

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tadalafil Accord 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg tadalafilit.  
INN. *Tadalafilum*

Teadaolevat toimet omav aine: laktoos (monohüdraadina).

Üks 20 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 367,584 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Kollane, kapslikujuline, pikkus ligikaudu 14,3 mm ja laius 7 mm, kaksikkumer, kaldservadega, kaetud tablett, mille ühel küljel on pimetrükk "T 20" ning teine külg on sile.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Erektsioonihäire ravi täiskasvanud meestel.

Tadalafilit toimimiseks erektsioonihäire ravis on vajalik seksuaalse stimulatsiooni olemasolu.

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

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

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

##### *Erektsioonihäire täiskasvanud meestel*

Soovituslik annus on tavaliselt 10 mg, manustatuna enne eelseisvat seksuaalvahekorda, söögiaegadest olenemata.

Meestel, kellel 10 mg tadalafilit ei anna piisavat tulemust, võib proovida 20 mg annust. Ravimit võib võtta vähemalt 30 minutit enne seksuaalvahekorda.

Maksimaalne manustamise sagedus on üks kord ööpäevas.

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

##### *Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon*

Ravi võib alustada ja selle kulgu jälgida ainult pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) ravis kogenud arst.

#### Annustamine

Soovituslik annus on 40 mg (2 x 20 mg) üks kord ööpäevas, võetuna koos toiduga või ilma.

#### Patsientide erigrupid

##### *Eakad patsiendid*

Eakatel patsientidel ei ole annust vaja kohandada.

##### *Neerufunktsiooni häired*

*Erektsioonihäire täiskasvanud meestel:* Kerge kuni mõõduka neerufunktsioonihäirega patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida. Raske neerupuudulikkusega patsientidel on maksimaalne soovituslik annus 10 mg vastavalt vajadusele.

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

*Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon:* Kerge kuni mõõduka neerufunktsioonihäirega patsientidel on soovituslik algannus 20 mg üks kord ööpäevas. Individuaalsest toimest ja taluvusest lähtuvalt võib annust suurendada kuni 40 mg üks kord ööpäevas. Raske neerukahjustusega patsientidel ei ole tadalafiili kasutamine soovitatav (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

##### *Maksafunktsiooni häired*

*Erektsioonihäire täiskasvanud meestel:* Tadalafiili vastavalt vajadusele manustamisel soovituslik annus erektsioonihäirete ravis on 10 mg, manustatuna enne eelseisvat seksuaalvahekorda, olenemata söögiajast. Kliinilised andmed tadalafiili 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 tadalafiili annuste manustamise kohta andmed puuduvad.

Maksakahjustusega patsientidel, kellel ravitakse erektsioonihäiret, 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).

*Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon:* Kuna kliinilised andmed kerge kuni mõõduka maksatsirroosiga (Child-Pugh A ja B klass) patsientide kohta on piiratud, võib 10 mg ühekordse annuse järgselt kaaluda algannusena 20 mg üks kord ööpäevas. Tadalafiili ordineerimisel peab raviarst hoolikalt kaaluma oodatavat kasu ja võimalikku ohtu. Raske maksatsirroosiga (Child-Pugh C klass) patsiente ei ole uuritud ja seega ei ole neile tadalafiili annustamine soovitatav (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

##### *Diabeeti põdevad mehed*

*Erektsioonihäire täiskasvanud meestel:* Diabeediga patsientidel ei ole vaja annust muuta.

##### *Lapsed*

Puudub tadalafiili asjakohane kasutus lastel erektsioonihäirete ravi näidustusel.

Tadalafiili ohutust ja efektiivsust lastel ei ole veel tõestatud. Hetkel olemasolevad andmed on esitatud lõigus 5.1.

#### Manustamisviis

Tabletid suukaudseks manustamiseks.

### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

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

Tadalafil Accord'i 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 tadalafili kasutamine neil on vastunäidustatud:

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

Tadalafil Accord on vastunäidustatud patsientidele, kellel esineb mitte-arteriitilise 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 tadalafili, 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 ravi Tadalafil Accord'iga

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

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

Erektsioonihäire hindamisega peab kaasnema selle võimalike põhjuste määratlemine ning sobiva ravi väljaselgitamine pärast meditsiinilist uuringut. Seni ei ole teada, kas tadalafil toimib vaagna piirkonna operatsiooni või radikaalse närve mittesäästva prostataktoomia 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, tadalafiliga, seksuaalse tegevusega või nende või teiste faktorite kombinatsiooniga.

