

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tadalafil Sandoz 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Tadalafil Sandoz 5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Tadalafil Sandoz 10 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Tadalafil Sandoz 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

*Tadalafil Sandoz 2,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen*

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg tadalafilia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi sisältää 44 mg laktoosimonohydraattia

*Tadalafil Sandoz 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen*

Yksi tabletti sisältää 5 mg tadalafilia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi sisältää 88 mg laktoosimonohydraattia

*Tadalafil Sandoz 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen*

Yksi tabletti sisältää 10 mg tadalafilia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi sisältää 177 mg laktoosimonohydraattia

*Tadalafil Sandoz 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen*

Yksi tabletti sisältää 20 mg tadalafilia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi sisältää 353 mg laktoosimonohydraattia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

*Tadalafil Sandoz 2,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen*

Okranvärinen tai keltainen, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, halkaisija noin 5 mm. Yhdellä puolella merkintä ”2.5”, toisella puolella ei mitään merkintöjä.

*Tadalafil Sandoz 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen*

Okranvärinen tai keltainen, soikea kalvopäällysteinen tabletti, kooltaan noin 8 mm x 4 mm. Yhdellä puolella merkintä ”5”, toisella puolella ei mitään merkintöjä.

*Tadalafil Sandoz 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen*

Okranvärinen tai keltainen, soikea kalvopäällysteinen tabletti, kooltaan noin 11 mm x 6 mm. Yhdellä puolella merkintä ”10”, toisella puolella ei mitään merkintöjä.

*Tadalafil Sandoz 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen*

Okranvärinen tai keltainen, soikea kalvopäällysteinen tabletti, kooltaan noin 15 mm x 9 mm. Yhdellä puolella merkintä ”20”, toisella puolella kaksi jakouurretta.

Tabletin voi jakaa kahteen ja/tai neljään yhtä suureen annokseen.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

*Tadalafil Sandoz 2,5 mg, 5 mg, 10 mg ja 20 mg:*

Aikuisten miesten erektiohäiriön hoitoon. Jotta tadalafil tehoaisi, tarvitaan seksuaalinen stimulaatio.

*Tadalafil Sandoz 5 mg:*

Aikuisten miesten eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun merkkien ja oireiden hoitoon.

*Tadalafil Sandoz 20 mg:*

Tadalafil on tarkoitettu aikuisten koholla olevan keuhkovaltimopaineen (pulmonary arterial hypertension eli PAH) hoitoon parantamaan niiden potilaiden toimintakykyä, joiden toiminnallinen WHO-luokka on II tai III (ks. kohta 5.1).

Valmisteen teho on osoitettu potilailla, joilla on idiopaattinen PAH (IPAH) sekä potilailla, joilla on sidekudossairauden (kollagenoosin) aiheuttamaan verisuonisairauteen liittyvä PAH.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

*Aikuisten miesten erektiohäiriö*

Yleensä suositusannos on 10 mg ennen aiottua seksuaalista kanssakäymistä. Lääke voidaan ottaa ruokailusta riippumatta. 20 mg:n annosta voidaan kokeilla potilaille, joille 10 mg:n annos ei tuo riittävää tehoa. Tadalafil Sandoz voidaan ottaa vähintään 30 minuuttia ennen seksuaalista kanssakäymistä.

Tadalafil Sandoz otetaan korkeintaan kerran vuorokaudessa.

Tadalafil 10 mg ja 20 mg on tarkoitettu otettavaksi ennen aiottua seksuaalista toimintaa eikä sitä suositella jatkuvaan päivittäiseen käyttöön.

Tadalafilin käyttöä päivittäin pienimmillä annoksilla voidaan harkita potilaille, jotka todennäköisesti käyttäisivät tadalafilia säännöllisesti (ts. ainakin kahdesti viikossa), potilaan valinnan ja lääkärin harkinnan mukaan.

Näillä potilailla suositeltu 5 mg:n annos otetaan kerran vuorokaudessa suunnilleen samaan aikaan päivästä. Annos voidaan pienentää 2,5 mg:aan kerran vuorokaudessa potilaan sietokyvyn mukaan.

Jatkuvan päivittäisen käytön sopivuus potilaalle tulee arvioida uudelleen aika ajoin.

*Aikuisten miesten eturauhasen hyvänlaatuinen liikakasvu*

Suosittelun annos on 5 mg. Lääke otetaan suunnilleen samaan aikaan vuorokaudesta joko ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa. Jos hoidetaan sekä eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun aiheuttamia oireita että erektiohäiriötä, suositeltu annos on myös silloin 5 mg kerran vuorokaudessa. Lääke otetaan suunnilleen samaan aikaan vuorokaudesta. Potilaille, jotka eivät siedä tadalafilin 5 mg:n annosta eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun hoidossa, on harkittava jotain muuta hoitovaihtoehtoa, sillä tadalafilin 2,5 mg:n tehoa ei ole osoitettu eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun hoidossa.

*Koholla oleva keuhkovaltimopaine*

Hoidon saa aloittaa ja valvoa vain koholla olevan keuhkovaltimopaineen hoitoon perehtynyt lääkäri. Suositusannos on 40 mg (2 x 20 mg) kerran vuorokaudessa otettuna ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

#### Erytispotilasryhmät

*Iäkkäät miehet*

Annoksen muuttaminen iäkkäillä potilailla ei ole tarpeen.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

- Aikuiset miehet, joilla on erektiohäiriö tai eturauhasen hyvänlaatuinen liikakasvu: Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, suositeltu maksimiannos on 10 mg tarpeen mukaan. Tadalafiilin 2,5 mg:n tai 5 mg:n päivittäistä annostusta sekä erektiohäiriön että eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun hoidossa ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).
- Koholla oleva keuhkovaltimoverenpaine: Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille suositeltu aloitusannos on 20 mg kerran vuorokaudessa. Annos voidaan suurentaa 40 mg:aan kerran vuorokaudessa yksilöllisen tehon ja siedettävyyden mukaan. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei suositella tadalafiilia (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

### *Maksan vajaatoiminta*

- Aikuiset miehet, joilla on erektiohäiriö tai eturauhasen hyvänlaatuinen liikakasvu: Tadalafiilin suositeltu annos erektiohäiriön hoidossa tarpeen mukaan on 10 mg ennen aiotua seksuaalista kanssakäymistä. Lääke voidaan ottaa ruokailusta riippumatta. Tadalafiilin turvallisuudesta on niukasti kliinistä tietoa potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C). Jos tadalafiilia määrätään tälle ryhmälle, hoitavan lääkärin tulee arvioida huolellisesti hyödyt ja riskit yksittäiselle potilaalle. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tutkimuksissa käytetty korkein annos on 10 mg. Tadalafiilin käyttöä kerran vuorokaudessa sekä erektiohäiriön että eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun hoitoon ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Hoitavan lääkärin tulee arvioida huolellisesti hyödyt ja riskit yksittäiselle potilaalle, jos tadalafiilia käytetään kerran vuorokaudessa tälle potilasryhmälle (ks. kohta 5.2).
- Koholla oleva keuhkovaltimoverenpaine: Koska lievää tai keskivaikeaa maksakirroosia (Child-Pugh luokka A ja B) sairastavista potilaista on vain rajallisesti kliinistä kokemusta, annetaan aluksi 10 mg:n kerta-annoksia, minkä jälkeen voidaan harkita 20 mg:n vuorokausiannosta. Tadalafiilia määräävän lääkärin on tarkoin ja yksilöllisesti harkittava kunkin potilaan kohdalla odotettavissa oleva hyöty-haittasuhde. Vaikeaa maksakirroosia (Child-Pugh-luokka C) sairastavia potilaita ei ole tutkittu, joten tadalafiilia ei suositella tässä potilasryhmässä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

### *Diabetes*

Aikuiset miehet, joilla on erektiohäiriö tai eturauhasen hyvänlaatuinen liikakasvu: Diabeetikoilla annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

### *Pediatriset potilaat*

Ei ole asianmukaista käyttää tadalafiilia pediatrialle potilaille erektiohäiriön hoidossa.

Tadalafiilin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiailla ei ole vielä vahvistettu. Saatavissa oleva tieto on kuvattu kohdassa 5.1.

### Antotapa

Suun kautta.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Kliinisissä tutkimuksissa tadalafiilin osoitettiin tehostavan nitraattien verenpainetta laskevaa vaikutusta. Tämän uskotaan johtuvan nitraattien ja tadalafiilin typpioksiidi/cGMP (syklinen guanosiinimonofosfaatti) -reittiin kohdistuvasta yhteisvaikutuksesta. Siksi tadalafiili on vasta-aiheinen potilaille, jotka käyttävät jotakin orgaanista nitraattia (katso kohta 4.5).

Tadalafiilia ei saa antaa miehille, joilla on sydänsairaus, ja joille seksuaalinen aktiviteetti ei ole suositeltavaa. Lääkärin tulee ottaa huomioon seksuaaliseen aktiviteettiin liittyvä mahdollinen sydäntapahtumariski, jos potilaalla on ennestään sydän- ja verisuonisairaus.

Kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty potilasryhmillä, joilla on todettu jokin seuraavista kardiovaskulaarisista riskitekijöistä, ja joille siitä syystä tadalafiili on vasta-aiheinen:

- potilaat, joilla on ollut sydäninfarkti viimeksi kuluneen kolmen kuukauden aikana
- potilaat, jotka sairastavat epästabiliä rasisurintakipua tai sukupuoliyhdyntänsä aikana ilmenevää rasisurintakipua
- potilaat, joilla on ollut sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka II tai suurempi) viimeksi kuluneen puolen vuoden aikana
- potilaat, joilla on hallitsemattomia rytmihäiriöitä, hypotensio (< 90/50 mmHg) tai hallitsematon hypertensio
- potilaat, joilla on ollut aivohalvaus viimeksi kuluneen 6 kuukauden aikana.

Tadalafiili on vasta-aiheinen potilaille, joilla on ei-arteriittisesta näköhermon etuosan iskeemisestä vauriosta (NAION) johtuva näön häviäminen toisessa silmässä, huolimatta siitä liitetäänkö näön häviäminen aiempaan PDE5-inhibiittorin altistukseen (katso kohta 4.4).

PDE5-inhibiittoreiden, mukaan lukien tadalafiili, samanaikainen käyttö guanylaattisyklaasin stimulaattoreiden, kuten riosiguaatin kanssa, on vasta-aiheinen, sillä se saattaa mahdollisesti johtaa oireiseen hypotensioon (katso kohta 4.5).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ennen tadalafiilihoidon aloittamista aikuisille miehille, joilla on erektiohäiriö tai eturauhasen hyvänlaatuinen liikakasvu

Erektiohäiriötä tai eturauhasen hyvänlaatuista liikakasvua diagnosoitaessa tulisi kartoittaa potilaan aikaisemmat sairaudet ja nykyinen terveydentila sekä selvittää erektiohäiriön mahdolliset syyt, ennen kuin potilaalle harkitaan lääkehoitoa.

Ennen erektiohäiriön lääkehoidon aloittamista lääkärin on syytä selvittää potilaan kardiovaskulaarinen tila, koska seksuaaliseen aktiviteettiin liittyy jonkinasteinen sydäntapahtumariski. Tadalafiililla on verisuonia laajentavia ominaisuuksia, jotka aiheuttavat lievän ja ohimenevän verenpaineen laskun (katso kohta 5.1) ja siten se voimistaa nitraattien verenpainetta laskevaa vaikutusta (ks. kohta 4.3).

Erektiohäiriön arviointiin tulee kuulua mahdollisten perussairauksien määrittäminen ja tarkoituksenmukaisen hoidon valinta asianmukaisen lääketieteellisen arvioinnin perusteella. Tadalafiilin tehosta ei ole saatavilla tietoa potilaista, joille on tehty lantioleikkaus tai radikaali hermoja säästämätön prostatektomia.

Ennen eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun oireiden hoidon aloittamista tadalafiililla, lääkärin on syytä poissulkea eturauhasen syöpä sekä huolellisesti selvittää potilaan kardiovaskulaarinen tila (ks. kohta 4.3).

#### Sydän- ja verisuonitaudit

Joko kauppaantulon jälkeen ja/tai kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu vakavia sydänverisuonitapahtumia kuten sydäninfarkti, sydänäkkikuolema, epästabili angina pectoris, kammiooperäinen rytmihäiriö, aivohalvaus, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA), rintakipu, tykytys ja takykardia. Useimmilla potilailla, joilla raportoitiin näitä haittatapahtumia, oli ennestään sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä. Ei ole kuitenkaan mahdollista arvioida varmuudella, liittyvätkö nämä haittatapahtumat suoraan näihin riskitekijöihin, tadalafiiliin, seksuaaliseen toimintaan vai kaikkiin näihin tai muihin tekijöihin.

Pulmonaalihypertensio-käyttöaihetta tutkineissa kliinisissä lääketutkimuksissa ei ollut mukana seuraavia sydän- ja verisuonisairauksien potilasryhmiä:

- potilaat, joilla on kliinisesti merkitsevä aortta- ja hiippaläppävika
- potilaat, joilla on sydänpussin konstriktio
- potilaat, joilla on restriktiivinen tai kongestiivinen kardiomyopatia
- potilaat, joilla on merkitsevä vasemman kammion dysfunktio
- potilaat, joilla on hengenvaarallisia sydämen rytmihäiriöitä

- potilaat, joilla on oireinen sepelvaltimotauti
- potilaat, joilla on huonossa tasapainossa oleva hypertensio.

Koska tadalafiilin turvallisuuteen liittyvää kliinistä tietoa ei ole käytettävissä näissä potilasryhmissä, tadalafiilia ei suositella käytettävän näille potilaille.

Keuhkoverisuoniston vasodilaattorit voivat heikentää merkittävästi keuhkolaskimoita aiheuttavaa tautia sairastavien potilaiden sydän- ja verisuonitilannetta. Koska käytettävissä ei ole kliinisiä tietoja tadalafiilin annosta keuhkolaskimoahtaumaa sairastaville potilaille, tadalafiilin antamista ei suositella näille potilaille. Samanaikaisen keuhkolaskimoahtauksen mahdollisuus on otettava huomioon, jos tadalafiilia saavalle potilaalle ilmaantuu keuhkoödeeman löydöksiä.

Tadalafiililla on systeemisiä vasodilatoivia vaikutuksia, jotka voivat aiheuttaa ohimenevästi verenpaineen laskua. Lääkäreiden on otettava tarkoin huomioon näiden vasodilatoivien vaikutusten mahdolliset haitat potilaille, joilla on tiettyjä taustatiloja, kuten vaikea vasemman kammion ulosvirtauseste, nestevajaus, autonominen hypotensio tai matala verenpaine lepotilassa.

Potilailla, joilla on samanaikainen verenpainelääkitys, tadalafiili voi alentaa potilaiden verenpainetta. Kun aloitetaan päivittäinen tadalafiilihoito, potilaan verenpainelääkityksen säätöä voidaan joutua harkitsemaan kliinisen tilanteen mukaan.

Alfa<sub>1</sub>-salpaajien ja tadalafiilin samanaikainen käyttö voi johtaa joillakin potilailla oireiseen hypotensioon (katso kohta 4.5). Tadalafiilin ja doksatsosiinin samanaikaista käyttöä ei suositella.

### Näkö

Tadalafiilin ja muiden PDE5-estäjien käytön yhteydessä on ilmoitettu näköhäiriöitä ja NAION-tapauksia. Havainnoidun tiedon analyysit viittaavat akuutin NAION-riskin kasvaneen miehillä, joilla on erektiohäiriö ja jotka ovat käyttäneet ajoittain tadalafiilia tai muita PDE5-estäjiä. Koska tämä voi olla merkityksellistä kaikille tadalafiilia käyttäneille potilaille, potilasta tulee neuvoa äkillisissä näköhäiriöissä lopettamaan tadalafiilin käyttö ja ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin (katso kohta 4.3). Potilaita, joilla on tiedossa oleva perinnöllinen, degeneratiivinen verkkokalvon sairaus mukaan lukien retinitis pigmentosa, ei ollut mukana kliinisissä PAH-käyttöaiheen tutkimuksissa eikä tadalafiilia suositella näille potilaille.

### Alentunut tai äkillinen kuulonmenetys

Tadalafiilin käytön jälkeen on raportoitu äkillisiä kuulonmenetystapauksia. Vaikka joissain tapauksissa oli muita riskitekijöitä (kuten ikä, diabetes, korkea verenpaine, aiempaa kuulonmenetyshistoriaa ja tähän liittyvä sidekudossairaus), potilaita tulee neuvoa hakeutumaan heti lääkärin vastaanotolle, mikäli ilmenee äkillistä kuulon alenemaa tai kuulonmenetystä.

### Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Tadalafiilin päivittäistä annostusta ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Tässä tilanteessa tadalafiilin altistus (pitoisuus-pinta-ala, AUC) on suurentunut, kliininen kokemus rajallista, eikä dialyysillä voida vaikuttaa puhdistumaan.

Tadalafiilin turvallisuudesta ja tehokkuudesta on saatavilla niukasti kliinistä tietoa kerta-annostuksesta potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C). Jos tadalafiilia määrätään käytettäväksi tarpeen mukaan, hoitavan lääkärin tulee arvioida huolellisesti hyödyt ja riskit yksittäiselle potilaalle. Tadalafiilin käyttöä kerran vuorokaudessa vaikeaa maksakirroosia (Child-Pugh-luokka C) sairastavilla potilailla ei ole tutkittu eikä tadalafiilia siksi suositella näille potilaille.

### Priapismi ja peniksen anatominen epämuotoisuus

Priapismia on ilmoitettu PDE5-estäjiä saaneilla miespotilailla. Jos potilaalla on 4 tuntia tai pitempään kestävä erektio, häntä tulee neuvoa hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon. Jos priapismia ei hoideta välittömästi, seurauksena voi olla siitinkudoksen vaurio tai pysyvä potenssin heikkeneminen.

Tadalafilia tulee antaa varoen potilaille, joilla on peniksen anatominen epämuotoisuus (kuten peniksen angulaatio, paisuvaiskudoksen fibroosi tai Peyronien tauti) tai jos potilaalla on priapismille mahdollisesti altistava sairaus (kuten sirppisoluanemia, multippeli myelooma tai leukemia).

