

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tadalafil Actavis 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 10 mg tadalafilia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

yksi päällystetty tabletti sisältää 177 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletit, kalvopäällysteiset.

10 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat: vaaleankeltaisia, soikeita, kalvopäällysteisiä ja niissä on toisella puolella merkintä "10", toisella puolella ei ole merkintää. Tabletin halkaisija on 11 mm x 6,6 mm ja paksuus 3,9–4,5 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Valmiste on tarkoitettu aikuisten miesten erektiohäiriön hoitoon.

Jotta tadalafilillä tehoaisi, tarvitaan seksuaalinen stimulaatio.

Tadalafil Actavis ei ole tarkoitettu naisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset miehet Yleensä suositusannos on 10 mg ennen seksuaalista kanssakäymistä. Lääke voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman. 20 mg:n annosta voidaan kokeilla potilaille, joille 10 mg:n tadalafiliansos ei tuo riittävää tehoa. Lääke voidaan ottaa vähintään 30 minuuttia ennen seksuaalista kanssakäymistä.

Otetaan korkeintaan kerran vuorokaudessa.

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

Tadalafil Actavis -tablettien käyttöä päivittäin pienimmillä annoksilla voidaan harkita potilaille, jotka todennäköisesti käyttäisivät sitä säännöllisesti (ts. ainakin kahdesti viikossa), potilaan valinnan ja lääkärin harkinnan mukaan.

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

Jatkuvan päivittäisen käytön sopivuus potilaalle tulee arvioida uudelleen aika ajoin.

Erityisryhmät

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. Potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, suositeltu maksimiannos on 10 mg. Tadalafiilin päivittäistä käyttöä ei suositella potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Miehet, joiden maksan toiminta on heikentynyt

Suosittu Tadalafil Actavis -annos on 10 mg ennen aiottua seksuaalista kanssakäymistä. Lääke voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman. Tadalafiilin turvallisuudesta on niukasti kliinistä tietoa potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C). Jos valmistetta määrätään tälle ryhmälle, hoitavan lääkärin tulee arvioida huolellisesti hyödyt ja riskit yksittäiselle potilaalle. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tutkimuksissa käytetty korkein annos on 10 mg. Käyttöä kerran vuorokaudessa ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksan vajaatoimintaa. Hoitavan lääkärin tulee arvioida huolellisesti hyödyt ja riskit yksittäiselle potilaalle, jos tadalafiilia käytetään kerran vuorokaudessa tälle potilasryhmälle (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Diabetesta sairastavat miehet

Diabeetikoilla annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Tadalafil Actavis -valmistetta pediatrisille potilailla erektiohäiriön hoidossa.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

Tadalafil Actavis -valmistetta 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 kardiovaskulaarisista riskitekijöistä, ja joille siitä syystä tadalafiili on vasta-aiheinen:

- potilaat, joilla on ollut sydäninfarkti viimeksi kuluneen 90 päivän aikana
- potilaat, jotka sairastavat epästabiliä rasisurintakipua tai sukupuolilyhdydynän aikana ilmenevää rasisurintakipua
- potilaat, joilla on ollut sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka II tai suurempi) viimeksi kuluneiden 6 kuukauden aikana
- potilaat, joilla on hallitsemattomia rytmihäiriöitä, korkea verenpaine (< 90/50 mmHg) tai hallitsematon korkea verenpaine

- potilaat, joilla on ollut aivohalvaus viimeksi kuluneiden 6 kuukauden aikana.

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

PDE5-estäjien, mukaan lukien tadalafil, 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 Actavis -lääkitystä

Erektiohäiriötä diagnosoitaessa tulisi kartoittaa potilaan aikaisemmat sairaudet ja nykyinen terveydentila sekä selvittää erektiohäiriön mahdolliset syyt, ennen kuin potilaalle harkitaan lääkettä.

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

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

Sydän ja verisuonet

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

Alfa₁-salpaajien ja tadalafilin samanaikainen käyttö voi johtaa joillakin potilailla oireiseen hypotensioon (katso kohta 4.5). Tadalafilin ja doksatsosiinin samanaikaista käyttöä ei suositella.

Näkö

Tadalafilin 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 tadalafilia tai muita PDE5-estäjiä. Koska tämä voi olla merkityksellistä kaikille tadalafilia käyttäneille potilaille, potilasta tulee neuvoa äkillisissä näköhäiriöissä lopettamaan Tadalafil Actavis -tablettien käyttö ja ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin (katso kohta 4.3).