PAH'i uuringusse ei kaasatud järgmisi kardiovaskulaarsete haigustega patsiente:

- kliiniliselt olulise aordi või mitraalklapi haigusega patsiendid,

- perikardi konstriksiooniga patsiendid,
- restriktiivse või kongestiivse kardiomiopaatia patsiendid,
- kliiniliselt olulise vasaku vatsakese funktsioonihäirega patsiendid,
- eluohtliku arütmia patsiendid,
- sümptomaatilise koronaararteri haigusega patsiendid,
- ravile allumatu hüpertensiooniga patsiendid.

Kuna tadalafilit ohutuse kohta nendel patsientidel ei ole kliinilisi andmeid, ei ole tadalafilit kasutamine soovitatav.

Pulmonaalsed vasodilaatorid võivad oluliselt halvendada kardiovaskulaarset seisundit pulmonaalse veno-oklusiivse haigusega (PVOD) patsientidel. Kuna puuduvad kliinilised andmed tadalafilit manustamise kohta veno-oklusiivse haigusega patsientidele, ei ole tadalafilit manustamine nendele patsientidele soovitatav. Kui tadalafilit manustamise ajal peaksid ilmema kopsuturse sümptomid, tuleb arvestada kaasuva PVOD'i esinemise võimalusega.

Tadalafilil on süsteemsed vasodilatoorsed omadused, mille tulemusel võib tekkida mööduv vererõhulangus. Arstid peavad hoolikalt kaaluma teatud haigusseisunditega patsientide puhul nt raske vasaku vatsakese väljavoolu obstruktsioon, vedelikupeetus, autonoomne hüpotensioon või puhkeoleku hüpotensioon, võib kõrvaltoimena tekkida vasodilatoorne toime.

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

#### Nägemishäired

Tadalafilit ja teiste PDE5 inhibiitorite manustamisega seoses on teatatud nägemishäiretest ja NAIONist. Vaatlusandmete analüüsid viitavad erektsioonihäiretega meestel pärast tadalafilit või teiste PDE5 inhibiitorite kasutamist ägeda NAIONi riski suurenemisele. Kuna see võib kehtida kõikide tadalafilit kasutavate patsientide kohta, tuleb patsiente juhendada, et järsu nägemishäire puhul peab tadalafilit manustamise lõpetama ning viivitamatult konsulteerima arstiga (vt lõik 4.3).

#### Kuulmise halvenemine või äkiline kadumine

Pärast tadalafilit kasutamist on teatatud äkilisest kuulmise kadumisest. Kuigi mõnedel juhtudel esinesid ka teised riskifaktorid (nt vanus, diabeet, hüpertensioon ja varem esinenud kuulmise kaotus) tuleb patsientidele soovitada äkilise kuulmise halvenemise või kadumise korral lõpetada tadalafilit kasutamine ja pöörduda viivitamatult arsti poole.

#### Neeru- ja maksakahjustus

Tadalafilit suurenenud plasmakontsentratsiooniga (AUC), vähese kliinilise kogemuse ja dialüüsi abil kliirensi mõjutamise võimatuse tõttu ei soovitata raske neerukahjustusega patsientidel Tadalafil Accord'i annustamist üks kord ööpäevas kasutada.

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

#### Priapism ja peenise anatoomiline deformatsioon

PDE5 inhibiitoritega ravitud meestel on teatatud priapismist. Patsiente tuleb hoiatada, et kui erektsioon kestab 4 tundi või kauem, tuleb kiiresti meditsiinilist abi otsida. Kui priapismi ei ravita koheselt, võib tagajärjeks olla peenise koe kahjustus ja potentsi püsiv kaotus.

Tadalafil Accord'i tuleb ettevaatlikult ordneerida 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 indutseerijate või inhibiitoritega

Tadalafil Accord'i ordineerimisel tugevaid CYP3A4 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).

#### Tadalafil Accord 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 Tadalafil Accord'i sellistes kombinatsioonides.

#### Prostatastükliin ja selle analoogid

Tadalafiili efektiivsust ja ohutust manustamisel koos prostatastükliini või selle analoogidega ei ole kontrollitud kliinilistes uuringutes uuritud. Seetõttu on sellisel koosmanustamisel soovitatav ettevaatus.

#### Bosentaan

Tadalafiili efektiivsust ei ole uuritud lõpuni patsientidel, kes saavad juba ravi bosentaaniga (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

#### Laktoos

Tadalafil Accord 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 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 monoterapiaga. 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. Ritonaviir (500 mg või 600 mg kaks korda ööpäevas) suurendas talalafiili (20 mg) ühekordse annuse plasmakontsentratsiooni (AUC) 32% ja vähendas  $C_{max}$  30 %. 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 suurendada talalafiili kontsentratsiooni plasmas (vt lõik 4.4).

Selle tagajärjel võib lõigus 4.8 loetletud kõrvaltoimete esinemissagedus tõusta.