#### Käyttö CYP3A4-induktorien tai -inhibiittorien kanssa

Tadalafiilin käyttöä ei suositella potilaille, jotka käyttävät jatkuvasti CYP3A4-isoentsyymiä voimakkaasti indusoivia yhdisteitä, kuten rifampisiinia (katso kohta 4.5).

Tadalafiilin käyttöä ei suositella potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti CYP3A4-isoentsyymiä voimakkaasti inhiboivia yhdisteitä, kuten ketokonatsolia tai ritonaviiria (katso kohta 4.5).

#### Erektiohäiriöiden hoito

Tadalafiilin ja muiden PDE5-estäjien tai muiden erektiohäiriöhoitojen samanaikaisen käytön turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole tutkittu. Potilaita on varoitettava, ettei tadalafilia tule käyttää yhdessä näiden lääkeaineiden kanssa.

#### Postasykliini ja sen analogit

Tadalafiilin käytön tehoa ja turvallisuutta samanaikaisen prostasykliinin tai sen analogien käytön yhteydessä ei ole tutkittu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Näin ollen varovaisuutta suositellaan, jos näitä annetaan samanaikaisesti.

#### Bosentaani

Tadalafiilin tehoa ei ole lopullisesti osoitettu bosentaanilääkitystä saaville potilaille (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

#### Laktoosi

Tadalafil Sandoz sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Tadalafiilin yhteisvaikutustutkimukset tehtiin 10 mg:n ja/tai 20 mg:n annoksella. Pelkästään 10 mg:n annoksella tehtyjen yhteisvaikutustutkimusten perusteella ei voida täysin sulkea pois kliinisesti merkittävien yhteisvaikutusten mahdollisuutta, jos käytetään tätä korkeampia annoksia.

#### Muiden lääkeaineiden vaikutukset tadalafiiliin

##### Sytokromi P450:n inhibiittorit

##### *Atsolirakenteiset sienilääkkeet (mm. ketokonatsoli)*

Tadalafiili metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n kautta. CYP3A4:n selektiivinen estäjä ketokonatsoli (200 mg/pv) nosti tadalafiilin kerta-annoksen (10 mg) AUC-arvon kaksinkertaiseksi ja  $C_{max}$ -arvoa 15 % suhteessa pelkän tadalafiilin AUC- ja  $C_{max}$ -arvoon. Ketokonatsoli (400 mg/pv) suurensi tadalafiilin kerta-annoksen (20 mg) altistuksen (AUC) nelinkertaiseksi ja  $C_{max}$ -arvoa 22 %.

##### *Proteaasi-inhibiittorit (mm. ritonaviiri)*

Proteaasi-inhibiittori ritonaviiri (200 mg 2:sti vuorokaudessa), joka on CYP3A4-, CYP2C9-, CYP2C19- ja CYP2D6- inhibiittori, suurensi tadalafiilin (20 mg) kerta-annoksen liittyvän altistuksen (AUC) kaksinkertaiseksi, mutta ei vaikuttanut  $C_{max}$ -arvoon. Ritonaviiri (500 mg tai 600 mg 2:sti vuorokaudessa) suurensi tadalafiilin (20 mg) kerta-annokseen liittyvää altistusta (AUC) 32 % ja pienensi  $C_{max}$ -arvoa 30 %.

Vaikka erityisiä interaktiotutkimuksia ei ole tehty, muiden proteaasi-inhibiittorien kuten sakinaviirin sekä muiden CYP3A4-inhibiittorien kuten erytromysiinin, klaritromysiinin, itrakonatsolin ja greippimehun samanaikaisen käytön yhteydessä on syytä olla varovainen, koska niiden odotetaan nostavan tadalafiilin plasmapitoisuutta (katso kohta 4.4). Siten kohdassa 4.8 mainittujen haittavaikutusten esiintyvyys saattaa lisääntyä.

### *Kuljettajaproteiinit*

Kuljettajaproteiinien (esim. p-glykoproteiini) roolia tadalafiilin yhteydessä ei tiedetä. Näin ollen on olemassa mahdollisuus yhteisvaikutuksiin, jotka välittyvät kuljettajaproteiinien inhibition kautta.

### *Sytokromi P450:n induktorit*

#### *Mikrobilääkkeet (mm. rifampisiini)*

CYP3A4:n induktori rifampisiini (600 mg vuorokaudessa) pienensi tadalafiilin AUC-arvoa 88% ja  $C_{max}$ -arvoa 46% verrattuna yksinään annetun tadalafiilin (10 mg) AUC- ja  $C_{max}$ -arvoihin. Tämän pienentyneen altistuksen voidaan odottaa heikentävän tadalafiilin tehoa, mutta tehon heikkenemän suuruusluokkaa ei tiedetä. Muut CYP3A4:n induktorit kuten fenobarbitaali, fenytoiini ja karbamatsepiini voivat myös pienentää tadalafiilin plasmapitoisuutta.

#### *Endoteliini-1 reseptorin salpaajat (mm. bosentaani)*

Bosentaani on CYP2C9:n ja CYP3A4:n substraatti ja keskivahva CYP3A4:n, CYP2C9:n ja mahdollisesti CYP2C19:n induktori. Bosentaanin annoksella 125 mg kahdesti vuorokaudessa tadalafiilin (40 mg kerran vuorokaudessa) systeeminen altistus pieneni 42 % ja  $C_{max}$ -arvo 27% annettaessa bosentaania toistuvasti yhtä aikaa tadalafiilin kanssa. Tadalafiilin tehoa bosentaania jo saavilla potilailla ei ole lopullisesti osoitettu (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Tadalafiili ei vaikuttanut bosentaanin tai sen metaboliittien altistukseen (näiden AUC- ja  $C_{max}$ -arvoihin). Tadalafiilin ja muiden endoteliini-1 reseptorin salpaajien yhteiskäytön turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu.

### Tadalafiilin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

#### *Nitraatit*

Kliinisissä tutkimuksissa tadalafiilin (5 mg, 10 mg ja 20 mg) osoitettiin tehostavan nitraattien verenpainetta laskevaa vaikutusta. Siksi tadalafiilin anto on vasta-aiheista potilaille, jotka käyttävät jotakin orgaanista nitraattia (ks. kohta 4.3). Kliinisestä tutkimuksesta, jossa tadalafiilia annettiin 150 potilaalle 20 mg päivässä 7 päivän ajan ja jossa potilaat saivat myös 0,4 mg nitroglyseriiniä kielen alle useita kertoja, saatujen tulosten mukaan yhteisvaikutus kesti yli 24 tuntia eikä sitä ollut enää havaittavissa 48 tunnin kuluttua viimeisestä tadalafiiliannoksesta. Kun nitraattilääkitys katsotaan lääketieteellisesti välttämättömäksi, henkeä uhkaavassa tilanteessa ainakin 48 tuntia pitää olla kulunut viimeisen minkä tahansa tadalafiiliannoksen (2,5 mg–20 mg) ottamisesta ennen kuin nitraatteja voidaan harkita. Näissä olosuhteissa nitraatteja tulisi antaa ainoastaan tarkassa lääkärin valvonnassa sekä seurata asianmukaisesti hemodynaamisia toimintoja.

#### *Verenpainelääkkeet (myös kalsiumkanavan salpaajat)*

Alfasalpaaja doksatsosiini (4 mg ja 8 mg/vrk) ja tadalafiilin (5 mg kerran/vrk ja 20 mg kerta-annoksena) samanaikainen käyttö tehostaa merkittävästi doksatsosiinin aiheuttamaa verenpaineen laskua. Tämä vaikutus kestää vähintään 12 tuntia ja voi aiheuttaa oireita esim. pyörtymistä. Siksi tadalafiilin ja doksatsosiinin yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty pienellä määrällä terveitä vapaaehtoisia, eikä mainittuja vaikutuksia ilmoitettu alfutsosiinilla tai tamsulosiinilla. Kuitenkin varovaisuutta tulee noudattaa, etenkin iäkkäillä ihmisillä, jos tadalafiilia käytetään samanaikaisesti jonkun alfasalpaajan kanssa. Lääkehoidot tulee aloittaa pienellä annoksella, jota nostetaan tarpeen mukaan.

