

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tadalafil ratiopharm 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 5 mg tadalafiilia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Jokainen kalvopäällysteinen 5 mg:n tabletti sisältää noin 88 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Okranväriset tai keltaiset, soikeat kalvopäällysteiset tabletit, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu ”5” ja joiden toinen puoli on sileä. Pituus 8,1 mm ja leveys 4,1 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tadalafil ratiopharm on tarkoitettu aikuisten miesten erektiohäiriön hoitoon.

Jotta tadalafiili tehoaisi erektiohäiriön hoitoon, tarvitaan seksuaalinen stimulaatio.

Eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun merkkien ja oireiden hoitoon aikuisille miehille.

Tadalafil ratiopharmia ei ole tarkoitettu naisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Erektiohäiriö, aikuiset miehet

Yleensä suositusannos on 10 mg ennen seksuaalista kanssakäymistä. Lääke voidaan ottaa ruokailuajoista riippumatta.

20 mg:n tadalafiiliannosta voidaan kokeilla potilaille, joille 10 mg:n annos ei tuo riittävää tehoa. Lääke tulee ottaa vähintään 30 minuuttia ennen seksuaalista kanssakäymistä.

Tadalafil ratiopharmia saa ottaa korkeintaan kerran vuorokaudessa.

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

Jos potilas todennäköisesti tulisi käyttämään Tadalafil ratiopharmia hyvin usein (eli vähintään kahdesti viikossa), hänelle voidaan potilaan oman valinnan ja lääkärin arvion perusteella harkita päivittäistä annostelua kaikkein pienimmillä annostasoilla.

Näille potilaille suositeltu annos on 5 mg kerran vuorokaudessa suunnilleen samaan aikaan joka päivä. Annosta voidaan pienentää 2,5 mg:aan kerran vuorokaudessa potilaan sietokyvyn perusteella.

Jatkuvan päivittäisen käytön sopivuutta on arvioitava uudelleen aika ajoin.

Aikuisten miesten eturauhasen hyvänlaatuinen liikakasvu

Suositusannos on 5 mg kerran vuorokaudessa. Lääke otetaan suunnilleen samaan aikaan joka päivä ja se voidaan ottaa ruokailuajoista riippumatta. Jos hoidetaan sekä eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun aiheuttamia oireita että erektiohäiriötä, suositeltu annos on myös silloin 5 mg kerran vuorokaudessa ja suunnilleen samaan aikaan joka päivä. Potilaille, jotka eivät siedä 5 mg:n tadalafiiliannosta eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun oireiden hoidossa, tulee harkita muita hoitovaihtoehtoja, sillä 2,5 mg:n annoksen tehoa tässä käyttöaiheessa ei ole osoitettu.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät miehet

Annoksen muuttaminen iäkkäillä potilailla ei ole tarpeen.

Miehet, joiden munuaistoiminta on heikentynyt

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, suositeltu maksimiannos erektiohäiriöiden hoidossa tarpeen mukaan on 10 mg. Tadalafiilin päivittäistä 2,5 mg:n tai 5 mg:n annosten käyttöä eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun tai erektiohäiriöiden hoidossa ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Miehet, joiden maksan toiminta on heikentynyt

Suosittu tadalafiiliannos on 10 mg ennen aiottua seksuaalista kanssakäymistä. Lääke voidaan ottaa ruokailuajoista riippumatta. Kliinistä tietoa tadalafiilin käytöstä potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C), on vain niukasti. Jos tadalafiilia määrätään em. kaltaiselle potilaalle, on hoitavan lääkärin huolellisesti arvioitava potilaan yksilölliset hoitoon liittyvät hyödyt ja riskit. Yli 10 mg:n annosten käytöstä maksan vajaatoimintapotilaiden hoidossa ei ole olemassa tietoja. Tadalafiilin käyttöä kerran vuorokaudessa erektiohäiriöiden tai eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun hoidossa ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Hoitavan lääkärin tulee siksi huolellisesti arvioida yksittäisen potilaan hyödyt ja riskit, jos hän on määräämässä kerran vuorokaudessa otettavaa tadalafiilia em. potilasryhmään kuuluvalle potilaalle (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Diabetesta sairastavat miehet

Diabeetikoilla annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää tadalafiilia pediatrisille potilaille erektiohäiriön hoidossa.

Antotapa

Tadalafiil ratiopharmia on saatavana suun kautta otettavina 2,5 mg:n, 5 mg:n, 10 mg:n ja 20 mg:n kalvopäällysteisinä tabletteina.

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. Näin ollen tadalafiili on vasta-aiheinen potilaille, jotka käyttävät jotakin orgaanista nitraattia (ks. kohta 4.5).