##### *Transportvalgud*

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

##### *P-glükoproteiini substraadid (nt digoksiin)*

Tadalafiilil (40 mg üks kord ööpäevas) ei olnud kliiniliselt olulist mõju digoksiini farmakokineetikale.

##### *Tsütokroom P450 indutseerijad*

CYP3A4 indutseerija rifampitsiin vähendas talafafiili AUC-d 88 %, võrreldes AUC-i väärtustega ainult talafafiili (10 mg) manustamisega. 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, fenütoiini ja karbamasepiini, samaaegne manustamine.

#### *Endoteliin-1 retseptori antagonistid (nt bosentaan)*

Bosentaan (125 mg kaks korda ööpäevas), CYP2C9 ja CYP3A4 substraat ja CYP3A4, CYP2C9 ning võimalik CYP2C19 mõõdukas indutseerija, vähendas korduval koosmanustamisel talafafiili (40 mg üks kord ööpäevas) süsteemset ekspositsiooni 42 % ja  $C_{max}$  27 %. Talafafiili efektiivsust juba bosentaani ravi saavatel patsientidel ei ole lõplikult uuritud (vt lõigud 4.4 ja 5.1). Talafafiil ei mõjuta bosentaani ja selle metaboliitide ekspositsiooni (AUC ja  $C_{max}$ ).

Talafafiili ja teiste endoteliin-1 retseptori antagonistide kombinatsiooni ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud.

#### Talafafiili toimed teistele ravimitele

##### *Nitraadid*

Kliinilistes uuringutes ilmnes, et talafafiil (5 mg, 10 mg ja 20 mg) potentseerib nitraatide hüpotensiivset toimet. Seetõttu on talafafiili kasutamine vastunäidustatud patsientidel, 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 Talafafil Accord'i (2,5 mg kuni 20 mg) kasutaval patsiendil peaks tekkima eluline näidustus nitraadi manustamiseks, peab viimasest Talafafil Accord'i 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 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 (bendrofluasiid) 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 märkimisväärset 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 täheldatule. Uuritavatel, kelle vererõhk ei olnud hästi kontrolli all, esines suurem langus, ehkki enamikul juhtudel ei kaasnud sellega hüpotensiooni sümptomeid. Kaasuvat antihüpertensiivset ravi saavatel patsientidel võib talafafiili 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 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 tadalafiili, ja riotsiguaadi kooskasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

#### *5-alfa reduktaasi inhibiitorid*

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

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

Kliinilise farmakoloogia uuringus 10 mg tadalafiili manustamisel koos teofülliiniga (mitteselektiivne fosfodiesteriidi 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.

#### *Suukaudsed kontratseptiivid*

Püsi kontsentratsioon suurendas tadalafiil (40 mg üks kord päevas) etüüülöstradioli plasmakontsentratsiooni (AUC) 26 % ja  $C_{max}$  70 %, võrreldes suukaudse kontratseptiivi manustamisel koos platseeboga. Tadalafiilil ei leitud kliiniliselt olulist toimet levonogestrelile, mis viitab, et mõju levonogestrelile tuleneb soole sulfanatsiooni inhibeerimisest tadalafiili poolt. Selle leiu kliiniline tähtsus ei ole teada.

#### *Terbutaliin*

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

#### *Alkohol*

Tadalafiiliga (10 või 20 mg) koosmanustamine ei mõjutanud alkoholi kontsentratsiooni (keskmine maksimaalne kontsentratsioon veres 0,08 %). Lisaks ei täheldatud 3 tundi pärast alkoholiga koosmanustamist tadalafiili kontsentratsioonides mingeid muutusi. Alkoholi manustati nii, et selle imendumine oli maksimaalne (ööpikkune 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 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 inhibeeri 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 märkimisväärses 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 atsetüülsalitsüülhapest põhjustatud veritsusaja pikendamist.

#### *Diabeedivastased ravimid*

Spetsiifilisi koostoimeuuringuid diabeedivastaste ravimitega ei ole läbi viidud.

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

#### Rasedus

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

#### Imetamine

Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et tadalafiil eritub piima. Riski imetatavale lapsele ei saa välistada. Tadalafil Accord'i 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**

Tadalafiilil on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Ehkki kliinilistes uuringutes registreeriti peeringluse juhte tadalafiili ja platseebo rühmas ühesuguse sagedusega, peavad patsiendid enne autojuhtimist ja masinate käsitlemist olema teadlikud sellest, kuidas nad Tadalafil Accord'ile reageerivad.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### **Tadalafiili ohutusprofiili kokkuvõte erektsioonihäire ravis**

Tadalafiili erektsioonihäirete või eesnäärme healoomulise suurenemise raviks võtvatel patsientidel oli kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks peavalu, düspepsia, seljavalu ja müalgia, mille esinemissagedus suureneb tadalafiili annuse suurenedes. Teatatud kõrvaltoimed olid mööduvad ja üldiselt kerge kuni mõõduka raskusastmega. Enamus teatatud peavalu juhtudest esines tadalafiili manustamisel üks kord ööpäevas esimese 10 kuni 30 ravipäeva jooksul.

#### Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Alljärgnevas tabelis loetletud kõrvaltoimed on saadud spontaansetest teatistest ja erektsioonihäirete 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.

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



Väga sage (≥1/10)	Sage (≥1/100 kuni <1/10)	Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100)	Harv (≥1/10 000 kuni <1/1000)
<i>Immuunsüsteemi häired</i>			
		Ülitundlikkusreaktsioonid	Angioödem <sup>2</sup>
<i>Närvisüsteemi häired</i>			
	Peavalu	Pearinglus	Insult <sup>1</sup> , (sealhulgas hemorraagilised juhud), sünkoop, transitoorne ajuisheemia <sup>1</sup> , migreen <sup>2</sup> , krambid <sup>2</sup> , transitoorne amneesia
<i>Silma kahjustused</i>			
		Hägune nägemine, valu silmas	Nägemisvälja kahjustus, silmalaugude turse, konjunktivi hüperemia, mitte-arteriitiline eesmine isheemiline optiline neuropaatia <sup>2</sup> , reetina vaskulaarne oklusioon <sup>2</sup>
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>			
		Tinnitus	Äkiline kuulmislangus
<i>Südame häired<sup>1</sup></i>			
		Tahhükardia, palpitatsioonid	Müokardiinfarkt, ebastabiilne stenokardia <sup>2</sup> , ventrikulaarne arütmia <sup>2</sup>
<i>Vaskulaarsed häired</i>			
	Kuumahood	Hüpotensioon <sup>3</sup> , hüpertensioon	
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>			
	Ninakinnisus	Düspnoe, epistaksis	
<i>Seedetrakti häired</i>			
	Düspepsia	Kõhuvalu, oksendamine, iiveldus, gastroösofageaalne reflukshaigus	
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>			
		Lööve	Urtikaaria, Stevensi-Johnsoni sündroom <sup>2</sup> , eksfoliatiivne dermatiit <sup>2</sup> , hüperhidroos (liighigistamine)
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>			
	Seljavalu, lihasvalu, valu jäsemetes		
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>			
		Hematuuria	
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>			
		Pikaajaline erektsioon	Priapism, peenise veritsus, hematospermia
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>			
		Valu rinnus <sup>1</sup> , perifeerne turse, väsimus	Näoturse <sup>2</sup> , kardiaalne 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> Turuletulekujärgse ohutusjärelvalve käigus teatatud kõrvaltoimed, mida ei ole kliinilistes uuringutes täheldatud.

<sup>3</sup> Täheldatud sagedamini juhtudel, kui tadalafiili on võtnud patsient, kes juba kasutab antihüpertensiivseid ravimeid.

### Teatud kõrvaltoimete kirjeldus

Patsientidel, kes said raviks tadalafiili 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 tadalafiili kas erektsioonihäirete raviks või eesnäärme healoomulise suurenemise raviks, on piiratud. Kliinilistes uuringutes, kus tadalafiili võeti erektsioonihäire raviks vastavalt vajadusele, teatati üle 65-aastastel patsientidel sagedamini kõhulahtisusest. Kliinilistes uuringutes 5 mg tadalafiili üks kord ööpäevas eesnäärme healoomulise suurenemise raviks võtvatel üle 75-aastastel patsientidel teatati kõige sagedamini pearinglusest ja kõhulahtisusest.

### Tadalafiili ohutusprofiili kokkuvõte pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravis

Kõige sagedasemad teatatud kõrvaltoimed, mis ilmnisid  $\geq 10\%$  patsientidest 40 mg tadalafiili ravi käigus, olid peavalu, iiveldus, seljavalu, düspepsia, kuumahood, müalgia, nasofarüingiit ja valu jäsemetes. Teatatud kõrvaltoimed olid mööduvad ja iseloomult kerged kuni mõõdukad. Üle 75-aastastel patsientidel esinevate kõrvaltoimete kohta on vähe andmeid.

Tadalafiiliga läbiviidud olulise tähtsusega platseebokontrolliga PAH ravi uuringus, said 323 patsienti tadalafiili annustevahemikus 2,5 mg kuni 40mg üks kord ööpäevas ja 82 patsienti platseebot. Ravi pikkus oli 16 nädalat. Üldine ravikatkestamise sagedus tekkinud kõrvaltoimete tõttu oli madal (tadalafiil 11 %, platseebo 16%). Kolmsada viiskümmend seitse (357) selle olulise uuringu lõpetanud isikut alustasid pikaajalist laiendatud uuringut. Uuritud annused olid 20 mg ja 40 mg üks kord ööpäevas.

### Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Alltoodud tabelis on loetletud platseebokontrolliga PAH kliinilises uuringus tadalafiiliga ravitud patsientidel tekkinud kõrvaltoimed. Samuti on tabelisse kaasatud mõned kõrvaltoimed, mida on teatatud tadalafiili puhul kliinilistes uuringutes ja/või turuletulekujärgsest kogemusest meeste erektsioonihäirete ravimisel. Need kõrvaltoimed on märgitud kui esinemissagedusega „teadmata“, sest PAH haigetel ei ole olnud olemasolevate andmete alusel võimalik sagedust määrata või määrati esinemissagedus olulise tähtsusega platseebokontrollitud tadalafiili kliinilise uuringu andmete põhjal.

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

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 $< 1/1000$ )	Teadmata <sup>1</sup>
<i>Immuunsüsteemi häired</i>				
	Ülitundlikkus- reaktsioonid <sup>5</sup>			Angioödeem
<i>Närvsüsteemi häired</i>				
Peavalu <sup>6</sup>	Sünkoop,	Krambid <sup>5</sup> ,		Insult <sup>2</sup> , (sealhulgas

Väga sage (≥1/10)	Sage (≥1/100 kuni <1/10)	Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100)	Harv (≥1/10 000 kuni <1/1000)	Teadmata <sup>1</sup>
	migreen <sup>5</sup>	mööduv amneesia <sup>5</sup>		hemorraagilised juhud)
<i>Silma kahjustused</i>				
	Hägune nägemine			Mitte-arteriitilise eesmise nägemisnärvu neuropaatia, reetina vaskulaarne oklusioon, nägemisvälja häired
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>				
		Tinnitus		Äkiline kuulmislangus
<i>Südamehäired</i>				
	Palpitatsioonid <sup>2,5</sup>	Kardiaalne äkksurm <sup>2,5</sup> , tahhükardia <sup>2,5</sup>		Ebastabiilne stenokardia, ventrikulaarne arütmia, müokardi infarkt <sup>2</sup>
<i>Vaskulaarsed häired</i>				
Õhetus	Hüpotensioon	Hüpertensioon		
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>				
Nasofarüngiit (sh nina limaskestast ja siinuste turse ja riniit)	Epistaksis			
<i>Seedetrakti häired</i>				
Iiveldus, düspepsia (sh kõhuvalu/düskomfort <sup>3</sup> )	Oksendamine, gastroösofageaal-reflukshaigus			
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>				
	Lööve	Urtikaaria <sup>5</sup> , hüperhidroos (liighigistamine) <sup>5</sup>		Stevensi-Johnsoni sündroom, eksfoliativne dermatiit
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>				
Lihavalu, seljavalu, valu jäsemetes (sh ebamugavustunne jalgades)				
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>				
		Hematuuria		
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>				
	Suurenenud emakaverejooks <sup>4</sup>	Priapism <sup>5</sup> , peenise veritsus, hematospermia		Pikaajaline erektsioon
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>				
	Näoturse, valu rinnus <sup>2</sup>			

(1) Kõrvaltoimed, mida registreeritud uuringutes täheldatud ei ole ja esinemissagedust ei saa määrata. Kõrvaltoimed on lisatud siia tabelisse turuletulekujargsete või kliiniliste uuringute andmete põhjal, kus tadalafiili on kasutatud erektsioonihäirete raviks.

(2) Enamikul patsientidest, kellel neid nähte esines, olid eelnevalt olemas kardiovaskulaarsed riskifaktorid.

(3) Täpse MedDRA termini sisse kuuluvad ka abdominaalne düskomfort, kõhuvalu, alakõhuvalu, ülakõhuvalu ja mao düskomfort.

(4) Kliiniline mitte-MedDRA termin, et kaasata ebatavalise/rohke menstruatsiooni verejooksu seisundit kirjeldavad raportid, nt menorraagia, metrorraagia, menometrorraagia või vaginaalne verejooks.

(5) Kõrvaltoimed on lisatud siia tabelisse turuletulekujärgsete või kliiniliste uuringute andmete põhjal, kus talafafiili on kasutatud erektsioonihäirete raviks ning lisaks on esinemissageduse määramise aluseks vaid 1 või 2 patsiendi kogemused, kellel kõrvaltoimed tekkisid olulise tähtsusega platseebokontrollitud talafafiili kliinilises uuringus.

(6) Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime oli peavalu. Peavalu võib tekkida ravi alguses ning isegi ravi jätkudes aja jooksul taanduda.