Kliinisissä farmakologiaa koskevissa tutkimuksissa tarkasteltiin tadalafiilin (10 mg ja 20 mg) kykyä tehostaa verenpainelääkkeiden verenpainetta laskevaa vaikutusta. Tutkimuksen kohteena olivat verenpainetta laskevien lääkeaineiden pääryhmät (joko yksin tai yhdistelmähoitona), mm. kalsiumkanavan salpaajat (amlodipiini), angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjät (enalapriliili), beetasalpaajat (metoprololi), tiatsididiureetit (bendrofluatsidi) ja angiotensiini II -salpaajat (eri tyypit ja annokset, yksin ja yhdessä tiatsidien, kalsiumkanavan salpaajien, beetasalpaajien ja/tai alfasalpaajien kanssa). Tadalafiililla (annos oli 10 mg, paitsi angiotensiini II -reseptorisalpaaja- ja -amlodipiinitutkimuksissa käytettiin 20 mg:n annosta) ei ollut kliinisesti merkittävää yhteisvaikutusta minkään edellä mainitun luokan kanssa. Toisessa kliinifarmakologisessa tutkimuksessa tadalafiilia (20 mg) tutkittiin kaikkiaan neljän eri

verenpainelääkeryhmän kanssa. Potilailla, jotka saivat verenpaineen hoitoon monilääkitystä, polikliinisessa seurannassa verenpaineen vaihtelut näyttivät liittyvän verenpaineeseen. Näin ollen tutkimuspotilailla, joiden verenpaine oli hyvin hoitotasolla, verenpaineen lasku oli vähäistä ja samanlaista kuin terveillä henkilöillä. Tutkimuspotilailla, joiden verenpaine ei ollut hoitotasolla, lasku oli suurempi, vaikka suurimmalla osalla tähän ei liittynyt hypotensiivisiä oireita. Samanaikaisesti verenpainetta alentavaa lääkettä saavilla potilailla, tadalafili 20 mg saattaa aiheuttaa verenpaineen laskun, joka on yleensä vähäinen (poikkeuksena alfasalpaajat (esim. doksatsosiini), katso edellä) eikä todennäköisesti kliinisesti merkitsevä. Vaiheen III kliinisen tutkimuksen tulosten analyysi osoitti, että tadalafilia yksin tai samanaikaisesti verenpainetta alentavien lääkkeiden kanssa käyttävien potilaiden välillä ei ollut eroa haittatapahtumien suhteen. Verenpainetta alentavia lääkkeitä saavia potilaita on kuitenkin varoitettava verenpaineen mahdollisesta laskusta.

#### *Riosiguaatti*

Prekliiniset tutkimukset osoittivat additiivisen verenpaineen laskua lisäävän vaikutuksen kun PDE5-inhibiittoreita käytettiin riosiguaatin kanssa. Kliinisissä tutkimuksissa riosiguaatin on osoitettu lisäävän PDE5-inhibiittoreiden hypotensiivistä vaikutusta. Yhdistelmän myönteisistä vaikutuksista ei ole näyttöä tutkimus populaatioissa. Samanaikainen riosiguaatin ja PDE5-inhibiittoreiden, mukaan lukien tadalafili, käyttö on vasta-aiheista (katso kohta 4.3).

#### *5-alfa-reduktaasin estäjät*

Uusia haittavaikutuksia ei havaittu kliinisessä tehotutkimuksessa, jossa verrattiin tadalafili 5 mg + finasteridi 5 mg vs. plasebo + finasteridi 5 mg eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun oireiden hoidossa. Tadalafiliin ja 5-alfa-reduktaasin estäjien (5-ARI) varsinaista yhteisvaikutustutkimusta ei ole kuitenkaan tehty. Varovaisuutta tulee noudattaa, jos tadalafilia annetaan samanaikaisesti 5-alfa-reduktaasin estäjän kanssa.

#### *CYP1A2-substraatit (esim. teofylliini)*

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu, kun tadalafilia (10 mg) annettiin teofylliinin (ei-selektiivinen fosfodiesteri-inhibiittori) kanssa kliinisen farmakologian tutkimuksessa. Ainoa farmakodynaaminen vaikutus oli sydämen lyöntitiheyden pieni nousu (3,5 lyöntiä/min). Vaikka tämä vaikutus on vähäinen ja tässä tutkimuksessa kliinisesti merkityksetön, se on syytä huomioida, jos näitä lääkkeitä määrätään samanaikaisesti.

#### *Etinyyliestradioli ja terbutaliini*

Tadalafiliin on osoitettu nostavan etinyyliestradiolin oraalista hyötyosuutta. Vakaassa tilassa tadalafili (40 mg kerran vuorokaudessa) suurensi altistumista (AUC-arvoa) etinyyliestradiolille 26 % ja  $C_{max}$ -arvoa 70 %, kun ehkäisytablettien vaikutusta verrattiin plaseboon. Tadalafili ei vaikuttanut tilastollisesti merkitsevästi levonorgestreeliin, mikä viittaa siihen, että vaikutus etinyyliestradioliin johtuu tadalafiliin estämästä sulfaatiosta suolistossa. Löydöksen kliininen merkitys on epävarma. Suun kautta otetulla terbutaliinilla voidaan odottaa samanlaista altistumista (AUC-arvo) ja  $C_{max}$ -arvon suurentumista kuin etinyyliestradiolilla, mikä todennäköisesti johtuu tadalafiliin estämästä sulfulaatiosta suolessa. Löydöksen kliininen merkitys on epävarma.

#### *Alkoholi*

Tadalafiliin (10 mg ja 20 mg) samanaikainen anto ei vaikuttanut veren alkoholipitoisuuksiin (huippupitoisuuden keskiarvo 0,08 %). Myöskään tadalafiliin pitoisuuksissa ei havaittu muutoksia kolmen tunnin kuluttua tadalafiliin ja alkoholin samanaikaisesta annosta. Alkoholi annettiin niin, että sen imeytyminen oli maksimaalista (paasto yli yön ja ruokaa 2 tuntia alkoholin nauttimisen jälkeen). Tadalafili (20 mg) ei voimistanut keskimääräistä alkoholin aiheuttamaa verenpaineen laskua (0,7 g/kg tai noin 180 ml 40 % alkoholia [vodka] 80-kiloiselle mieshenkilölle). Joillakin potilailla havaittiin posturaalista heitehuimausta ja ortostaattista hypotensiota. Kun tadalafilia annettiin pienemmän alkoholiannoksen (0,6 g/kg) kanssa, verenpaineen laskua ei havaittu, ja heitehuimausta ilmeni saman verran kuin alkoholilla yksinään. Tadalafili (10 mg) ei voimistanut alkoholin kognitiiviseen toimintaan kohdistuvia vaikutuksia.

#### *Sytokromi P450:n kautta metaboloituvat lääkeaineet*

Tadalafiliin ei odoteta aiheuttavan kliinisesti merkitsevää CYP450-isoentsyymien kautta metaboloituvien lääkeaineiden puhdistuman estoa tai induktiota. Tutkimuksissa on vahvistettu, ettei tadalafili estä eikä



indusoi CYP450-isoentsyymejä, joita ovat mm. CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 ja CYP2C19.

#### *CYP2C9-substraatit (esim. R-varfariini)*

Tadalafiililla (10 mg ja 20 mg) ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta S-varfariini- eikä R- varfariini-isomeerin (CYP2C9:n substraatti) altistukseen (AUC-arvo), eikä tadalafiili vaikuttanut varfariinin aiheuttamiin protrombiiniajan muutoksiin.

#### *Asetyyლისისიყილიყი*

Tadalafiili (10 mg ja 20 mg) ei lisännyt asetyyლისისიყილიყი aiheuttamaa vuotoajan pitenemistä.

#### *P-glykoproteiinin substraatit (mm. digoksiini)*

Tadalafiili (40 mg vuorokaudessa) ei vaikuttanut kliinisesti merkitsevästi digoksiinin farmakokinetiikkaan.

#### *Diabeteslääkkeet*

Diabeteslääkkeiden kanssa ei ole tehty erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Tadalafiilin raskaudenaikaisesta käytöstä on niukasti tietoa. Eläinkokeet eivät osoita suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion tai sikiön kehitykseen, synnytykseen tai jälkeläisen kehitykseen synnytyksen jälkeen (katso kohta 5.3). Varotoimena on suotavaa välttää tadalafiilin käyttöä raskauden aikana.

### Imetys

Saataavissa olevan farmakodynaamisen/toksikologisen tiedon perusteella tadalafiili erittyy rintamaitoon. Koska imeväiselle aiheutuvaa vaaraa ei voida sulkea pois, tadalafiilia ei pidä käyttää imetyksen aikana.

### Hedelmällisyys

Koirilla havaittiin vaikutuksia, jotka mahdollisesti viittaavat heikentyneeseen hedelmällisyyteen. Kaksi myöhempää kliinistä tutkimusta antaa ymmärtää, että tämä vaikutus on epätodennäköistä ihmisellä, vaikka joillakin miehillä havaittiin pienentyneitä siittiöpitoisuuksia (ks. kohdat 5.1 ja 5.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tadalafiililla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Vaikka huimauksen tunteen esiintyminen kliinisissä tutkimuksissa plasebo- ja tadalafiiliryhmissä on ilmoitusten mukaan samaa luokkaa, potilaiden tulee olla tietoisia siitä, kuinka he reagoivat tadalafiiliin ennen kuin he ajavat autoa tai käyttävät koneita.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### ***Tadalafiili erektiohäiriön tai eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun oireiden hoidossa***

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Potilailla, jotka käyttivät tadalafiilia erektiohäiriön tai eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun oireiden hoitoon, yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset olivat päänsärky, dyspepsia, selkäkipu ja myalgia. Näiden esiintyvyys oli suhteessa käytetyn annoksen suuruuteen. Ilmoitetut haittavaikutukset olivat ohimeneviä ja yleensä lieviä tai kohtalaisia. Suurin osa tadalafiilin päivittäisen käytön yhteydessä ilmoitetuista päänsäryistä ilmeni hoidon ensimmäisten 10-30 päivän aikana.

#### Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa on esitetty spontaanisti sekä plasebokontrolloitujen kliinisten tutkimusten aikana ilmoitetut haittavaikutukset (tutkimuksissa 8022 potilasta sai tadalafilia ja 4422 potilasta plaseboa). Erektiohäiriön hoitoon potilaat ottivat tadalafiliaa tarvittaessa tai kerran vuorokaudessa. Eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun oireiden hoitoon tadalafilia otettiin kerran vuorokaudessa.

