

## **VALMISTEYHTEENVETO**

### **1. LÄÄKEVALMISTeen NIMI**

Tadalafil Accord 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

### **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg tadalafilia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:  
laktoosi (monohydraattina)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 183,144 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### **3. LÄÄKEMUOTO**

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Vaaleankeltainen, kapselin muotoinen, pituudeltaan noin 11 mm ja leveydeltään noin 5,5 mm, kaksoiskupera, viistoreunainen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "T 10" ja jonka toinen puoli on kuvioton.

### **4. KLIINISet TIEDOT**

#### **4.1. Käyttöaiheet**

Aikuisten miesten erektohäiriön hoito.

Jotta tadalafilili tehoaisi erektohäiriöön, tarvitaan seksuaalinen stimulaatio.

Tadalafil Accord -valmistetta ei ole tarkoitettu naisten käyttöön.

#### **4.2. Annostus ja antotapa**

##### Annostus

###### *Aikuiset miehet*

Suositeltu annos on yleensä 10 mg ennen seksuaalista kanssakäymistä. Lääke voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman.

Tadalafilin 20 mg:n annosta voidaan kokeilla potilaalle, joille 10 mg:n annos ei tuo riittävää tehoa. Se voidaan ottaa vähintään 30 minuuttia ennen seksuaalista kanssakäymistä.

Tadalafil Accord otetaan korkeintaan kerran vuorokaudessa.

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

Tadalafil Accordin käyttöä päivittääin pienimmillä annoksilla voidaan harkita potilaille, jotka todennäköisesti käyttäisivät Tadalafil Accordia 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.  
Erityisryhmät

#### *Iäkkääät miehet*

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille.

#### *Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat miehet*

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, suositeltu enimmäisannos on 10 mg tarpeen mukaan. Päivittäistä käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

#### *Maksan vajaatoimintaa sairastavat miehet*

Suositeltu tadalafililannos on 10 mg ennen seksuaalista kanssakäymistä. Lääke voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman. Tadalafilin turvallisuudesta on vain vähän klinistä tietoa potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C). Jos valmistetta määräätään tälle ryhmälle, hoitavan lääkärin tulee arvioida huolellisesti hyödyt ja riskit yksittäiselle potilaalle. Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta yli 10 mg:n tadalafililannoksilla ei ole saatavilla tietoa.

Kerran vuorokaudessa annostusta ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Jos valmistetta määräätään tälle ryhmälle, hoitavan lääkärin tulisi arvioida huolellisesti hyödyt ja riskit yksittäiselle potilaalle (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

#### *Diabetesta sairastavat miehet*

Annostusta ei tarvitse muuttaa diabetespotilaille.

#### *Pediatriset potilaat*

Ei ole asianmukaista käyttää Tadalafil Accord -valmistetta pediatristen potilaiden erektohäiriön hoitoon.

#### Antotapa

Tabletit otetaan suun kautta.

### **4.3. Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Klinisissä tutkimuksissa tadalafilin osoitettiin tehostavan nitraattien verenpainetta laskevaa vaikutusta. Tämän uskotaan johtuvan nitraattien ja tadalafilin typpioksidi/cGMP (syklinen guanosiinimonofosfaatti) -reittiin kohdistuvasta yhteisvaikutuksesta. Siksi Tadalafil Accord -valmisteen anto on vasta-aiheista potilaille, jotka käyttävät jotakin orgaanista nitraattia (ks. kohta 4.5).

Tadalafil Accordin -valmistetta 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 tadalafilili on vasta-aiheinen:

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

Tadalafil Accord 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:n estäjien altistukseen (ks. kohta 4.4).

PDE5:n estäjien, mukaan lukien tadalafilili, samanaikainen käyttö guanylaattisyklaasin stimulaattoreiden, kuten riosiguaatin kanssa, on vasta-aiheinen, sillä se saattaa mahdollisesti johtaa oireiseen hypotensioon (ks. kohta 4.5).

#### **4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

##### Ennen Tadalafil Accord -lääkitystä

Erektohäiriötä diagnostaessa 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. Tadalafililla on verisuonia laajentavia ominaisuuksia, jotka aiheuttavat lievä ja ohimenevä verenpaineen laskun (ks. kohta 5.1) ja siten se voimistaa nitraattien verenpainetta laskevaa vaikutusta (ks. kohta 4.3).

Erektohäiriön arvointiin tulee kuulua mahdollisten perussairauksien määritys ja tarkoituksemukaisen hoidon valinta asianmukaisen läketieteellisen arvioinnin perusteella. Tadalafil Accord -valmisteen tehosta ei ole saatavilla tietoa potilaista, joille on tehty lantioleikkaus tai radikaali hermoja säätämätön prostatektomia.

##### Sydän- ja verisuonitaudit

Joko myyntiin tulon jälkeen ja/tai klinisissä tutkimuksissa on raportoitu vakavia sydänverisuonitapahtumia, kuten sydäninfarkti, sydänperäinen äkkikuolema, epästabili angina pectoris, kammioperäinen rytmihäiriö, aivohalvaus, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA), rintakipu, sydämentykytys ja takykardia. Useimmissa potilailla, joilla raportoitiin näitä haittatapatumia, oli ennestään sydän- ja verisuonitautien vaaratekijöitä. Ei ole kuitenkaan mahdollista arvioida varmuudella, liittyvätkö nämä haittatapatumat suoraan näihin vaaratekijöihin, Tadalafil Accord -valmisteeseen, seksuaaliseen toimintaan vai kaikkiin näihin tai muihin tekijöihin.

Alfa<sub>1</sub>-salpaajien ja Tadalafil Accord -valmisteen samanaikainen käyttö voi johtaa joillakin potilailla oireiseen hypotensioon (ks. kohta 4.5). Tadalafilin ja doksatsosiin samanaikaista käyttöä ei suositella.

##### Näkö

Tadalafil Accord -valmisteen ja muiden PDE5:n estäjien käytön yhteydessä on ilmoitettu näköhäiriötä ja NAION-tapauksia. Havainnointitutkimusten analyysit viittaavat erektiohäiriöstä kärsivien miesten suurentuneeseen akuutin NAIONin riskiin tadalafilaltistuksen tai muiden PDE5:n

estäjien altistuksen jälkeen. Koska tämä saattaa koskea kaikkia tadalafilille altistuneita potilaita, potilasta tulee neuvoa äkillisissä näköhäiriöissä lopettamaan Tadalafil Accord -valmisten käytön ja ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin (ks. kohta 4.3).

#### Heikentynyt kuulo tai äkillinen kuulonmenetys

Äkillistä kuulonmenetystä on raportoitu esiintyneen tadalafilin käytön jälkeen. Vaikka joissakin tapauksissa on ollut myös muita riskitekijöitä (kuten ikä, diabetes, hypertensio ja aiempaa kuulonmenetystä), potilaita on neuvottava lopettamaan tadalafilin käyttö ja hakeutumaan kiireellisesti lääkärin hoitoon mikäli tapahtuu äkillistä kuulon heikkenemistä tai menetystä.

#### Maksan vajaatoiminta

Tadalafilin turvallisuudesta ja tehokkuudesta on saatavilla niukasti kliinistä tietoa kerta-annostuksesta potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C). Jos Tadalafil Accord -valmistetta määräätään tälle ryhmälle, hoitavan lääkärin tulee arvioida huolellisesti hyödyt ja riskit yksittäiselle potilaalle.

#### Priapismi ja peniksen anatominen epämäutoisuus

Jos potilaalla on 4 tuntia tai pitempää kestävä erektilio, häntä tulee neuvoa hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon. Jos priapismia ei hoideta välittömästi, seurauksena voi olla siitinkudoksen vaurio tai pysyvä potentssin heikkeneminen.

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

#### Käyttö CYP3A4-inhibiittorien kanssa

Varovaisuutta on noudatettava, kun Tadalafil Accord -valmistetta määräätään potilaille, jotka käyttävät voimakkaita CYP3A4-inhibiittoreita (ritonavippi, sakinavippi, ketokonatsoli, itrakonatsoli ja erytromysiini), koska tadalafilin altistuksen (AUC) on havaittu suurentuneen, jos lääkkeitä käytetään yhtä aikaa (ks. kohta 4.5).

#### Tadalafil Accord ja muut erektiliohoidot

Tadalafilin ja muiden PDE5:n estäjien tai muiden erektiliohitojen samanaikaisen käytön turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole tutkittu. Potilaita on varoitettava, ettei Tadalafil Accord -valmistetta tule yhdistää muihin erektiliohitoihin.

