

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tadalafil AOP 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg tadalafilia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Jokainen 20 mg tabletti sisältää 313 mg laktoosia ja 3 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Keltainen, kalvopäällysteinen, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on "T 20" ja toisella sileä, nimellismittoinen 13,5 mm x 6,6 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Tadalafil AOP on tarkoitettu aikuisten koholla olevan keuhkovaltimopaineen (pulmonary arterial hypertension eli PAH) hoitoon parantamaan niiden potilaiden toimintakykyä, joiden toiminnallinen WHO-luokka on II tai III (ks. kohta 5.1).

Valmisteen teho on osoitettu potilailla, joilla on idiopaattinen PAH (IPAH) sekä potilailla, joilla on sidekudossairauden (kollagenoosin) aiheuttamaan verisuonisairauteen liittyvä PAH.

4.2. Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa ja valvoa vain koholla olevan keuhkovaltimopaineen hoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Suositusannos on 40 mg (2 x 20 mg) kerran vuorokaudessa otettuna ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen iäkkäillä potilailla ei ole tarpeen.

Munuaisten vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille suositeltu aloitusannos on 20 mg kerran vuorokaudessa. Annos voidaan suurentaa 40 mg:aan kerran vuorokaudessa yksilöllisen tehon ja siedettävyyden mukaan. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei suositella tadalafilia (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Koska lievää tai keskivaikeaa maksakirroosia (Child-Pugh luokka A ja B) sairastavista potilaista on vain rajallisesti kliinistä kokemusta, annetaan aluksi 10 mg:n kerta-annoksia, minkä jälkeen voidaan harkita 20 mg:n vuorokausiannosta. Tadalafilia määräävän lääkärin on tarkoin ja yksilöllisesti harkittava kunkin potilaan kohdalla odotettavissa oleva hyöty-haittasuhde. Vaikeaa maksakirroosia (Child-Pugh-luokka C) sairastavia potilaita ei ole tutkittu, joten tadalafilia ei suositella tässä potilasryhmässä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Tadalafil AOP-lääkevalmisteen turvallisuutta ja tehoa pediatrisilla potilailla ei ole vielä vahvistettu. Saatavissa oleva tieto on kuvattu kohdassa 5.1.

Antotapa

Tadalafil AOP otetaan suun kautta.

4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Akuutti sydäninfarkti viimeisten 3 kuukauden aikana.

Hyvin matala verenpaine (< 90/50 mmHg).

- Kliinisissä tutkimuksissa tadalafilin osoitettiin tehostavan nitraattien verenpainetta laskevaa vaikutusta. Tämän uskotaan johtuvan nitraattien ja tadalafilin typpioksidicGMP (syklinen guanosinimonofosfaatti) -reittiin kohdistuvasta yhteisvaikutuksesta. Siksi tadalafil on vasta-aiheinen potilaille, jotka käyttävät jotakin orgaanista nitraattia (katso kohta 4.5).

PDE5-inhibiittoreiden, mukaan lukien tadalafilin, samanaikainen käyttö guanylaattisyklaasin stimulaattoreiden, kuten riosiguaatin kanssa, on vasta-aiheinen, sillä se saattaa mahdollisesti johtaa oireiseen hypotensioon (katso kohta 4.5).

Potilaat, joilla on ei-tulehdusperäisen näköhermon etuhaaran iskeemisestä vauriosta (NAION) johtuva näön häviäminen toisessa silmässä, huolimatta siitä liitetäänkö näön häviäminen aiempaan PDE5-inhibiittorin altistukseen (katso kohta 4.4).

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Sydän ja verisuonisto

PAH-käyttöaihetta tutkineissa kliinisissä lääketutkimuksissa ei ollut mukana seuraavia sydän- ja verisuonisairauksien potilasryhmiä:

- potilaat, joilla on kliinisesti merkitsevä aortta- ja hiippaläppävika
- potilaat, joilla on sydänpussin konstriktio
- potilaat, joilla on restriktiivinen tai kongestiivinen kardiomyopatia
- potilaat, joilla on merkitsevä vasemman kammion dysfunktio
- potilaat, joilla on hengenvaarallisia sydämen rytmihäiriöitä
- potilaat, joilla on oireinen sepelvaltimotauti
- potilaat, joilla on huonossa tasapainossa oleva hypertensio.

Koska Tadalafilin turvallisuuteen liittyvää kliinistä tietoa ei ole käytettävissä näissä potilasryhmissä, tadalafilia ei suositella käytettävän näille potilaille.

Keuhkoverisuoniston vasodilaattorit voivat heikentää merkittävästi keuhkojen veno-okklusiivista (PVOD) sairautta sairastavien potilaiden sydän- ja verisuonitilannetta. Koska käytettävissä ei ole kliinisiä tietoja tadalafilin annosta veno-okklusiivista sairautta sairastaville potilaille, tadalafilin antamista ei suositella näille potilaille. Samanaikaisen PVOD-sairauden mahdollisuus on otettava huomioon, jos tadalafilia saavalle potilaalle ilmaantuu keuhkoödeeman löydöksiä.

Tadalafililla on systeemisiä vasodilatoivia vaikutuksia, jotka voivat aiheuttaa ohimenevästi verenpaineen laskua. Lääkäreiden on otettava tarkoin huomioon näiden vasodilatoivien vaikutusten mahdolliset haitat potilaille, joilla on tiettyjä taustatiloja, kuten vaikea vasemman kammion ulosvirtauseste, nestevajaus, autonominen hypotensio tai matala verenpaine lepotilassa.

Alfa₁-salpaajien ja tadalafiilin samanaikainen käyttö voi joillakin potilailla johtaa oireiseen hypotensioon (ks. kohta 4.5). Siksi tadalafiilin ja doksatsosiinin samanaikaista käyttöä ei suositella.

Näkö

Tadalafiilin ja muiden PDE5-estäjien käytön yhteydessä on ilmoitettu näköhäiriöitä ja NAION-tapauksia. Havainnoidun tiedon analyysit viittaavat akuutin NAION-riskin kasvaneen miehillä, joilla on erektiohäiriö ja jotka ovat käyttäneet ajoittain tadalafiilia tai muita PDE5-estäjiä. Koska tämä voi olla merkityksellistä kaikille tadalafiilia käyttäneille potilaille, potilasta tulee neuvoa äkillisten näköhäiriöiden ilmaantuessa lopettamaan Tadalafil AOP-valmisteen käyttö ja ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin (katso kohta 4.3). Potilaita, joilla on tiedossa oleva perinnöllinen, degeneratiivinen verkkokalvon sairaus mukaan lukien retinitis pigmentosa, ei ollut mukana kliinisissä tutkimuksissa eikä Tadalafil AOP-valmistetta suositella näille potilaille.