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

Kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty potilasryhmillä, joilla on todettu jokin seuraavista kardiovaskulaarisairauksista. Näin ollen tadalafiili on vasta-aiheinen alla mainituille potilasryhmille:

- potilaat, joilla on ollut sydäninfarkti viimeksi kuluneen 90 vrk:n aikana
- potilaat, jotka sairastavat epästabiliia rasisurintakipua tai sukupuoliyhdyntän aikana ilmenevää rasisurintakipua
- potilaat, joilla on ollut sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka II tai suurempi) viimeksi kuluneen 6 kk:n aikana
- potilaat, joilla on hallitsemattomia rytmihäiriöitä, hypotensio (< 90/50 mmHg) tai hallitsematon hypertensio
- potilaat, joilla on ollut aivohalvaus viimeksi kuluneen 6 kk:n aikana.

Tadalafiili on vasta-aiheinen potilaille, joilla on ei-arteriittisestä näköhermon etuosan iskeemisestä vauriosta (NAION) johtuva näön menetys toisessa silmässään, huolimatta siitä liittyikö näön menetys aiempaan PDE5-inhibiittorin altistukseen vai ei (ks. 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 Tadalafil ratiopharm -lääkkeen käytön aloittamista

Erektiohäiriötä tai eturauhasen liikakasvun oireita diagnosoitaessa tulisi kartoittaa potilaan aikaisemmat sairaudet ja nykyinen terveydentila sekä selvittää oireiden mahdolliset syyt, ennen kuin potilaalle harkitaan lääkehoitoa.

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

Ennen eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun tadalafiilihoidon aloittamista on varmistettava, ettei potilaalla ole eturauhassyöpä, ja lisäksi hänen tilaansa on arvioitava huolellisesti kardiovaskulaaristen sairaustilojen varalta (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 lantion alueen leikkaus tai radikaali, hermoja säästämätön prostatektomia.

Sydän- ja verisuonitaudit

Kauppaantulon jälkeen ja/tai kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu vakavia kardiovaskulaaritapahtumia kuten sydäninfarkteja, sydänperäisiä äkkikuolemia, epästabiliia *angina pectorista*, kammioperäisiä rytmihäiriöitä, aivohalvauksia, ohimeneviä aivoverenkiertohäiriöitä (TIA), rintakipua, sydämentykytystä ja takykardiaa. Useimmilla potilailla, joilla raportoitiin näitä haittatapahtumia, oli ennestään sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä. Ei ole kuitenkaan mahdollista arvioida varmuudella, liittyvätkö nämä haittatapahtumat suoraan em. riskitekijöihin, tadalafiiliin, seksuaaliseen toimintaan vai kaikkiin näihin tai muihin tekijöihin.

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

Alfa₁-salpaajien ja tadalafiilin samanaikainen käyttö voi joillakin potilailla johtaa oireiseen hypotensioon (ks. 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 lopettamaan Tadalafil ratiopharmien käyttö ja ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos heillä ilmenee äkillisiä näköhäiriöitä (ks. kohta 4.3).

Alentunut tai äkillinen kuulonmenetys

Tadalafiilin käytön jälkeen on raportoitu äkillisiä kuulonmenetystapauksia. Vaikka joissain tapauksissa oli muita riskitekijöitä (kuten ikä, diabetes, korkea verenpaine ja aiempaa kuulonmenetystaustaa), potilaita tulee neuvoa lopettamaan tadalafiilin käyttö ja 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, sillä tässä tilanteessa potilaan altistuminen tadalafiilille (AUC) on tavallista suurempi, kliininen kokemus näiden potilaiden hoidosta on rajallinen, ja dialyysillä ei voida vaikuttaa lääkeaineen puhdistumaan.

Tadalafiilin turvallisuudesta ja tehosta on vain niukasti kliinistä tietoa koskien kerran vuorokaudessa -annostelua potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C). Tadalafiilin käyttöä kerran vuorokaudessa erektiohäiriön tai eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun hoidossa ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Jos Tadalafil ratiopharmia määrätään tälle potilasryhmälle, on hoitavan lääkärin huolellisesti arvioitava yksittäisen potilaan hoitoon liittyvät hyödyt ja riskit.

Priapismi ja peniksen anatominen epämuotoisuus

Potilasta on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos erektio kestää 4 tuntia tai pitempään. Jos priapismia ei hoideta välittömästi, seurauksena voi olla siitinkudoksen vaurio ja pysyvä potenssin menetys.