#### Laktoosi

Tadalafil Accord sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosointoleranssi, täydellinen laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

#### Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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

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

#### Muiden lääkeaineiden vaikutukset tadalafilin

##### *Sytokromi-P450:n inhibiittorit*

Tadalafil metabiloituu pääasiassa CYP3A4:n kautta. CYP3A4:n selektiivinen estäjä ketokonatsoli (200 mg/vrk) nosti tadalafilin (10 mg) altistuksen (AUC) kaksinkertaiseksi ja  $C_{max}$ -arvoa 15 % suhteessa pelkän tadalafilin AUC- ja  $C_{max}$ -arvoihin. Ketokonatsoli (400 mg/vrk) suurensi tadalafilin (20 mg) altistuksen (AUC) nelinkertaiseksi ja  $C_{max}$ -arvoa 22 %. Proteasinestäjä ritonavüri (200 mg kahdesti vuorokaudessa), joka on CYP3A4-, CYP2C9-, CYP2C19- ja CYP2D6-inhibiittori, suurensi tadalafilin (20 mg) altistuksen (AUC) kaksinkertaiseksi ilman  $C_{max}$ -arvon muutosta. Vaikka erityisesti yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty, muiden proteasinestäjien, kuten sakinavürin, sekä muiden CYP3A4:n estäjien, kuten erytromysiiniin, klaritromysiiniin, itrakonatsolin ja greippimehun, samanaikaisen käytön yhteydessä on syytä olla varovainen, koska niiden odotetaan nostavan tadalafilipitoisuutta plasmassa (ks. kohta 4.4).

Siten kohdassa 4.8 mainittujen haittavaikutusten esiintyvyys saattaa lisääntyä.

##### *Kuljettajaproteiinit*

Kuljettajaproteiinien (esim. p-glykoproteiini) roolia tadalafilin yhteydessä ei tiedetä. Näin ollen on olemassa mahdollisuus yhteisvaiktuksiin, jotka välittivät kuljettajaproteiinien inhibition kautta.

##### *Sytokromi-P450:n induktorit*

CYP3A4:n induktori rifampisiini pienensi tadalafilin AUC-arvoa 88 % verrattuna pelkän tadalafilin (10 mg) AUC-arvoihin. Tämän pienentyneen altistuksen voidaan odottaa heikentää tadalafilin tehoa, mutta tehon heikkenemän suuruusluokkaa ei tiedetä. Muut CYP3A4:n induktorit, kuten fenobarbitaalı, fenytoini ja karbamatsepiini, voivat myös pienentää tadalafilipitoisuutta plasmassa.

#### Tadalafilin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

##### *Nitraatit*

Kliinisissä tutkimuksissa tadalafilin (5, 10 ja 20 mg) osoitettiin tehostavan nitraattien verenpainetta laskevaa vaikutusta. Siksi Tadalafil Accord -valmisteen anto on vasta-aiheista potilaille, jotka käyttivät jotakin orgaanista nitraattia (ks. kohta 4.3). Kliinisestä tutkimuksesta, jossa tadalafilia 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 tadalafilannoksesta. Kun nitraattilääkytys katsotaan lääketieteellisesti välttämättömäksi, henkeä uhkaavassa tilanteessa ainakin 48 tuntia pitää olla kulunut viimeisen minkä tahansa Tadalafil Accord -annoksen (2,5–20 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 doksatsosiinin (4 mg ja 8 mg vuorokaudessa) ja tadalafilin (5 mg kerran vuorokaudessa ja 20 mg kerta-annoksena) samanaikainen käyttö tehostaa merkitsevästi doksatsosiinin aiheuttamaa verenpaineen laskua. Tämä vaiketus kestää vähintään 12 tuntia ja voi aiheuttaa oireita, esim. pyörtymistä. Siksi tästä yhdistelmää ei suositella (ks. kohta 4.4).

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty pienellä määrällä terveitä vapaaehtoisia, eikä mainittuja vaiktuksia ilmoitettu alftsosiiilla tai tamsulosiilla. Kuitenkin varovaisuutta tulee noudattaa, etenkin iäkkäillä ihmisiillä, jos tadalafilia käytetään samanaikaisesti jonkin alfasalpaajan kanssa. Lääkehoidot tulee aloittaa pienellä annoksella, jota nostetaan tarpeen mukaan.

Kliinisissä farmakologiaa koskevissa tutkimuksissa tarkasteltiin tadalafilin kykyä tehostaa verenpainelääkkeiden verenpainetta laskevaa vaikutusta. Tutkimuksen kohteena olivat verenpainetta

laskevien lääkeaineiden pääryhmät, mm. kalsiuminestäjät (amlodipiini), angiotensiinikonverteasin (ACE:n) estäjät (enalapriili), beetasalpaajat (metoprololi), tiatsididiureetit (bendrofluatsidi) ja angiotensiini II -salpaajat (eri tyypit ja annokset, yksin ja yhdessä tiatsidien, kalsiuminestäjien, beetasalpaajien ja/tai alfasalpaajien kanssa). Tadalafililla (annos oli 10 mg, paitsi angiotensiini II -reseptorisalpaaja- ja amlodipiinitutkimuksissa käytettiin 20 mg:n annosta) ei ollut kliinisesti merkitsevä yhteisvaikutusta minkään edellä mainitun luokan kanssa. Toisessa klinisfarmakologisessa tutkimuksessa tadalaftilia (20 mg) tutkittiin kaikkiaan neljän eri verenpainelääkeryhmän kanssa. Potilailla, jotka saivat verenpaineen hoitoon monilääkitystä, polikliinisessä seurannassa verenpaineen vaihtelut näyttivät liittyvän verenpainetasoon. Näin ollen tutkimuspotilailla, joiden verenpaine oli hyvässä hoitotasapainossa, verenpaineen lasku oli vähäistä ja samanlaista kuin terveillä henkilöillä. Tutkimuspotilailla, joiden verenpaine ei ollut hoitotasapainossa, lasku oli suurempi, vaikka suurimmalla osalla tähän ei liittynyt hypotensiisia oireita. Samanaikaisesti verenpaineetta alentavaa lääkettä saavilla potilailla tadalaftili 20 mg saattaa aiheuttaa verenpaineen laskun, joka on yleensä vähäinen (poikkeuksena alfasalpaajat, katso edellä) eikä todennäköisesti kliinisesti merkitsevä. Vaiheen III klinisen tutkimuksen tulosten analyysi osoitti, että tadalaftilia yksin tai samanaikaisesti verenpaineetta alentavien lääkkeiden kanssa käyttävien potilaiden välillä ei ollut eroa haittataapumien suhteen. Verenpaineetta alentavia lääkkeitä saavia potilaita on kuitenkin varoitettava verenpaineen mahdollisesta laskusta.

#### *Riosiguatti*

Prekliiniset tutkimukset osoittivat additiivisen verenpaineen laskua lisäävän vaikutuksen kun PDE5:n estäjää käytettiin riosiguatin kanssa. Klinisissä tutkimuksissa riosiguatin on osoitettu lisäävän PDE5:n estäjien hypotensiivista vaikutusta. Yhdistelmän myönteisistä vaikutuksista ei ole näyttöä tutkitussa populaatiossa. Samanaikainen riosiguatin ja PDE5:n estäjien, mukaan lukien tadalaftili, käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

#### *5-alfa-redukttaasin estäjät*

Ususia haittavaikutuksia ei havaittu klinisessä tehottutkimuksessa, jossa verrattiin tadalaftili 5 mg + finasteridi 5 mg vs. lumevalmiste + finasteridi 5 mg eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun oireiden hoidossa. Tadalaftilin ja 5-alfa-redukttaasin estäjien (5-ARI) varsinaista yhteisvaikutustutkimusta ei ole kuitenkaan tehty. Varovaisuutta tulee noudattaa, jos tadalaftilia annetaan samanaikaisesti 5-alfareduktaasin estäjien kanssa.

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

Farmakokineettisia yhteisvaikutuksia ei havaittu, kun tadalaftilia (10 mg) annettiin teofylliinin (ei-selektiivinen fosfodiesterasiin estäjä) kanssa klinisen farmakologian tutkimuksessa. Ainoa farmakodynaminen vaiketus oli sydämen lyöntitilheyden pieni nousu (3,5 lyöntiä/min). Vaikka tämä vaiketus on vähäinen ja tässä tutkimuksessa ilman kliinistä merkitystä, se on syytä huomioida, jos näitä lääkeitä määräätään samanaikaisesti.

#### *Etinyyliestradioli ja terbutaliini*

Sama on odotettavissa terbutaliinin oraalisen annon jälkeen, joskin sen klininen merkitys on epäselvä.

#### *Alkoholi*

Tadalaftilin (10 mg ja 20 mg) samanaikainen anto ei vaikuttanut alkoholipitoisuusiihin (huippupitoisuuden keskiarvo 0,08 %). Myöskään tadalaftilin pitoisuusissa ei havaittu muutoksia kolmen tunnin kuluttua tadalaftilin ja alkoholin samanaikaisesta annosta. Alkoholi annettiin niin, että sen imeytyminen oli maksimaalista (paasto yli yön ja ruokaa 2 tuntia alkoholin nauttimisen jälkeen).

Tadalaftili (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 tadalaftilia annettiin pienemmän alkoholiannoksen (0,6 g/kg) kanssa, verenpaineen laskua ei havaittu, ja heitehuimausta

ilmeni saman verran kuin alkoholilla yksinään. Tadalafilili (10 mg) ei voimistanut alkoholin kognitiiviseen toimintaan kohdistuvia vaikutuksia.