Alentunut tai äkillinen kuulonmenetys

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

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Tadalafiilin käyttöä ei suositella vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville, koska tadalafiilin altistus (AUC) on suurentunut, kliininen kokemus rajallista ja koska dialyysin avulla ei voida vaikuttaa tadalafiilin puhdistumaan.

Tadalafiilin käyttöä vaikeaa maksakirroosia (Child-Pugh-luokka C) sairastavilla potilailla ei ole tutkittu eikä tadalafiilia siksi suositella näille potilaille.

Priapismi ja peniksen anatominen epämuotoisuus

Priapismia on ilmoitettu PDE5-estäjiä saaneilla miespotilailla. 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 tai pysyvä potenssin heikkeneminen.

Tadalafiilia 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-induktorien tai -estäjien kanssa

Tadalafiilin käyttöä ei suositella potilaille, jotka käyttävät jatkuvasti CYP3A4-isoentsyymiä voimakkaasti indusoivia yhdisteitä, kuten rifampisiinia (katso kohta 4.5).

Tadalafiilin käyttöä ei suositella potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti CYP3A4-isoentsyymiä voimakkaasti inhiboivia yhdisteitä, kuten ketokonatsolia tai ritonaviiria (katso kohta 4.5).

Erektiohäiriöiden hoito

Tadalafiilin ja muiden PDE5-estäjien tai muiden erektiohäiriöhoitojen samanaikaisen käytön turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole tutkittu. Potilaita on varoitettava, ettei Tadalafil AOP-valmistetta tule käyttää yhdessä näiden lääkeaineiden kanssa.

Postasykliini ja sen analogit

Tadalafiilin käytön tehoa ja turvallisuutta samanaikaisen prostasykliinin tai sen analogien käytön yhteydessä ei ole tutkittu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Näin ollen varovaisuutta suositellaan, jos näitä annetaan samanaikaisesti.

Bosentaani

Tadalafiilin tehoa ei ole lopullisesti osoitettu bosentaanilääkitystä saaville potilaille (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Laktoosi

Tadalafil AOP sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosiimeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkeaineiden vaikutukset tadalafiiliin

Sytokromi P450:n estäjät

Atsolirakenteiset sienilääkkeet (mm. ketokonatsoli)

Ketokonatsoli (200 mg/vrk) suurensi tadalafiiliin (10 mg) kerta-annokseen liittyvän AUC-arvon kaksinkertaiseksi ja C_{max} -arvoa 15 % verrattuna vastaaviin arvoihin pelkkää tadalafiilia annettaessa. Ketokonatsoli (400 mg/vrk) suurensi tadalafiiliin (20 mg) kerta-annokseen liittyvän altistuksen (AUC) nelinkertaiseksi ja C_{max} -arvoa 22 %.

Proteaasi-inhibiittorit (mm. ritonaviiri)

Proteaasi-inhibiittori ritonaviiri (200 mg 2:sti vuorokaudessa), joka on CYP3A4-, CYP2C9-, CYP2C19- ja CYP2D6- inhibiittori, suurensi tadalafiiliin (20 mg) kerta-annokseen liittyvän altistuksen (AUC) kaksinkertaiseksi, mutta ei vaikuttanut C_{max} -arvoon. Ritonaviiri (500 mg tai 600 mg 2:sti vuorokaudessa) suurensi tadalafiiliin (20 mg) kerta-annokseen liittyvää altistusta (AUC) 32 % ja pienensi C_{max} -arvoa 30 %.

Sytokromi P450:n induktorit

Endoteliini-1 reseptorin salpaajat (mm. bosentaani)

Bosentaani on CYP2C9:n ja CYP3A4:n substraatti ja keskivahva CYP3A4:n, CYP2C9:n ja mahdollisesti CYP2C19:n induktori. Bosentaanin annoksella 125 mg kahdesti vuorokaudessa tadalafiiliin (40 mg kerran vuorokaudessa) systeeminen altistus pieneni 42 % ja C_{max} -arvo 27 % annettaessa bosentaania toistuvasti yhtä aikaa tadalafiiliin kanssa. Tadalafiiliin tehoa bosentaania jo saavilla potilailla ei ole lopullisesti osoitettu (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Tadalafiili ei vaikuttanut bosentaanin tai sen metaboliittien altistukseen (näiden AUC- ja C_{max} -arvoihin). Tadalafiiliin ja muiden endoteliini-1 reseptorin salpaajien yhteiskäytön turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu.

Mikrobilääkkeet (mm. rifampisiini)

CYP3A4:n induktori rifampisiini (600 mg vuorokaudessa) pienensi tadalafiiliin AUC-arvoa 88 % ja C_{max} -arvoa 46 % verrattuna yksinään annetun tadalafiiliin (10 mg) AUC- ja C_{max} -arvoihin.

Tadalafiilin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Nitraatit

Kliinisissä tutkimuksissa tadalafiiliin (5 mg, 10 mg ja 20 mg) osoitettiin tehostavan nitraattien verenpainetta laskevaa vaikutusta. Tämä yhteisvaikutus kesti yli vuorokauden (24 tuntia) eikä sitä enää voitu todeta kahden vuorokauden (48 tunnin) kuluttua viimeisestä tadalafiiliannoksesta. Siksi tadalafiiliin anto on vasta-aiheista potilaille, jotka käyttävät jotakin orgaanista nitraattia (ks. kohta 4.3).

Verenpainelääkkeet (mm. kalsiumkanavan salpaajat)

Alfasalpaaja doksatsosiini (4 mg ja 8 mg/vrk) ja tadalafiiliin (5 mg kerran/vrk ja 20 mg kerta-annoksena) samanaikainen käyttö tehostaa merkittävästi doksatsosiinin aiheuttamaa verenpaineen laskua. Tämä vaikutus kestää vähintään 12 tuntia ja voi aiheuttaa oireita, mm. pyörtymistä. Siksi tadalafiiliin ja doksatsosiinin yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty muutamille terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille, eikä mainittuja vaikutuksia ilmoitettu alfutsosiinilla tai tamsulosiinilla.

Kliinis-farmakologisissa tutkimuksissa tarkasteltiin tadalafiiliin (10 mg ja 20 mg) vaikutusta

verenpainelääkkeiden verenpainetta laskevan tehon lisääntymiseen. Tutkittavina olivat verenpainelääkkeiden pääryhmät, joita tutkittiin joko sellaisenaan tai osana jotakin yhdistelmähoitoa. Verenpaine laski enemmän potilailla, joiden verenpaine ei ollut hyvässä tasapainossa monilääkityksestä huolimatta, kuin potilailla, joiden verenpaine oli hyvin hallinnassa. Jälkimmäisten verenpaineen lasku oli erittäin pieni ja samaa luokkaa kuin terveillä henkilöillä. Samanaikaisesti verenpainelääkettä saavilla potilailla saattaa tadalafiili 20 mg aiheuttaa verenpaineen laskun, joka on yleensä vähäinen (poikkeuksena doksatsosiini, ks. edellä) eikä todennäköisesti kliinisesti merkitsevä.