Tadalafiilia on annettava varoen potilaille, joilla on peniksen anatominen epämuotoisuus (kuten peniksen angulaatio, paisuvauskudoksen fibroosi tai Peyronien tauti), sekä potilaille, joilla on jokin priapismille mahdollisesti altistava sairaus (kuten sirppisoluanemia, multippeli myelooma tai leukemia).

Käyttö CYP3A4-inhibiittorien kanssa

Varovaisuutta on noudatettava, jos Tadalafil ratiopharmia määrätään potilaille, jotka käyttävät voimakkaita CYP3A4:n estäjiä (ritonaviiri, sakinaviiri, ketokonatsoli, itrakonatsoli ja erytromysiini), koska tadalafiilialtistuksen (AUC) on havaittu suurentuneen, kun näitä lääkkeitä on käytetty yhtä aikaa (ks. kohta 4.5).

Tadalafil ratiopharm ja muut erektiohäiriöhoidot

Tadalafiilin ja muiden PDE5-estäjien tai muiden erektiohäiriöhoitojen samanaikaisen käytön turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu. Potilaita on varoitettava, ettei Tadalafil ratiopharmia pidä yhdistää muihin erektiohäiriöhoitoihin.

Laktoosi

Tadalafil ratiopharm sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen, perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasipuutos tai glukoosi- galaktoosin imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Muiden lääkeaineiden vaikutukset tadalafiiliin

Sytokromi P450:n estäjät

Tadalafiili metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n kautta. CYP3A4:n selektiivinen estäjä ketokonatsoli nosti annoksella 200 mg/vrk tadalafiilin (10 mg) AUC-arvon kaksinkertaiseksi ja C_{max} -arvon 15 %:in verran suhteessa pelkän tadalafiilin AUC- ja C_{max} -arvoihin. Ketokonatsoli 400 mg vuorokausiannoksin suurensi tadalafiilin (20 mg) altistuksen (AUC) nelinkertaiseksi ja C_{max} -arvon 22 %. Proteaasi-inhibiittori ritonaviiri (annostuksella 200 mg 2 kertaa vrk:ssa), joka on CYP3A4:n, CYP2C9:n, CYP2C19:n ja CYP2D6:n estäjä, suurensi tadalafiilin (20 mg) altistuksen (AUC) kaksinkertaiseksi ilman C_{max} -arvon muutosta. Vaikka erityisiä interaktiotutkimuksia ei ole tehty, myös muiden proteaasi-inhibiittorien (kuten sakinaviirin) sekä muiden CYP3A4:n estäjien (kuten erytromysiinin, klaritromysiinin, itraconatsolin ja greippimehun) samanaikaisen käytön yhteydessä on syytä olla varovainen, sillä näiden oletetaan suurentavan tadalafiilin pitoisuutta plasmassa (katso kohta 4.4). Tämän seurauksena kohdassa 4.8 mainittujen haittavaikutusten esiintyvyys saattaa lisääntyä.

Kuljettajaproteiinit

Kuljettajaproteiinien (esim. p-glykoproteiini) roolia tadalafiilin käytössä ei tunneta. Näin ollen on olemassa mahdollisuus yhteisvaikutuksiin, jotka välittyvät kuljettajaproteiinien toiminnan estymisen kautta.

Sytokromi P450:n induktorit

CYP3A4:n induktori rifampisiini pienensi tadalafiilin (10 mg) AUC-arvoa 88 % verrattuna yksinään käytetyn tadalafiilin (10 mg) AUC-arvoon. Tämän pienentyneen altistuksen voidaan odottaa heikentävän tadalafiilin tehoa, mutta tehon heikkenemän suuruusluokkaa ei tunneta. Muut CYP3A4:n induktorit, kuten fenobarbitaali, fenytoiini ja karbamatsepiini, voivat myös pienentää tadalafiilin pitoisuutta plasmassa.

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). Kliinisessä tutkimuksessa tadalafiilia annettiin 150 potilaalle 20 mg päivässä 7 päivän ajan. Samassa tutkimuksessa potilaat saivat myös 0,4 mg nitroglyseriiniä kielen alle eri ajankohtina. Saatujen tulosten mukaan näiden lääkkeiden yhteisvaikutukset kestivät yli 24 tuntia ja niitä ei enää ollut havaittavissa 48 tunnin kuluttua viimeisestä tadalafiiliannoksesta. Kun nitraattilääkitys katsotaan lääketieteellisesti välttämättömäksi henkeä uhkaavassa tilanteessa, ainakin 48 tunnin on pitänyt kulua viimeisestä minkä tahansa suuruisen tadalafiiliannoksen (2,5 mg–20 mg) ottamisesta ennen kuin nitraatteja voidaan harkita. Näissä olosuhteissa nitraatteja tulisi antaa ainoastaan tarkassa lääkärin valvonnassa ja potilaan hemodynaamisia toimintoja asianmukaisesti seuraten.