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

Tadalafilin ei odoteta aiheuttavan klinisesti merkitseväät CYP450-isoentsyyymien kautta metaboloituvien lääkeaineiden puhdistuman estoa tai induktiota. Tutkimuksissa on vahvistettu, ettei tadalafilili estää eikä indusoi CYP450-isoentsyyymejä, joita ovat mm. CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 ja CYP2C19.

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

Tadalafililla (10 mg ja 20 mg) ei ollut klinisesti merkittävää vaikutusta S-varfariiniin eikä R-varfariiniin (CYP2C9:n substraatti) altistukseen (AUC-arvo), eikä tadalafilili vaikuttanut varfariiniin aiheuttamiin protrombiiniajan muutoksiin.

#### *Asetyylialisyylihappo*

Tadalafilili (10 mg ja 20 mg) ei lisännyt asetyylialisyylihapon aiheuttamaa vuotoajan pitenemistä.

#### *Diabeteslääkkeet*

Diabeteslääkkeiden kanssa ei ole tehty erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia.

### **4.6. He delmällisyys, raskaus ja imetys**

Tadalafil Accord 10 mg -valmistetta ei ole tarkoitettu naisten käyttöön.

#### Raskaus

On vain vähän tietoja tadalafiliin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet eivät osoita suoria tai epäsuuria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion tai sikiön kehitykseen, synnytykseen tai jälkeläisen kehitykseen synnytyksen jälkeen (ks. kohta 5.3). Varotoimenpiteenä on suotavaa välttää Tadalafil Accord -valmisteen käyttöä raskauden aikana.

#### Imetys

Saatavissa olevan farmakodynamisen/toksikologisen tiedon perusteella tadalafilili erittyy rintamaitoon. Mahdollisuutta, että tämä aiheuttaa riskejä rintaruokitulle lapselle, ei voida sulkea pois. Tadalafil Accord -valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

#### Hedelmällisyys

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

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

Tadalafililla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Vaikka huimauksen tunteen esiintyminen klinisissä tutkimuksissa lume- ja tadalafiliryhmässä on ilmoitusten mukaan samaa luokkaa, potilaiden tulee olla tietoisia siitä, kuinka he reagoivat Tadalafil Accord - valmisteeseen, ennen kuin he ajavat autoa tai käyttävät koneita.

### **4.8. Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenvetö

Potilailla, jotka käyttivät tadalafilia erektohäiriön tai eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun oireiden hoitoon, yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset olivat päänsärky, dyspepsia, selkäkipu ja myalgia. Näiden esiintyvyys lisääntyi käytetyn tadalafiliannoksen suuretessa. Ilmoitetut haittavaikutukset olivat ohimeneviä ja yleensä lieviä tai kohtalaisia. Suurin osa tadalafilin päivittäisen käytön yhteydessä ilmoitetusta päänsäryistä ilmeni hoidon ensimmäisten 10–30 päivän aikana.

#### Haittavaikutustaulukko

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

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

Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
<i>Immunojärjestelmä</i>			
		Yliherkkysreaktiot	Angioedeema <sup>2</sup>
<i>Hermosto</i>			
	Päänsärky	Heitehuimaus	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, silmälouomien 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, sydämentykytys	Sydäninfarkti, epästabiili angina pectoris <sup>2</sup> , kammioperäinen rytmihäiriö <sup>2</sup>
<i>Verisuonisto</i>			
	Punoitus	Hypotensio <sup>3</sup> , hypertensio	
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>			
	Nenän tukkoisuus	Hengenahdistus, nenäverenvuoto	
<i>Ruoansulatuselimiöstö</i>			
	Dyspepsia	Vatsakipu, oksentelu, pahoinvointi, gastroesophagealinen refluksi	
<i>Iho ja ihanalainen kudos</i>			

<b>Hyvin yleinen</b>	<b>Yleinen</b>	<b>Melko harvinainen</b>	<b>Harvinainen</b>
		Ihottuma	Nokkosihottuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä <sup>2</sup> , eksfoliatiivinen dermatiitti <sup>2</sup> , hyperhidroosi (hikoilu)
<i><b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b></i>			
	Selkäkipu, lihaskipu, raajojen kipu		
<i><b>Munuaiset ja virtsatiet</b></i>			
		Verivirtsaisuus	
<i><b>Sukupuolielimet ja rinnat</b></i>			
		pitkittynyt erektilio	Priapismi, verenpurkauma peniksessä, hematospermia
<i><b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b></i>			
		Rintakipu <sup>1</sup> , äärealueen turvotus, väsymys	Kasvojen turvotus <sup>2</sup> , sydänperäinen äkkikuolema <sup>1,2</sup>

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

(2)<sup>2</sup>Myyntiin tulon jälkeen ilmoitettuja haittavaikutuksia, joita ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa.

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

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset

Kerran vuorokaudessa tadalafililla käytäneillä potilailla ilmoitettiin hieman useammin EKG-muutoksia (lähinnä sinusbradykardiaa) kuin lumevalmisteella käytäneillä potilailla. Useimmiten näihin EKG-muutoksiin ei liittynyt haittavaikutuksia.

#### Muut erityisryhmät

Kliinistä tutkimustietoa tadalafilille käytöstä yli 65-vuotiailla joko erektohäiriön tai eturauhasen hyväntaatuisen liikakasvun oireiden hoitoon on niukasti. Kliinisissä tutkimuksessa otettaessa tadalafililla tarvittaessa erektohäiriön hoitoon ilmoitettiin ripulia useammin yli 65-vuotiailla kuin sitä nuoremmilla. Kliinisissä, eturauhasen hyväntaatuisen liikakasvun oireiden hoitotutkimuksissa tadalafililiannoksella 5 mg kerran vuorokaudessa ilmoitettiin heitehuimausta ja ripulia useammin yli 75-vuotiailla kuin sitä nuoremmilla.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Tervydenhuollon 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

00034 FIMEA

## **4.9. Yliannostus**

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

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1. Farmakodynamikka**

Farmakoterapeutinen ryhmä: virtsaelinten sairauksien lääkkeet, erektohäiriöiden hoitoon tarkoitettut lääkkeet, ATC-koodi: G04BE08.

#### Vaikutusmekanismi

Tadalafiili on selektiivinen syklisen guanosiinimonofosfaatin (cGMP) spesifisen fosfodiesterasi-tyyppi-5:n (PDE5) reversiibeli estääjä.

Kun seksuaalinen stimulaatio aiheuttaa paikallisen typpioksidin vapautumisen, tadalafiili estää PDE5:tä, mikä suurentaa cGMP-pitoisuksia siittimen paisuvaisessa. Tämä aiheuttaa sileälihaskudoksen rentoutumisen ja verenvirtauksen sítinkudoksiin, mistä seuraa erekto.

Tadalafiililla ei ole vaikutusta ilman seksuaalista stimulaatiota.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet tadalafiilin olevan PDE5:n selektiivinen estääjä. PDE5 on entsyymi, jota esiintyy siittimen paisuvaisen sileälihaskudoksessa, verisuonten ja sisälinten sileälihaskudoksessa, luustolihaksissa, verihiualeissa, munuaisissa, keuhkoissa ja pikkuainvoissa. Tadalafiilin PDE5:een kohdistuva vaikutus on voimakkaampi kuin muihin fosfodiesteraseihin kohdistuva vaikutus. Tadalafiilin vaikutus on > 10 000 kertaa voimakkaampi PDE5-kuin PDE1-, PDE2- ja PDE4-entsyymielihin, 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 kontraktilitteettiin. 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 > 10 000 kertaa voimakkaampi kuin PDE7–PDE10:een kohdistuva vaikutus.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Tadalafiilin vasteajan määrittämiseksi tehtiin kolme plasebokontrolloitua kliinistä tutkimusta, joihin osallistui 1054 potilaasta kotioloalteissa. Tadalafiililla saatuiin tilastollisesti merkitsevä parannus erektoon ja onnistuneeseen sukupuolihydntään. Tadalafiilin vaikutus alkoi jopa 16 minuutin kuluttua lääkkeen ottamisesta ja lääkityksellä voitiin saavuttaa onnistuneeseen yhdynytään riittävä erekto aina 36 tuntiin saakka.

Tadalafiilin antaminen terveille koehenkilöille ei aiheuttanut merkitsevää eroa lumevalmisteeseen verrattuna selinmakuulla mitattussa systolisessa ja diastolisessa verenpaineessa (enimmäislaskun keskiarvo 1,6 ja 0,8 mmHg), seisten mitattussa systolisessa ja diastolisessa verenpaineessa (enimmäislaskun keskiarvo 0,2 ja 4,6 mmHg) eikä merkitsevää muutosta sykkeessä.

Tutkimuksessa, jossa tarkasteltiin tadalafiilin vaikutusta näköistiin, värien erottamisessa (sininen/vihreä) ei havaittu heikentymistä Farnsworth-Munsellin 100 sävyn testissä. Tämä havainto on johdonmukainen siihen seikkaan nähden, että tadalafiiliilla on vähäinen affinitetti PDE6-entsyyymiin PDE5-entsyyymiin verrattuna. Värinän muutoksia koskevat ilmoitukset olivat harvinaisia (< 0,1 %) kaikissa klinisissä tutkimuksissa.