Riosiguaatti

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

Alkoholi

Tadalafiilin (10 mg ja 20 mg) samanaikainen anto ei vaikuttanut alkoholipitoisuuksiin. Myöskään tadalafiilin pitoisuuksissa ei havaittu muutoksia, kun tadalafiilia ja alkoholia annettiin samanaikaisesti. 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 kuitenkin posturaalista heitehuimausta ja ortostaattista hypotensiota. Tadalafiili (10 mg) ei voimistanut alkoholin kognitiiviseen toimintaan kohdistuvia vaikutuksia.

CYP1A2:n substraattit (mm. teofylliini)

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

CYP2C9:n substraattit (mm. R-varfariini)

Tadalafiililla (10 mg ja 20 mg) ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta henkilön altistumiseen (AUC-arvo) S-varfariini-isomeerille eikä R-varfariini-isomeerille (CYP2C9:n substraatti). Tadalafiili ei vaikuttanut varfariinin aiheuttamiin protrombiiniajan muutoksiin.

Asetyylisalisyylihappo

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

P-glykoproteiinin substraattit (mm. digoksiini)

Tadalafiili (40 mg vuorokaudessa) ei vaikuttanut kliinisesti merkitsevästi digoksiinin farmakokinetiikkaan.

Ehkäisytabletit

Vakaassa tilassa tadalafiili (40 mg kerran vuorokaudessa) suurensi altistumista (AUC-arvoa) etinyyliestradiolille 26 % ja C_{max} -arvoa 70 %, kun ehkäisytabletin vaikutusta verrattiin plaseboon. Tadalafiili ei vaikuttanut tilastollisesti merkitsevästi levonorgestreeliin, mikä viittaa siihen, että vaikutus etinyyliestradioliin johtuu tadalafiilin estämästä sulfaatiosta suolistossa. Löydöksen kliininen merkitys on epävarma.

Terbutaliini

Suun kautta otetulla terbutaliinilla voidaan odottaa samanlaista altistumista (AUC-arvo) ja C_{max} -arvon suurentumista kuin etinyyliestradiolilla, mikä todennäköisesti johtuu tadalafiilin estämästä sulfulaatiosta suolessa. Löydöksen kliininen merkitys on epävarma.

4.6. Fertilitetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskaana olevien naisten tadalafiilin käytöstä on niukasti tietoa. Eläinkokeet eivät osoita suoria tai

epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion tai sikiön kehitykseen, synnytykseen tai jälkeläisen kehitykseen synnytyksen jälkeen (katso kohta 5.3). Varotoimena on suotavaa välttää tadalafiilin käyttöä raskauden aikana.

Imetys

Saatavissa olevan farmakodynaamisen/toksikologisen tiedon perusteella tadalafiili erittyy rintamaitoon. Koska imeväiselle aiheutuvaa vaaraa ei voida sulkea pois, Tadalafil AOP-valmistetta ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Fertiliteetti

Koirilla havaittiin vaikutuksia, jotka saattavat viitata hedelmällisyyden heikentymiseen. Kahden kliinisen tutkimuksen mukaan tämä vaikutus on epätodennäköinen ihmisillä, vaikka siittiöiden määrä väheni joillakin miehillä (ks. kohdat 5.1 ja 5.3).

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tadalafil AOP-valmisteella on vähäinen vaikutus 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 Tadalafil AOP-valmisteeseen ennen kuin he ajavat autoa tai käyttävät koneita.

4.8. Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia, joita ilmoitettiin ≥ 10 %:lla potilaista tadalafiili 40 mg tutkimushaarassa olivat päänsärky, pahoinvointi, selkäkipu, dyspepsia, kuumotus, myalgia, nasofaryngiitti ja raajojen kipu. Ilmoitetut haitat olivat ohimeneviä ja yleensä lieviä tai kohtalaisia. Haittavaikutustietoja yli 75-vuotiaista potilaista on vähän.

Tadalafil AOP-valmisteella PAH-potilaille tehdyssä lumekontrolloidussa avaintutkimuksessa hoidettiin kaikkiaan 323 potilasta Tadalafil AOP-valmisteella annoksilla 2,5–40 mg kerran vuorokaudessa, ja

82 potilasta hoidettiin lumelääkkeellä. Hoito kesti 16 viikkoa. Haittatapahtumista johtuneita keskeytyksiä oli yleisesti ottaen vähän (Tadalafil AOP 11 %, lumelääke 16 %). Avaintutkimuksen loppuun saattaneista potilasta 357 osallistui pitkäaikaiseen jatkotutkimukseen, jossa tutkittiin 20 mg ja 40 mg vuorokausiannoksia.

Haittavaikutustaulukko

Alla olevasta taulukosta ilmenevät kliinisen plasebokontrolloidun tutkimuksen aikana ilmoitetut haittavaikutukset Tadalafil AOP-valmistetta saaneilla PAH-potilailla. Taulukkoon sisältyy myös haittavaikutuksia, jotka on raportoitu kliinisissä lääketutkimuksissa ja/tai tadalafiilin tultua markkinoille erektiohäiriöiden hoitoon. Näiden haittatapahtumien ilmaantuvuudeksi on merkitty joko ”tuntematon”, koska niiden ilmaantuvuutta PAH-potilaille ei voida arvioida käytettävissä olevan tiedon valossa tai ilmaantuvuus perustuu kliinisestä plasebokontrolloidusta Tadalafil AOP-avaintutkimuksesta kerättyyn tietoon.

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

Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon ¹
<i>Immuunijärjestelmä</i>				
	yliherkkyyss-reaktiot			angioedeema

<i>Hermosto</i>				
päänsärky ⁶	pyörtyminen, migreeni ⁵	kouristukset ⁵ , ohimenevä		aivohalvaus ² (mukaan lukien
		muistikatkos ⁵		aivoverenvuodot)
<i>Silmät</i>				
	näön hämärtyminen			ei-tulehdusperäinen näköhermon etuhaaran iskeeminen vaurio (NAION), verkkokalvon verisuonitukos, näkökenttäpuutos
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>				
		tinnitus		äkillinen kuulonmenetyks
<i>Sydän</i>				
	sydämentykytys ^{2, 5}	äkillinen sydänperäinen kuolema ^{2, 5} , takykardia ^{2, 5}		epästabiili angina pectoris, kammioperäinen rytmihäiriö, sydäninfarkti ²
<i>Verisuonisto</i>				
ihon punotus	hypotensio	hypertensio		
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>				
nasofaryngiitti (mukaan lukien nenän tukkoisuus, sivuonteloiden tukkoisuus ja nuha)	nenäverenvuoto			
<i>Ruoansulatuselimistö</i>				
pahoinvointi, dyspepsia (mukaan lukien vatsakipu / vatsavaiva ³)	oksentelu, gastroesofa- geaalinen refluksi			
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>				
	ihottuma	nokkosrokko ⁵ , hyperhidroosi (hikoilu) ⁵		Stevens-Johnsonin oireyhtymä, eksfoliativinen dermatiitti
<i>Lihakset ja sidekudos</i>				
myalgia, selkäkipu, raajasärky (mukaan lukien raajojen epämiellyttävä tunne)				
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>				

		hematuria	
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>			
	runsaat	priapismi ⁵ ,	pitkittänyt erektio
	kuukautiset ⁴	verenpurkauma peniksessä, hematospermia	
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>			
	kasvojen turvotus, rintakipu ²		

