

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tadalafil Accord 2,5 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,5 mg tadalafilia.

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 erektiohäiriön hoito.

Jotta tadalafiili tehoaisi erektiohäiriöön, tarvitaan seksuaalinen stimulaatio.

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

4.2. Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset miehet

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

Tadalafiilin 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 päivittäin 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

Iäkkäät miehet

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat miehet

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, suositeltu enimmäisannos on 10 mg tarpeen mukaan.

Päivittäistä käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoimintaa sairastavat miehet

Suosittelu tadalafilannos on yleensä 10 mg ennen seksuaalista kanssakäymistä. Lääke voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman. Tadalafilin turvallisuudesta on vain vähän 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 sairastavien potilaiden hoidosta yli 10 mg:n tadalafilannoksilla ei ole saatavilla tietoa.

Kerran vuorokaudessa erektiohäiriön hoitoon otettavaa tadalafilia ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Jos valmistetta määrätään 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 diabetespotilaille.

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Tabletit otetaan suun kautta.

4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Kliinisissä tutkimuksissa tadalafilin osoitettiin tehostavan nitraattien verenpainetta laskevaa vaikutusta. Tämän uskotaan johtuvan nitraattien ja tadalafilin typpioksidicGMP (syklinen guanosinimonofosfaatti) -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 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 tadalafil on vasta-aiheinen:

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

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

PDE5:n 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 Accord -lääkitystä

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

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

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

Sydän- ja verisuonitaudit

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

Potilailla, joilla on samanaikainen verenpainelääkitys, tadalafil voi alentaa potilaiden verenpainetta. Kun aloitetaan päivittäinen tadalafilihoito, potilaan verenpainelääkityksen säätöä 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 näköhäiriöitä ja NAION-tapauksia. Havainnointitutkimusten analyysit viittaavat erektiohäiriöstä kärsivien miesten suurentuneeseen akuutin NAIONin riskiin tadalafiilialtistuksen tai muiden PDE5:n estäjien altistuksen jälkeen. Koska tämä saattaa koskea kaikkia tadalafiilille altistuneita potilaita, potilasta tulee neuvota 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 päivittäistä annostusta ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Tässä tilanteessa tadalafiilialtistus (pitoisuus-pinta-ala, AUC) on suurentunut, kliininen kokemus vähäistä, eikä dialyysillä voida vaikuttaa puhdistumaan.

Tadalafiilin turvallisuudesta ja tehokkuudesta on saatavilla niukasti kliinistä tietoa kerta-annostuksesta potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C). Kerran vuorokaudessa otettavaa annosta ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden erektiohäiriön hoidossa. Jos Tadalafil Accord -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 neuvota 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, multipple myelooma tai leukemia).

Käyttö CYP3A4-induktoreiden tai -inhibiittorien kanssa

Varovaisuutta on noudatettava, kun Tadalafil Accord -valmistetta määrätään 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 erektiohäiriöhoidot

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

Laktoosi

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

Natrium

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

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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 suurempia annoksia.