Miehille tehtiin kolme eri tutkimusta, joissa tutkittiin tadalafiilin mahdollista vaikutusta spermatogeneesiin (tadalafiili 10 mg vuorokaudessa: yksi kuuden kuukauden tutkimus; tadalafiili 20 mg vuorokaudessa: yksi kuuden ja yksi yhdeksän kuukauden tutkimus). Tadalafiilia otettiin päivittäin. Näistä kahdessa tutkimuksessa havaittiin siittiöiden määrään ja pitoisuuden vähennemistä. Vähenneminen liitettiin tadalafiilihoitoon, luultavasti klinisesti merkityksettömänä. Näitä vaikuttuksia ei liitetty muutoksiin muissa parametreissä, kuten siittiöiden liikkuvuus, muoto tai follikelia stimuloiva hormoni.

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

Potilailla, joilla oli selkeydinvaammasta johtuva erektohäiriö, tehtiin tutkimus, joka kesti 12 viikkoa. Tutkimukseen osallistui 186 potilasta (142 sai tadalafiilia ja 44 lumevalmistetta). Tadalafiili paransi merkitsevästi erektoikykyä, onnistuneiden yritysten keskimääräinen potilaskohainen vaste oli tadalafiiliryhmässä (10 tai 20 mg:n annos, jota sai muuttaa tarpeen mukaan) 48 % ja vastaavasti lumevalmisteella 17 %.

#### Pediatriset potilaat

Duchennen lihasdystrofiaa sairastaville pediatrisille potilaille on tehty yksi tutkimus, josta ei saatu näyttöä tehosta. Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, rinnakkaisryhmillä ja kolmella tutkimushaaralla toteutetussa tadalafiilitutkimuksessa oli mukana 331 Duchennen lihasdystrofiaa sairastavaa poikaa, jotka olivat 7–14-vuotiaita ja jotka saivat samanaikaisesti kortikosteroidihoitoa. Tutkimus käsitti 48 viikkoa kestäneen kaksoissokkoutetun jakson, jossa potilaat satunnaistettiin saamaan joko tadalafiilia 0,3 mg/kg, tadalafiilia 0,6 mg/kg tai lumelääkettä päivittäin. Tadalafiilin ei osoitettu hidastavan kävelykyvyn heikkenemistä ensisijaisella päätetapahtumalla eli 6 minuutin kävelytestillä (6MWD) mitattuna: 6MWD:n pienimmän neliosumman menetelmällä laskettu keskimääräinen muutos viikolla 48 oli –51,0 metriä (m) lumeryhmässä, kun taas tadalafiilia 0,3 mg/kg saaneessa ryhmässä ( $p = 0,307$ ) se oli –64,7 m ja tadalafiilia 0,6 mg/kg saaneessa ryhmässä ( $p = 0,538$ ) –59,1 m. Tehosta ei saatu myöskään näyttöä missään muissa tämän tutkimuksen toissijaisissa analyyseissä. Tämän tutkimuksen yleiset turvallisuustulokset olivat yleisesti ottaen yhdenmukaisia tadalafiilin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa ja kortikosteroideja saavilla Duchennen lihasdystrofiaa sairastavilla pediatrisilla potilailla odotettujen haittatapahtumien kanssa.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien erektohäiriön hoidossa. Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

## **5.2. Farmakokinetiikka**

#### Imeytyminen

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

Ruoan nauttiminen ei vaikuta tadalafilin imetymisnopeuteen eikä imetyyneen tadalafilin osuuteen, joten Tadalafil Accord voidaan ottaa ruoan kanssa tai tyhjään mahaan. Annoksen ottamisaika (aamu tai iltá) ei vaikuttanut kliinisesti merkitsevästi imetymisnopeuteen eikä imetyyneen aineen osuuteen.

### Jakautuminen

Jakautumistilavuuden keskiarvo on noin 63 l, mikä osoittaa, että tadalafil jakautuu kudoksiin. Terapeuttisella pitoisuudella 94 % plasman tadalafilista sitoutuu proteiineihin. Heikentyntyn muunaisstoiminta ei vaikuta proteiineihin sitoutumiseen.

Alle 0,0005 % annestusta annoksesta erityyi terveiden koehenkilöiden spermaan.

### Biotransformaatio

Tadalafil metabiloituu pääasiassa sytokromi-P450(CYP)3A4-isoentsyymin kautta. Veressä päämetaboliitti on metyylilikatekoliglukuronidi. Tämän metaboliitin PDE5:een kohdistuva vaikutus on vähintään 13 000 kertaa heikompi kuin tadalafilin. Havaittujen metaboliittipitoisuusten ei siis oleteta olevan kliinisesti aktiivisia.

### Eliminaatio

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

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Terveillä koehenkilöillä tadalafilin farmakokinetiikka on lineaarinen aikaan ja annokseen nähden. Annosvälillä 2,5–20 mg altistus (AUC-arvo) suurenee suhteessa annokseen. Vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutetaan 5 vuorokaudessa.

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

### Erityisryhmät

#### *Jäkkääät*

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Klinisen farmakologian tutkimuksissa (kerta-annos 5–20 mg) tadalafilaltistus (AUC) noin kaksinkertaistui koehenkilöillä, joiden munuaistoiminta oli lievästi (kreatiiniinpuhdistuma 51–80 ml/min) tai keskivaikeasti (kreatiiniinpuhdistuma 31–50 ml/min) heikentyntä tai joilla oli vakava (end-stage) hemodialyysiä vaativia munuaisten vajaatoimintoja. Hemodialysipotilailla  $C_{max}$  oli 41 % korkeampi kuin terveillä vapaaehtoisilla. Hemodialyysi ei sanottavasti auta tadalafilin eliminaatiota.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Koehenkilöillä, joiden maksan toiminta oli heikentynyt lievästi tai keskivaikeasti (Child–Pugh-luokka A ja B), tadalafililialtistus (AUC-arvo) 10 mg:n annoksella on verrattavissa terveiden koehenkilöiden altistukseen. Tadalafilin turvallisesta käytöstä on saatavilla vain vähän kliinistä tietoa potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C). Jos tadalafilia määräätään tälle ryhmälle, hoitavan lääkärin tulee arvioida huolellisesti hyödyt ja riskit yksittäiselle potilaalle. Maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole saatavilla tietoa yli 10 mg:n tadafiliannoksilla.

#### *Diabetespotilaat*

Diabetespotilaiden tadalafililialtistus (AUC-arvo) oli noin 19 % pienempi kuin terveiden koehenkilöiden AUC-arvo. Tämä ero ei anna aihetta annoksen muuttamiseen.

### **5.3. Prekliiniset tiedot turvallisudesta**

Farmakologista turvallisutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisiille.

Rotilla tai hiirillä, jotka saivat tadalafilia enimmillään 1 000 mg/kg/vrk, ei havaittu todisteita teratogenisuudesta, alkiotoksisuudesta eikä sikiötoksisuudesta. Rotilla tehdysä pre- ja postnataalista kehitystä koskeneissa tutkimuksissa annos, jolla ei havaittu vaikutusta, oli 30 mg/kg/vrk. Tiineellä rotalla tämän annoksen laskennallisen vapaan lääkeaineen määrään 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 tadalafilia 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 vähennemiseen. Katso myös kohta 5.1.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1. Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti  
Kroskarmelloosinatrium  
Hypromelooosi  
Mikrokiteinen selluloosa  
Sorbitaanistearaatti  
Magnesiumstearaatti

#### Kalvopäälyste

Laktoosimonohydraatti  
Hypromelooosi  
Titaanidioksiidi (E171)  
Triasetiini  
Takkki  
Keltainen rautaoksidi (E172)

### **6.2. Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3. Kestoaika**

3 vuotta.

### **6.4. Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Kalvopäälysteiset tabletit on pakattu läpinäkyviin PVC/PE/PVdC-alumiini-läpipainopakkauksiin.

Pakkauskoko: 4, 14, 28, 30 tablettia

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526KV Utrecht,  
Alankomaat

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

MT nr: 33254

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 07.07.2016

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

09.02.2023

## **PRODUKTRESUMÉ**

### **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Tadalafil Accord 10 mg filmdragerade tabletter

### **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

En filmdragerad tablett innehåller 10 mg tadalafil.

Hjälvpämne(n) med känd effekt

Laktos (som monohydrat)

En filmdragerad tablett innehåller 183,144 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälvpämmen, se avsnitt 6.1.

### **3. LÄKEMEDELSFORM**

Filmdragerad tablett.

Ljusgul, kapselformad, bikonvex, filmdragerad tablett med fasade kanter, cirka 11 mm lång och 5,5 mm bred, präglad med "T 10" på ena sidan och slät på andra sidan.

### **4. KLINISKA UPPGIFTER**

#### **4.1. Terapeutiska indikationer**

Behandling av erektil dysfunktion hos vuxna män.

Sexuell stimulering krävs för att tadalafil ska vara effektivt vid behandling av erektil dysfunktion.