- (1) Tapahtumia, joita ei ole raportoitu rekisteröintitutkimuksissa ja joita ei voida arvioida käytettävissä olevien tietojen perusteella. Taulukossa olevat haittavaikutukset ovat ilmoitettu joko markkinoille tulon jälkeen tai kliinisistä tutkimuksista, kun tadalafilea käytettiin erektiohäiriön hoitoon.
- (2) Useimmilla potilailla, joilla ilmeni näitä haittatapahtumia, oli ennestään sydän- ja verisuonitautien vaaratekijöitä.
- (3) Mukaan otetut MedDRA-käsitteet olivat mahavaiva, mahakipu, alavatsakipu, ylävatsakipu ja vatsavaiva.
- (4) MedDRA-käsitteistöön kuulumaton kliininen termi koskien epänormaalia/huomattavaa kuukautisvuotoa, joita ovat mm. menorragia, metrorragia, menometrorragia tai emätinvuoto.
- (5) Taulukossa olevat haittavaikutukset ovat ilmoitettu joko markkinoille tulon jälkeen tai kliinisistä tutkimuksista, kun tadalafilea käytettiin erektiohäiriön hoitoon, lisäksi esiintyvyyssarviointit perustuvat vain yhden tai kahden potilaan ilmoittamaan vaikutukseen Tadalafil AOP-valmisteella tehdyssä avaintutkimuksessa.
- (6) Päänsärky oli yleisimmin esiintyvä haittavaikutus. Päänsärkyä voi ilmetä hoidon alussa ja se vähenee hoidon jatkuessa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [www-sivusto: www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9. Yliannostus

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Virtsaelinten sairauksien lääkkeet, erektiohäiriöiden hoitoon tarkoitetut lääkkeet, ATC-koodi: G04BE08.

Vaikutusmekanismi

Tadalafiili on voimakas ja selektiivinen fosfodiesteri-tyyppi-5:n (PDE5) estäjä. PDE5-entsyymi hajottaa syklistä guanosiinimonofosfaattia (cGMP). Koholla olevaan keuhkovaltimopaineeseen liittyy heikentynyt verisuonen endoteeliperäinen typpioksidin vapautuminen, ja siten cGMP:n pitoisuus keuhkoverisuonten sileässä lihaskudoksessa pienenee. PDE5 on keuhkoverisuoniston tärkein fosfodiesteri. Kun tadalafiili estää PDE5-entsyymiä, cGMP:n pitoisuus suurenee ja tästä seuraa keuhkoverisuonien sileiden lihassolujen relaksaatio ja keuhkoverisuoniston vasodilaatio.

Farmakodynaamiset vaikutukset

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet tadalafiilin olevan PDE5:n selektiivinen estäjä. PDE5 on entsyymi, jota esiintyy siittimen paisuvan sileälihaskudoksessa, verisuonten ja sisäelinten sileälihaskudoksessa, luustolihasissa, verihutaleissa, 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 > 10000 kertaa voimakkaampi kuin PDE7–PDE10:een kohdistuva vaikutus.

Kliininen teho ja turvallisuus

Teho koholla olevan keuhkovaltimopaineen (PAH) hoidossa

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja plasebokontrolloidussa tutkimuksessa oli 405 PAH-potilasta. Sallittuja muita samanaikaisia lääkkeitä olivat bosentaani (stabiili ylläpitoannos suurimmillaan 125 mg kahdesti vuorokaudessa), pysyvä antikoagulaatiohoito, digoksiini, diureetit ja happi. Yli puolet (53,3 %) potilaista käytti samanaikaisesti bosentaania.

Potilaat satunnaistettiin yhteen viidestä hoitoryhmästä (tadalafiili 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg tai plasebo). Potilaat olivat vähintään 12-vuotiaita ja heidän diagnoosinsa oli joko idiopaattinen PAH, sidekudossairauteen, laihdutuslääkekäyttöön, immuunikatoon (HIV-virusinfektioon), eteis-kammioväliseinän aukkoon tai sellaisen sydänvian leikkaushoitoon liittyvä PAH, jossa kyseessä oli vähintään vuoden ajan kestänyt synnynnäinen systeemiverenkierron ja keuhkoverenkierron välinen šuntti (esim. kammioväliseinän aukko, avoin ductus arteriosus). Kaikkien potilaiden iän keskiarvo oli 54 vuotta (vaihteluväli 14–90 vuotta), useimmat olivat valkoihoisia (80,5 %) ja naispuolisia (78,3 %). Tavallisimmat PAH:n etiologiat olivat idiopaattinen (61,0 %) ja sidekudostaudista johtuvaan verisuonisairauteen liittyvä PAH (23,5 %). Tavallisin potilaiden WHO:n mukainen toiminnallinen luokka oli III (65,2 %), toiseksi tavallisin II (32,1 %). Keskimääräinen 6 minuutin kävelymatka (6-minute-walk distance, 6MWD) tutkimuksen alussa oli 343,6 metriä.

Ensisijainen tehomuuttuja oli muutos keskimääräisessä 6 minuutin kävelymatkassa (6MWD) lähtötilanteesta tutkimuksen viikkoon 16 mennessä. Ainoastaan tadalafiilin 40 mg:n annoksella saavutettiin tutkimussuunnitelmassa määritelty merkitsevyytaso: plaseboryhmään suhteutettu 6MWD-arvon suureneman mediaani oli 26 metriä ($p=0,0004$; 95 %:n luottamusväli: 9,5–44,0, ennalta määritetty Hodges-Lehman-menetelmä) ja keskiarvo 33 metriä (95 %:n luottamusväli 15,2–50,3). Tämä kävelymatkan pitenemä ilmeni jo 8 viikon kohdalla. 6MWD-arvo oli tilastollisesti merkitsevästi ($p < 0,01$) suurempi 12 viikon kohdalla, kun potilaita pyydettiin lykkäämään tutkimuslääkkeen ottoa vaikuttavan aineen jäännöspitoisuuden mittaamiseksi. Tulokset olivat yleensä yhdenmukaisia eri alaryhmissä, kun asiaa selvitettiin iän, sukupuolen, PAH:n etiologian sekä lähtötilanteen WHO-luokan ja 6MWD-arvon mukaan. Plasebon suhteen korjattu 6MWD-arvon suurenemisen mediaani oli 17 metriä ($p=0,09$; 95 %:n luottamusväli -7,1–43,0, ennalta määritetty Hodges-Lehman-menetelmä) ja keskiarvo 23 metriä (95 %:n luottamusväli -2,4–47,8) niillä potilailla, jotka 40 mg:n päivittäisen tadalafiiliannoksen lisäksi käyttivät bosentaania ($n=39$) ja 39 metriä ($p < 0,01$; 95 %:n luottamusväli

13,0–66,0, ennalta määritetty Hodges-Lehman-menetelmä) ja keskiarvo 44 metriä (95 %:n luottamusväli 19,7–69,0) pelkästään 40 mg:n päivittäistä tadalafiliannosta käyttävillä (n=37).