Verenpainelääkkeet (myös kalsiumkanavan salpaajat)

Alfasalpaaja doksatsosiini (4 mg ja 8 mg/vrk) ja tadalafiilin (5 mg kerran/vrk ja 20 mg:n kerta-annoksena) samanaikainen käyttö tehostaa merkittävästi doksatsosiinin verenpainetta alentavaa vaikutusta. 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 ole ilmoitettu alfutsosiinilla tai tamsulosiinilla. Kuitenkin varovaisuutta on noudatettava, etenkin iäkkäillä potilailla, jos tadalafiilia käytetään samanaikaisesti jonkun alfasalpaajan kanssa. Lääkehoidot tulee aloittaa mahdollisimman pienellä annoksella, jota sitten vähitellen suurennetaan tarpeen mukaan.

Kliinisissä farmakologisissa tutkimuksissa tarkasteltiin tadalafiilin kykyä tehostaa verenpainelääkkeiden verenpainetta laskevaa vaikutusta. Tutkimuksen kohteena olivat verenpainetta laskevien lääkeaineiden pääryhmät, mm. kalsiumkanavan salpaajat (amlodipiini), angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjät (enalapriili), beetasalpaajat (metoprololi), tiatsididiureetit (bendrofluatsidi) ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat (eri tyypit ja annokset, yksin ja yhdessä tiatsidien, kalsiumkanavan salpaajien, beetasalpaajien ja/tai alfasalpaajien kanssa). Tadalafiililla (annos oli 10 mg, paitsi angiotensiini II -reseptorin salpaaja- ja amlodipiinitutkimuksissa käytettiin 20 mg:n annosta) ei ollut kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia minkään

edellä mainitun lääkeryhmän kanssa. Toisessa kliinisessä farmakologisessa tutkimuksessa tadalafilia (20 mg) tutkittiin kaikkiaan neljän eri verenpainelääkeryhmän kanssa. Polikliinisessä seurannassa useamman lääkkeen yhdistelmää verenpaineensa hoitoon käyttävien potilaiden verenpaineissa havaitut vaihtelut näyttivät riippuvan siitä, miten hyvässä hoitotasapainossa kunkin potilaan verenpaine oli. Niillä tutkimuspotilailla, joiden verenpaine oli hyvässä hoitotasapainossa, verenpaineen lasku oli vähäistä ja samanlaista kuin terveillä henkilöillä. Niillä tutkimuspotilailla, joiden verenpaine ei ollut hoitotasapainossa, verenpaineen lasku oli suurempi, mutta suurimmalla osalla potilaista tähän verenpaineen alenemiseen ei kuitenkaan liittynyt hypotensiivisiä oireita. Samanaikaista verenpainelääkitystä saavilla potilailla tadalafilin 20 mg:n annos saattaa aiheuttaa verenpaineen laskun, joka on kuitenkin yleensä vähäinen (poikkeuksena alfasalpaajat, 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 hypotensiivista vaikutusta. Yhdistelmän myönteisistä vaikutuksista ei ole näyttöä tutkitussa populaatiossa. Samanaikainen riosiguaatin ja PDE5-inhibiittoreiden, mukaan lukien tadalafilin, käyttö on vasta-aiheista (katso kohta 4.3).

5-alfa-reduktaasin estäjät

Uusia haittavaikutuksia ei havaittu kliinisessä tehotutkimuksessa, jossa verrattiin 5 mg:n tadalafilin ja 5 mg:n finasteridin yhdistelmää lumelääkkeen ja 5 mg:n finasteridin yhdistelmään eturauhasen hyvälaatuisen liikakasvun oireiden hoidossa. Tadalafilin ja 5-alfa-reduktaasin estäjien (5-ARI) varsinaista yhteisvaikutustutkimusta ei ole kuitenkaan tehty. Varovaisuutta on noudatettava, jos tadalafilia annetaan samanaikaisesti 5-alfa-reduktaasin estäjän kanssa.

CYP1A2:n substraatit (esim. teofylliini)

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

Etinyyliestradioli ja terbutaliini

Tadalafilin on osoitettu suurentavan suun kautta otetun etinyyliestradiolin hyötyosuutta. Samaa on odotettavissa terbutaliinin oraalisen annon jälkeen, joskin vaikutuksen kliininen merkitys on epäselvä.