Esiintyvyyssluokitus: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
<i>Immuunijärjestelmä</i>			
		yliherkkyysoireet	angioedeema <sup>2</sup>
<i>Hermosto</i>			
	päänsärky	heitelöisyys	aivohalvaus <sup>1</sup> (mukaan lukien aivoverenvuodot), pyörtyminen, ohimenevä iskeeminen kohtaus <sup>1</sup> , migreeni <sup>2</sup> , kouristukset <sup>2</sup> , ohimenevä muistikatkos
<i>Silmät</i>			
		näön hämärtyminen, tuntemus kivusta silmässä	näkökenttäpuutos, silmäluomien turvotus, sidekalvojen verestys, ei-arteriittinen näköhermon etuosan iskeeminen vaurio (NAION) <sup>2</sup> , verkkokalvon verisuonitukos <sup>2</sup>
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>			
		tinnitus	äkillinen kuulonmenetys
<i>Sydän<sup>1</sup></i>			
		takykardia, sydämen tykytykset	sydäninfarkti, epästabili angina pectoris <sup>2</sup> , kammioperäinen rytmihäiriö <sup>2</sup>
<i>Verisuonisto</i>			
	ihon punoitus	verenpaineen lasku <sup>1</sup> , verenpaineen nousu	
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>			
	nenän tukkoisuus	dyspnea nenäverenvuoto	
<i>Ruoansulatuselimistö</i>			
	dyspepsia	vatsakipu, oksentelu, pahoinvointi, gastroesofageaalinen refluksi	
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>			

		ihottuma	nokkosihottuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä <sup>2</sup> eksfoliatiivinen dermatiitti <sup>2</sup> , hyperhidroosi (hikoilu)
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>			
	selkäkipu, myalgia, raajojen kipu		
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>			
		hematuria	
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>			
		pitkittynyt erektio	priapismi, verenpurkauma peniksessä, hematospermia
<i>Yleisireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>			
		rintakipu <sup>1</sup> , ääreisalueen turvotus, väsymys	kasvojen turvotus <sup>2</sup> , sydänäkkikuolema <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Useimmilla potilailla oli ennestään sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä (katso kohta 4.4).

<sup>2</sup>Kauppaantulon jälkeen ilmoitettuja haittavaikutuksia, joita ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa.

<sup>3</sup>Ilmoitettu useimmiten silloin, kun tadalafilia on annettu potilaille, jotka käyttävät jo verenpainetta alentavia lääkkeitä.

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Kerran vuorokaudessa tadalafilia käyttäneillä potilailla ilmoitettiin hieman useammin EKG-muutoksia (lähinnä sinusbradykardiaa) kuin plaseboa käyttäneillä potilailla. Useimmiten näihin EKG-muutoksiin ei liittynyt haittavaikutuksia.

#### Muut erityisryhmät

Kliinistä tutkimustietoa tadalafiilin käytöstä yli 65-vuotiailla joko erektiohäiriön tai eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun oireiden hoitoon on niukasti. Kliinisissä tutkimuksissa otettaessa tadalafilia tarvittaessa erektiohäiriön hoitoon ilmoitettiin ripulia useammin yli 65-vuotiailla kuin sitä nuoremmilla. Kliinisissä, eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun oireiden hoitotutkimuksissa tadalafiiliannoksella 5 mg kerran vuorokaudessa ilmoitettiin heitehuimausta ja ripulia useammin yli 75-vuotiailla kuin sitä nuoremmilla.

#### ***Tadalafiili koholla olevan keuhkovaltimopaineen (PAH) hoidossa***

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia, joita ilmoitettiin  $\geq 10$  %:lla potilaista tadalafiili 40 mg tutkimushaarassa olivat päänsärky, pahoinvointi, selkäkipu, dyspepsia, kuumotus, myalgia, nasofaryngiitti ja raajojen kipu. Ilmoitetut haitat olivat ohimeneviä ja yleensä lieviä tai kohtalaisia. Haittavaikutustietoja yli 75-vuotiaista potilaista on vähän.

Tadalafiililla PAH-potilaille tehdyssä lumekontrolloidussa avaintutkimuksessa hoidettiin kaikkiaan 323 potilasta tadalafiiliannoksilla 2,5–40 mg kerran vuorokaudessa, ja 82 potilasta hoidettiin lumelääkkeellä. Hoito kesti 16 viikkoa. Haittatapahtumista johtuneita keskeytyksiä oli yleisesti ottaen vähän (tadalafiili 11 %, lumelääke 16 %). Avaintutkimuksen loppuun saattaneista potilasta 357 osallistui pitkäaikaiseen jatkotutkimukseen, jossa tutkittiin 20 mg ja 40 mg vuorokausiannoksia.

##### Haittavaikutustaulukko

Alla olevasta taulukosta ilmenevät kliinisen plasebokontrolloidun tutkimuksen aikana ilmoitetut haittavaikutukset tadalafilia saaneilla PAH-potilailla. Taulukkoon sisältyy myös haittavaikutuksia, jotka on

raportoitu kliinisissä lääketutkimuksissa ja/tai tadalafiilin tultua markkinoille erektiohäiriöiden hoitoon. Näiden häiritsevien tapahtumien ilmaantuvuudeksi on merkitty joko ”tuntematon”, koska niiden ilmaantuvuutta PAH-potilaille ei voida arvioida käytettävissä olevan tiedon valossa tai ilmaantuvuus perustuu kliinisestä plasebokontrolloidusta tadalafiililla tehdystä avaintutkimuksesta kerättyyn tietoon.

Esiintyvyyssuokitus: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon <sup>1</sup>
<i>Immuunijärjestelmä</i>				
	yliherkkyyss-reaktiot <sup>5</sup>			angioedeema
<i>Hermosto</i>				
päänsärky <sup>6</sup>	pyörtyminen, migreeni <sup>5</sup>	kouristukset <sup>5</sup> , ohimenevä muistikatos <sup>5</sup>		aivohalvaus <sup>2</sup> (mukaan lukien aivoverenvuodot)
<i>Silmät</i>				
	näön hämärtyminen			ei-tulehdusperäinen näköhermon etuhaaran iskeeminen vaurio (NAION), verkkokalvon verisuonitukos, näkökenttäpuutos
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>				
		tinnitus		äkillinen kuulonmenetyk
<i>Sydän</i>				
	sydämen tykytys <sup>2, 5</sup>	äkillinen sydänperäinen kuolema <sup>2, 5</sup> , takykardia <sup>2, 5</sup>		epästabiili angina pectoris, kammioperäinen rytmihäiriö, sydäninfarkti <sup>2</sup>
<i>Verisuonisto</i>				
ihon punoitus	hypotensio	hypertensio		
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>				
nasofaryngiitti (mukaan lukien nenän tukkoisuus, sivuonteloiden tukkoisuus ja	nenäverenvuoto			

nuha)				
<i>Ruoansulatuselimistö</i>				
pahoinvointi, dyspepsia (mukaan lukien vatsakipu / vatsavaiva <sup>3</sup> )	oksentelu, gastroesofageaalinen refluksi			
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>				
	ihottuma	nokkosrokko <sup>3</sup> , hyperhidroosi (hikoilu) <sup>5</sup>		Stevens-Johnsonin oireyhtymä, eksfoliativinen dermatiitti
<i>Lihakset ja sidekudos</i>				
myalgia, selkäkipu, raajasärky (mukaan lukien raajojen epämiellyttävä tunne)				
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>				
		hematuria		
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>				
	runsaat kuukautiset <sup>4</sup>	priapismi <sup>3</sup> , verenpurkauma peniksessä, hematospermia		pitkittynyt erektio
<i>Yleisireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>				
	kasvojen turvotus, rintakipu <sup>2</sup>			

<sup>1</sup> Tapahtumia, joita ei ole raportoitu rekisteröintitutkimuksissa ja joita ei voida arvioida käytettävissä olevien tietojen perusteella. Taulukossa olevat haittavaikutukset ovat ilmoitettu joko markkinoille tulon jälkeen tai kliinisistä tutkimuksista, kun talafilia käytettiin erektiohäiriön hoitoon.

<sup>2</sup> Useimmilla potilailla, joilla ilmeni näitä haittatapahtumia, oli ennestään sydän- ja verisuonitautien vaaratekijöitä.

<sup>3</sup> Mukaan otetut MedDRA-käsitteet olivat mahavaiva, mahakipu, alavatsakipu, ylävatsakipu ja vatsavaiva.

<sup>4</sup> MedDRA-käsitteistöön kuulumaton kliininen termi koskien epänormaalia/huomattavaa kuukautisvuotoa, joita ovat mm. menorragia, metrorragia, menometrorragia tai emätinvuoto.

<sup>5</sup> Taulukossa olevat haittavaikutukset ovat ilmoitettu joko markkinoille tulon jälkeen tai kliinisistä tutkimuksista, kun talafilia käytettiin erektiohäiriön hoitoon, lisäksi esiintyvyyssarviointit perustuvat vain yhden tai kahden potilaan ilmoittamaan vaikutukseen talafililla tehdyssä avaintutkimuksessa.