#### 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 talafafiili elimineerimisel vähe abi.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

#### Toimemehhanism

Talafafiil on tugevatoimeline ja selektiivne 5. tüüpi fosfodiesteriäsi (PDE5) inhibiitor. PDE5 on ensüüm, mis vastutab tsüklilise guanosiinmonofosfaadi (cGMP) lammutamise eest.

#### *Erektsioonihäired*

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

#### *Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon*

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon on seotud lämmastikoksiidi pidurdatud vabanemisega veresoonte endoteelist ja selle tagajärjel väheneb cGMP kontsentratsioon kopsu veresoonte silelihastes. PDE5 on kopsu veresoontes valdav fosfodiesteriäsi. PDE5 inhibeerimine talafafiili poolt suurendab cGMP kontsentratsiooni, mis viib kopsu veresoonte silelihaste lõdvestumisele ja vasodilatsioonile kopsu veresoontes.

#### 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 fosfodiesteriäsidele. Talafafiil on PDE5 suhtes üle 10 000 korra tugevama toimega kui südames, peaaegus, veresoontes, maksas ja teistes elundites leiduvatele ensüümidele PDE1, PDE2 ja PDE4.

Tadalafiil on PDE5-le üle 10 000 korra tugevama toimega kui südames ja veresoontes leiduvale ensüümile PDE3. See PDE5 valikuline eelistus PDE3-ga võrreldes omab tähtsust seetõttu, et PDE3 on ensüüm, mis on seotud südamelihase kontraktiilsusega. Lisaks on tadalafiil ligikaudu 700 korda tugevama toimega PDE5 kui reetinas leiduva, fototransduktsiooni eest vastutava ensüümi PDE6 suhtes. Tadalafiil toimib samuti üle 10 000 korra tugevamini PDE5-le kui ensüümidele PDE7 kuni PDE10.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

#### *Erektsioonihäired*

1054 ambulatoorse patsiendiga viidi läbi kolm kliinilist uuringut, määramaks tadalafiili ravivastuse perioodi pikkust. Võrreldes platseeboga, ilmnas 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 annuseid 2 kuni 100 mg on uuritud 16 kliinilises uuringus, mis hõlmasid 3250 patsienti, sh erektsioonihäire erineva raskusastme (kerge, keskmine, raske) ja etioloogiaga, erineva vanuse (21...86 aastat) ja etnilise kuuluvusega patsiente. Enamusel patsientidest oli esinenud erektsioonihäire vähemalt 1 aasta jooksul. Üldpopulatsiooni efektiivsusuuringutes täheldati, et tadalafiil parandas erektsiooni 81 % patsientidest, võrreldes 35 %-ga platseeborühmas. Ka kõigi raskusastmetega erektsioonihäiret põdevad patsiendid täheldasid seoses tadalafiili kasutamisega erektsioonide paranemist (kerge, keskmine ja raske astme korral vastavalt 86 %, 83 % ja 72 % ning platseeboga 45 %, 42 % ja 19 %). Esialgsetes efektiivsusuuringutes õnnestus tadalafiiliga ravitud patsientidel 75 % alustatud seksuaalvahekordadest, võrreldes 32 %-ga platseebo korral.

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

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 ükskord 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 erektsioonihäirega 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

#### *Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (PAH)*

Randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus osales 405 pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsienti. Lubatud kaasuv ravi sisaldas bosentaani (stabiilne säilitusannus kuni 125 mg kaks korda ööpäevas) ja kroonilist antikoaguleerivat ravi, digoksiini, diureetikume ja hapnikku. Enam kui pooled (53,3 %) uuringus osalenud isikutest said kaasuvat ravi bosentaaniga.

Patsiendid randomiseeriti ühte viiest ravigruppidest (tadalafiil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, või platseebo). Patsiendid olid vähemalt 12-aastased ja PAH diagnoosiga, mis oli idiopaatiline, seotud kollageenhaiguse, anoreksigeensete ravimite kasutamise, inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) infektsiooni, kodade vaheseina defektiga või kaasnes vähemalt 1 aasta kestnud kaasasündinud süsteemse ja kopsuvereringe šundi kirurgilise korrigeerimisega (nt vatsakeste vaheseina defekt, avatud arterioosjuha). Uuringus osalenute keskmine vanus oli 54 aastat (vahemikus 14 kuni 90 aastat), enamik patsiente olid heledanahalised kaukaasia rassist (80,5 %) ja naissoost (78,3 %). Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) etioloogia oli peamiselt idiopaatiline PAH (61,0 %) või seotud

vasculaarse kollageenhaigusega (23,5 %). Enamikul patsientidest oli Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) klassifikatsiooni järgi III (65,2 %) või II (32,1 %) funktsionaalne klass. Keskmise 6-minuti käimistesti vahemaa (6MWD) algtasemel oli 343,6 meetrit.

