

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTeen NIMI

Tadalafil Accord 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,5 mg tadalaftiilia.

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

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 45,786 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen, pyöreä, halkaisijaltaan noin 5,5 mm, kaksoiskupera, viistoreunainen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "T" ja jonka toisella puolella on merkintä "25".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Aikuisten miesten erektohäiriön hoito.

Jotta tadalaftiili tehoaisi erektohäiriöön, tarvitaan seksuaalinen stimulaatio.

Tadalafil Accord 2,5 mg -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.

Tadalafiliin 20 mg:n annosta voidaan kokeilla potilaille, 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 Accord -valmisteen käyttöä päivittääin pienimmillä annoksilla voidaan harkita potilaille, jotka todennäköisesti käyttäisivät Tadalafil Accord -valmistetta säännöllisesti (ts. ainakin kahdesti viikossa), potilaan valinnan ja lääkärin harkinnan mukaan.

Näille potilaille 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

Jäkkäät miehet

Annostusta ei tarvitse muuttaa jäkkäille 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 tadalafiliannos on yleensä 10 mg ennen seksuaalista kanssakäymistä. Lääke voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman. Tadalafiliin turvallisuudesta on vain vähän kliinistä 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 tadalafiliannoksilla ei ole saatavilla tietoa.

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

Diabetesta sairastavat miehet

Annostusta ei tarvitse muuttaa diabetespotilaalle.

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.

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

Tadalafil Accord -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.

Klinisiä tutkimuksia ei ole tehty potilasryhmillä, joilla on todettu jokin seuraavista kardiovaskulaarisista riskitekijöistä ja joille siitä syystä tadalafilil 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 rytmihäiriöitä, 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 tadalafilil, samanaikainen käyttö guanyaattisyklaasin stimulaattoreiden, kuten riosiguatin kanssa, on vasta-aiheinen, sillä se saattaa mahdollisesti johtaa oireiseen hypotensioon (katso kohta 4.5).

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ennen Tadalafil Accord -lääkitystä

Potilaan terveydentilan kartoitus ja lääkärintarkastus on syytä suorittaa erektohäiriön diagnosoimiseksi ja sen aiheuttavien mahdollisten syiden selvittämiseksi ennen kuin lääkehoitoa harkitaan.

Ennen erektohäiriön 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 arviointiin tulee kuulua mahdollisten perussairauksien määritys ja tarkoituksenmukaisen hoidon valinta asianmukaisen lääketieteellisen 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 kliinissä tutkimuksissa on raportoitu vakavia sydänverisuonitapahtumia, kuten sydäninfarkti, sydänperäinen äkkikuolema, epästabili angina pectoris, kammioperäinen rytmihäiriö, aivohalvaus, ohimenevä aivoverenkierthäiriö (TIA), rintakipu, sydämentykytys ja takykardia. Useimmilla 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.

Potilailla, joilla on samanaikainen verenpainelääkitys, tadalafilil voi alentaa potilaiden verenpainetta. Kun aloitetaan päivittäinen tadalafilihöito, potilaan verenpainelääkityksen säättöä voidaan joutua harkitsemaan kliinisen tilanteen mukaan.

Alfa₁-salpaajien ja Tadalafil Accord -valmisteen samanaikainen käyttö voi johtaa joillakin potilailla oireiseen hypotensioon (ks. kohta 4.5). Tadalafiilin ja doksatsosiinin samanaikaista käyttöä ei suositella.

Näkö

Tadalafil Accord -valmisteen ja muiden PDE5:n estäjien käytön yhteydessä on ilmoitettu näköhäiriötä ja NAION-tapauksia. Havainnointitutkimusten analyysit viittaavat erektohäiriöstä kärsvien miesten suurentuneeseen akuutin NAIONin riskiin tadalafiilialtistuksen tai muiden PDE5:n estäjien altistuksen jälkeen. Koska tämä saattaa koskea kaikkia tadalafiilille altistuneita potilaita, potilasta tulee neuvoa äkillisissä näköhäiriöissä lopettamaan Tadalafil Accord -valmisteen käyttö ja ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin (ks. kohta 4.3).

Heikentynyt kuulo tai äkillinen kuulonmenetys

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

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Tadalafiilin päivittäästi annostusta ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Tässä tilanteessa tadalafiilialtistus (pitoisuus-pinta-ala, AUC) on suurentunut, kliininen kokemus vähäistä, eikä dialyssillä voida vaikuttaa puhdistumaan.