<sup>6</sup> Päänsärky oli yleisimmin esiintyvä haittavaikutus. Päänsärkyä voi ilmetä hoidon alussa ja se vähenee hoidon jatkuessa.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se

mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

## 4.9 Yliannostus

Terveille koehenkilöille on annettu enimmillään 500 mg:n kerta-annoksia, ja erektiohäiriöpotilaille on annettu useita enimmillään 100 mg:n vuorokausiannoksia. Haittavaikutukset olivat samanlaisia kuin pienempiä annoksia käytettäessä.

Yliannostustapauksissa on tarvittaessa ryhdyttävä tavanomaisiin tukitoimenpiteisiin. Hemodialyysi ei sanottavasti auta tadalafiilin eliminaatiota.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Virtsaelinten sairauksien lääkkeet. Erektiohäiriöiden hoitoon tarkoitetut lääkkeet, ATC-koodi: G04BE08.

#### Vaikutusmekanismi

Tadalafiili on selektiivinen syklisten guanosiinimonofosfaatin (cGMP) spesifisen fosfodiesteri-tyyppi-5:n (PDE5) reversiibeli estäjä.

#### *Erektiohäiriö ja eturauhasen hyvänlaatuinen liikakasvu*

Kun seksuaalinen stimulaatio aiheuttaa paikallisen typpioksidin vapautumisen, tadalafiili estää PDE5:tä, mikä suurentaa cGMP-pitoisuuksia siittimen paisuvalisessa. Tämä aiheuttaa sileälihaskudoksen rentoutumisen ja verenvirtauksen siittinkudoksiin, mistä seuraa erektio. Tadalafiililla ei ole vaikutusta ilman seksuaalista stimulaatiota.

PDE5-eston vaikutus cGMP-pitoisuuteen, joka esiintyy siittimen paisuvalisessa, on havaittu myös eturauhasen sileässä lihaskudoksessa, virtsarakossa ja niiden verisuonissa. Tästä aiheutuva verisuonten relaksaatio lisää verenvirtausta, mikä on oletettu mekanismi, jolla eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun oireet lievittyvät. Verisuonivaikutusten lisäksi oletetaan, että virtsarakon afferenttien hermojen aktiivisuus vähenee ja sileä lihas rentoutuu eturauhasessa ja rakossa.

#### *Koholla oleva keuhkovaltimopaine*

Koholla olevaan keuhkovaltimopaineeseen liittyy heikentynyt verisuonen endoteeliperäinen typpioksidin vapautuminen, ja siten cGMP:n pitoisuus keuhkoverisuonten sileässä lihaskudoksessa pienenee. PDE5 on keuhkoverisuoniston tärkein fosfodiesteri-tyyppi. Kun tadalafiili estää PDE5-entsyymiä, cGMP:n pitoisuus suurenee ja tästä seuraa keuhkoverisuonen sileiden lihassolujen relaksaatio ja keuhkoverisuoniston vasodilaatio.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

*In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet tadalafiilin olevan PDE5:n selektiivinen estäjä. PDE5 on entsyymi, jota esiintyy siittimen paisuvalisen sileälihaskudoksessa, verisuonten ja sisäelinten sileälihaskudoksessa, luustolihasissa, verihutaleissa, munuaisissa, keuhkoissa ja pikkuaivoissa. Tadalafiilin PDE5:een kohdistuva vaikutus on voimakkaampi kuin muihin fosfodiesteriaseihin kohdistuva vaikutus. Tadalafiilin vaikutus on >10 000 kertaa voimakkaampi PDE5- kuin PDE1-, PDE2- ja PDE4- entsyymeihin, joita esiintyy sydämessä, aivoissa, verisuonissa, maksassa ja muissa elimissä. Tadalafiilin vaikutus on >10 000 kertaa voimakkaampi

PDE5- kuin PDE3-entsyymiin, jota esiintyy sydämessä ja verisuonissa. PDE5:een kohdistuva selektiivisyys PDE3:een verrattuna on tärkeä, koska PDE3 on entsyymi, joka osallistuu sydämen kontraktiiteettiin. Tadalafiilin vaikutus on lisäksi noin 700 kertaa voimakkaampi PDE5:een kuin PDE6:een nähden. PDE6 on entsyymi, jota esiintyy verkkokalvossa, ja joka vastaa fototransduktiosta. Lisäksi tadalafiilin PDE5:een kohdistuva vaikutus on >10000 kertaa voimakkaampi kuin PDE7 - PDE10:een kohdistuva vaikutus.

### Kliininen teho ja turvallisuus

#### *Erektiohäiriö*

Tarpeen mukaan otetun tadalafiilin vasteajan määrittämiseksi tehtiin kolme plasebokontrolloitua kliinistä tutkimusta, joihin osallistui 1 054 potilasta kotiolosuhteissa. Tadalafiililla saatiin tilastollisesti merkitsevä parannus erektioon ja onnistuneeseen sukupuoliyhdyntään. Tadalafiilin vaikutus alkoi jopa 16 minuutin kuluttua lääkkeen ottamisesta, ja lääkityksellä voitiin saavuttaa onnistuneeseen yhdyntään riittävä erektio aina 36 tuntiin saakka.

Tadalafiilia on tutkittu annoksilla 2–100 mg 16 kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 3 250 potilasta, joilla oli vaikeusasteeltaan (lievä, keskivaikea, vaikea) ja etiologialtaan erilaisia erektiohäiriöitä ja jotka olivat eri ikäisiä (vaihteluväli 21–86 vuotta) sekä etniseltä taustaltaan erilaisia. Useimmat potilaista ilmoittivat, että erektiohäiriöitä oli esiintynyt vähintään 1 vuoden ajan. Tehoa mittaavissa tutkimuksissa 81 % potilaista ilmoitti, että tadalafiili paransi heidän erektiotaan verrattuna lumevalmisteen 35 %:iin. Erektiohäiriön vaikeusasteesta riippumatta potilaat raportoivat parantuneesta erektiosta, kun he käyttivät tadalafiilia (lievässä 86 %, keskivaikeassa 83 % ja vaikeassa 72 %) verrattuna lumevalmisteseen (lievässä 45 %, keskivaikeassa 42 %, vaikeassa 19 %). Tehoa mittaavissa tutkimuksissa 75 % yhdynnöistä onnistui tadalafiililla hoidetuilla potilailla verrattuna lumevalmisteen 32 %:iin.

Tadalafiilin päivittäistä annostelua annoksilla 2,5 mg, 5 mg ja 10 mg tutkittiin kolmessa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 853 eri-ikäistä (21–82-vuotiasta) ja etniseltä taustaltaan erilaista potilasta. Potilaiden erektiohäiriöt olivat vaikeusasteeltaan (lievä, keskivaikea, vaikea) ja etiologialtaan erilaisia. Kahdessa tehoa mittaavassa tutkimuksessa 57 % ja 67 % yhdyntäyrityksistä onnistui tadalafiiliannoksella 5 mg/vrk ja tadalafiilin 2,5 mg:n vuorokausiannoksella 50 %:lla, kun taas lumevalmisteeellä vastaava luku oli 31 % ja 37 %. Tutkimuksessa, johon osallistuvilla potilailla erektiohäiriö johtui diabeteksestä, 41 % ja 46 % yhdyntäyrityksistä onnistui potilailla, jotka saivat tadalafiilia 5 mg/vrk ja 2,5 mg/vrk, kun taas lumevalmisteeellä luku oli 28 %. Useimmat näihin kolmeen tutkimukseen osallistuneista potilaista olivat aikaisemmin käyttäneet PDE5:n estäjiä tarpeen mukaan ja saaneet vasteen hoidosta. Myöhemmin tehdyssä tutkimuksessa, johon osallistui 217 potilasta ja jotka eivät olleet aikaisemmin käyttäneet PDE5:n estäjiä, potilaat satunnaistettiin käyttämään joko tadalafiilia 5 mg kerran vuorokaudessa tai lumevalmistettä. Keskimääräinen onnistuneiden yhdyntöjen osuus oli 68 % potilasta kohti tadalafiilia saaneilla, vastaava luku lumevalmisteeellä oli 52 %.

#### *Eturauhasen hyvänlaatuinen liikakasvu*

Tadalafiilin käyttöä eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun merkkien ja oireiden hoitoon tutkittiin neljässä 12 viikkoa kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui yli 1 500 potilasta. Oireiden lievennys mitattiin kansainvälisellä oirekyselyllä (IPSS = International Prostate Symptom Score). Näissä tutkimuksissa pisteet laskivat tadalafiilin 5 mg:n annoksella 4,8, 5,6, 6,1 ja 6,3 pistettä ja lumevalmisteeellä vastaavasti 2,2, 3,6, 3,8 ja 4,2 pistettä. IPSS-pisteissä oireiden lievennystä havaittiin jo yhdessä viikossa. Yhdessä tutkimuksista oli mukana myös tamsulosiini 0,4 mg vertailuvalmisteenä. Tässä tutkimuksessa IPSS-pisteet laskivat tadalafiilin 5 mg:n annoksella 6,3, tamsulosiinilla 5,7 ja lumevalmisteeellä 4,2.