Esmaseks efektiivsuse tulemusnäitajaks oli 16. nädalal 6-minuti-käimistesti vahemaa (6MWD) muutus algtasemelt. Protokollis sätestatud olulise taseme saavutas ainult tadalafiil 40 mg – platseeboga kohandatud mediaan suurenes 6MWD testis 26 meetrit ( $p=0,0004$ ; 95 % CI: 9,5, 44,0; Eel-sätestatud Hodgesi-Lehmani meetod) (keskmise 33 meetrit, 95 % CI: 15,2, 50,3). Läbitud vahemaa pikenemine ilmnes alates 8ndast ravinädalast. 6MWD märkimisväärset paranemist ( $p<0,01$ ) demonstreeriti 12ndal nädalal, kui patsientidel paluti edasi lükata uuringuravimi võtmist, et määrata toimeaine madalaimat kontsentratsiooni. Tulemused olid üldjuhul alagruppides kooskõlas vanuse, soo, PAH etioloogia ja WHO funktsionaalse klassi algtaseme ja 6MWD'ga. Platseeboga kohandatud 6MWD tõusu mediaan oli neil patsientidel, kes said tadalafiili 40 mg lisaks bosentaanile ( $n=39$ ) 17 meetrit ( $p=0,09$ ; 95 % CI: -7,1, 43,0; Eel-sätestatud Hodgesi-Lehmani meetod) (keskmise 23 meetrit, 95 % CI: -2,4, 47,8) ja neil patsientidel, kes said ainult tadalafiili 40 mg ( $n=37$ ) 39 meetrit ( $p<0,01$ , 95 % CI: 13,0, 66,0; Eelsätestatud Hodgesi-Lehmani meetod) (keskmise 44 meetrit, 95 % CI: 19,7, 69,0).

16ndaks nädalaks WHO funktsionaalse klassi paranemisega patsientide proportsioon oli sarnane tadalafiili 40 mg ja platseebogrupis (23 % vs. 21 %). Kliinilise seisundi halvenemise esinemissagedus 16ndal nädalal oli tadalafiili 40 mg saanud patsientide grupis väiksem (5 %; 4 patsienti 79-st) kui platseebogrupis (16 %; 13 patsienti 82-st). Borgi düspnoe skoori muutused olid väikesed ja mitteolulised nii platseebo kui tadalafiil 40 mg grupis.

### Lapsed

Duchenne'i lihasdüstroofiaga lastel viidi läbi ühekordne uuring, mille käigus efektiivsust ei tõestatud. Randomiseeritud topeltpime platseebokontrollitud paralleelne 3 rühmaga tadalafiili uuring viidi läbi 331 Duchenne'i lihasdüstroofiaga poisil vanuses 7...14 aastat, kes said samaaegselt kortikosteroidravi. Uuring hõlmas 48-nädalast topeltpimedat perioodi, kus patsiendid randomiseeriti saama tadalafiili 0,3 mg/kg ööpäevas, tadalafiili 0,6 mg/kg ööpäevas või platseebot. Tadalafiil ei näidanud efektiivsust kõndimisvõime vähenemise aeglustamisel mõõdetuna esmase 6-minutilise kõndimisvahemaa (6 *minute walk distance*, 6MWD) tulemusnäitaja abil: 6MWD vähimruutude keskmine muutus 48. nädalal -51,0 meetrit 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 tõendid efektiivsuse kohta kõigis selle uuringu käigus läbi viidud teisestes analüüsides. Selle uuringu üldised ohutustulemused olid üldiselt kooskõlas tadalafiili teadaoleva ohutusprofiiliga ja kortikosteroidide saavatel Duchenne'i lihasdüstroofiaga lastel oodatavate kõrvaltoimetega.

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta erektsioonihäirete ja arteriaalse pulmonaarse hüpertensiooni ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

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

Toit ei mõjuta tadalafiili imendumise kiirust ja määra, mistõttu ravimit võib manustada nii koos toiduga kui ilma. Manustamise aeg (hommikul *versus* õhtul pärast 10 mg üksikannuse manustamist) ei mõjuta oluliselt imendumise kiirust ja ulatust.

### Jaotumine

Keskmine jaotusruumala tasakaalukontsentratsiooni tingimustel on ligikaudu 77 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 13000 korda nõrgemat toimet kui tadalafiil, mistõttu talle ei omistata kliinilist toimet täheldatud kontsentratsioonide korral.

### Eliminatsioon

Tervetel inimestel on tadalafiili kliirens tasakaalukontsentratsiooni tingimustel pärast suukaudset manustamist keskmiselt 3,4 l/h ja keskmine terminaalne poolväärtusaeg 16 tundi. Tadalafiil eritub peamiselt inaktiivsete metaboliitidena, valdavalt väljaheitega (ligikaudu 61 % annusest) ning vähemal määral (ligikaudu 36 % annusest) uriiniga.