Alkoholi

Tadalafilin (10 mg ja 20 mg) samanaikainen anto ei vaikuttanut veren alkoholipitoisuuksiin (huippupitoisuuden keskiarvo 0,08 %). Myöskään tadalafilin pitoisuuksissa ei havaittu muutoksia kolmen tunnin kuluttua tadalafilin ja alkoholin samanaikaisesta käytöstä. Alkoholi annettiin niin, että sen imeytyminen oli maksimaalista (paasto yli yön ja ruokaa vasta 2 tuntia alkoholin nauttimisen jälkeen).

Tadalafilia (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 kuitenkin 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. Tadalafilia (10 mg) ei voimistanut alkoholin kognitiiviseen toimintaan kohdistuvia vaikutuksia.

Sytokromi P450:n kautta metaboloituvat lääkeaineet

Tadalafilin ei odoteta aiheuttavan kliinisesti merkitsevää CYP450-isoentsyymijärjestelmän kautta metaboloituvien lääkeaineiden puhdistuman estoa tai induktiota. Tutkimuksissa on vahvistettu, ettei tadalafilia

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

CYP2C9:n substraatit (esim. R-varfariini)

Tadalafiililla (10 mg ja 20 mg) ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta S-varfariini- eikä R-varfariini-isomeerien (CYP2C9:n substraatteja) aikaansaamiin altistuksiin (AUC-arvot), eikä tadalafiili vaikuttanut varfariinin aiheuttamiin protrombiiniajan muutoksiin.

Asetyyლისალისილი

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

Diabeteslääkkeet

Diabeteslääkkeiden kanssa ei ole tehty erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Tadalafil ratiopharmia ei ole tarkoitettu naisille.

Raskaus

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

Imetys

Saatavissa 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 myöhempiä kliinistä tutkimusta antaa ymmärtää, että tämä vaikutus on epätodennäköinen ihmisillä, vaikka joillakin miehillä onkin havaittu pienentyneitä spermatoisuuksia (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 esiintyvyys kliinisissä tutkimuksissa oli samaa luokkaa sekä lumelääke- että tadalafiiliryhmissä, on potilaiden oltava tietoisia siitä, miten he itse reagoivat tadalafiiliin ennen kuin he ajavat autoa tai käyttävät koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Potilailla, jotka ovat käyttäneet tadalafiilia erektiohäiriön tai eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun oireiden hoitoon, yleisimmät haittavaikutukset ovat olleet päänsärky, dyspepsia, selkäkipu ja myalgia. Näiden haittavaikutusten esiintyvyys on ollut suhteessa käytetyn annoksen suuruuteen. Ilmoitetut haittavaikutukset ovat olleet ohimeneviä ja yleensä lieviä tai kohtalaisia. Suurin osa tadalafiilin päivittäisen käytön yhteydessä ilmoitetuista päänsäryistä on ilmennyt hoidon ensimmäisten 10 - 30 päivän aikana.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa on esitetty spontaanisti sekä lumelääkekontrolloitujen kliinisten tutkimusten aikana ilmoitetut haittavaikutukset (tutkimuksissa 8022 potilasta on saanut tadalafiilia ja 4422 potilasta lumelääkettä). Haittavaikutuksia kokeneet potilaat ovat ottaneet tadalafiilia (tai lumelääkettä) erektiohäiriön hoitoon joko tarvittaessa tai kerran vuorokaudessa, tai tadalafiilia (tai lumelääkettä) eturauhasen

hyvänlaatuisen liikakasvun oireiden hoitoon 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 ²
<i>Hermosto</i>			
	päänsärky	heitehuimaus	aivohalvaus ¹ (mukaan lukien aivoverenvuodot), pyörtyminen, ohimenevä iskeeminen kohtaus ¹ , migreeni ² , kouristukset ² , ohimenevä muistikatkos
<i>Silmät</i>			
		näön hämärtyminen, tuntemus kivusta silmässä	näkökenttäpuutos, silmäluomien turvotus, sidekalvojen verestys, ei-arteriittinen näköhermon etuosan iskeeminen vaurio (NAION) ² , verkkokalvon verisuonitukos ²
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>			
		tinnitus	äkillinen kuulonmenetys
<i>Sydän¹</i>			
		takykardia, sydämen tykytys	sydäninfarkti, epästabili <i>angina pectoris</i> ² , kammioperäinen rytmihäiriö ²
<i>Verisuonisto</i>			
	ihon punoitus	verenpaineen lasku ³ , verenpaineen nousu	
	nenän tukkoisuus	dyspnea, nenäverenvuoto	
<i>Ruoansulatuselimistö</i>			
	dyspepsia,	vatsakipu, oksentelu, pahoinvointi, gastroesofageaalinen refluksi	
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>			
		ihottuma,	nokkosihottuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ² , eksfoliativinen dermatiitti ² , 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 ² , verenpurkauma peniksessä, hematospermia
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>			
		rintakipu ¹ , ääreisalueen turvotus, väsymys	kasvojen turvotus ² , sydänperäinen äkkikuolema ^{1,2}

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

²Kauppaantulon jälkeen ilmoitettuja haittavaikutuksia, joita ei havaittu lumelääkekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa.