Muiden lääkeaineiden vaikutukset tadalafiiliin

Sytokromi-P450:n inhibiittorit

Tadalafiili metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n kautta. CYP3A4:n selektiivinen estäjä ketokonatsoli (200 mg/vrk) nosti tadalafiilin (10 mg) altistuksen (AUC) kaksinkertaiseksi ja C_{max} -arvoa 15 % suhteessa pelkän tadalafiilin AUC- ja C_{max} -arvoihin. Ketokonatsoli (400 mg/vrk) suurensi tadalafiilin (20 mg) altistuksen (AUC) nelinkertaiseksi ja C_{max} -arvoa 22 %. Proteaasimestäjä ritonaviiri (200 mg kahdesti vuorokaudessa), joka on CYP3A4-, CYP2C9-, CYP2C19- ja CYP2D6-inhibiittori, suurensi tadalafiilin (20 mg) altistuksen (AUC) kaksinkertaiseksi ilman C_{max} -arvon muutosta. Ritonaviiri (500 mg tai 600 mg kahdesti vuorokaudessa) suurensi tadalafiilin (20 mg) altistusta (AUC) 32 % ja pienensi C_{max} -arvoa 30 %. Vaikka erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty, muiden proteaasimestäjien, kuten sakinaviirin, sekä muiden CYP3A4:n estäjien, kuten erytromysiinin, klaritromysiinin, itrakonatsolin ja greippimehun, samanaikaisen käytön yhteydessä on syytä olla varovainen, koska niiden odotetaan nostavan tadalafiilipitoisuutta plasmassa (ks. kohta 4.4). Siten kohdassa 4.8 mainittujen haittavaikutusten esiintyvyys saattaa lisääntyä.

Kuljettajaproteiinit

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

Sytokromi-P450:n induktorit

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

Tadalafiilin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Nitraatit

Kliinisissä tutkimuksissa tadalafiilin (5 mg, 10 mg ja 20 mg) osoitettiin tehostavan nitraattien verenpainetta laskevaa vaikutusta. Siksi Tadalafil Accord -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 Accord -annoksen (2,5–20 mg) ottamisesta ennen kuin nitraatteja voidaan harkita. Näissä olosuhteissa nitraatteja tulisi antaa ainoastaan tarkassa lääkärin valvonnassa sekä seurata asianmukaisesti hemodynaamisia toimintoja.

Verenpainelääkkeet (myös kalsiumkanavan salpaajat)

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

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

Kliinisissä farmakologiaa koskevissa tutkimuksissa tarkasteltiin tadalafiilin kykyä tehostaa verenpainelääkkeiden verenpainetta laskevaa vaikutusta. Tutkimuksen kohteena olivat verenpainetta laskevien lääkeaineiden pääryhmät, mm. kalsiuminestäjät (amlodipiini), angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjät (enalapriili), beetasalpaajat (metoprololi), tiatsididiureetit (bendrofluatsidi) ja angiotensiini II -salpaajat (eri tyypit ja annokset, yksin ja yhdessä tiatsidien, kalsiuminestäjien, beetasalpaajien ja/tai alfasalpaajien kanssa). Tadalafiililla (annos oli 10 mg, paitsi angiotensiini II -reseptorisalpaaja- ja amlodipiinitutkimuksissa käytettiin 20 mg:n annosta) ei ollut kliinisesti merkitsevää 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 verenpainetasoon. Näin ollen tutkimuspotilailla, joiden verenpaine oli hyvässä hoitotasapainossa, verenpaineen lasku oli vähäistä ja samanlaista kuin terveillä henkilöillä. Tutkimuspotilailla, joiden verenpaine ei ollut hoitotasapainossa, lasku oli suurempi, vaikka suurimmalla osalla tähän ei liittynyt hypotensiivisiä oireita. Samanaikaisesti verenpainetta alentavaa lääkettä saavilla potilailla tadalafiili 20 mg saattaa aiheuttaa verenpaineen laskun, joka on yleensä vähäinen (poikkeuksena alfasalpaajat, katso doksatsosiini edellä) eikä todennäköisesti kliinisesti merkitsevää. Vaiheen III kliinisen tutkimuksen tulosten analyysi osoitti, että tadalafiilia yksin tai samanaikaisesti verenpainetta alentavien lääkkeiden kanssa käyttävien potilaiden välillä ei ollut eroa haittapahtumien suhteen. Verenpainetta alentavia lääkkeitä saavia potilaita on kuitenkin varoitettava verenpaineen mahdollisesta laskusta.