Tadalafiilin turvallisuudesta ja tehokkuudesta on saatavilla niukasti kliimistä tietoa kerta-annostuksesta potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C). Kerran vuorokaudessa otettavaa annosta ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Jos Tadalafil Accord -valmistetta määräätään tälle ryhmälle, hoitavan lääkärin tulee arvioda huolellisesti hyödyt ja riskit yksittäiselle potilaalle.

Priapismi ja peniksen anatominen epämuotoisuus

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 potenssin heikkeneminen.

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

Käyttö CYP3A4-induktoreiden tai -inhibiittorien kanssa

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

Tadalafil Accord ja muut erektohäiriöhoidot

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

Laktoosi

Tadalafil Accord sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imetymishäiriö, ei pidä käyttää tästä lääkettä.

Natrium

Tämä lääke 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 tästä suurempia annoksia.

Muiden lääkeaineiden vaikutukset tadalafileille

Sytokromi-P450:n inhibiitorit

Tadalafilili metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n kautta. CYP3A4:n selektiivinen estäjä ketokonatsoli (200 mg/vrk) nosti tadalafileille (10 mg) altistuksen (AUC) kaksinkertaiseksi ja C_{max} -arvoa 15 % suhteessa pelkän tadalafileille AUC- ja C_{max} -arvoihin. Ketokonatsoli (400 mg/vrk) suureensi tadalafileille (20 mg) altistuksen (AUC) nelinkertaiseksi ja C_{max} -arvoa 22 %. Proteaasinestäjä ritonaviiri (200 mg kahdesti vuorokaudessa), joka on CYP3A4-, CYP2C9-, CYP2C19- ja CYP2D6-inhibiittori, suureensi tadalafileille (20 mg) altistuksen (AUC) kaksinkertaiseksi ilman C_{max} -arvon muutosta. Vaikka erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty, muiden proteaasinestäjien, kuten sakinaviirin, sekä muiden CYP3A4:n estäjien, kuten erytromysiiniin, klaritromysiiniin, itrakonatsolin ja greippimehun, samanaikaisen käytön yhteydessä on syytä olla varovainen, koska niiden odotetaan nostavan tadalafileilipitoisuutta plasmassa (ks. kohta 4.4). Siten kohdassa 4.8 mainittujen haittavaikutusten esiintyvyys saattaa lisääntyä.

Kuljettajaproteiinit

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

Sytokromi-P450:n induktorit

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

Tadalafileille vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Nitraatit

Klinisissä tutkimuksissa tadalafileille (5 mg, 10 mg ja 20 mg) osoitettiin tehostavan nitraattien verenpainetta laskevaa vaikutusta. Siksi Tadalafil Accord -valmistenanto on vasta-aiheista potilaalle, jotka käyttävät jotakin orgaanista nitraattia (ks. kohta 4.3). Klinisestä tutkimuksesta, jossa tadalafileille 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 tadalafileillannoksesta. Kun nitraattilääkitys katsotaan lääketieteellisesti välttämättömäksi, henkeä uhkaavassa tilanteessa ainakin

48 tuntia pitää olla kulunut viimeisen minkä tahansa Tadalafil Accord -annoksen (2,5 mg–20 mg) ottamisesta ennen kuin nitraatteja voidaan harkita. Näissä olosuhteissa nitraatteja tulisi antaa ainoastaan tarkassa lääkärin valvonnassa sekä seurata asianmukaisesti hemodynaamisia toimintoja.

Verenpainelääkkeet (myös kalsiumkanavan salpaajat)

Alfasalpaaja doksatsosiiniin (4 mg ja 8 mg vuorokaudessa) ja tadalafilin (5 mg kerran vuorokaudessa ja 20 mg kerta-annoksesta) samanaikainen käyttö tehostaa merkitsevästi doksatsosiiniin aiheuttamaa verenpaineen laskua. Tämä vaikutus kestää vähintään 12 tuntia ja voi aiheuttaa oireita, esim. pyörtymistä. Siksi tästä yhdistelmää ei suositella (ks. kohta 4.4).

Yhteisvaikutustutkimusta on tehty pienellä määrällä terveitä vapaaehtoisia, eikä mainittuja vaiktuksia ilmoitettu alfasalpaajilla tai tamsulosiimilla. Kuitenkin varovaisuutta tulee noudattaa, etenkin iäkkäillä ihmisillä, jos tadalafililla käytetään samanaikaisesti jonkin alfasalpaajan kanssa. Lääkehoidot tulee aloittaa pienellä annoksellä, jota nostetaan tarpeen mukaan.