### Lineaarsus/mittelineaarsus

Tadalafiili farmakokineetika on tervetel inimestel aja ja annuse osas lineaarne. Annuste vahemikus 2,5 kuni 20 mg suureneb plasmakontsentratsioon (AUC) annusega proportsionaalselt. Annuste vahemikus 20 mg kuni 40 mg täheldatakse plasmakontsentratsiooni väiksemat kui proportsionaalset tõusu. Manustades tadalafiili annuses 20 mg ja 40 mg üks kord ööpäevas, saabub tasakaalukontsentratsioon 5 päeva jooksul ning ekspositsioon on ligikaudu 1,5 korda sellest, mis saadakse pärast ühekordse annuse manustamist.

### Populatsiooni farmakokineetika

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

PAH haigetel, kes ei saa samaaegselt raviks bosentaani, on tadalafiili keskmine ekspositsioon tasakaalukontsentratsiooni korral pärast 40 mg annuse manustamist 26 % kõrgem võrreldes tervete vabatahtlikega. Võrreldes tervete vabatahtlikega ei ole  $C_{max}$  väärtuses olulist kliinilist erinevust. Need tulemused kinnitavad PAH haigetel tadalafiili madalamat kliirensit võrreldes tervete isikutega.

### Eriühmad

#### *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 45aastastel 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 kuni 20 mg) manustamist tadalafiili AUC ligikaudu kaks korda suurem kui tervetel inimestel. Hemodialüüsi patsientidel oli  $C_{max}$  41% kõrgem kui tervetel. Tadalafiili eliminatsioonis on hemodialüüsil tühine osa.

Kuna tadalafiili süsteemne ekspositsioon (AUC) suureneb, ei soovitata tadalafiili raske neerupuudulikkusega haigetele vähese kliinilise kogemuse tõttu kasutada, sest ei ole teada, kuidas dialüüs mõjutab ravimkliirensit.

#### *Maksapuudulikkus*

Pärast 10 mg tadalafiili manustamist kerge või mõõduka maksapuudulikkusega (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). Puuduvad andmed tadalafiili üks kord ööpäevas manustamise kohta maksapuudulikkusega patsientidele. Kui

tadalafiili määratakse üks kord ööpäevas manustamiseks, peab raviarst enne hoolikalt kaaluma oodatava kasu ja võimaliku ohu suhet igal individuaalsel juhul.

#### *Diabeediga patsiendid*

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

#### *Rass*

Erinevatest etnilistest gruppidest inimesed olid kaasatud farmakokineetika uuringutesse ning tadalafiili puhul ei täheldatud tüüpilisi ekspositsiooni erinevusi. Annuste kohandamine ei ole vajalik.

#### *Sugu*

Nii pärast tadalafiili ühekordse kui korduva annuse manustamist tervetele naistele ja meestele kliiniliselt olulisi ekspositsiooni erinevusi ei täheldatud. Annuste kohandamine ei ole vajalik.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Tavapärased ohutus-, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kantserogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud ohtu inimesele. Rottidel ega hiirtel, kes said tadalafiili kuni 1000 mg/kg/ööpäev, ei ilmnenud teratogeensust ega embrüo- või fetotoksilisust. Roti prenataalse ja postnataalse arengu uuringus oli annuseks, mille korral toksilisi toimeid ei täheldatud, 30 mg/kg/ööpäev. Selle annuse korral oli vaba ravimi arvestuslik AUC tiinel rotil ligikaudu 18-kordne AUC inimesel pärast 20 mg annust. Isastel ega emastel rottidel ei täheldatud fertiilsuse kahjustumist. Koertel, kellele anti tadalafiili iga päev 6 kuni 12 kuu jooksul annustes 25 mg/kg/ööpäevas (mille tulemuseks on vähemalt 3 korda suurem plasmakontsentratsioon [vahemik 3,7 kuni 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  
Hüpromelloos  
Mikrokristalliline tselluloos  
Sorbitaanstearaat  
Magneesiumstearaat

#### Tableti kate

Laktoosmonohüdraat  
Hüpromelloos  
Titaandioksiid (E171)  
Triatsetiin  
Talk  
Kollane raudoksiid (E172)

### **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**

Õhukese polümeerikattega tabletid on pakendatud PVC/PE/PVdC läbipaistvasse alumiiniumblistrisse.

Pakendi suurused: 2, 4, 8, 12, 14, 28, 30, 56 või 60 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Holland

### **8. MÜÜGILOA NUMBER**

910516

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07.06.2016

### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

juuni 2019