Niiden potilaiden osuus, joiden WHO:n mukainen toiminnallinen luokka 16 viikon kohdalla oli parantunut, oli samankaltainen tadalafilia 40 mg ja plaseboa käyttäneillä (23 % ja 21 %). Kliinisen tilan pahenemisen ilmaantuvuus tadalafiilin 40 mg:n päivittäisessä annosryhmässä oli pienempi (5 %; 4 potilasta 79:stä) kuin plaseboa saaneiden ryhmässä (16 %; 13 potilasta 82:sta). Borgin hengenhädistusasteikolla arvioituna muutokset olivat pieniä, eivätkä ne olleet tilastollisesti merkitseviä 40 mg:n tadalafiliiryhmässä eivätkä plaseboryhmässä.

Lisäksi havaittiin niiden potilaiden tilan parantuneen, jotka saivat 40 mg tadalafilia vuorokaudessa, verrattuna plaseboon, kun asiaa tutkittiin SF-36-asteikolla seuraavien muuttujien suhteen: fyysinen toimintakyky, fyysisen terveydentilan asettamat rajoitukset roolitoiminnalle, kipu, yleinen koettu terveydentila, tarmokkuus ja sosiaalinen toimintakyky. Paranemista ei todettu SF-36-asteikon muuttujissa emotionaalisten ongelmien asettamat rajoitukset roolitoiminnalle sekä yleinen psyykinen hyvinvointi. Plaseboon verrattuna tadalafiili 40 mg -ryhmässä todettiin paranemista EuroQol (EQ-5D) US ja UK indeksimuuttujien arvoissa, johon sisältyivät muuttujat liikkuminen, itsestä huolehtiminen, tavalliset/jokapäiväiset toiminnot, kivut ja vaivat, ahdistus ja masennus, ja sama ilmeni visuaalis-analogista asteikkoa käytettäessä (VAS).

Kardiopulmonaalinen hemodynamiikka tutkittiin 93 potilaalta. Tadalafiili 40 mg suurensi minuuttivolyymiä (0,6 l/min), pienensi keuhkovaltimopainetta (-4,3 mmHg) ja pienensi keuhkoverenkierron vastusta (-209 dyn·s/cm⁵) verrattuna lähtöarvoon (p < 0,05). Jälkikäteisanalyysi osoitti kuitenkin, että kardiopulmonaalisten hemodynaamisten parametrien muutokset lähtöarvoon nähden tadalafiili 40 mg -ryhmässä eivät olleet merkitsevästi erilaiset verrattuna plaseboon.

Pitkäaikainen hoito

Plasebokontrolloituun tutkimukseen osallistuneista potilaista 357 osallistui pitkään jatkotutkimukseen. Näistä potilaista 311 oli hoidettu tadalafiiilla ainakin 6 kuukautta ja 293 potilasta ainakin vuoden ajan (mediaaninen altistusaika 365 vrk, vaihteluväli 2–415 vrk). Eloonsäämisosuus niiden potilaiden joukossa, joista tietoa on käytettävissä, oli vuoden hoidon jälkeen 96,4 %. Lisäksi ilmeni, että 6 minuutin kävelytestin tulos ja WHO:n toimintaluokitusjakauma olivat nähtävästi pysyneet vakaina niiden potilaiden joukossa, jotka olivat käyttäneet tadalafilia vuoden.

Tadalafiilin 20 mg 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 tadalafiiilla 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/vrk yksi kuuden kuukauden tutkimus ja tadalafiili 20 mg/vrk yksi kuuden ja yksi yhdeksän kuukauden tutkimus). Näistä kahdessa tutkimuksessa havaittiin siittiöiden lukumäärän ja pitoisuuden vähenemistä. Väheneminen liitettiin tadalafiihoitoon, luultavasti kliinisesti merkityksettömänä. Näitä vaikutuksia ei liitetty muutoksiin muissa parametreissa kuten siittiöiden liikkuvuus, morfologia tai follikkelia stimuloiva hormoni.

Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla, joilla on Duchennen lihasdystrofia (DMD), on tehty yksi tutkimus, jossa ei saatu näyttöä tehosta. Randomoitu kaksoissokkoutettu plasebokontrolloitu kolmihaarainen rinnakkaistutkimus tadalafiiilla tehtiin 331 pojalla, joiden ikä oli 7-14 vuotta ja joilla oli DMD, ja

jotka saivat samanaikaista kortikosteroidihoitoa. Tutkimus sisälsi 48 viikon kaksoissokkoutetun jakson, jossa potilaat satunnaistettiin saamaan tadalafiilia 0,3 mg/kg, tadalafiilia 0,6 mg/kg tai plaseboa päivittäin. Tadalafiili ei hidastanut liikkumiskyvyn alenemista, kun sitä mitattiin 6 minuutin kävelymatkana (6MWD), joka oli ensisijainen päätetapahtuma. Pienimmän neliösumman (LS) keskimääräinen muutos 6MWD:ssä 48 viikon kohdalla oli -51,0 metriä (m) plaseboryhmässä, verrattuna -64,7 metriin tadalafiilia 0,3 mg/kg käyttäneessä ryhmässä ($p=0,307$) ja -59,1 metriin tadalafiilia 0,6 mg/kg käyttäneessä ryhmässä ($p=0,538$). Lisäksi tehoa ei pystytty osoittamaan missään tästä tutkimuksesta tehdyssä sekundaarianalyysissä. Kaiken kaikkiaan tämän tutkimuksen haittaprofiili oli yhdenmukainen tadalafiilin tunnetun haittaprofiilin kanssa, ja haittavaikutukset odotetunlaisia pediatriisessa DMD potilasryhmässä, jossa potilaat saavat kortikosteroideja.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen veloitteelle toimittaa tutkimustulokset Tadalafil AOP- valmisteen käytöstä yhdellä tai useammalla pediatriisella potilasryhmällä kohonneen keuhkovaltimopaineen hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2. Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Tadalafiili imeytyy hyvin suun kautta otettuna ja havaittu plasman keskihuippupitoisuus (C_{max}) saavutetaan keskimäärin 4 tunnissa annoksen ottamisesta. Suun kautta otetun tadalafiilin absoluuttista hyötöosuutta ei ole määritetty.