Tadalafil Accord 10 mg ska inte användas av kvinnor.

#### **4.2. Dosing och administreringssätt**

Dosing

*Vuxna män*

Den rekommenderade dosen är vanligen 10 mg, att tas före förväntad sexuell aktivitet. Tadalafil Accord kan tas oberoende av måltid.

Hos de patienter där 10 mg tadalafil inte ger tillräcklig effekt kan 20 mg prövas. Det kan tas ända fram till 30 minuter före sexuell aktivitet.

Högst en dos per dygn ska tas.

Tadalafil 10 mg och 20 mg är avsett att användas före förväntad sexuell aktivitet och rekommenderas inte för kontinuerlig daglig användning.

För patienter som antas använda Tadalafil Accord ofta (dvs minst två gånger i veckan) kan, baserat på patientens önskemål och läkarens bedömning, en daglig dos av någon av de lägre styrkorna av Tadalafil Accord vara lämplig.

Hos dessa patienter är den rekommenderade dosen 5 mg en gång dagligen, att intas vid ungefär samma tidpunkt på dagen. Dosen kan minskas till 2,5 mg en gång dagligen, baserat på individuell tolerabilitet.

Behovet av dagligt intag bör omprövas regelbundet.

Särskilda patientgrupper

### *Äldre män*

Dosjustering är ej nödvändig för äldre patienter.

### *Män med nedsatt njurfunktion*

Dosjustering är ej nödvändig för patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion. För patienter med gravt nedsatt njurfunktion rekommenderas en högsta dos på 10 mg för behandling vid behov.

Dagligt intag av tadalafil rekommenderas inte för patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2.)

### *Män med nedsatt leverfunktion*

För behandling av erektil dysfunktion vid behov är den rekommenderade dosen tadalafil 10 mg. Dosen intas före förväntad sexuell aktivitet och kan tas oberoende av måltid. Kliniska säkerhetsdata för patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) är begränsade. Om det förskrivs bör en noggrann, individuell nyttा/risk-bedömning göras av den förskrivande läkaren. Det finns inga tillgängliga data angående intag av högre doser än 10 mg tadalafil för patienter med nedsatt leverfunktion.

Dagligt intag av tadalafil för behandling av erektil dysfunktion har inte utvärderats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Om det förskrivs ska en noggrann, individuell nyttा/risk-bedömning göras av den förskrivande läkaren (se avsnitt 4.4 och 5.2.).

### *Män med diabetes*

Dosjustering är ej nödvändig för patienter med diabetes.

### *Pediatrisk population*

Det finns ingen relevant användning av Tadalafil Accord för en pediatrisk population för indikationen erektil dysfunktion.

### Administreringssätt

Tabletter för oral användning.

## **4.3. Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpmämne som anges i avsnitt 6.1.

Tadalafil har i de kliniska studierna visats förstärka den hypotensiva effekten av nitrater. Detta anses bero på de kombinerade effekterna av nitrater och tadalafil på kväveoxid/cGMP. Därför är Tadalafil Accord kontraindicerat hos patienter som använder någon form av organiska nitrater (se avsnitt 4.5).

Tadalafil Accord får inte användas av män med hjärtsjukdom för vilka sexuell aktivitet inte är tillräddig. Läkaren bör ta hänsyn till den potentiella kardiella risken vid sexuell aktivitet hos patienter som lider av kardiovaskulär sjukdom.

Följande grupper av patienter med kardiovaskulär sjukdom ingick inte i de kliniska studierna och användningen av tadalafil är därför kontraindicerad:

- patienter som har haft hjärtinfarkt under de senaste 90 dagarna
- patienter med instabil angina eller angina vid sexuellt umgänge
- patienter med hjärtsvikt (New York Heart Association Class II eller mera) under de senaste 6 månaderna
- patienter med okontrollerade arytmier, hypotoni (< 90/50 mm Hg) eller okontrollerad hypertoni
- patienter som har haft stroke under de senaste 6 månaderna.

Tadalafil Accord är kontraindicerat hos patienter som har synnedsättning på ett öga på grund av icke-arteritisk främre ischemisk optikusneuropati (NAION), oavsett om denna händelse var förenad med tidigare exponering av PDE5-hämmare eller inte (se avsnitt 4.4).

Samtidig användning av PDE5-hämmare (inklusive tadalafil) och guanylatcyklasstimulerare (såsom riociguat) är kontraindicerat eftersom det skulle kunna orsaka symptomatisk hypotension (se avsnitt 4.5).

#### **4.4. Varningar och försiktighet**

##### Före behandling med Tadalafil Accord

Innan farmakologisk behandling påbörjas skall en anamnes upptas och patienten genomgå en kroppsundersökning för att säkerställa diagnosen erektil dysfunktion och utreda potentiellt bakomliggande orsaker.

Innan behandling av erektil dysfunktion insätts, bör läkaren bedöma patientens kardiovaskulära status, eftersom det föreligger en viss risk för hjärtpåverkan vid sexuell aktivitet. Tadalafil har vasodilaterande egenskaper, som ger ett lätt och övergående blodtrycksfall (se avsnitt 5.1), som kan förstärka den hypotensiva effekten av nitrater (se avsnitt 4.3).

Efter en adekvat, medicinsk undersökning bör den potentiellt bakomliggande orsaken till den erektila dysfunktionen identifieras och lämplig behandling fastställas. Det är inte känt om Tadalafil Accord är effektivt hos patienter som har genomgått bäckenoperation eller radikal icke-nervsparande prostatektomi.

##### Kardiovaskulär påverkan

Efter godkännandet och/eller vid kliniska prövningar har allvarliga kardiovaskulära händelser inkluderande hjärtinfarkt, plötslig hjärtdöd, instabil angina pectoris, ventrikulär arytmia, stroke, transitoriska ischemiska attacker, bröstsärt, hjärtklappning och takykardi rapporterats. De flesta patienter, hos vilka dessa effekter rapporterades, hade sedan tidigare kardiovaskulära riskfaktorer. Det är emellertid inte möjligt att definitivt fastställa om händelserna är direkt relaterade till dessa riskfaktorer, till tadalafil, till sexuell aktivitet eller till en kombination av dessa eller andra faktorer.

Hos patienter som använder alfa<sub>1</sub>-receptorblockerare, kan samtidig användning av tadalafil leda till symptomgivande hypotoni hos vissa patienter (se avsnitt 4.5). Kombinationen tadalafil och doxazosin rekommenderas inte.

##### Syn

Synstörningar och fall av NAION har rapporterats i samband med användandet av tadalafil och andra PDE5-hämmare. Analyser av observationsdata tyder på en ökad risk för akut NAION hos män med erektil dysfunktion efter exponering för tadalafil eller andra PDE5-hämmare. Eftersom detta kan vara relevant för alla patienter som exponeras för tadalafil, ska patienten rådas att i händelse av plötslig synstörning sluta ta Tadalafil Accord och rådfråga läkare omedelbart (se avsnitt 4.3).

##### Försämrat hörsel eller plötslig hörselnedsättning

Fall av plötslig hörselnedsättning har rapporterats efter användning av tadalafil. Även om andra riskfaktorer fanns i vissa fall (t.ex. ålder, diabetes, hypertoni och anamnes på tidigare hörselnedsättning) bör patienter uppmanas att sluta ta tadalafil och omedelbart söka läkare vid plötslig försämrings eller förlust av hörsel.

##### Nedsatt leverfunktion

Kliniska säkerhetsdata för engångsbehandling med tadalafil är begränsade för patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C). Om Tadalafil Accord förskrivs bör en noggrann, individuell nytt/risk-bedömning göras av den förskrivande läkaren.

#### Priapism och anatomisk deformation av penis

Patienter som har erekton 4 timmar eller längre ska uppmanas att omedelbart söka medicinsk vård. Om priapism inte behandlas omedelbart, kan penil vävnadsskada uppstå, som kan ge upphov till permanent förlust av potensen.

Tadalafil Accord ska användas med försiktighet till patienter med anatomisk deformation av penis (såsom vinkling, fibros i corpus cavernosum eller Peyronies sjukdom) eller patienter med tillstånd som kan predisponera för priapism (såsom sicklecellanemi, multipelt myelom eller leukemi).

#### Användning med CYP3A4-hämmare

Försiktighet bör iakttas när Tadalafil Accord förskrivs till patienter som använder potenta CYP3A4-hämmare (ritonavir, saquinavir, ketokonazol, itrakonazol och erytromycin) eftersom en ökning av AUC för tadalafil har setts när läkemedlen kombineras (se avsnitt 4.5).

#### Tadalafil Accord och andra behandlingar av erektil dysfunktion

Säkerhet och effekt av kombinationer av tadalafil med andra PDE5-hämmare eller andra behandlingar av erektil dysfunktion har inte studerats. Patienterna bör informeras att inte använda Tadalafil Accord i sådana kombinationer.

#### Laktos

Tadalafil Accord innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärfliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

#### Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

### **4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Interaktionsstudier har utförts med 10 mg och/eller 20 mg tadalafil, som framgår av nedanstående. För de studier där endast en tadalafildos på 10 mg användes, kan kliniskt relevanta interaktioner vid högre doser inte helt uteslutas.

