

Tadalafiili AUC oli diabeeti põdevatel 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 näidanud kahjulikku toimet inimesele. Rottidel ega hiirtel, kes said tadalafiili kuni 1000 mg/kg/ööpäevas, ei ilmnenud teratogeensust ega embrüo-või fetotoksilisust. Roti prenataalse ja postnataalse arengu uuringus oli annuseks, mille korral toksilisi toimeid ei täheldatud, 30 mg/kg/ööpäevas. Selle annuse korral oli vaba ravimi arvestuslik AUC tiinel rotil ligikaudu 18-kordne AUC inimesel pärast 20 mg annust. Isastel ega emastel rottidel ei täheldatud fertiilsuse kahjustumist. 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

Hüpromelloosftalaat

Mannitool

Naatriumkroskarmelloos

Naatriumlaurüülsulfaat

Magneesiumstearaat (E470b)

#### Õhuke polümeerikate

Laktoosmonohüdraat

Hüpromelloos

Talk (E553b)

Titaandioksiid (E171)

Kollane raudoksiid (E172)

Triatsetiin (E1518)

### **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**

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**

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

Sloveenia

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

936217

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 04.04.2017

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Detsember 2020