Kliinisissä farmakologiaa koskevissa tutkimuksissa tarkasteiltiin tadalafilin kykyä tehostaa verenpainelääkkeiden verenpaineita laskevaa vaikutusta. Tutkimuksen kohteena olivat verenpaineetta laskevien lääkeaineiden pääryhmät, mm. kalsiumestäjät (amlodipiini), angiotensiinikonverteasin (ACE:n) estäjät (enalapriili), beetasalpaajat (metoprololi), tiatsididiureetit (bendrofluatsidi) ja angiotensiini II -salpaajat (eri tyypit ja annokset, yksin ja yhdessä tiatsidien, kalsiumestäjien, 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 kliinifarmakologisessa tutkimuksessa tadalafililla (20 mg) tutkittiin kaikkiaan neljän eri verenpainelääkeryhmän kanssa. Potilailla, jotka saivat verenpaineen hoitoon monilääkitystä, polikliinisessä seurannassa verenpaineen vaihetut näyttivät liittyvän verenpaineatasoon. Näin ollen tutkimuspotilailla, joiden verenpaine oli hyvässä hoitotasapainossa, verenpaineen lasku oli vähäistä ja samalla kuin terveillä henkilöillä. Tutkimuspotilailla, joiden verenpaine ei ollut hoitotasapainossa, lasku oli suurempi, vaikka suurimmalla osalla tähän ei liittynyt hypotensiivisia oireita. Samanaikaisesti verenpaineita alentavaa lääkettä saavilla potilailla tadalafililla 20 mg saattaa aiheuttaa verenpaineen laskun, joka on yleensä vähäinen (poikkeuksena alfasalpaajat, katso edellä) eikä todennäköisesti kliinisesti merkitsevä. Vaiheen III kliinisen tutkimuksen tulosten analyysi osoitti, että tadalafililla yksin tai samanaikaisesti verenpaineita alentavien lääkkeiden kanssa käyttävien potilaiden välillä ei ollut eroa haittataapumien suhteen. Verenpaineita alentavia lääkkeitä saavia potilaita on kuitenkin varoitettava verenpaineen mahdollisesta laskusta.

Riosiguatti

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

5-alfa-reduktasaasiin estäjät

Uusia haittavaiktuksia ei havaittu kliinisessä tehottutkimussa, jossa verrattiin tadalafilille 5 mg + finasteridi 5 mg vs. lumevalmiste + finasteridi 5 mg eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun oireiden hoidossa. Tadalafilin ja 5-alfa-reduktasaasiin estäjien (5-ARI) varsinaista yhteisvaikutustutkimusta ei ole kuitenkaan tehty. Varovaisuutta tulee noudattaa, jos tadalafililla annetaan samanaikaisesti 5-alfareduktaasin estäjien kanssa.

CYP1A2-substraatit (esim. teofylliini)

Farmakokineettisia yhteisvaiktuksia ei havaittu, kun tadalafililla (10 mg) annettiin teofylliinin (ei-selektiivinen fosfodiesterasein estäjä) kanssa kliinisen farmakologian tutkimuksessa. Ainoa farmakodynaaminen vaikutus oli sydämen lyöntitilheyden pieni nousu (3,5 lyöntiä/min). Vaikka tämä vaikutus on vähäinen ja tässä tutkimussa ilman klinistä merkitystä, se on syytä huomioida, jos näitä lääkkeitä määritetään samanaikaisesti.

Etinyyliestradioli ja terbutaliini

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

Alkoholi

Tadalafilin (10 mg ja 20 mg) samanaikainen anto ei vaikuttanut alkoholipitoisuus iin (huippupitoisuuden keskiarvo 0,08 %). Myöskään tadalafilin pitoisuksissa ei havaittu muutoksia kolmen tunnin kuluttua tadalafilin ja alkoholin samanaikaisesta annosta. Alkoholi annettiin niin, että sen imetyminen oli maksimaalista (paasto yli yön ja ruokaa 2 tuntia alkoholin nauttimisen jälkeen).

Tadalafil (20 mg) ei voimistanut keskimääristä alkoholin aiheuttamaa verenpaineen laskua (0,7 g/kg tai noin 180 ml 40 % alkoholia [vodka] 80-kiloiselle mieshenkilölle). Joillakin potilailla havaittiin posturaalista heitehuimausta ja ortostaattista hypotensiota. Kun tadalafilia annettiin pienemmän alkoholiannoksen (0,6 g/kg) kanssa, verenpaineen laskua ei havaittu, ja heitehuimausta ilmeni saman verran kuin alkoholilla yksinään. Tadalafil (10 mg) ei voimistanut alkoholin kognitiiviseen toimintaan kohdistuvia vaikutuksia.