Alentunut tai äkillinen kuulonmenetys

Tadalafilin käytön jälkeen on raportoitu äkillisiä kuulonmenetystapauksia. Vaikka joissain tapauksissa oli muita riskitekijöitä (kuten ikä, diabetes, korkea verenpaine ja aiempaa kuulonmenetystapauksia), potilasta tulee neuvoa lopettamaan tadalafilin käyttö ja hakeutumaan heti lääkärin vastaanotolle, mikäli ilmenee äkillistä kuulon alenemaa tai kuulonmenetystä.

Maksan vajaatoiminta

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

Priapismi ja peniksen anatominen epämuotoisuus

Jos potilaalla on 4 tuntia tai pitempään kestävä erektio, häntä tulee neuvoa hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon. Jos priapismia ei hoideta välittömästi, seurauksena voi olla siitinkudoksen vaurio ja pysyvä potenssin heikkeneminen.

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

Käyttö CYP3A4-estäjien kanssa

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

Tadalafil Actavis ja muut erektiohäiriöhoidot

Tadalafiilin ja muiden PDE5-estäjien tai muiden erektiohäiriöhoitojen samanaikaisen käytönturvallisuutta ja tehokkuutta ei ole tutkittu. Potilaita on varoitettava, ettei Tadalafil Actavis -valmistetta tule yhdistää muihin erektiohäiriöhoitoihin.

Laktoosi

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Muiden lääkeaineiden vaikutukset tadalafiiliin

Sytokromi P450-estäjät

Tadalafiili metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n kautta. CYP3A4:n selektiivinen estäjä ketokonatsoli (200 mg/pv) nosti tadalafiilin (10 mg) AUC-arvon kaksinkertaiseksi ja C_{max} -arvoa 15 % suhteessa pelkän tadalafiilin AUC- ja C_{max} -arvoon. Ketokonatsoli (400 mg/vrk) suurensi tadalafiilin (20 mg) altistuksen (AUC) nelinkertaiseksi ja C_{max} -arvoa 22 %. Proteaasi-inhibiittori, ritonaviiri (200 mg 2 kertaa vrk), joka on CYP3A4-, CYP2C9-, CYP2C19- ja CYP2D6-inhibiittori, suurensi tadalafiilin (20 mg) altistuksen (AUC) kaksinkertaiseksi ilman C_{max} -arvon muutosta. Vaikka erityisiä interaktiotutkimuksia ei ole tehty, muiden proteaasi-inhibiittorien kuten sakinaviirin sekä muiden CYP3A4-inhibiittorien kuten erytromysiinin, klaritromysiinin, itrakonatsolin ja greippimehun samanaikaisen käytön yhteydessä on syytä olla varovainen, koska niiden odotetaan nostavan tadalafiilin plasmapitoisuutta (katso kohta 4.4). Siten kohdassa 4.8 mainittujen haittavaikutusten esiintyvyys saattaa lisääntyä.

Kuljettajaproteiinit

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

Sytokromi P450-induktorit

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

Tadalafiilin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Nitraatit

Kliinisissä tutkimuksissa tadalafiilin (5 mg, 10 mg ja 20 mg) osoitettiin tehostavan nitraattien verenpainetta laskevaa vaikutusta. Siksi Tadalafil Actavis -valmisteen anto on vasta-aiheista potilaille, jotka käyttävät jotakin orgaanista nitraattia (ks. kohta 4.3). Kliinisestä tutkimuksesta, jossa tadalafiilia annettiin 150 potilaalle 20 mg päivässä 7 päivän ajan ja jossa potilaat saivat myös 0,4 mg nitroglyseriiniä kielen alle useita kertoja, saatujen tulosten mukaan yhteisvaikutus kesti yli 24 tuntia eikä sitä ollut enää havaittavissa 48 tunnin kuluttua viimeisestä tadalafiiliannoksesta. Kun nitraattilääkitys katsotaan lääketieteellisesti välttämättömäksi, henkeä uhkaavassa tilanteessa ainakin 48 tuntia pitää olla kulunut viimeisen minkä tahansa Tadalafil Actavis -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/vrk) ja tadalafiilin (5 mg kerran/vrk ja 20 mg kerta-annoksena) samanaikainen käyttö tehostaa merkittävästi doksatsosiinin aiheuttamaa verenpaineen laskua. Tämä vaikutus kestää vähintään kaksitoista tuntia ja voi aiheuttaa oireita kuten pyörtymistä. Siksi tadalafiilin ja doksatsosiinin yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