#### *Teho koholla olevan keuhkovaltimopaineen (PAH) hoidossa*

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja plasebokontrolloidussa tutkimuksessa oli 405 PAH-potilasta. Sallittuja muita samanaikaisia lääkkeitä olivat bosentaani (stabiili ylläpitoannos suurimmillaan 125 mg

kahdesti vuorokaudessa), pysyvä antikoagulaatiohoito, digoksiini, diureetit ja happi. Yli puolet (53,3 %) potilaista käytti samanaikaisesti bosentaania.

Potilaat satunnaistettiin yhteen viidestä hoitoryhmästä (tadalafiili 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg tai plasebo). Potilaat olivat vähintään 12-vuotiaita ja heidän diagnoosinsa oli joko idiopaattinen PAH, sidekudossairauteen, laihdutuslääkekäyttöön, immuunikatoon (HIV-virusinfektioon), eteiskammioväliseinän aukkoon tai sellaisen sydänvian leikkaushoitoon liittyvä PAH, jossa kyseessä oli vähintään vuoden ajan kestänyt synnynnäinen systeemiverenkierron ja keuhkoverenkierron välinen šuntti (esim. kammioväliseinän aukko, avoin ductus arteriosus). Kaikkien potilaiden iän keskiarvo oli 54 vuotta (vaihteluväli 14–90 vuotta), useimmat olivat valkoihoisia (80,5 %) ja naispuolisia (78,3 %). Tavallisimmat PAH:n etiologiat olivat idiopaattinen (61,0 %) ja sidekudostaudista johtuvaan verisuonisairauteen liittyvä PAH (23,5 %). Tavallisin potilaiden WHO:n mukainen toiminnallinen luokka oli III (65,2 %), toiseksi tavallisin II (32,1 %). Keskimääräinen 6 minuutin kävelymatka (6-minute-walk distance, 6MWD) tutkimuksen alussa oli 343,6 metriä.

Ensisijainen tehomuuttuja oli muutos keskimääräisessä 6 minuutin kävelymatkassa (6MWD) lähtötilanteesta tutkimuksen viikkoon 16 mennessä. Ainoastaan tadalafiilin 40 mg:n annoksella saavutettiin tutkimussuunnitelmassa määritelty merkitsevyystaso: plaseboryhmään suhteutettu 6MWD-arvon suureneman mediaani oli 26 metriä ( $p=0,0004$ ; 95 %:n luottamusväli: 9,5–44,0, ennalta määritetty Hodges-Lehman-menetelmä) ja keskiarvo 33 metriä (95 %:n luottamusväli 15,2–50,3). Tämä kävelymatkan pitenemä ilmeni jo 8 viikon kohdalla. 6MWD-arvo oli tilastollisesti merkitsevästi ( $p < 0,01$ ) suurempi 12 viikon kohdalla, kun potilaita pyydettiin lykkäämään tutkimuslääkkeen ottoa vaikuttavan aineen jäännöspitoisuuden mittaamiseksi. Tulokset olivat yleensä yhdenmukaisia eri alaryhmissä, kun asiaa selvitettiin iän, sukupuolen, PAH:n etiologian sekä lähtötilanteen WHO-luokan ja 6MWD-arvon mukaan. Plasebon suhteen korjattu 6MWD-arvon suurenemisen mediaani oli 17 metriä ( $p=0,09$ ; 95 %:n luottamusväli -7,1–43,0, ennalta määritetty Hodges-Lehman-menetelmä) ja keskiarvo 23 metriä (95 %:n luottamusväli -2,4–47,8) niillä potilailla, jotka 40 mg:n päivittäisen tadalafiilannoksen lisäksi käyttivät bosentaania ( $n=39$ ) ja 39 metriä ( $p < 0,01$ ; 95 %:n luottamusväli 13,0–66,0, ennalta määritetty Hodges-Lehman-menetelmä) ja keskiarvo 44 metriä (95 %:n luottamusväli 19,7–69,0) pelkästään 40 mg:n päivittäistä tadalafiilannosta käyttävillä ( $n=37$ ).

Niiden potilaiden osuus, joiden WHO:n mukainen toiminnallinen luokka 16 viikon kohdalla oli parantunut, oli samankaltainen tadalafiilia 40 mg ja plaseboa käyttäneillä (23 % ja 21 %). Kliinisen tilan pahenemisen ilmaantuvuus tadalafiilin 40 mg:n päivittäisessä annosryhmässä oli pienempi (5 %; 4 potilasta 79:stä) kuin plaseboa saaneiden ryhmässä (16 %; 13 potilasta 82:sta). Borgin hengenahdistusasteikolla arvioituna muutokset olivat pieniä, eivätkä ne olleet tilastollisesti merkitseviä 40 mg:n tadalafiiliryhmässä eivätkä plaseboryhmässä.

Lisäksi havaittiin niiden potilaiden tilan parantuneen, jotka saivat 40 mg tadalafiilia, verrattuna plaseboon, kun asiaa tutkittiin SF-36-asteikolla seuraavien muuttujien suhteen: fyysinen toimintakyky, fyysisen terveydentilan asettamat rajoitukset roolitoiminnalle, kipu, yleinen koettu terveydentila, tarmokkuus ja sosiaalinen toimintakyky. Paranemista ei todettu SF-36-asteikon muuttujissa emotionaalisten ongelmien asettamat rajoitukset roolitoiminnalle sekä yleinen psyykinen hyvinvointi. Plaseboon verrattuna tadalafiili 40 mg -ryhmässä todettiin paranemista EuroQol (EQ-5D) US ja UK -indeksimuuttujien arvoissa, joihin sisältyivät muuttujat liikkuminen, itsestä huolehtiminen, tavalliset/jokapäiväiset toiminnot, kivut ja vaivat sekä ahdistus ja masennus, ja sama ilmeni visuaalis-analogista asteikkoa käytettäessä (VAS).

Kardiopulmonaalinen hemodynaamiikka tutkittiin 93 potilaalta. Tadalafiili 40 mg suurensi minuuttivolyyymiä (0,6 l/min), pienensi keuhkovaltimopainetta (-4,3 mmHg) ja pienensi keuhkoverenkierron vastusta (-209 dyn·s/cm<sup>5</sup>) verrattuna lähtöarvoon ( $p < 0,05$ ). Jälkikäteisanalyysi osoitti kuitenkin, että kardiopulmonaalisten hemodynaamisten parametrien muutokset lähtöarvoon nähden tadalafiili 40 mg -ryhmässä eivät olleet merkitsevästi erilaiset verrattuna plaseboon.

#### *Pitkäaikainen hoito*

Plasebokontrolloituun tutkimukseen osallistuneista potilaista 357 osallistui pitkään jatkotutkimukseen. Näistä potilaista 311:tä oli hoidettu tadalafiililla ainakin 6 kuukautta ja 293:a potilasta ainakin vuoden ajan



(mediaaninen altistus aika 365 vrk, vaihteluväli 2–415 vrk). Eloönjäämisosuus niiden potilaiden joukossa, joista tietoa on käytettävissä, oli vuoden hoidon jälkeen 96,4 %. Lisäksi ilmeni, että 6 minuutin kävelytestin tulos ja WHO:n toimintaluokitusjakauma olivat nähtävästi pysyneet vakaina niiden potilaiden joukossa, jotka olivat käyttäneet tadalafiilia vuoden.

### Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla, joilla on Duchennen lihasdystrofia (DMD), on tehty yksi tutkimus, jossa ei saatu näyttöä tehosta. Randomoitu kaksoissokkoutettu plasebokontrolloitu kolmihaarainen rinnakkaistutkimus tadalafiililla tehtiin 331 pojalla, joiden ikä oli 7–14 vuotta ja joilla oli DMD ja jotka saivat samanaikaista kortikosteroidihoitoa. Tutkimus sisälsi 48 viikon kaksoissokkoutetun jakson, jossa potilaat satunnaistettiin saamaan tadalafiilia 0,3 mg/kg, tadalafiilia 0,6 mg/kg tai plaseboa päivittäin. Tadalafiili ei hidastanut liikkumiskyvyn alenemista, kun sitä mitattiin 6 minuutin kävelymatkana (6MWD), joka oli ensisijainen päätetapahtuma. Pienimmän neliösumman (LS) keskimääräinen muutos 6MWD:ssä 48 viikon kohdalla oli -51,0 metriä (m) plaseboryhmässä, verrattuna -64,7 metriin tadalafiilia 0,3 mg/kg käyttäneessä ryhmässä ( $p = 0,307$ ) ja -59,1 metriin tadalafiilia 0,6 mg/kg käyttäneessä ryhmässä ( $p = 0,538$ ). Lisäksi tehoa ei pystytty osoittamaan missään tästä tutkimuksesta tehdyssä sekundaarianalyysissä. Kaiken kaikkiaan tämän tutkimuksen haittaprofiili oli yhdenmukainen tadalafiilin tunnetun haittaprofiilin kanssa, ja haittavaikutukset odotetunlaisia pediatrisessa DMD-potilasryhmässä, jossa potilaat saavat kortikosteroideja.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset tadalafiilin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien erektiohäiriön ja kohonneen keuhkovaltimopaineen hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Imeytyminen

Tadalafiili imeytyy hyvin suun kautta otettuna ja havaittu plasman keskihiippupitoisuus ( $C_{max}$ ) saavutetaan keskimäärin 2 tunnissa annoksen ottamisesta. Suun kautta otetun tadalafiilin absoluuttista hyötyosuutta ei ole määritetty.