Sytokromi P450:n kautta metaboloituvat lääkeaineet

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

CYP2C9-substraatit (esim. R-varfariini)

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

Asetyylisalisyylihappo

Tadalafil (10 mg ja 20 mg) ei lisännyt asetyylisalisyylihapon aiheuttamaa vuotoajan pitenemistä.

Diabeteslääkkeet

Diabeteslääkkeiden kanssa ei ole tehty erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia.

4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Tadalafil Accord 2,5 mg -valmistetta ei ole tarkoitettu naisten käyttöön.

Raskaus

On vain vähän tietoja tadalafilin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet eivät osoita suuria tai epäsuoria 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 farmakodynaamisen/toksikologisen tiedon perusteella tadalafil erittyy rintamaittoon. 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 viittaan heikentyneeseen hedelmällisyteen. Kaksi myöhempää kliinistä tutkimusta antaa ymmärtää, että tämä vaiketus on epätodennäköistä ihmisellä, vaikka joillakin miehillä havaittiin pienentyneitä spermapitoisuksia (ks. kohdat 5.1 ja 5.3).

4.7. Vaiketus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tadalafiililla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Vaikka huimauksen tunteen esiintyminen klinisissä tutkimuksissa lume- ja tadalafiiliyhmissä 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 esiintyyvyys lisääntyi käytetyn tadalafiliannoksen suuretessa. Ilmoitetut haittavaikutukset olivat ohimeneviä ja yleensä lieviä tai kohtalaisia. Suurin osa tadalafilin päivittäisen käytön yhteydessä ilmoitetuista 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.

Esiintyyvyysluokitus: 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 arviointiin).

| Hyvin yleinen ($\leq 1/10$) | Yleinen ($\leq 1/100, < 1/10$) | Melko harvinainen ($\leq 1/1\,000, < 1/100$) | Harvinainen ($\leq 1/10\,000, < 1/1\,000$) |
|---|---|---|---|
| <i>Immunojärjestelmä</i> | | | |
| | | Yliherkkysreaktiot | 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, silmälouomien 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> | | | |

| Hyvin yleinen (≤ 1/10) | Yleinen (≤ 1/100, < 1/10) | Melko harvinainen (≤ 1/1 000, < 1/100) | Harvinainen (≤ 1/10 000, < 1/1 000) |
|--|---|---|---|
| | | Takykardia, sydämentykytys | Sydäninfarkti, epästabiili angina pectoris ² , kammioperäinen rytmihäiriö ² |
| <i>Verisuonisto</i> | | | |
| | Punoitus | Hypotensio ³ , hypertensio | |
| <i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i> | | | |
| | Nenän tukkoisuus | Hengenahdistus, nenäverenvuoto | |
| <i>Ruoansulatuselimistö</i> | | | |
| | Dyspepsia | Vatsakipu, oksentelu, pahoihvointi, gastroesofageaalinen refluksi | |
| <i>Iho ja ihonalainen kudos</i> | | | |
| | | Ihottuma, | nokkosihottuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ² , eksfoliatiivinen dermatiitti ² , hyperhidroosi (hikoilu) |
| <i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i> | | | |
| | Selkäkipu, lihaskipu, raajojen kipu | | |
| <i>Munuaiset ja virtsatiet</i> | | | |
| | | Verivirtsaisuus | |
| <i>Sukkuolielimet ja rinnat</i> | | | |
| | | pitkittynyt erektilio | Priapismi, verenpurkauma peniksessä, hematospermia |
| <i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i> | | | |
| | | Rintakipu ¹ , äärealueen turvotus, väsymys | Kasvojen turvotus ² , sydänperäinen äkkikuolema ^{1,2} |

(1) ¹Useimmissa potilailla oli ennestään sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä (ks. kohta 4.4).

(2) ²Myyntiin tulon jälkeen ilmoitettuja haittavaikutuksia, joita ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa.

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

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset

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

Muut erityisryhmät

Klinistä tutkimustietoa tadalafilia käytöstä yli 65-vuotiailla joko erektilohäiriön tai eturauhasen hyväntaatuisen liikakasvun oireiden hoitoon on niukasti. Kliinissä tutkimuksessa otettaessa tadalafilia tarvittaessa erektilohäiriön hoitoon ilmoitettiin ripulia useammin yli 65-vuotiailla kuin sitä nuoremmilla. Kliinissä, eturauhasen hyväntaatuisen liikakasvun oireiden hoitotutkimuksissa

tadalafilin annoksella 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 lääkevalmisten hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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 vuorokausianoksia. Haittatapahtumat olivat samanlaisia kuin pienempiä annoksia käytettäessä.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

Kun seksuaalinen stimulaatio aiheuttaa paikallisen typpioksidin vapautumisen, tadalaftiili estää PDE5:ttä, mikä suurentaa cGMP-pitoisuksia siittimen paisuvaisessa. Tämä aiheuttaa sileälihaskudoksen rentoutumisen ja verenvirtauksen siitinkudoksiin, mistä seuraa erekto. Tadalaftiililla ei ole vaikutusta ilman seksuaalista stimulaatiota.