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

Kliinisissä farmakologiaa koskevissa tutkimuksissa tarkasteltiin tadalafiilin kykyä tehostaa verenpainelääkkeiden verenpainetta laskevaa vaikutusta. Tutkimuksen kohteena olivat verenpainetta laskevien lääkeaineiden pääryhmät, mm. kalsiumkanavan salpaajat (amlodipiini), angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjät (enalapriliili), beetasalpaajat (metoprololi), tiatsididiureetit (bendrofluatsidi) ja angiotensiini II -salpaajat (eri tyypit ja annokset, yksin ja yhdessä tiatsidien, kalsiumkanavan salpaajien, beetasalpaajien ja/tai alfasalpaajien kanssa). Tadalafiililla (annos oli 10 mg, paitsi angiotensiini II -reseptorisalpaaja- ja -amlodipiinitutkimuksissa käytettiin 20 mg:n annosta) ei ollut kliinisesti merkittävää yhteisvaikutusta minkään edellä mainitun luokan kanssa. Toisessa kliinifarmakologisessa tutkimuksessa tadalafiilia (20 mg) tutkittiin kaikkiaan neljän eri verenpainelääkeryhmän kanssa. Potilailla, jotka saivat verenpaineen hoitoon monilääkitystä, polikliinisessä seurannassa verenpaineen vaihtelut näyttivät liittyvän verenpaineeseen. Näin ollen tutkimuspotilailla, joiden verenpaine oli hyvin hoitotasolla, verenpaineen lasku oli vähäistä ja samanlaista kuin terveillä henkilöillä. Tutkimuspotilailla, joiden verenpaine ei ollut hoitotasolla, lasku oli suurempi, vaikka suurimmalla osalla tähän ei liittynyt hypotensiivisiä oireita. Samanaikaisesti verenpainetta alentavaa lääkettä saavilla potilailla, tadalafiili 20 mg saattaa aiheuttaa verenpaineenlaskun, joka on yleensä vähäinen (poikkeuksena alfasalpaajat, katso edellä) eikä todennäköisesti kliinisesti merkittävä. Vaiheen 3 kliinisen tutkimuksen tulosten analyysi osoitti, että tadalafiilia 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.

Riosiguuatti

Prekliiniset tutkimukset osoittivat additiivisen verenpaineen laskua lisäävän vaikutuksen kun PDE5-estäjiä käytettiin riosiguaatin kanssa. Kliinisissä tutkimuksissa riosiguaatin on osoitettu lisäävän PDE5-estäjien hypotensiivista vaikutusta. Yhdistelmän myönteisistä vaikutuksista ei ole näyttöä tutkitussa populaatiossa. Samanaikainen riosiguaatin ja PDE5-estäjien, mukaan lukien tadalafilin, käyttö on vasta-aiheista (katso kohta 4.3).

5-alfa-reduktaasin estäjät

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

CYP1A2-substraatit (esim. teofylliini)

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

Etinyyliestradioli ja terbutaliini

Tadalafilin on osoitettu nostavan etinyyliestradiolin oraalista hyötyosuutta. Sama on odotettavissa terbutaliinin oraalisen annon jälkeen, joskin sen 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 annosta. Alkoholia annettiin niin, että sen imeytyminen oli maksimaalista (paasto yli yön ja ruokaa 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 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-isoentsyymien kautta metaboloituvien lääkeaineiden puhdistuman estoa tai induktiota. Tutkimuksissa on vahvistettu, ettei tadalafilia estä eikä induoi 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 kliinisesti merkitsevää vaikutusta S-varfariini- eikä R-varfariini-isomeerin (CYP2C9:n substraatti) altistukseen (AUC-arvo), eikä tadalafilia vaikuttanut varfariinin aiheuttamiin protrombiiniajan muutoksiin.

Asetyylisalisyylihappo

Tadalafilia (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 Actavis ei ole tarkoitettu naisille.