³Ilmoitettu useimmiten silloin, kun tadalafiilia on annettu potilaille, jotka käyttävät jo verenpainetta alentavia lääkkeitä.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

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

Muut erityispotilasryhmät

Kliinistä tutkimustietoa tadalafiilin käytöstä yli 65-vuotiailla joko erektiohäiriön tai eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun oireiden hoitoon on rajallisesti. Kliinisissä tutkimuksissa otettaessa tadalafiilia 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.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta- tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: 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. Haittatapahtumat 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 tyypin 5 fosfodiesteriäasin (PDE5) reversiibeli estäjä. Kun seksuaalinen stimulaatio aiheuttaa paikallisen typpioksidin vapautumisen, tadalafiili estää PDE5:tä, mikä suurentaa cGMP-pitoisuuksia siittimen paisuvalisessa. Tämä aikaansaa sileälihaskudoksen rentoutumisen ja verenvirtauksen siitinkudoksiin, 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 se mekanismi, jonka on oletettu lievittävän eturauhasen liikakasvun oireita. Verisuonivaikutusten aikaansaamaa tehoa saattavat täydentää virtsarakon afferenttien hermojen aktiivisuuden väheneminen ja eturauhasen sekä rakon sileiden lihasten rentoutuminen.

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, verihituleissa, munuaisissa, keuhkoissa ja pikkuaivoissa. Tadalafiilin PDE5:een kohdistuva vaikutus on voimakkaampi kuin muihin fosfodiesteriäaseihin kohdistuva vaikutus. Tadalafiilin vaikutus on > 10 000 kertaa voimakkaampi PDE5- kuin PDE1-, PDE2- ja PDE4- entsyymien suhteen, joita esiintyy sydämessä, aivoissa, verisuonissa, maksassa ja muissa elimissä. Tadalafiilin vaikutus on > 10 000 kertaa voimakkaampi PDE5- kuin PDE3-entsyymien suhteen, jota esiintyy sydämessä ja verisuonissa. PDE5:een kohdistuva selektiivisyys PDE3:een verrattuna on tärkeä, koska PDE3 on entsyymi, joka vaikuttaa sydämen supistuvuuteen. 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 anto terveille koehenkilöille ei aiheuttanut merkitsevää eroa lumelääkkeeseen verrattuna selinmakuulla mitatussa systolisessa ja diastolisessa verenpaineessa (enimmäislaskun keskiarvo oli 1,6/0,8 mmHg), seisten mitatussa systolisessa ja diastolisessa verenpaineessa (enimmäislaskun keskiarvo oli 0,2/4,6 mmHg) eikä merkitsevää muutosta sykkeessäkään.

Tutkimuksessa, jossa tarkasteltiin tadalafiilin vaikutusta näköaistiin, värien erottamisessa (sininen/vihreä) ei havaittu heikentymistä Farnsworth-Munsellin 100 sävyn testissä. Tämä havainto on johdonmukainen siihen seikkaan nähden, että tadalafiililla on vähäinen affiniteetti PDE6-entsyymiin PDE5-entsyymiin verrattuna. Väriäön muutoksia koskevat ilmoitukset olivat harvinaisia (<0,1 %) kaikissa kliinisissä tutkimuksissa.

Miehillä suoritettiin kolme eri tutkimusta, joissa selvitettiin tadalafiilin mahdollista vaikutusta spermatogeneesiin (10 mg tadalafiilia kerran päivässä yhdessä kuuden kuukauden tutkimuksessa ja 20 mg tadalafiilia kerran päivässä yhdessä kuuden ja yhdessä yhdeksän kuukauden tutkimuksessa). Kahdessa näistä kolmesta tutkimuksesta havaittiin tadalafiilihoitoon liittyvää siittiöiden määrän vähenemistä sekä ejakulaatiota että moolia kohti. Vähenemistä pidettiin todennäköisesti kliinisesti merkityksettömänä. Em. vaikutukseen ei liittynyt muutoksia muissa parametreissa, kuten siittiöiden liikkuvuudessa, muodossa tai follikkelia stimuloivassa hormonissa.