#### Effekter av andra aktiva substanser på tadalafil

##### *Hämmare av cytokrom P450*

Tadalafil metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4. En selektiv hämmare av CYP3A4, ketokonazol (200 mg dagligen), gav en 2-faldig ökning av AUC för tadalafil (10 mg) och en ökning av  $C_{max}$  med 15 % i jämförelse med AUC och  $C_{max}$  för enbart tadalafil. Ketokonazol (400 mg dagligen) gav en 4-faldig ökning av AUC för tadalafil (20 mg) och en ökning av  $C_{max}$  med 22 %. Ritonavir (200 mg två gånger dagligen), en proteashämmare som inhiberar CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 och CYP2D6, gav en 2-faldig ökning av AUC för tadalafil (20 mg) och oförändrat  $C_{max}$ . Specifika interaktioner har inte undersökts men samtidig administrering av andra proteashämmare, som saquinavir, och andra CYP3A4-hämmare, som erytromycin, klaritromycin, itrakonazol och grapefruktjuice, ska ske med försiktighet, eftersom man kan förvänta ökade plasmakoncentrationer av tadalafil (se avsnitt 4.4). Frekvensen av biverkningar nämnda i avsnitt 4.8 kan som en följd av detta öka.

### *Transportproteiner*

Vilken roll transportproteiner (t.ex. p-glykoprotein) spelar för tillgängligheten av tadalafil är inte känt. Det är därför möjligt att läkemedelsinteraktioner kan uppstå, vilka medieras genom hämning av transportproteiner.

### *Inducerare av cytokerom P450*

En CYP3A4-inducerare, rifampicin, reducerade AUC av tadalafil med 88 % i jämförelse med AUC-värde för enbart tadalafil (10 mg). Denna reducering kan förväntas minska effekten av tadalafil, men omfattningen av en sådan effektminskning är okänd. Samtidig tillförsel av andra CYP3A4-inducerare, som fenobarbital, fenytoin och karbamazepin, förväntas också reducera plasmakoncentrationen av tadalafil.

### *Effekter av tadalafil på andra läkemedel*

#### *Nitrater*

Kliniska studier har visat att tadalafil (5 mg, 10 mg och 20 mg) förstärker den hypotensiva effekten av nitrater. Därför är Tadalafil Accord kontraindicerat hos patienter som använder någon form av organiska nitrater (se avsnitt 4.3). Resultat från en klinisk studie, i vilken 150 försökspersoner erhöll 20 mg tadalafil dagligen i 7 dagar och 0,4 mg nitroglycerin sublingualt vid olika tidpunkter, visade att interaktionen varade i mer än 24 timmar och inte kunde detekteras 48 timmar efter den sista tadalafil-dosen. Hos patienter som förskrivits Tadalafil Accord i någon dos (2,5-20 mg) och hos vilka nitrater bedömts som medicinskt nödvändiga i en livshotande situation bör minst 48 timmar ha förflutit efter den senaste dosen av Tadalafil Accord innan administrering av nitrater övervägs. Under sådana omständigheter bör nitrater endast administreras under noggrann medicinsk övervakning och med adekvat hemodynamisk kontroll.

#### *Antihypertensiva läkemedel (inklusive kalciumflödeskämmare)*

Samtidig administrering av doxazosin (4 mg och 8 mg dagligen) och tadalafil (5 mg daglig dos och 20 mg som singel dos) ökar signifikant den blodtryckssänkande effekten av denna alfablokator. Effekten varar i minst 12 timmar och kan vara symptomatisk, inklusive syncope. Denna kombination är därför inte rekommenderad (se avsnitt 4.4).

I interaktionsstudier gjorda på ett begränsat antal friska frivilliga, så var dessa effekter inte rapporterade med alfuzosin eller tamsulosin. Försiktighet bör ändå iakttas när tadalafil används hos patienter som behandlas med någon alfablokator, och framför allt hos äldre. Behandling bör initieras med minsta dos och sedan gradvis anpassas.

I kliniska farmakologiska studier undersöktes tadafils potential att förstärka den hypotensiva effekten av antihypertensiva läkemedel. De viktigaste grupperna av antihypertensiva läkemedel studerades, omfattande kalciumflödeskämmare (amlodipin), ACE-hämmare (enalapril), beta-receptorblockerare (metoprolol), tiaziddiureтика (bendroflumetiazid) och angiotensin II-antagonister ( olika typer och doser, enbart eller i kombination med tiazider, kalciumflödeskämmare, betablockerare och/eller alfablokatorer). Tadalafil (10 mg, utom i studierna med angiotensin II-antagonister och amlodipin då en 20 mg dos användes) gav inga kliniskt signifika nta interaktioner med någon av dessa läkemedelsgrupper. I en annan klinisk farmakologistudie studerades tadalafil (20 mg) i kombination med upp till 4 klasser av antihypertensiva medel. Hos försökspersoner som tog flera antihypertensiva medel föreföll de ambulatoriska blodtrycksförändringarna vara relaterade till grad av blodtryckskontroll. I detta hänseende var blodtryckssänkningen minimal hos försökspersoner med ett väl kontrollerat blodtryck och liknande den hos friska försökspersoner. Hos försökspersoner vars blodtryck inte var kontrollerat var blodtryckssänkningen större, men resulterade inte i hypotona symptom hos majoriteten av försökspersonerna. Hos patienter, som samtidigt får antihypertensiv medicinering, kan tadalafil 20 mg framkalla ett blodtrycksfall som (med undantag för alfablokatorer, se ovan) i allmänhet är litet och sannolikt ej av klinisk betydelse. Analys av data från fas 3-studier visade ingen skillnad vad beträffar biverkningar hos patienter som fick tadalafil med eller utan antihypertensiv medicinering. Råd

angående eventuell risk för blodtrycksfall bör dock ges till patienter som behandlas med antihypertensiva läkemedel.

#### *Riociguat*

Prekliniska studier visade en additiv systemisk blodtryckssänkande effekt när PDE5-hämmare kombinerades med riociguat. I kliniska studier har riociguat visats förstärka den hypotensiva effekten av PDE5-hämmare. Det fanns inga tecken på fördelaktig klinisk effekt av kombinationen i den population som studerades. Samtidig användning av riociguat och PDE5-hämmare, inklusive tadalafil, är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

#### *5-alfa-reduktashämmare*

I en klinisk studie som jämförde tadalafil 5 mg och samtidig administrering av finasterid 5 mg med placebo och finasterid 5 mg för lindring av symptom på BPH, identifierades inga nya biverkningar. En formell läkemedelsinteraktionsstudie som utvärderar effekten av tadalafil och 5-alfa-reduktashämmare (5-ARIs) saknas, varför försiktighet bör iakttas då tadalafil administreras samtidigt med 5ARIs.

#### *CYP1A2-substrat (t.ex. teofyllin)*

I en farmakologisk studie, där 10 mg tadalafil gavs tillsammans med teofyllin (en icke-selektiv fosfodiesterashämmare) observerades ingen farmakokinetisk interaktion. Den enda farmakodynamiska effekt som sågs var en liten (3,5 slag/minut) ökning i hjärtfrekvens. Även om denna effekt är liten och inte hade någon klinisk betydelse i denna studie bör man beakta den, då dessa läkemedel ges samtidigt.

#### *Etinylöstadiol och terbutalin*

Tadalafil har visats ge en ökning av oral biotillgänglighet av etinylöstadiol. Liknande ökning kan förväntas vid oral administrering av terbutalin, men vad detta har för klinisk relevans är okänt.

#### *Alkohol*

Alkoholkoncentrationen (medelvärdet av maximal blodkoncentration 0,08 %) påverkades inte av samtidig tadalafilintillförsel (10 mg eller 20 mg). Dessutom sågs inga förändringar av tadalafilkoncentrationen 3 timmar efter samtidigt intag av alkohol. Alkoholen administrerades så att absorptionshastigheten maximerades (fasta sedan kvällen före, föda tidigast 2 timmar efter alkoholintag).

Tadalafil (20 mg) ökade inte den genomsnittliga blodtryckssänkningen av alkohol (0,7 g/kg eller ungefär 180 ml av 40 % alkohol [vodka] hos en 80 kg man), men hos några försökspersoner observerades postural ysel och ortostatisk hypotoni. När tadalafil administrerades tillsammans med lägre alkoholdoser (0,6 g/kg) observerades ingen hypotoni och ysel förekom med liknande frekvens som för enbart alkohol. Tadalafil 10 mg förstärkte inte effekten av alkohol på kognitiv funktion.

#### *Läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450*

Tadalafil förväntas inte hämma eller inducera clearance av läkemedel som metaboliseras av CYP450-isoformer i någon kliniskt signifikant omfattning. Studier har bekräftat att tadalafil inte hämmar eller inducerar CYP450-isoformer, inklusive CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 och CYP2C19.