Farmakodynamiset vaikutukset

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet tadalaftiilin olevan PDE5:n selektiivinen estääjä. PDE5 on entsyyymi, jota esiintyy siittimen paisuvaisen sileälihaskudoksessa, verisuonten ja sisäelinten sileälihaskudoksessa, luustolihaksissa, verihiuatalleissa, munuaisissa, keuhkoissa ja pikkuaiivoissa. Tadalaftiiliin PDE5:een kohdistuva vaiketus on voimakkaampi kuin muihin fosfodiesteraseihin kohdistuva vaiketus. Tadalaftiiliin vaiketus on > 10 000 kertaa voimakkaampi PDE5- kuin PDE1-, PDE2- ja PDE4-entsyyymeihin, joita esiintyy sydämessä, aivoissa, verisuonissa, maksassa ja muissa elimissä. Tadalaftiiliin vaiketus on > 10 000 kertaa voimakkaampi PDE5- kuin PDE3-entsyyymiin, joita esiintyy sydämessä ja verisuonissa.

PDE5:een kohdistuva selektiivisyys PDE3:een verrattuna on tärkeä, koska PDE3 on entsyymi, joka osallistuu sydämen kontraktilitteettiin. Tadalafilin vaikutus on lisäksi noin 700 kertaa voimakkaampi PDE5:een kuin PDE6:een nähden. PDE6 on entsyymi, jota esiintyy verkkokalvossa ja joka vastaa fototransduktiosta. Lisäksi tadafiliin PDE5:een kohdistuva vaikutus on > 10 000 kertaa voimakkaampi kuin PDE7–PDE10:een kohdistuva vaikutus.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tadalafilin vasteajan määrittämiseksi tehtiin kolme plasebokontrolloitua kliinistä tutkimusta, joihin osallistui 1054 potilasta kotioloosuhteissa. Tadalafililla saatuiin tilastollisesti merkitsevä parannus erektoon ja onnistuneeseen sukupuoliyhdyntään. Tadalafilin vaikutus alkoi jopa 16 minuutin kuluttua lääkkeen ottamisesta ja lääkityksellä voitiin saavuttaa onnistuneeseen yhdyntään riittävä erekto aina 36 tuntiin saakka.

Tadalafilin 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 tadafiliin vaikutusta näköistiin, värien erottamisessa (sininen/vihreä) ei havaittu heikentymistä Farnsworth-Munsellin 100 sävyn testissä. Tämä havainto on johdonmukainen siihen seikkaan nähden, että tadafiliilla on vähäinen affinityetti PDE6-entsyymiin PDE5-entsyymiin verrattuna. Värinäön muutoksia koskevat ilmoitukset olivat harvinaisia (< 0,1 %) kaikissa kliinisissä tutkimuksissa.

Miehillä tehtiin kolme eri tutkimusta, joissa tutkittiin tadafiliin mahdollista vaikutusta spermatogeneesiin (tadafili 10 mg vuorokaudessa: yksi kuuden kuukauden tutkimus; tadafili 20 mg vuorokaudessa: yksi kuuden ja yksi yhdeksän kuukauden tutkimus). Tadalafililla otettiin päivittäin. Näistä kahdessa tutkimuksessa havaittiin siittiöiden määrän ja pitoisuuden vähennemistä. Vähenneminen liitettiin tadafiliilohitoon, luultavasti kliinisesti merkityksettömänä. Näitä vaikutuksia ei liitetty muutoksiin muissa parametreissä, kuten siittiöiden liikkuvuus, muoto tai follikelia stimuloiva hormoni.