Erektiohäiriö

Tadalafiilin (annostus tarvittaessa) vasteajan määrittämiseksi tehtiin kolme lumelääkekontrolloitua kliinistä

tutkimusta, joihin osallistui 1 054 potilasta kotiolosuhteissa. Tadalafiililla saatiin tilastollisesti merkitsevä parannus erektioon ja onnistuneeseen sukupuoliyhdyntään. Tadalafiilin vaikutus alkoi jopa niinkin varhain kuin 16 minuutin kuluttua lääkkeen ottamisesta ja lääkityksellä voitiin saavuttaa onnistuneeseen yhdyntään riittävä erektio aina 36 tuntiin saakka.

Potilailla, joilla oli selkäydinvammasta johtuva erektiohäiriö, tehtiin tutkimus, joka kesti 12 viikkoa. Tutkimukseen osallistui 186 potilasta (142 sai tadalafiilia ja 44 plaseboa). Tadalafiili paransi merkitsevästi erektiokykyä, onnistuneiden yritysten keskimääräinen potilaskohtainen vaste oli tadalafiiliryhmässä (10 tai 20 mg:n annos, jota sai muuttaa tarpeen mukaan) 48 % ja vastaavasti plasebolla 17 %.

Tadalafiilin tehoa päivittäisin 2,5 mg:n, 5 mg:n ja 10 mg:n annoksin arvioitiin alunperin kolmessa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 853 potilasta, joilla erektiohäiriö oli sekä vaikeusasteeltaan (lievä, keskivaikea, vaikea) että etiologialtaan vaihteleva. Potilaiden ikä vaihteli välillä 21–82 vuotta ja he edustivat erilaisia etnisiä ryhmiä.

Kahdessa tehoa mittaavassa päätutkimuksessa 57 % ja 67 % yhdyntäyrityksistä onnistui annoksella 5 mg tadalafiilia/vrk ja 50 % onnistui annoksella 2,5 mg/vrk. Vastaavat luvut lumelääkkeellä olivat 31 % ja 37 %. Tutkimuksessa, jossa potilaiden erektiohäiriö johtui diabeteksestä, 41 % ja 46 % yhdyntäyrityksistä onnistui potilailla, jotka saivat 5 mg tai 2,5 mg tadalafiilia/vrk, kun vastaava luku lumelääkkeellä oli 28 %. Useimmat näihin kolmeen tutkimukseen osallistuneista potilaista olivat aikaisemmin käyttäneet PDE5-estäjiä tarpeen mukaan ja saaneet vasteen hoidosta. Myöhemmin tehdyssä tutkimuksessa, johon osallistui 217 potilasta jotka eivät olleet aikaisemmin käyttäneet PDE5-estäjiä, potilaat satunnaistettiin käyttämään joko 5 mg tadalafiilia kerran päivässä tai lumelääkettä. Keskimääräinen onnistuneiden yhdyntöjen osuus tadalafiililla oli 68 % potilasta kohti. Vastaava luku lumelääkkeellä oli 52 %.

Eturauhasen hyvänlaatuinen liikakasvu

Tadalafiilin käyttöä eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun 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 5 mg:n tadalafiiliannoksella 4,8; 5,6; 6,1 ja 6,3 pistettä vastaavien tulosten ollessa 2,2; 3,6; 3,8 ja 4,2 pistettä lumelääkkeellä. IPSS-pisteissä oireiden lievennystä havaittiin jo yhdessä viikossa. Yhdessä tutkimuksista oli lumelääkkeen lisäksi aktiivisena vertailuvalmisteena mukana tamsulosiini 0,4 mg. Tässä tutkimuksessa IPSS-pisteet laskivat tadalafiilin 5 mg:n annoksella 6,3. Vastaavat luvut tamsulosiinilla ja lumelääkkeellä olivat 5,7 ja 4,2.

Yhdessä em. tutkimuksista potilailla oli sekä erektiohäiriö että eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun oireita, ja siinä arvioitiin molempien oireiden lievennystä. Erektiokyvyn paranemista mitattiin kansainvälisellä erektiohäiriökyselyllä (IIEF-EFD). Tällöin pisteet paranivat 6,5 tadalafiililla 5 mg:n annoksin ja lumelääkkeellä 1,8. Eturauhasen liikakasvun aiheuttamia oireita mitattiin IPSS-kyselyllä, jolloin pisteet laskivat 6,1 tadalafiililla 5 mg:n annoksin ja lumelääkkeellä 3,8. Keskimääräinen onnistuneiden yhdyntäyritysten osuus oli 71,9 % tadalafiililla ja 48,3 % lumelääkkeellä.

Pitkäaikaishoidon tehon säilymistä arvioitiin yhden tutkimuksen avoimessa jatko-osassa, jossa tadalafiilihoitoa jatkettiin annoksella 5 mg. Tutkimus osoitti, että 12 viikon kohdalla IPSS-asteikolla mitattu virtsaamisoireiden lieveneminen säilyi yhden vuoden seurannassa.