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

Jakautuminen

Jakautumistilavuuden keskiarvo vakaassa tilassa on noin 77 l, mikä osoittaa, että tadalafiili jakautuu kudoksiin. Terapeuttisella pitoisuudella 94 % plasman tadalafiilista sitoutuu proteiineihin. Heikentynyt munuaistoiminta ei vaikuta proteiineihin sitoutumiseen.

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

Biotransformaatio

Tadalafiili metaboloituu pääasiassa sytokromi-P450(CYP)3A4-isoentsyymien kautta. Veressä päämetaboliitti on metyylikatekoliglukuronidi. Tämän 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 vakaassa tilassa on 3,4 l/h ja terminaalisen puoliintumisajan keskiarvo on 16 tuntia. Tadalafiili erittyy etupäässä inaktiivisina metaboliitteina pääasiallisesti ulosteisiin (noin 61 % annoksesta) ja vähemmässä määrin virtsaan (noin 36 % annoksesta.)

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Terveissä henkilöissä altistuminen tadalafiilille (pitoisuus-pinta-alana eli AUC-arvona) kasvoi suhteessa annoksen kokoon annosvälillä 2,5–20 mg. Kun annos kasvaa välille 20 mg–40 mg, altistuminen suhteessa annokseen ei suurene samassa määrin. Kun tadalafiilia käytetään annoksella 20 mg ja 40 mg vuorokaudessa, tadalafiili saavuttaa vakaan tilan pitoisuuden plasmassa 5 vuorokaudessa, jolloin altistuminen on suunnilleen puoliitakertainen kerta-annokseen verrattuna.

Populaatiotason farmakokineetiikka

Ilman bosentaania hoidettavien PAH-potilaiden keskimääräinen altistuminen tadalafiilille oli 26 % suurempi 40 mg:n vakaan tilan annoksella verrattuna terveisiin vapaaehtoihin. C_{max} -arvo ei poikennut kliinisesti merkitsevästi terveiden vapaaehtoisten arvosta. Tulos viittaa siihen, että tadalafiilin puhdistuma on hitaampaa PAH-potilaille kuin terveillä vapaaehtoisilla.

Erytispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Terveillä iäkkäillä koehenkilöillä (vähintään 65-vuotiailla) suun kautta otetun tadalafiilin (annos 10 mg) 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. Tadalafiilia ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, koska tässä tilassa altistuminen (pitoisuus-pinta-ala) tadalafiilille suurenee, kliinistä kokemusta on rajallisesti, eikä tadalafiilin puhdistumaa voida lisätä dialyysillä.

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. Jos tadalafiilia määrätään tälle potilasryhmälle, hoitavan lääkärin tulee arvioida huolellisesti hyödyt ja riskit yksittäiselle potilaalle. Maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole saatavilla tietoa yli 10 mg:n tadalafiilannoksista.

Vaikeaa maksakirroosia (Child-Pugh-luokka C) sairastavia potilaita ei ole tutkittu ja siksi tadalafiilin antamista näille potilaille ei suositella.

Diabetespotilaat

Diabetesta sairastavien potilaiden tadalafiilialtistus (AUC-arvo) 10 mg:n annoksella oli noin 19 % pienempi kuin terveiden koehenkilöiden AUC-arvo. Tämä ero ei anna aiheita annoksen muuttamiseen.

Etnisyys

Eri etnisiä populaatioita edustavia tutkimushenkilöitä ja potilaita on osallistunut farmakokineettisiin tutkimuksiin, eikä näissä tutkimuksissa ole todettu eroja henkilöiden tyypillisessä altistumisessa tadalafiilille. Annoksen säätämistä ei tarvita.

Sukupuoli

Kliinisesti merkityksellisiä eroja altistumisessa ei todettu, kun tutkittiin terveitä naisia ja miehiä, joille annettiin joko kerta-annos tadalafiilia tai toistuvia annoksia. Annoksen säätämistä ei tarvita.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan annoksen toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien tavanomaisten prekliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan, kun tadalafiilia käytetään ihmisillä.

Rotilla tai hiirillä, jotka saivat tadalafiilia enimmillään 1000 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 vaikuttavan aineen 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 spermatogeneesin vähenemiseen. Katso myös kohta 5.1.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Tabletin ydin:

Laktoosi
Kroskarmelloosinatrium
natriumlauryylisulfaatti
Hydroksipropyyliselluloosa
Polysorbaatti 80
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi (E464)
Laktoosimonohydraatti
Titaanidioksidi (E171)
Triasetiini
Talkki
Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kestoaika

3 vuotta.

6.4. Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PVDC/Alumiini läpipainopakkaukset. 28 ja 56 tabletin pahvikoteiloissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Wien
Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

35936

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28 toukokuu 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

07.02.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tadalafil AOP 20 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 20 mg tadalafil.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje 20 mg tablett innehåller 313 mg laktos och 3 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Gula, oval, bikonvexa, filmdragerade tabletter, präglade med "T 20" på ena sidan och släta på den andra med nominella storlekar 13,5 mm x 6,6 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tadalafil AOP är indicerat till vuxna för behandling av pulmonell arteriell hypertension (PAH) klassificerad som WHO's funktionsklass II och III, för att förbättra ansträngningskapaciteten (se avsnitt 5.1). Effekt har visats vid idiopatisk PAH (IPAH) och vid PAH associerad med vaskulär bindvävssjukdom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling skall påbörjas och följas upp av en läkare som har erfarenhet av behandling av PAH.
Dosering

Den rekommenderade dosen är 40 mg (2 x 20 mg) en gång dagligen, med eller utan föda.

Äldre patienter

Dosjustering är inte nödvändig för äldre patienter

Nedsatt njurfunktion

För patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion rekommenderas en startdos på 20 mg en gång dagligen. Dosen kan ökas till 40 mg en gång dagligen, baserat på individuell effekt och tolerabilitet. Tadalafil rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt njurfunktion. (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

P.g.a. begränsad klinisk erfarenhet av patienter med mild till måttlig levercirrhos (Child-Pugh Class A och B) med en engångsdos på 10 mg, kan man överväga en startdos på 20 mg en gång dagligen. Om tadalafil förskrivs bör en noggrann, individuell nytta/risk-bedömning göras av den förskrivande läkaren. Det finns inga data för patienter med grav levercirrhos (Child-Pugh Class C) och därför rekommenderas inte tadalafilbehandling till denna grupp. (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Tadalafil AOP för en pediatrisk population har ännu inte fastställts. Tillgänglig

information finns i avsnitt 5.1.