#### *CYP2C9-substrat (t.ex. R-warfarin)*

Tadalafil (10 mg och 20 mg) hade ingen kliniskt signifikant effekt på exponeringen (AUC) för S-warfarin eller R-warfarin (CYP2C9-substrat), och tadalafil påverkade heller inte förändringarna i protrombintiden, som orsakades av warfarin.

#### *Acetylsalicylsyra*

Tadalafil (10 mg och 20 mg) hade ingen effekt på ökningen i blödningstiden, som orsakats av acetylsalicylsyra.

## *Läkemedel för behandling av diabetes*

Specifika interaktionsstudier med läkemedel för behandling av diabetes har inte genomförts.

### **4.6. Fertilitet, graviditet och amning**

Tadalafil Accord 10 mg ska inte användas av kvinnor.

#### Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av tadalafil till gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal/fetal utveckling, förlössning eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3). Som försiktighetsåtgärd, bör man undvika användning av Tadalafil Accord under graviditet.

#### Amning

Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska data från djur har visat utsöndring av tadalafil i mjölk. En risk för ammade barn kan inte uteslutas. Tadalafil Accord bör inte användas under amning.

#### Fertilitet

Effekter som skulle kunna tyda på försämrad fertilitet sågs hos hundar. Två efterföljande kliniska studier tyder på att dessa effekter är osannolika hos människa, även om en minskning av spermiekoncentration sågs hos några män (se avsnitt 5.1 och 5.3).

### **4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Tadalafil har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel har rapporterats i de kliniska studierna men frekvensen var lika för placebo och tadalafil. Patienter bör känna till hur de reagerar på Tadalafil Accord, innan de kör bil eller använder maskiner.

### **4.8. Biverkningar**

#### Sammanställning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna som rapporterats hos patienter som tagit tadalafil för behandling av erektil dysfunktion eller benign prostatahyperplasi var huvudvärk, dyspepsi, ryggsmärta och myalgi, där incidensen ökade med ökad dos tadalafil. De rapporterade biverkningarna var övergående och i allmänhet lätta eller måttliga. Majoriteten av de fall av huvudvärk som rapporterats med tadalafil daglig dosering inträffade inom de första 10 till 30 dagarna efter påbörjad behandling.

#### Tabellerad sammanställning av biverkningar

I tabellen nedan listas de biverkningarna som observerats från spontanrapporter samt i placebokontrollerade kliniska studier (innehållandes 8022 patienter som fått tadalafil och 4422 patienter som fått placebo) för dosering vid behov samt daglig dosering för erektil dysfunktion och daglig dosering för behandling av benign prostatahyperplasi.

Frekvensangivelser: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

<b>Mycket vanliga (≥1/10)</b>	<b>Vanliga (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Mindre vanliga (≥1/1 000, &lt;1/100)</b>	<b>Sällsynta (≥1/10 000, &lt;1/1 000)</b>
<i>Immunsystemet</i>			
		Överkänslighetsreaktioner	Angioneurotiskt ödem <sup>2</sup>
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>			
	Huvudvärk	Yrsel	Stroke <sup>1</sup> (inklusive blödningar), synkope, transitoriska ischemiska attacker <sup>1</sup> , migrän <sup>2</sup> , krampanfall <sup>2</sup> , transitorisk amnesi
<i>Ögon</i>			
		Dimsyn, smärtförrinnmelser i ögonen	Synfältsdefekter, svullna ögonlock, konjunktival hyperemi, icke-arteritisk främre ischemisk optikusneuropati (NAION) <sup>2</sup> , retinalkärlsocklusion <sup>2</sup>
<i>Öron och balansorgan</i>			
		Tinnitus	Plötslig dövhets
<i>Hjärtat<sup>1</sup></i>			
		Takykardi, hjärtklappning	Hjärtinfarkt, instabil angina pectoris <sup>2</sup> , ventrikulär arytmia <sup>2</sup>
<i>Blodkärl</i>			
	Blodvallning	Hypotonii <sup>3</sup> , hypertoni	
<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</i>			
	Nästäppa	Dyspné, epistaxis	
<i>Magtarmkanalen</i>			
	Dyspepsi	Buksmärta, kräkningar, illamående, gastroesofagal reflux	
<i>Hud och subkutan vävnad</i>			
		Utslag	Urtikaria, Stevens-Johnsons syndrom <sup>2</sup> , exfoliativ dermatit <sup>2</sup> , hyperhidros (svettningar)
<i>Muskuloskeletal systemet och bindväv</i>			
	Ryggsmärta, myalgi, smärta i extremiteter		
<i>Njurar och urinvägar</i>			
		Hematuri	
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>			
		Förlängd erekton	Priapism, penil hemorragi, hematospermi
<i>Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället</i>			
		Brösts märta <sup>1</sup> , perifert ödem, trötthet	Ansiktsödem <sup>2</sup> , plötslig hjärtdöd <sup>1, 2</sup>

(1) De flesta patienter hade sedan tidigare kardiovaskulära riskfaktorer (se avsnitt 4.4).

(2) Biverkningar rapporterade efter marknadsföring, inte observerade i placebokontrollerade kliniska prövningar.

(3) Oftare rapporterade när tadalafil ges till patienter som redan tar blodtryckssänkande läkemedel.

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

En något högre incidens av EKG-avvikeler, framförallt sinusbradykardi, har rapporterats hos patienter som behandlats med tadalafil en gång dagligen, jämfört med placebo. De flesta av EKG-avvikelen harade inget samband med några biverkningar.

#### Andra särskilda patientgrupper

Data på patienter över 65 år som fått tadalafil i kliniska studier, antingen för behandling av erektil dysfunktion eller för behandling av benign prostatahyperplasi, är begränsad. I kliniska studier med tadalafil som togs vid behov för behandling av erektil dysfunktion, rapporterades diarré oftare hos patienter över 65 års ålder. I kliniska studier med tadalafil 5 mg daglig dosering för behandling av benign prostatahyperplasi var yrsel och diarré rapporterat i högre frekvens hos patienter över 75 års ålder.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta–riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9. Överdosering**

Engångsdoser upp till 500 mg har getts till friska försökspersoner och upprepade doser upp till 100 mg har getts till patienter. Biverkningarna var likartade dem som observerades vid lägre doser. Vid överdosering ska sedvanliga understödjande åtgärder vidtas efter behov. Hemodialys bidrar i mycket liten grad till elimineringen av tadalafil.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1. Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Urologiska medel, läkemedel vid erektil dysfunktion, ATC-kod: G04BE08.

#### Verkningsmekanism

Tadalafil är en selektiv, reversibel hämmare av cykliskt guanosinmonofosfat (cGMP)-specifikt fosfodiesteras typ 5 (PDE5).

När den sexuella stimuleringen frisätter kväveoxid lokalt, hämmar tadalafil PDE5, vilket resulterar i ökade nivåer av cGMP i corpus cavernosum. Detta ger relaxering av glatt muskulatur och inflöde av blod till penis, vilket framkallar erekton. Tadalafil har ingen effekt utan sexuell stimulering.

#### Farmakodynamisk effekt

*In vitro*-studier har visat att tadalafil är en selektiv hämmare av PDE5. PDE5 är ett enzym som finns i glatt muskulatur i corpus cavernosum, vaskulär och visceral glatt muskulatur, skelettmuskel, blodplättar, njure, lunga och cerebellum. Tadalafil verkar kraftigare på PDE5 än på andra fosfodiesteraser. Tadalafil visar > 10 000 gånger högre potens på PDE5 än på PDE1, PDE2 och

PDE4. Dessa enzymer finns i hjärta, hjärna, blodkärl, lever och andra organ. Tadalafil visar > 10 000 gånger högre potens på PDE5 än på PDE3, ett enzym som finns i hjärta och blodkärl. Denna selektivitet för PDE5 i förhållande till PDE3 är viktig, eftersom PDE3 är involverat i hjärtats kontraktilitet. Därtill är tadalafils verkan cirka 700 gånger större på PDE5 än på PDE6. Det sistnämnda enzymet finns i retina och ansvarar för ljusöverledningen. Tadalafil visar också > 10 000 gånger högre potens på PDE5 än på PDE7-PDE10.

### Klinisk effekt och säkerhet

Tre kliniska studier genomfördes med 1054 hemmavarande patienter för att bestämma tidsperioden under vilken tadalafil verkar. Tadalafil visade statistiskt signifikant förbättring av erektil funktion och förmåga till ett tillfredsställande sexuellt umgänge upp till 36 timmar efter dosintag. Likaså visades förbättring i patienternas förmåga att uppnå och behålla erektil funktion för ett lyckat sexuellt umgänge, jämfört med placebo, så tidigt som 16 minuter efter dosintag.

Friska försökspersoner, som intog tadalafil, uppvisade ingen signifikant skillnad jämfört med placebo i systoliskt och diastoliskt blodtryck i liggande ställning (medelvärde för maximal reduktion 1,6/0,8 mm Hg) eller i systoliskt och diastoliskt blodtryck i stående ställning (medelvärde för maximal reduktion 0,2/4,6 mm Hg) och ingen signifikant förändring i hjärtfrekvens.