Riosiguaatti

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

5-alfa-reduktaasin estäjät

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

CYP1A2-substraatit (esim. teofylliini)

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu, kun tadalafiilia (10 mg) annettiin teofylliinin (ei-selektiivinen fosfodiesteriäin estäjä) kanssa kliinisen farmakologian tutkimuksessa. Ainoa farmakodynaaminen vaikutus oli sydämen lyöntitiheyden pieni nousu (3,5 lyöntiä/min). Vaikka tämä

vaikutus on vähäinen ja tässä tutkimuksessa ilman kliinistä merkitystä, se on syytä huomioida, jos näitä lääkkeitä määrätään samanaikaisesti.

Etinyyliestradioli ja terbutaliini

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

Alkoholi

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

Tadalafiili (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 tadalafiilia annettiin pienemmän alkoholiannoksen (0,6 g/kg) kanssa, verenpaineen laskua ei havaittu, ja heitehuimausta ilmeni saman verran kuin alkoholilla yksinään. Tadalafiili (10 mg) ei voimistanut alkoholin kognitiiviseen toimintaan kohdistuvia vaikutuksia.

Sytokromi P450:n kautta metaboloituvat lääkkeaineet

Tadalafiilin ei odoteta aiheuttavan kliinisesti merkitsevää CYP450-isoentsyymien kautta metaboloituvien lääkkeaineiden puhdistuman estoa tai induktiota. Tutkimuksissa on vahvistettu, ettei tadalafiili estä eikä indusoi CYP450-isoentsyymejä, joita ovat mm. CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 ja CYP2C19.

CYP2C9-substraatit (esim. R-varfariini)

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

Asetyylisalisyylihappo

Tadalafiili (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 tadalafiilin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet eivät osoita suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion tai sikiön kehitykseen, synnytykseen tai jälkeläisen kehitykseen synnytyksen jälkeen (ks. kohta 5.3). Varotoimena on suotavaa välttää Tadalafil Accord -valmisteen käyttöä raskauden aikana.

Imetys

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

Hedelmällisyys

Koirilla todettiin vaikutuksia, jotka mahdollisesti viittaavat heikentyneeseen hedelmällisyyteen. Kaksi myöhempää kliinistä tutkimusta antaa ymmärtää, että tämä vaikutus on epätodennäköistä ihmisellä, vaikka joillakin miehillä havaittiin pienentyneitä spermapitoisuuksia (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 lume- ja tadalafiiliryhmissä on ilmoitusten mukaan samaa luokkaa, potilaiden tulee olla tietoisia siitä, kuinka he reagoivat Tadalafil Accord -valmisteseen, ennen kuin he ajavat autoa tai käyttävät koneita.

4.8. Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Potilailla, jotka käyttivät tadalafiilia erektiohäiriön tai eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun oireiden hoitoon, yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset olivat päänsärky, dyspepsia, selkäkipu ja myalgia. Näiden esiintyvyys lisääntyi käytetyn tadalafiiliannoksen suuretessa. 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 lumekontrolloitujen kliinisten tutkimusten aikana ilmoitetut haittavaikutukset (tutkimuksissa 8022 potilasta sai tadalafiilia ja 4422 potilasta lumevalmistetta). Erektiohäiriön hoitoon potilaat ottivat tadalafiilia tarvittaessa tai kerran vuorokaudessa. Eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun oireiden hoitoon tadalafiilia otettiin kerran vuorokaudessa.

Esiintyvyyssluokitus: 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>Immuunijärjestelmä</i>			
		Yliherkkyysoireet	Angioedeema ²
<i>Hermosto</i>			
	Päänsärky	Heitehuimaus	Aivohalvaus ¹ (mukaan lukien aivoverenvuodot), pyörtyminen, ohimenevä iskeeminen kohtaus ¹ , migreeni ² , kouristukset ² , ohimenevä muistikatkos
<i>Silmät</i>			
		Näön hämärtyminen, tuntemus kivusta silmässä	Näkökenttäpuutos, silmäluomien turvotus, sidekalvojen verestys, ei-arteriittinen näköhermon etuosan iskeeminen vaurio (NAION) ² , verkkokalvon verisuonitukos ²
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>			
		Tinnitus	Äkillinen kuulonmenetys
<i>Sydän¹</i>			