Administreringssätt

Tadalafil AOP ska administreras oralt.

4.3 Kontraindikationer

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

Hjärtinfarkt under de senaste 90 dagarna.

Allvarlig hypotoni (< 90/50 mm Hg)

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

Samtidig användning av PDE5-hämmare (inklusive tadalafil) och guanylatcyklas-stimulerare (så som riociguat) är kontraindicerat eftersom det skulle kunna orsaka symtomatisk hypotension (se avsnitt 4.5).

Patienter som har förlorat synen 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).

4.4 Varningar och försiktighet

Kardiovaskulär påverkan

Följande grupper av patienter med kardiovaskulär sjukdom ingick inte i de kliniska studierna av PAH:

- Patienter med kliniskt signifikant aorta- och mitralisklaffsjukdom
- Patienter med konstriktiv perikardit
- Patienter med restriktiv eller dilaterad kardiomyopati
- Patienter med starkt nedsatt vänsterkammarfunktion
- Patienter med livshotande arrytmier
- Patienter med symtomatisk kranskärlssjukdom
- Patienter med okontrollerad hypertension

Det finns inga kliniska säkerhetsdata för behandling med tadalafil till dessa patienter, därför rekommenderas inte tadalafil.

Pulmonella vasodilatorer kan signifikant förvärra den kardiovaskulära statusen för patienter med pulmonell venocklusiv sjukdom (PVOD). Eftersom det inte finns några kliniska data på patienter med venocklusiv sjukdom, rekommenderas inte tadalafil till dessa patienter. Om tecken på pulmonellt ödem uppstår när tadalafil administreras, bör risken för PVOD övervägas.

Tadalafil har systemiska vasodilaterande egenskaper som kan resultera i tillfälliga blodtryckssänkningar. Läkaren bör noggrant överväga om patienter med vissa underliggande sjukdomar såsom påtagligt avflödeshinder i vänster kammare, patienter med vätskebrist, autonom hypotension eller patienter med hypotension i vila, kan påverkas negativt av sådana vasodilaterande effekter.

Hos patienter som använder alfa-(1)-receptorblockerare, kan samtidig användning av Tadalafil AOP leda till symtomgivande sänkning av blodtrycket hos vissa patienter (se avsnitt 4.5). Kombinationen

tadalafil och doxazosin rekommenderas inte.

Syn

Synstörningar och fall av NAION har rapporterats i samband med användning av tadalafil och andra PDE5-hämmare. Analyser av observationsdata tyder på en ökad risk för akut NAION hos män med erektil dysfunktion efter användning av tadalafil eller andra PDE5-hämmare. Eftersom detta kan vara relevant för alla patienter som tar tadalafil skall patienten ges råd om att i händelse av plötslig synstörning sluta ta Tadalafil AOP och rådfråga läkare omedelbart (se avsnitt 4.3). Patienter med känd ärftlighet för degenerativa retinala rubbningar, inklusive retinitis pigmentosa, ingick inte i de kliniska studierna, och behandling av dessa patienter rekommenderas inte.

Försämrad hörsel eller plötslig hörselnedsättning

Fall av plötslig hörselnedsättning har rapporterats efter användning av tadalafil. Även om andra riskfaktorer fanns i vissa fall (såsom ålder, diabetes, hypertension och tidigare hörselnedsättning) bör patienter uppmanas att omedelbart uppsöka läkare i händelse av plötslig försämring eller förlust av hörseln.

Nedsatt njur- och leverfunktion

P.g.a ökad exponering för tadalafil (AUC), liten klinisk erfarenhet och ingen möjlighet att påverka clearance med dialys, rekommenderas inte tadalafil till personer med gravt nedsatt njurfunktion.

Patienter med grav levercirrhos (Child-Pugh Class C) har inte studerats och därför rekommenderas inte tadalafil till denna grupp.

Priapism och anatomisk deformation av penis

Priapism har rapporterats hos män som behandlas med PDE5-hämmare. Patienter som har erektion 4 timmar eller längre skall 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 skall 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

För patienter med kronisk behandling med potenta CYP3A4-inducerare, såsom rifampicin, rekommenderas inte tadalafil (se avsnitt 4.5).

För patienter med samtidig behandling med potenta CYP3A4-hämmare, såsom ketokonazol eller ritonavir, rekommenderas inte tadalafil (se avsnitt 4.5).

Behandling av erektil dysfunktion

Säkerhet och effekt av kombinationer av tadalafil och andra PDE5-hämmare eller andra behandlingar mot erektil dysfunktion har inte studerats. Patienterna bör informeras om att inte ta TADALAFIL AOP med dessa läkemedel.

Prostacyclin och dess analoger

Effekt och säkerhet av tadalafil administrerat tillsammans med prostacyclin eller dess analoger har inte studerats i kontrollerade kliniska studier. Därför bör man vara försiktig med att kombinera dessa.

Bosentan

Effekten av tadalafil hos patienter som redan behandlas med bosentan har inte helt kunnat visas (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Laktos

Tadalafil AOP innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-

galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra substanser på tadalafil

Cytocrome P450 hämmare

Azolantimykotika (t.ex. ketokonazol)

Ketokonazol (200 mg dagligen), gav en 2-faldig ökning av AUC för engångsdos av 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 engångsdos av tadalafil (20 mg) och en ökning av C_{max} med 22 %.

Proteashämmare (t.ex. ritonavir)

Ritonavir (200 mg två gånger dagligen), som inhiberar CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 och CYP2D6, gav en 2-faldig ökning av AUC för engångsdos av tadalafil (20 mg) och oförändrat C_{max}. Ritonavir (500 mg eller 600 mg två gånger dagligen) gav en 32%-ig ökning av AUC för engångsdos av tadalafil (20 mg) och en minskning av C_{max} med 30 %.

Cytocrome P450 inducerare

Endotelin-1 receptor antagonister (t.ex. bosentan)

Samtidig behandling med bosentan (125 mg två gånger dagligen), ett substrat av CYP2C9 och CYP3A4 och en måttlig inducerare av CYP3A4, CYP2C9 och möjligen CYP2C19, reducerade tadalafil (40 mg en gång dagligen) systemiska exponering med 42 % och C_{max} med 27 % efter upprepad samadministrering. Effekten av tadalafil hos patienter som redan behandlas med bosentan har inte helt kunnat visas (se avsnitt 4.4 och 5.1). Tadalafil påverkande inte bosentans eller dess metaboliters exponering (AUC och C_{max}). Säkerhet och effekt av kombinationen tadalafil och andra endotelin-1 receptor antagonister har inte studerats.

Antibiotika (t.ex. rifampicin)

En CYP3A4-inducerare, rifampicin (600 mg dagligen), reducerade AUC av tadalafil med 88 % och C_{max} med 46 %, i jämförelse med AUC-värdet och C_{max} för enbart tadalafil (10 mg dos).