Raskaus

Tadalafiilin raskaudenaikaisesta käytöstä on niukasti tietoa. Eläinkokeissa ei ole havaittu raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai syntymän jälkeiseen kehitykseen liittyviä välittömiä tai välillisiä haittavaikutuksia (katso kohta 5.3). Varotoimena on suotavaa välttää Tadalafil Actavis -valmisteen käyttöä raskauden aikana.

Imetys

Saataavissa olevan farmakodynaamisen/toksikologisen tiedon perusteella tadalafiili erittyy rintamaitoon. Riskiä imetettävälle lapselle ei voida sulkea pois. Tadalafil Actavis -valmistetta ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Koirilla havaittiin vaikutuksia, jotka mahdollisesti viittaavat heikentyneeseen hedelmällisyyteen. Kaksi myöhempiä kliinistä tutkimusta antaa ymmärtää, että tämä vaikutus on epätodennäköistä ihmisellä, vaikka joillakin miehillä havaittiin 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 tunteen esiintyminen kliinisissä tutkimuksissa plasebo- ja tadalafiiliryhmissä on ilmoitusten mukaan samaa luokkaa, potilaiden tulee olla tietoisia siitä, kuinka he reagoivat valmisteeseen ennen kuin he ajavat autoa tai käyttävät koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

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

Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa on esitetty spontaanisti sekä plasebokontrolloitujen kliinisten tutkimusten aikana ilmoitetut haittavaikutukset (tutkimuksissa 8022 potilasta sai tadalafiilia ja 4422 potilasta plaseboa) tarvittaessa ja kerran päivässä erektiohäiriöön ja kerran vuorokaudessa eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvuun.

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

Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
<i>Immuunijärjestelmä</i>			
		Yliherkkyysoireet	Angioedeema ²
<i>Hermosto</i>			
	Päänsärky	Heitehuimaus	Aivohalvaus ¹ (mukaan lukien aivoverenvuodot), pyörtyminen, ohimenevä iskeeminen

Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
			kohtaus ¹ , migreeni ² , kouristukset, ohimenevä muistikatkos
<i>Silmät</i>			
		Näön hämärtyminen, tuntemus kivusta silmissä	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, 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, pahoinvointi, gastroesofageaalinen refluksi	
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>			
		Ihottuma	Nokkosihottuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ² , eksfoliatiivinen 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, verenpurkauma peniksessä, hematospermia
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>			

Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
		Rintakipu ¹ , ääreisalueen turvotus, väsymys	Kasvojen turvotus ² , sydänäkkikuolema ^{1,2}

- (1) Useimmilla potilailla oli ennestään sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä (katso kohta 4.4).
- (2) Myyntiin tulon jälkeen ilmoitettuja haittavaikutuksia, joita ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa.
- (3) Ilmoitettu useimmiten silloin, kun tadalafiilia on annettu potilaille, jotka käyttävät jo verenpainetta alentavia lääkkeitä.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

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

Muut erityisryhmät

Kliinistä tutkimustietoa tadalafiilin käytöstä yli 65-vuotiailla joko erektiohäiriön tai eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun oireiden hoitoon on niukasti. Kliinisissä tutkimuksissa otettaessa 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 tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle: www-sivusto: www.fimea.fi Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri PL 55 FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Terveille koehenkilöille on annettu enimmillään 500 mg:n kerta-annoksia, ja 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 syklisen guanosinimonofosfaatin (cGMP) spesifisen fosfodiesterasityyppi-5:n (PDE5) reversiibeli estäjä. Kun seksuaalinen stimulaatio aiheuttaa paikallisen typpioksidin vapautumisen, tadalafiili estää PDE5:n, mikä suurentaa cGMP-pitoisuuksia siittimen paisuvalisessa. Tämä aiheuttaa silealihaskudoksen rentoutumisen ja verenvirtauksen siitinkudoksiin, mistä seuraa erektio. Tadalafiililla ei ole vaikutusta ilman seksuaalista stimulaatiota.

Farmakodynaamiset vaikutukset

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet tadalafiilin olevan PDE5:n selektiivinen estäjä. PDE5 on entsyymi, jota esiintyy siittimen paisuvalisen silealihaskudoksessa, verisuonten ja sisäelinten silealihaskudoksessa, luustolihaksissa, verihiutaleissa, munuaisissa, keuhkoissa ja pikkuaivoissa.