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 pediatriisessa DMD potilasryhmässä, jossa potilaat saavat kortikosteroideja.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset tadalafiilia sisältävän Tadalafil ratiopharm -valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien erektiohäiriön hoidossa. Katso kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Tadalafiili imeytyy hyvin suun kautta otettuna ja havaittu plasman keskihuippupitoisuus (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 määrään, joten Tadalafil ratiopharmin voi ottaa ruoan kanssa tai tyhjään mahaan. Annoksen ottamisaika (aamu tai ilta) ei vaikuttanut kliinisesti merkitsevästi imeytymisnopeuteen eikä imeytyneen aineen määrään.

Jakautuminen

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

Terapeuttisella pitoisuustasolla 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 metabolitiin 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

Terveillä koehenkilöillä tadalafiilin farmakokineetiikka on lineaarinen aikaan ja annokseen nähden. Annosvälillä $2,5$ - 20 mg altistus (AUC-arvo) suurenee suhteessa annokseen. Kerran vuorokaudessa tapahtuvalla annostelulla vakaan tilan pitoisuudet (steady state) plasmassa saavutetaan 5 vuorokaudessa.

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

Erityispotilasryhmät

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 merkitsevä 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 kohtalaisesti (kreatiniinipuhdistuma: 31–50 ml/min) heikentynyt tai joilla oli vaikea (end-stage), hemodialyysiiä vaativa munuaisten vajaatoiminta. Hemodialyysipotilailla C_{max} oli 41 % korkeampi kuin terveillä vapaaehtoisilla. Hemodialyysi ei sanottavasti auta tadalafiilin eliminaatiota.

Maksan vajaatoiminta

Koehenkilöillä, joiden maksan toiminta oli lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt (Child-Pugh luokka A ja B), tadalafiilialtistus (AUC-arvo) 10 mg:n annoksella oli verrattavissa terveiden koehenkilöiden altistukseen. Tadalafiilin turvallisesta käytöstä on vain niukasti kliinistä tietoa potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C). Tadalafiilin käytöstä kerran vuorokaudessa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole olemassa tietoja. Jos Tadalafil ratiopharmia määrätään kerran vuorokaudessa tälle potilasryhmälle, on hoitavan lääkärin huolellisesti arvioitava yksittäisen potilaan hoitoon liittyvät hyödyt ja riskit.

Diabetespotilaat

Diabetesta sairastavien potilaiden tadalafiilialtistus (AUC-arvo) oli noin 19 % pienempi kuin terveiden koehenkilöiden AUC-arvo. Tämä ero ei anna aiheutta muututtamiseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan annoksen toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien tavanomaisten prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan, kun tadalafiilia käytetään ihmisillä. Rotilla tai hiirillä, jotka saivat tadalafiilia enimmillään 1 000 mg/kg/vrk, ei havaittu todisteita teratogeenisuudesta, alkiotoksisuudesta eikä sikiötoksisuudesta. Rotilla tehdyissä, pre- ja postnataalista kehitystä koskevissa tutkimuksissa suurin annos, jolla ei havaittu vaikutusta, oli 30 mg/kg/vrk. Tiineellä rotalla tämän annoksen laskennallisen vapaan lääkeaineen 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 25 mg/kg/vrk 6–12 kuukauden ajan (vähintäänkin kolme kertaa suurempi altistus [vaihteluväli 3,7–18,6] kuin mitä saavutetaan 20 mg:n kerta-annoksella ihmisillä), siementiehyeen epiteelissä esiintyi regressiota, joka joillakin koirilla johti spermatogeneesin vähenemiseen. Katso myös kohta 5.1.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti,
natriumlauryylisulfaatti,
povidoni K12,
krospovidoni,
natriumstearyylifumaraatti.

Kalvopäällyste

Poly(vinyylialkoholi),
makrogoli,
titaanidioksidi (E 171),
talkki,
keltainen rautaoksidi (E 172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

OPA/alumiini/PVC/alumiini-läpipainopakkaukset
PVC/ACLAR/PVC-alumiini-läpipainopakkaukset
PVC/ACLAR/PVdC/PVC-alumiini-läpipainopakkaukset

Pakkauskoot:

14, 18, 28, 30 tai 84 kalvopäällysteistä tablettia läpipainolevyissä tai 14 x 1, 28 x 1, 84 x 1, 98 x 1 tai 112 x 1 kalvopäällysteistä tablettia annoksittain perforoiduissa läpipainolevyissä.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

32017

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22.7.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.11.2017