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, epästabili 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, lihaskipu, raajojen kipu		
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>			
		Verivirtsaisuus	
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>			
		pitkittänyt erektio	Priapismi, verenpurkauma peniksessä, hematospermia
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>			
		Rintakipu ¹ , ääreialueen turvotus, väsymys	Kasvojen turvotus ² , sydänperäinen äkkikuolema ^{1,2}

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

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

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

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset

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

Muut erityisryhmät

Kliinistä tutkimustietoa tadalafilein käytöstä yli 65-vuotiailla joko erektiohäiriön tai eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun oireiden hoitoon on niukasti. Kliinisissä tutkimuksissa otettaessa tadalafileia 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-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9. Yliannostus

Terveille koehenkilöille on annettu enimmillään 500 mg:n kerta-annoksia, ja potilaille on annettu useita enimmillään 100 mg:n vuorokausiannoksia. Haittatahtumat 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 fosfodiesteri-tyyppi-5:n (PDE5) reversiibeli estäjä.

Kun seksuaalinen stimulaatio aiheuttaa paikallisen typpioksidin vapautumisen, tadalafiili estää PDE5:tä, mikä suurentaa cGMP-pitoisuuksia siittimen paisuvalisessa. Tämä aiheuttaa sileälihaskudoksen 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 sileälihaskudoksessa, verisuonten ja sisäelinten sileälihaskudoksessa, luustolihasissa, verihiutaleissa, munuaisissa, keuhkoissa ja pikkuaivoissa. Tadalafiilin PDE5:een kohdistuva vaikutus on voimakkaampi kuin muihin fosfodiesteriaseihin kohdistuva vaikutus. Tadalafiilin vaikutus on > 10 000 kertaa voimakkaampi PDE5- kuin PDE1-, PDE2- ja PDE4-entsyymeihin, joita esiintyy sydämessä, aivoissa, verisuonissa, maksassa ja muissa elimissä. Tadalafiilin vaikutus on > 10 000 kertaa voimakkaampi PDE5- kuin PDE3-entsyymiin, jota esiintyy sydämessä ja verisuonissa.

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Tadalafiilin antaminen terveille koehenkilöille ei aiheuttanut merkitsevää eroa lumevalmisteeseen 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 tadalafiilin mahdollista vaikutusta spermatogeneesiin (tadalafiili 10 mg vuorokaudessa: yksi kuuden kuukauden tutkimus; tadalafiili 20 mg vuorokaudessa: yksi kuuden ja yksi yhdeksän kuukauden tutkimus). Tadalafiilia otettiin päivittäin. Näistä kahdessa tutkimuksessa havaittiin siittiöiden määrän ja pitoisuuden vähenemistä. Väheneminen liitettiin tadalafiilihoitoon, luultavasti kliinisesti merkityksellömänä. Näitä vaikutuksia ei liitetty muutoksiin muissa parametreissa, kuten siittiöiden liikkuvuus, muoto tai follikkelia stimuloiva hormoni.

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

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

Potilailla, joilla oli selkädinvammasta johtuva erektiohäiriö, tehtiin tutkimus, joka kesti 12 viikkoa. Tutkimukseen osallistui 186 potilasta (142 sai tadalafiilia ja 44 lumevalmistetta). 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 lumevalmisteella 17 %.