Tadalafilin tehoa päiväannoksella 2,5 mg, 5 mg ja 10 mg arvioitiin alunperin kolmessa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 853 potilasta, joilla erektohöiriö oli vaikeusasteeltaan (lievä, keskivaikea, vaikea) ja etiologialtaan vaihteleva. Potilaiden ikä vaihteli välillä 21–82 vuotta ja he edustivat erilaisia etnisä ryhmiä. Kahdessa tehoa mittavaassa tutkimuksessa 57 % ja 67 % yhdyntäryksistä onnistui annoksella 5 mg/vrk ja tadafili 2,5 mg:n vuorokausiannoksella 50 %:lla, kun taas plasebolla vastaava luku oli 31 % ja 37 %. Tutkimuksessa, johon osallistuvilla potilailla erektohöiriö johtui diabeteksesta, 41 % ja 46 % yhdyntäryksistä onnistui potilailla, jotka saivat tadafiliilia 5 mg/vrk ja 2,5 mg/vrk, kun taas plasebolla luku oli 28 %. Useimmat näihin kolmeen tutkimukseen osallistuneista potilaista olivat aikaisemmin käyttäneet PDE5-estäjiä ja saaneet vasteen hoidosta. Myöhemmin tehdyssä tutkimuksessa, johon osallistui 217 potilasta ja jotka eivät olleet aikaisemmin käyttäneet PDE5-estäjiä, potilaat satunnaistettuun käyttämään joko tadafiliilia 5 mg kerran päivässä tai plaseboa. Keskimääräinen onnistuneiden yhdyntöjen osuus oli 68 % potilasta kohti tadafiliilia saaneilla, vastaava luku plasebolla oli 52 %.

Potilailla, joilla oli selkäydinvammasta johtuva erektohöiriö, tehtiin tutkimus, joka kesti 12 viikkoa. Tutkimukseen osallistui 186 potilasta (142 sai tadafiliilia ja 44 lumevalmista). Tadalafil paransi merkitsevästi erektokykyä, onnistuneiden yritysten keskimääräinen potilaskohainen vaste oli tadafiliiryhmässä (10 tai 20 mg:n annos, jota sai muuttaa tarpeen mukaan) 48 % ja vastaavasti lumevalmisteella 17 %.

Pediatriset potilaat

Duchennen lihasdystrofiaa sairastaville pediatrisille potilaalle on tehty yksi tutkimus, josta ei saatu näyttöä tehosta. Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, rinnakkaisryhmillä ja kolmella tutkimushaaralla toteutetussa tadalafilitutkimuksessa oli mukana 331 Duchennen lihasdystrofiaa sairastavaa poikaa, jotka olivat 7–14-vuotiaita ja jotka saivat samanaikaisesti kortikosteroidihoitoa. Tutkimus käsittei 48 viikkoa kestäneen kaksoissokkoutetun jakson, jossa potilaat satunnaistettiin saamaan joko tadalafilia 0,3 mg/kg, tadalafilia 0,6 mg/kg tai lumelääkettä päivittäin. Tadalafilin 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 tadalafilia 0,3 mg/kg saaneessa ryhmässä ($p = 0,307$) se oli –64,7 m ja tadalafilia 0,6 mg/kg saaneessa ryhmässä ($p = 0,538$) –59,1 m. Tehosta ei saatu myöskään näyttöä missään muissa tämän tutkimuksen toissijaisissa analyyseissa. Tämän tutkimuksen yleiset turvallisuustulokset olivat yleisesti ottaen yhdenmukaisia tadalafilin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa ja kortikosteroideja saavilla Duchennen lihasdystrofiaa sairastavilla pediatrisilla potilailla odotettujen haittataapatumien kanssa.

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

5.2. Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Tadalafil imetyy hyvin suun kautta otettuna ja havaittu plasman keskihiippupitoisuus (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 ilta) 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. Heikentyntynyt munuaistoiminta ei vaikuta proteiineihin sitoutumiseen.

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

Terveillä koehenkilöillä suun kautta otetun tadalafilin puhdistuman keskiarvo on 2,5 l/h ja puoliintumisajan 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

Iäkkääät

Terveillä iäkkäillä koehenkilöillä (vähintään 65-vuotiailla) suun kautta otetun tadalafilin 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 aihetta annoksen muuttamiseen.

Munuaisten vajaatoiminta

Kliinisen farmakologian tutkimuksissa (kerta-annos 5–20 mg) tadalafilialtistus (AUC) noin kaksinkertaistui koehenkilöillä, joiden munuaistoiminta oli lievästi (kreatiiniipuhdistuma 51–80 ml/min) tai keskivaikeasti (kreatiiniipuhdistuma 31–50 ml/min) heikentynyt tai joilla oli vakava (end-stage) hemodialyysiä vaativa munuaisten vajaatoiminta. Hemodialysispotilailla 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), tadalafilialtistus (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). Tadalafilin käytöstä kerran vuorokaudessa maksan vajaatoiminta sairastavilla potilailla ei ole saatavilla tietoa. Jos tadalafilia määräätään kerran vuorokaudessa tälle ryhmälle, hoitavan lääkärin tulee arvioida huolellisesti hyödyt ja riskit yksittäiselle potilaalle.