I en studie för att bedöma tadalafils påverkan på synsinnet observerades ingen försämring av färgseendet (skillnad blått/grönt) på Farnsworth-Munsell 100-hue test. Detta resultat överensstämmer med tadalafils låga affinitet till PDE6 jämfört med PDE5. Baserat på det totala antalet studier var rapporter om förändringar i färgseendet sällsynta (< 0,1 %).

Tre studier på män utfördes för att undersöka tadalafils potentiella påverkan på spermatogenesen. Tadalafil gavs i dosen 10 mg dagligen (en 6-månadersstudie) och 20 mg dagligen (en 6-månaders- och en 9-månadersstudie). I två av dessa studier observerades en reducering av antalet spermier och en minskad spermiekoncentration i samband med tadalafilbehandlingen, sannolikt utan klinisk relevans. Dessa effekter åtföljdes inte av förändringar i andra parametrar som motilitet, morfologi och follikelstimulerande hormon.

Tadalafil har studerats i 16 kliniska studier, med totalt 3 250 patienter, i doser från 2 till 100 mg. I dessa studier inkluderades patienter med erektil dysfunktion av varierande svårighetsgrad (mild, måttlig, svår), olika etiologi, ålder (21-86 år) och etnisk grupp. Flertalet patienter hade haft erektil dysfunktion i minst 1 år. I de primära effektstudierna med allmän patientgrupp rapporterade 81 % att tadalafil förbättrade erektilen jämfört med 35 % för dem som fick placebo. Patienter med erektil dysfunktion i alla svårighetsklasser rapporterade också förbättrad erektil funktion efter intag av tadalafil (86 %, 83 % respektive 72 % för mild, måttlig respektive svår jämfört med 45 %, 42 % respektive 19 % med placebo). I de primära effektstudierna var 75 % av försöken till sexuellt umgänge lyckade hos patienter behandlade med tadalafil, jämfört med 32 % för dem som behandlades med placebo.

I en 12-veckors studie på 186 patienter (142 tadalafil, 44 placebo) med erektil dysfunktion sekundärt till ryggmärgsskada, förbättrade tadalafil den erektila funktionen signifikant, vilket ledde till att patienterna som behandlades med tadalafil 10 eller 20 mg (flexibel dos, vid behov) i genomsnitt hade 48 % lyckosamma försök per individ jämfört med 17 % av de placebobehandlade patienterna.

### Pediatrisk population

En studie har utförts på barn med Duchennes muskeldystrofi (DMD) där man inte kunde visa något bevis på effekt. Den randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade, parallella 3-armade studien med tadalafil genomfördes på 331 pojkar i åldern 7-14 år med DMD som samtidigt fick kortikosteroidbehandling. Studien pågick i 48 veckor och var dubbelblind. Patienterna randomiseras till tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg eller placebo dagligen. Tadalafil kunde inte visa effekt när det gäller att bromsa försämringen i förflyttning mätt med 6 minuters gångsträcka

(6MWD) som primär endpoint: enligt minsta kvadratmetoden (LS) var genomsnittlig förändring i 6MWD vid 48 veckor -51,0 meter (m) i placebogruppen, jämfört med -64,7 m i tadalafil 0,3 mg/kg ( $p = 0,307$ ) och -59,1 meter i tadalafil 0,6 mg/kg ( $p = 0,538$ ). Dessutom fanns det inget bevis för effekt i någon av de sekundära analyser som utförs för denna studie. Vad gäller säkerheten var de övergripande resultaten från denna studie generellt i linje med den kända säkerhetsprofilen för tadalafil och biverkningarna de man kan förvänta sig för pediatrika DMD-patienter som får kortikosteroider.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Tadalafil Accord, för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av erektil dysfunktion (information om pediatriisk användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2. Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Tadalafil absorberas snabbt efter oral administrering, och maximal plasmakoncentration (medelvärde) ( $C_{max}$ ) uppnås efter en mediantid på 2 timmar efter intag. Absolut biotillgänglighet av tadalafil efter oral dosering har inte fastställts.

Hastighet och grad av absorption av tadalafil påverkas inte av föda. Tadalafil Accord kan sälunda tas oberoende av måltid. Tidpunkten för dosintag (morgon eller kväll) hade ingen kliniskt relevant effekt på hastighet eller grad av absorption.

### Distribution

Distributionsvolymen är cirka 63 l (medelvärde), vilket tyder på att tadalafil distribueras till vävnaderna. Vid terapeutiska koncentrationer är 94 % bundet till protein i plasma. Proteinbindningen påverkas ej av försämrad njurfunktion.

Mindre än 0,0005 % av intagen dos återfinns i sperma hos friska försökspersoner.

### Metabolism

Tadalafil metaboliseras i huvudsak av cytokrom P450 (CYP) 3A4-isoformen. Den viktigaste metaboliten i cirkulationen är metylkatekolglukuronid. Denna metabolit är minst 13 000 gånger mindre potent än tadalafil för PDE5. Följaktligen förväntas den inte vara kliniskt aktiv vid observerad metabolitkoncentration.

### Eliminering

Medelvärdet för oral clearance av tadalafil är 2,5 l/timme och medelvärdet för halveringstiden är 17,5 timmar för friska försökspersoner. Tadalafil utsöndras till övervägande del som inaktiva metaboliter, huvudsakligen i feces (cirka 61 % av dosen) och till mindre grad i urinen (cirka 36 % av dosen).

### Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken av tadalafil är linjär vad beträffar tid och dos. I dosområdet 2,5 mg till 20 mg till friska försökspersoner ökar AUC proportionellt med dosen. Plasmakoncentrationen når steady-state inom 5 dagar vid dosering en gång dagligen.

Farmakokinetiken, som har bestämts på en population patienter med erektil dysfunktion, är likartad den som ses hos försökspersoner utan erektil dysfunktion.

### Särskilda patientgrupper

### *Äldre*

Friska äldre försökspersoner (65 år eller däröver) hade lägre oral clearance av tadalafil, vilket gav 25 % högre exponering (AUC) i förhållande till friska försökspersoner i åldern 19 till 45 år. Denna ålderseffekt är inte kliniskt signifikant och motiverar inte någon dosjustering.

### *Njurinsufficiens*

I kliniska, farmakologiska studier av försökspersoner med mild (kreatinin clearance 51 till 80 ml/minut) eller måttlig (kreatinin clearance 31 till 50 ml/minut) grad av njurfunktionsnedsättning och försökspersoner i dialys med njursjukdom i slutstadiet gav enstaka doser (5 till 20 mg) en ungefärlig fördubbling av tadalafilexponeringen (AUC). Hos patienter i hemodialys var  $C_{max}$  41 % högre än hos friska försökspersoner. Hemodialys bidrar i mycket liten grad till elimineringen av tadalafil.

### *Leverinsufficiens*

Tadalafilexponeringen (AUC) hos försökspersoner med mild och måttlig grad av leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass A och B) är jämförbar med exponeringen hos friska försökspersoner när en 10 mg dos ges. Kliniska säkerhetsdata för patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) är begränsade. Om tadalafil förskrivs bör en noggrann, individuell nyta/risk-bedömning göras av den förskrivande läkaren. Det finns inga tillgängliga data angående intag av högre doser än 10 mg tadalafil för patienter med nedsatt leverfunktion.

### *Patienter med diabetes*

Tadalafilexponeringen (AUC) hos patienter med diabetes var cirka 19 % lägre än AUC-värdet för friska försökspersoner. Denna skillnad motiverar inte någon dosjustering.

## **5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäントoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

Det fanns inga tecken på teratogenicitet, embryotoxicitet eller fostertoxicitet hos råttor eller möss som fick upp till 1 000 mg tadalafil per kg och dygn. I en prenatal och postnatal utvecklingsstudie på råtta var den högsta dos som icke gav effekt 30 mg/kg/dygn. Hos dräktig råtta var AUC för beräknat, fritt läkemedel vid denna dos ungefär 18 gånger AUC hos människa efter en 20 mg dos.

Ingen försämring av fertiliteten observerades för han- och honråttor. Hos hundar, som fått tadalafil i 6 till 12 månader i doser på 25 mg/kg/dygn eller mera (vilket gav en exponering som var minst 3 gånger större [intervall 3,7-18,6] än den hos människa efter en dos på 20 mg), regredierade sädeskanalens epitel, vilket resulterade i minskad spermatogenes hos några hundar. Se även avsnitt 5.1.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1. Förteckning över hjälpmänne**

#### Tablettkärna

Laktosmonohydrat

Kroskarmellosnatrium

Hypromellos

Mikrokristallin cellulosa

Sorbitanstearat

Magnesiumstearat

## Filmdragering

Laktosmonohydrat  
Hypromellos  
Titandioxid (E171)  
Triacetin  
Talk  
Gul järnoxid (E172)

## **6.2. Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3. Hållbarhet**

3 år.

## **6.4. Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5. Förpackningstyp och inne håll**

De filmdragerade tabletterna är förpackade i klara PVC/PE/PVdC aluminumblister.

Förpackningsstorlek: 4, 14, 28, 30 tabletter

## **6.6. Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

MT nr: 33254

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkänndet: 07.07.2016

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

09.02.2023