Tadalafiilin PDE5:een kohdistuva vaikutus on voimakkaampi kuin muihin fosfodiesteraseihin kohdistuva vaikutus. Tadalafiilin vaikutus on > 10 000 kertaa voimakkaampi PDE5- kuin PDE1-, PDE2- ja PDE4-entsyymeihin, joita esiintyy sydämessä, aivoissa, verisuonissa, maksassa ja muissa elimissä. Tadalafiilin vaikutus on > 10 000 kertaa voimakkaampi PDE5- kuin PDE3-entsyymiin, jota esiintyy sydämessä ja verisuonissa. PDE5:een kohdistuva selektiivisyys PDE3:een verrattuna on tärkeä, koska PDE3 on entsyymi, joka osallistuu sydämen kontraktiiteettiin. Tadalafiilin vaikutus on lisäksi noin 700 kertaa voimakkaampi PDE5:een kuin PDE6:een nähden. PDE6 on entsyymi, jota esiintyy verkkokalvossa, ja joka vastaa fototransduktiosta. Lisäksi tadalafiilin PDE5:een kohdistuva vaikutus on > 10 000 kertaa voimakkaampi kuin PDE7 - PDE10:een kohdistuva vaikutus.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tadalafiilin vasteajan määrittämiseksi tehtiin kolme plasebokontrolloitua kliinistä tutkimusta, joihin osallistui 1054 potilasta kotiolosuhteissa. Tadalafiililla saatiin tilastollisesti merkitsevä parannus erektioon ja onnistuneeseen sukupuoliyhdyntään. Tadalafiilin vaikutus alkoi jopa 16 minuutin kuluttua lääkkeen ottamisesta ja lääkityksellä voitiin saavuttaa onnistuneeseen yhdyntään riittävä erektio aina 36 tuntiin saakka.

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

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. Värinäön muutoksia koskevat ilmoitukset olivat harvinaisia (< 0,1 %) kaikissa kliinisissä tutkimuksissa.

Miehille tehtiin kolme eri tutkimusta, joissa tutkittiin päivittäin annettavan valmisteiden mahdollista vaikutusta spermatogeneesiin (10 mg yksi 6 kuukauden tutkimus ja 20 mg yksi 6 ja yksi 9 kuukauden tutkimus). Näistä kahdessa tutkimuksessa havaittiin siittiöiden määrän vähenemistä sekä ejakulaatiota että moolia kohti. Väheneminen liitettiin tadalafiilihoitoon, luultavasti kliinisesti merkityksettömänä. Näitä vaikutuksia ei liitetty muutoksiin muissa parametreissa kuten siittiöiden liikkuvuus, muoto tai follikkelia stimuloiva hormoni.

Tadalafiilia on tutkittu annoksilla 2–100 mg 16 kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 3250 potilasta, joilla oli vaikeusasteeltaan (lievä, keskivaikea, vaikea) erilaisia erektiohäiriöitä, erilainen etiologia, ja jotka olivat eri-ikäisiä (vaihteluväli 21–86 vuotta) sekä etniseltä taustaltaan erilaisia. Useimmat potilaista ilmoittivat, että erektiohäiriöitä oli esiintynyt vähintään 1 vuoden ajan. Tehoa mittaavissa tutkimuksissa 81 % potilaista ilmoitti, että tadalafiili paransi heidän erektiotaan (plasebolla 35 %). Erektiohäiriön vaikutuksesta riippumatta potilaat raportoivat parantuneesta erektiosta kun he käyttivät tadalafiilia (lievässä 86 %, keskivaikeassa 83 % ja vaikeassa 72 %) verrattuna plaseboon (lievässä 45 %, keskivaikeassa 42 %, vaikeassa 19 %). Tehoa mittaavissa tutkimuksissa 75% yhdynnöistä onnistui tadalafiililla hoidetuilla potilailla verrattuna plaseboon (32 %).

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 %.