Diabetespotilaat

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

5.3. Prekliinis et tiedot turvallisuudesta

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 vaikuttusta, oli 30 mg/kg/vrk. Tiimeellä 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 hedelmällisydden 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 regressioita, joka johti joillakin koirilla spermatogeneesin vähennemiseen. Ks. myös kohta 5.1.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Kroskarmelloosinatrium
Hypromellosi
Mikrokiteinen selluloosa
Sorbitaanistearaatti
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Laktoosimonohydraatti
Hypromellosi
Titaanidioksiidi (E171)
Triasetiini
Talkki

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kestoaika

3 vuotta.

6.4. Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakauskoko (pakauskoot)

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

Pakauskoko: 28 tablettia

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jälte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

MT nr: 33252

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 07.07.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

09.02.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tadalafil Accord 2,5 mg filmdragerade tablettter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg tadalafil.

Hjälvpämne(n) med känd effekt

Laktos (som monohydrat)

En filmdragerad tablett innehåller 45,786 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälvpämmen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vit, rund, bikonvex, filmdragerad tablett med fasade kanter, cirka 5,5 mm i diameter, präglad med "T" på ena sidan och "25" 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 2,5 mg ska inte användas av kvinnor.

4.2. Dosering och administreringssätt

Dosering

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

Den rekommenderade dosen tadalafil är 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 nytta/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 nytta/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 hjälpméne 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 tillrådlig. 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 (så som 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 ska 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, bröstsärta, 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 får samtidig behandling med antihypertensiva läkemedel kan tadalafil framkalla blodtrycksfall. Då daglig behandling med tadalafil påbörjas bör en klinisk bedömning göras med avseende på eventuell dosjustering av det antihypertensiva läkemedlet.

Hos patienter som använder alfa₁-receptorblockerare, kan samtidig användning av tadalafil leda till symtomgivande 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 försämring eller förlust av hörsel.

Nedsatt njur- och leverfunktion

På grund av ökad exponering (AUC) för tadalafil samt begränsad klinisk erfarenhet och bristande förmåga att påverka clearance med dialys, rekommenderas inte daglig dosering av Tadalafil Accord för patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Kliniska säkerhetsdata för engångsbehandling med tadalafil är begränsade för patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C). Daglig behandling har inte utvärderats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Om Tadalafil Accord förskrivs bör en noggrann, individuell nytta/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-inducerare eller -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 ärftliga 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 cytokerom 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 undersöks 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 uppträda, vilka medieras genom hämning av transportproteiner.

Inducerare av cytokerom P450

En CYP3A4-inducerare, rifampicin, reducerade AUC av tadalafil med 88 % i jämförelse med AUC-värdet 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, 10 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 tadalaftoden. 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 kaliumflödeshämmare)

Samtidig administrering av doxazosin (4 och 8 mg dagligen) och tadalaft (5 mg daglig dos och 20 mg som singel dos) ökar signifikant den blodtryckssänkande effekten av denna alfablockerare. Effekten varar i minst tolv 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 tadalaft används hos patienter som behandlas med någon alfablockerare, och framför allt hos äldre. Behandling bör initieras med minsta dos och sedan gradvis anpassas.

I kliniska farmakologiska studier undersöktes tadalafts potential att förstärka den hypotensiva effekten av antihypertensiva läkemedel. De viktigaste grupperna av antihypertensiva läkemedel studerades, omfattande kaliumflödeshämmare (amlodipin), ACE-hämmare (enalapril), beta-receptorblockerare (metoprolol), tiaziddiureтика (bendroflumetiazid) och angiotensin II-antagonister (olika typer och doser, enbart eller i kombination med tiazider, kaliumflödeshämmare, betablockerare och/eller alfablockerare). Tadalafil (10 mg, utom i studierna med angiotensin II-antagonister och amlodipin då en 20 mg dos användes) gav inga kliniskt signifikanta interaktioner med någon av dessa läkemedelsgrupper. I en annan klinisk farmakologistudie studerades tadalaft (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 tadalaft 20 mg framkalla ett blodtrycksfall som (med undantag för alfablockerare, 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 tadalaft 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 tadalaft, är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

5-alfa-reduktashämmare

I en klinisk studie som jämförde tadalaft 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 tadalaft och 5-alfa-reduktashämmare (5-ARIs) saknas, varför försiktighet bör iakttas då tadalaft administreras samtidigt med 5ARIs.