Tadalafiilin päivittäistä annostelua annoksilla 2,5 mg, 5 mg ja 10 mg tutkittiin kolmessa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 853 eri-ikäistä (21–82-vuotiasta) ja etniseltä taustaltaan erilaista potilasta. Potilaiden erektiohäiriöt olivat vaikeusasteeltaan (lievä, keskivaikea, vaikea) ja etiologialtaan erilaisia. Kahdessa tehoa mittaavassa tutkimuksessa 57 % ja 67 % yhdyntäyrityksistä onnistui tadalafiiliannoksella 5 mg/vrk ja tadalafiilin 2,5 mg:n vuorokausiannoksella 50 %:lla, kun

taas lumevalmisteella vastaava luku oli 31 % ja 37 %. Tutkimuksessa, johon osallistuvilla potilailla erektiohäiriö johtui diabeteksestä, 41 % ja 46 % yhdyntäyrityksistä onnistui potilailla, jotka saivat tadalafilia 5 mg/vrk ja 2,5 mg/vrk, kun taas lumevalmisteella luku oli 28 %. Useimmat näihin kolmeen tutkimukseen osallistuneista potilaista olivat aikaisemmin käyttäneet PDE5:n estäjiä tarpeen mukaan ja saaneet vasteen hoidosta. Myöhemmin tehdyssä tutkimuksessa, johon osallistui 217 potilasta ja jotka eivät olleet aikaisemmin käyttäneet PDE5:n estäjiä, potilaat satunnaistettiin käyttämään joko tadalafilia 5 mg kerran vuorokaudessa tai lumevalmistetta. Keskimääräinen onnistuneiden yhdyntöjen osuus oli 68 % potilasta kohti tadalafilia saaneilla, vastaava luku lumevalmisteella oli 52 %.

Pediatriset potilaat

Duchennen lihasdystrofiaa sairastaville pediatriisille potilaille 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 käsitti 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 päätapahtumalla eli 6 minuutin kävelytestillä (6MWD) mitattuna: 6MWD:n pienimmän neliösumman 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 pediatriisilla potilailla odotettujen haittatapahtumien kanssa.

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

5.2. Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Ruonan nauttiminen ei vaikuta tadalafilin imeytymisnopeuteen eikä imeytyneen tadalafilin osuuteen, joten Tadalafil Accord voidaan ottaa ruoan kanssa tai tyhjään mahaan. Annoksen ottamisaika (aamu tai ilta 10 mg:n kerta-annoksen jälkeen) ei vaikuttanut kliinisesti merkitsevästi imeytymisnopeuteen eikä imeytyneen aineen osuuteen.

Jakautuminen

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

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

Biotransformaatio

Tadalafilii metaboloituu pääasiassa sytokromi-P450(CYP)3A4-isoentsyymien kautta. Veressä päämetaboliitti on metyylikatekoliglukuronidi. Tämän metaboliitin PDE5:een kohdistuva vaikutus on

vähintään 13 000 kertaa heikompi kuin tadalafiilin. Havaittujen metaboliittipitoisuuksien ei siis oleteta olevan kliinisesti aktiivisia.

Eliminaatio

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

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Terveillä koehenkilöillä tadalafiilin 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 erektiohäiriöitä, kuin koehenkilöillä, joilla ei ole erektiohäiriöitä.

Erityisryhmät

Iäkkäät

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 aiheita 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 vain vähän kliinistä tietoa potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C). Tadalafiilin käytöstä kerran vuorokaudessa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole saatavilla tietoa. Jos tadalafiilia määrätään kerran vuorokaudessa tälle ryhmälle, hoitavan lääkärin tulee arvioida huolellisesti hyödyt ja riskit yksittäiselle potilaalle.

Diabetespotilaat

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

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten 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 kolme kertaa suurempi altistus [vaihteluväli 3,7–18,6] ihmisessä 20 mg:n kerta-annoksella saavutettavaan verrattuna), siementiehyeen epiteelissä esiintyi regressiota, joka johti joillakin koirilla spermatogeenin vähenemiseen. Ks. myös kohta 5.1.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Kroskarmelloosinatrium
Hypromelloosi
Mikrokiteinen selluloosa
Sorbitaanistearaatti
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Laktoosimonohydraatti
Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Triasetiini
Talkki

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kesto aika

3 vuotta.

6.4. Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

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

Pakkauskoko: 28 tablettia

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

MT nr: 33252

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 07.07.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.02.2022