Pediatriiset potilaat

Pediatriisilla potilailla, joilla on Duchennen lihasdystrofia (DMD), on tehty yksi tutkimus, jossa ei saatu näyttöä tehosta. Randomoitu kaksoissokkoutettu plasebokontrolloitu kolmihaarainen

rinnakkaistutkimus tadalafililla 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 tadalafilia 0,3 mg/kg, tadalafilia 0,6 mg/kg tai plaseboa päivittäin. Tadalafil 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 tadalafilia 0,3 mg/kg käyttäneessä ryhmässä ($p=0,307$) ja -59,1 metriin tadalafilia 0,6 mg/kg käyttäneessä ryhmässä ($p=0,538$). Lisäksi tehoa ei pystytty osoittamaan missään tästä tutkimuksesta tehdyssä sekundaarianalysissa. Kaiken kaikkiaan tämän tutkimuksen haittaprofiili oli yhdenmukainen tadalafilin tunnetun haittaprofiilin kanssa, ja haittavaikutukset odotetunlaisia pediatriisessa DMD potilasryhmässä, jossa potilaat saavat kortikosteroideja.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset tadalafilin käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien erektiohäiriön hoidossa (katso kohdasta 4.2 lisätietoa käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Tadalafil imeytyy 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 imeytymisnopeuteen eikä imeytyneen tadalafilin osuuteen, joten valmiste voidaan ottaa ruoan kanssa tai tyhjään mahaan. Annoksen ottamisaika (aamu tai ilta) ei vaikuttanut kliinisesti merkitsevästi imeytymisnopeuteen eikä imeytyneen aineen osuuteen.

Jakautuminen

Jakautumistilavuuden keskiarvo on noin 63 l, mikä osoittaa, että tadalafil jakautuu kudoksiin. Terapeuttisella pitoisuudella 94 % plasman tadalafilista sitoutuu proteiineihin. Heikentynyt munuaistoiminta ei vaikuta proteiineihin sitoutumiseen. Alle 0,0005 % annetusta annoksesta erittyy terveiden koehenkilöiden spermaan.

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Terveillä koehenkilöillä tadalafilin farmakokineetiikka on lineaarinen aikaan ja annokseen nähden. Annosvälillä 2,5 ja 20 mg altistus (AUC-arvo) suurenee suhteessa annokseen. Vakaan tilan pitoisuudet (steady state) plasmassa saavutetaan 5 vuorokaudessa kerran vuorokaudessa tapahtuvassa annostelussa.

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

Erityisryhmät

Läkkäät 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 aihetta annoksen muuttamiseen.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

Koehenkilöillä, joiden maksan toiminta oli heikentynyt lievästi tai keskivaikeasti (Child-Pugh luokka A ja B), tadalafiilialtistus (AUC-arvo) 10 mg:n annoksella on verrattavissa terveiden koehenkilöiden altistukseen. Tadalafiilin turvallisesta käytöstä on saatavilla niukasti kliinistä tietoa potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C). Hoitavan lääkärin tulee arvioida huolellisesti hyödyt ja riskit yksittäiselle potilaalle, jos tadalafiilia käytetään tälle potilasryhmälle. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tutkimuksissa käytetty korkein annos on 10 mg.

Diabetespotilaat

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä reproduktiotoksisuutta koskevien konventionaalisten ei-kliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotilla tai hiirillä, jotka saivat tadalafiilia enimmillään 1 000 mg/kg/vrk, ei havaittu todisteita teratogeenisuudesta, alkiotoksisuudesta eikä sikiötoksisuudesta. Rotilla tehdyssä pre- ja postnataalista kehitystä koskeneissa tutkimuksissa annos, jolla ei havaittu vaikutusta, oli 30 mg/kg/vrk. Tiineellä rotalla tämän annoksen laskennallisen vapaan 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 vähintään 25 mg/kg/vrk 6–12 kuukauden ajan (vähintäänkin 3 kertaa suurempi altistus [vaihteluväli 3,7–18,6] ihmisessä 20 mg:n kerta-annoksella saavutettavaan verrattuna), siementiehyeen epiteelissä esiintyi regressiota, joka johti joillakin koirilla spermatogeenin vähenemiseen. Katso myös kohta 5.1.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

laktoosimonohydraatti,
esigelatinoitu tärkkelys,
kolloidinen vedetön piioksidi,
kroskarmelloosinatrium,
natriumlauryylisulfaatti,

magnesiumstearaatti.

Kalvopäällyste:

hypromelloosi (E464),

laktoosimonohydraatti.

titaanidioksidi (E 171),

triasetiini,

talkki (E553b),

keltainen rautaoksidi (E172),

punainen rautaoksidi (E172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei edellytä erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Alumiini/PVC/PCTFE-läpipainopakkaukset.

4, 8 ja 12 kalvopäällysteistä tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76 - 78

220 Hafnarfjörður

Islanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

33355

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.8.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.6.2017