CYP1A2-substrat (t.ex. teofyllin)

I en farmakologisk studie, där 10 mg tadalaft 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 tadalafil tillförsel (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 cytikrom 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 2,5 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, förlossning 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 mänskliga, 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).

| Mycket vanliga ($\geq 1/10$) | Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$) | Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) | Sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) |
|--|---|--|--|
| <i>Immunsystemet</i> | | | |
| | | Överkänslighetsreaktioner | Angioneurotiskt ödem ² |
| <i>Centrala och perifera nervsystemet</i> | | | |
| | Huvudvärk | Yrsel | Stroke ¹ (inklusive blödningar), synkope, transitoriska ischemiska attacker ¹ , migrän ² , krampanfall ² , transitorisk amnesi |
| <i>Ögon</i> | | | |
| | | Dimsyn, smärtförförnimmelser i ögonen | Synfältsdefekter, svullna ögonlock, konjunktival hyperemi, icke-arteritisk främre ischemisk optikusneuropati (NAION) ² , retinalkärlsocklusion ² |
| <i>Öron och balansorgan</i> | | | |
| | | Tinnitus | Plötslig dövhet |
| <i>Hjärtat¹</i> | | | |

| Mycket vanliga (≥1/10) | Vanliga (≥1/100, <1/10) | Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100) | Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000) |
|--|---|--|---|
| | | Takykardi, hjärtklappning | Hjärtinfarkt, instabil angina pectoris ² , ventrikulär arytmia ² |
| <i>Blodkärl</i> | | | |
| | Blodvallning | Hypotonii ³ , 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 ² , exfoliativ dermatit ² , hyperhidros (svettningar) |
| <i>Muskuloskeletala 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> | | | |
| | | Bröstmärta ¹ , perifert ödem, trötthet | Ansiktsödem ² , plötslig hjärtdöd ^{1, 2} |

- (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-avvikelse, framförallt sinusbradykardi, har rapporterats hos patienter som behandlats med tadalafil en gång dagligen, jämfört med placebo. De flesta av EKG-avvikelserna hade 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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9. Överdosering

Engångsdosser 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 erektil funktion. 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 tadalafil 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 tadalafilverkar. 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 tadalafilens 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 tadalafilens 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 studerades initialt i 3 kliniska studier, med 853 patienter, i doser från 2,5, 5 och 10 mg en gång dagligen. I dessa studier inkluderades patienter med erektil dysfunktion av varierande svårighetsgrad (mild, måttlig, svår), olika etiologi, ålder (21-82 år) och etnisk grupp. I de två primära effektstudierna med allmän patientgrupp var medelvärdet per försöksperson med avseende på andel lyckade försök till samlag 57 % och 67 % med tadalafil 5 mg och 50 % med tadalafil 2,5 mg, jämfört med 31 % och 37 % för dem som behandlades med placebo. I studien på patienter med erektil dysfunktion sekundärt till diabetes var medelvärdet per försöksperson med avseende på andel lyckade försök till sexuellt umgänge 41 % och 46 % med tadalafil 5 mg respektive 2,5 mg, jämfört med 28 % för dem som behandlades med placebo. Flertalet patienter i alla tre studierna hade svarat på tidigare behandling med PDE5-hämmare som intogs vid behov. I en senare studie randomiseras 217 patienter, tidigare obehandlade med PDE5-hämmare, till tadalafil 5 mg en gång dagligen jämfört med placebo. Medelvärdet per försöksperson med avseende på andel lyckade försök till samlag var 68 % för tadalafilpatienterna jämfört med 52 % av patienterna i placebo gruppen.

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 mg 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 placebo gruppen, 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 utförts 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 pediatrik 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 sålunda 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. Fölkartligen 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 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 därtill) 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 (kreatininclearance 51 till 80 ml/minut) eller måttlig (kreatininclearance 31 till 50 ml/minut) grad av njurfunktionsnedsättning och försökspersoner i dialys med njursjukdom i slutstadiet gav enstaka doser (5 mg 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

Tadalafilexpioneringen (AUC) hos försökspersoner med mild och måttlig grad av leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass A och B) är jämförbar med expioneringen hos friska försökspersoner när en 10 mg dos ges. Kliniska säkerhetsdata för patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) är begränsade. Det finns inga tillgängliga data om adminstrering en gång dagligen av tadalafil till patienter med försämrad leverfunktion. Om tadalafil föreskrivs för administrering en gång dagligen bör en noggrann, individuell nytta/risk-bedömning göras av den förskrivande läkaren.

Patienter med diabetes

Tadalafilexpioneringen (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, allmäntoxicitet, 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 expionering 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

Filmdrägering

Laktosmonohydrat
Hypromellos
Titandioxid (E171)
Triacetin
Talc

6.2. Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3. Hållbarhet

3 år.

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5. Förpackningstyp och innehåll

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

Förpackningsstorlek: 28 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

MTnr: 33252

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 07.07.2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

09.02.2023