Ruoan nauttiminen ei vaikuta tadalafiilin imeytymisnopeuteen eikä imeytyneen tadalafiilin osuuteen, joten CIALIS voidaan ottaa ruoan kanssa tai tyhjiin mahaan. Annoksen ottamisaika (aamu tai ilta) ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi imeytymisnopeuteen eikä imeytyneen aineen osuuteen.

### Jakautuminen

Jakautumistilavuuden keskiarvo on noin 63 l, mikä osoittaa, että tadalafiili jakautuu kudoksiin.

Terapeuttisella pitoisuudella 94 % plasman tadalafiilista sitoutuu proteiineihin. Heikentynyt munuaistoiminta ei vaikuta proteiineihin sitoutumiseen.

Alle 0,0005 % annetusta annoksesta erittyi terveiden koehenkilöiden spermaan.

### Biotransformaatio

Tadalafiili metaboloituu pääasiassa sytokromi-P450(CYP)3A4-isoentsyymien kautta. Veressä päämetaboliitti on metyylikatekoliglukuronidi. Tämän metaboliitin PDE5:een kohdistuva vaikutus on vähintään 13 000 kertaa heikompi kuin tadalafiilin. Havaittujen metaboliittipitoisuuksien ei siis oleteta olevan kliinisesti aktiivisia.

### Eliminaatio

Terveillä koehenkilöillä suun kautta otetun tadalafiilin puhdistuman keskiarvo on 2,5 l/h ja puoliintumisajan keskiarvo on 17,5 tuntia. Tadalafiili erittyy etupäässä inaktiivisina metaboliitteina pääasiallisesti ulosteisiin (noin 61 % annoksesta) ja vähemmässä määrin virtsaan (noin 36 % annoksesta.)

### Lineaarisuus / Ei-lineaarisuus

Terveissä henkilöissä altistuminen tadalafiilille (pitoisuus-pinta-alana eli AUC-arvona) kasvoi suhteessa annoksen kokoon annosvälillä 2,5–20 mg. Kun annos kasvaa välille 20 mg–40 mg, altistuminen suhteessa annokseen ei suurene samassa määrin. Kun tadalafiilia käytetään annoksella 20 mg ja 40 mg vuorokaudessa,

tadalafiili saavuttaa vakaan tilan pitoisuuden plasmassa 5 vuorokaudessa, jolloin altistuminen on suunnilleen puolitoistakertainen kerta-annokseen verrattuna.

#### Populaatiotason farmakokinetiikka

Populaatiofarmakokineettiset tulokset ovat samanlaiset potilailla, joilla esiintyy erektiohäiriöitä, kuin koehenkilöillä, joilla ei ole erektiohäiriöitä.

Ilman bosentaania hoidettavien PAH-potilaiden keskimääräinen altistuminen tadalafiilille oli 26% suurempi 40 mg:n vakaan tilan annoksella verrattuna terveisiin vapaaehtoiisiin.  $C_{max}$ -arvo ei poikennut kliinisesti merkittävästi terveiden vapaaehtoisten arvosta. Tulos viittaa siihen, että tadalafiilin puhdistuma on hitaampaa PAH-potilailla kuin terveillä vapaaehtoisilla.

#### Erityispopulasryhmät

##### *Iäkkäät potilaat*

Terveillä iäkkäillä koehenkilöillä (vähintään 65-vuotiailla) suun kautta otetun tadalafiilin puhdistuma oli pienempi, ja se johti 25 % suurempaan altistukseen (AUC-arvo) suhteessa iältään 19–45-vuotiaisiin terveisiin koehenkilöihin. Tämä iän vaikutus ei ole kliinisesti merkittävä eikä se anna aiheutta annoksen muuttamiseen.

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Kliinisen farmakologian tutkimuksissa (kerta-annos 5–20 mg) tadalafiilialtistus (AUC) noin kaksinkertaistui koehenkilöillä, joiden munuaistoiminta oli lievästi (kreatiniinipuhdistuma 51–80 ml/min) tai keskivaikeasti (kreatiniinipuhdistuma 31–50 ml/min) heikentynyt tai joilla oli vakava (end-stage) hemodialyysia vaativa munuaisten vajaatoiminta. Hemodialyysipotilailla  $C_{max}$  oli 41 % korkeampi kuin terveillä vapaaehtoisilla. Hemodialyysi ei sanottavasti auta tadalafiilin eliminaatiota.

Tadalafiilia ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, koska tässä tilassa altistuminen (pitoisuuspinta-ala) tadalafiilille suurenee, kliinistä kokemusta on rajallisesti, eikä tadalafiilin puhdistumaa voida lisätä dialyysillä.

##### *Maksan vajaatoiminta*

Koehenkilöillä, joiden maksan toiminta oli heikentynyt lievästi tai keskivaikeasti (Child–Pugh-luokka A ja B), tadalafiilialtistus (AUC-arvo) 10 mg:n annoksella on verrattavissa terveiden koehenkilöiden altistukseen. Tadalafiilin turvallisesta käytöstä on saatavilla vain vähän kliinistä tietoa potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C). Jos tadalafiilia määrätään tälle ryhmälle, hoitavan lääkärin tulee arvioida huolellisesti hyödyt ja riskit yksittäiselle potilaalle. Maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole saatavilla tietoa yli 10 mg:n tadalafiilannoksista. Tadalafiilin käytöstä kerran vuorokaudessa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole saatavilla tietoa. Jos tadalafiilia määrätään kerran vuorokaudessa tälle ryhmälle, hoitavan lääkärin tulee arvioida huolellisesti hyödyt ja riskit yksittäiselle potilaalle. Vaikeaa maksakirroosia (Child-Pugh-luokka C) sairastavia potilaita ei ole tutkittu ja siksi tadalafiilin antamista näille potilaille ei suositella.

##### *Diabetespotilaat*

Diabetesta sairastavien potilaiden tadalafiilialtistus (AUC-arvo) 10 mg:n annoksella oli noin 19 % pienempi kuin terveiden koehenkilöiden AUC-arvo. Tämä ero ei anna aiheutta annoksen muuttamiseen.

##### *Etnisyys*

Eri etnisiä populaatioita edustavia tutkimushenkilöitä ja potilaita on osallistunut farmakokineettisiin tutkimuksiin, eikä näissä tutkimuksissa ole todettu eroja henkilöiden tyypillisessä altistumisessa tadalafiilille. Annoksen säätämistä ei tarvita.

##### *Sukupuoli*

Kliinisesti merkityksellisiä eroja altistumisessa ei todettu, kun tutkittiin terveitä naisia ja miehiä, joille annettiin joko kerta-annos tadalafiilia tai toistuvia annoksia. Annoksen säätämistä ei tarvita.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan annoksen toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien tavanomaisten prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan, kun tadalafiilia käytetään ihmisillä.

Rotilla tai hiirillä, jotka saivat tadalafiilia enimmillään 1000 mg/kg/vrk, ei havaittu todisteita teratogeenisuudesta, alkiotoksisuudesta eikä sikiötoksisuudesta. Rotilla tehdyssä pre- ja postnataalista kehitystä koskeneissa tutkimuksissa annos, jolla ei havaittu vaikutusta, oli 30 mg/kg/vrk. Tiineellä rotalla tämän annoksen laskennallisen vapaan vaikuttavan aineen määrän AUC-arvo oli noin 18-kertainen ihmisen 20 mg:n annoksen AUC-arvoon nähden.

Uros- ja naaraspuolisilla rotilla ei esiintynyt hedelmällisyyden heikkenemistä. Kun koirille annettiin tadalafiilia vähintään 25 mg/kg/vrk 6–12 kuukauden ajan (vähintäänkin kolme kertaa suurempi altistus [vaihteluväli 3,7–18,6] ihmisessä 20 mg:n kerta-annoksella saavutettavaan verrattuna), siementiehyeen epiteelissä esiintyi regressiota, joka johti joillakin koirilla spermatogeneesin vähenemiseen. Katso myös kohta 5.1.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti  
Natriumlauryylisulfaatti  
Povidoni K-12  
Krospovidoni (tyyppi B)  
Natriumstearyylifumaraatti

#### Kalvopäällyste:

Polyvinyylialkoholi  
Makrogoli 3350  
Titaanidioksidi (E171)  
Talkki  
Keltainen rautaoksidi (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Alu-Alu (Al-OPA/Al/PVC) läpipainopakkaukset  
PVC/Aclar/PVC-Alu läpipainopakkaukset  
PVC/Aclar/PVdC/PVC-Alu läpipainopakkaukset

Pakkauskoot:

Tadalafil Sandoz 2,5 mg: 28 tablettia.  
Tadalafil Sandoz 5 mg: 14, 24, 28 ja 84 tablettia.  
Tadalafil Sandoz 10 mg: 4, 12 ja 24 tablettia.  
Tadalafil Sandoz 20 mg: 4, 8, 12, 24 ja 56 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Kööpenhamina S  
Tanska

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

Tadalafil Sandoz 2,5 mg: 33704  
Tadalafil Sandoz 5 mg: 33705  
Tadalafil Sandoz 10 mg: 33706  
Tadalafil Sandoz 20 mg: 33707

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

19.02.2020