Effekter av tadalafil på andra läkemedel

Nitrater

Kliniska studier har visat att tadalafil (5 mg, 10 mg och 20 mg) förstärker den hypotensiva effekten av nitrater. Interaktionen varade i mer än 24 timmar och kunde inte detekteras 48 timmar efter den sista tadalafil-dosen. Därför är tadalafil kontraindicerat hos patienter som använder någon form av organiska nitrater (se avsnitt 4.3).

Antihypertensiva medel (inklusive kalciumflödeshämmare)

Samtidig administrering av doxazosin (4 mg och 8 mg dagligen) och tadalafil (5 mg dagligen och 20 mg som en engångsdos) ökar påtagligt den blodtryckssänkande effekten av detta alfa-receptorblockerande medel. Effekten varar minst 12 timmar och kan vara symtomgivande, innefattande synkope. Denna kombination rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.4). Dessa effekter observerades inte med alfuzosin eller tamsulosin i interaktionsstudier som utförts på ett begränsat antal friska försökspersoner.

I kliniska farmakologiska studier undersöktes tadalafil (10 och 20 mg) potential att förstärka den hypotensiva effekten av antihypertensiva läkemedel. De viktigaste grupperna av antihypertensiva läkemedel studerades, antingen som monoterapi eller som ett läkemedel i en kombinationsterapi. Hos patienter som tog flera antihypertensiva läkemedel och vars blodtryck inte var kontrollerat var

blodtryckssänkningen större, jämfört med de patienter som hade ett väl kontrollerat blodtryck, där blodtryckssänkningen var minimal och jämförbar med effekten hos friska personer. Hos patienter, som samtidigt får antihypertensiv medicinerings, kan tadalafil 20 mg framkalla ett blodtrycksfall som (med undantag för doxazosin, se ovan) i allmänhet är litet och sannolikt ej av klinisk betydelse.

Riociguat

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

Alkohol

Alkoholkoncentrationen påverkades inte av samtidig tadalafil tillförsel (10 mg eller 20 mg). Dessutom sågs inga förändringar av tadalafilkoncentrationen efter samtidigt intag av alkohol. 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 yrsel och ortostatisk hypotoni. Tadalafil (10 mg) förstärkte inte effekten av alkohol på kognitiv funktion.

CYP1A2 substrat (t.ex. teofyllin)

När 10 mg tadalafil gavs tillsammans med teofyllin (en icke-selektiv fosfodiesterashämmare) observerades ingen farmakokinetisk interaktion. Den enda farmakodynamiska effekt som sågs var en liten (3,5 slag/minut) ökning i hjärtfrekvens.

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 inte heller 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.

P-glykoproteinsubstrat (t.ex. digoxin)

Tadalafil (40 mg en gång dagligen) hade ingen kliniskt signifikant effekt på digoxins farmakokinetik.

Orala antikonceptionsmedel

Vid steady-state ökade tadalafil (40 mg en gång dagligen) exponeringen (AUC) för etinylestradiol med 26 % och C_{max} med 70 % jämfört med när orala antikonceptionsmedel administrerades med placebo. Det fanns ingen statistiskt signifikant effekt av tadalafil på levonorgestrel vilket indikerar att effekten på etinylestradiol beror på att tadalafil hämmar sulfateringen i tarmen. Den kliniska betydelsen av denna observation är okänd.

Terbutalin

En liknande ökning av AUC och C_{max} som har setts med etinylestradiol, kan förväntas vid oral administrering av terbutalin, troligen beroende på att tadalafil hämmar sulfateringen i tarmen. Den kliniska betydelsen av denna observation är okänd.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsade data från behandling av gravida kvinnor med tadalafil. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av tadalafil under graviditet.

Amning

Farmakodynamiska/toxikologiska data från djurförsök visar att tadalafil utsöndras i modersmjölk. Risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Tadalafil AOP bör inte användas under amning.

Fertilitet

Effekter som kan tyda på försämrad fertilitet har iakttagits hos hundar. Två kliniska studier tyder på att denna effekt är osannolik hos människa, även om en minskning av spermiekoncentrationen sågs hos vissa män (se avsnitt 5.1 och 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tadalafil AOP har 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 dock känna till hur de reagerar på Tadalafil AOP, innan de kör bil eller handhar maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanställning av biverkningsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna som förekommer hos $\geq 10\%$ av patienterna som behandlades med tadalafil 40-mg, var huvudvärk, illamående, ryggvärk, dyspepsi, rodnad, myalgi, nasofaryngit och smärta i extremiteter. De rapporterade biverkningarna var övergående och i allmänhet milda eller måttliga. Biverkningsdata för patienter över 75 år är begränsade.

I den pivotala, placebokontrollerade studien med tadalafil för behandling av PAH, behandlades totalt 323 patienter med tadalafil i doser från 2,5 mg till 40 mg en gång dagligen och 82 patienter fick placebo. Behandlingen pågick i 16 veckor. Andelen avbrott p.g.a. biverkningar var låg (tadalafil 11 %, placebo 16 %). 357 försökspersoner som fullföljde den pivotala studien övergick i en långtidsstudie. Doserna i denna studie var 20 mg och 40 mg en gång dagligen.

Tabellerad sammanställning av biverkningar

I tabellen nedan upptas de biverkningar som rapporterats i den placebokontrollerade kliniska prövningen på patienter med PAH som behandlades med tadalafil. I tabellen ingår även några biverkningar som har rapporterats i kliniska studier och/eller efter marknadsintroduktion vid behandling av manlig erektil dysfunktion. Dessa biverkningar har antingen blivit tilldelade ”ingen känd frekvens”, eftersom frekvensen hos PAH patienter inte kan beräknas från dessa data eller tilldelad en frekvens baserad på data från den placebo-kontrollerade huvudstudien för tadalafil.

Frekvenser: 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 ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens¹
<i>Immunsystemet</i>				
	Överkänslighetsreaktioner ⁵			Angioneurotiskt ödem
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>				
Huvudvärk ⁶	Synkope Migrän ⁵	Krampanfall ⁵ , övergående amnesi ⁵		Stroke ² (inklusive blödningar)
<i>Ögon</i>				

	Dimsyn			Icke-arteritisk främre ischemisk optikusneuropati (NAION), retinalkärlsocklusion, synfältsdefekter
<i>Öron och balansorgan</i>				
		Tinnitus		Plötslig hörselnedsättning
<i>Hjärtat</i>				
	Hjärtklappning ^{2,5}	Plötslig hjärtdöd ^{2,5} , takykardi ^{2,5}		Instabil angina pectoris, ventrikulär arrytmi, hjärtinfarkt ² ,
<i>Blodkärl</i>				
Blodvallning	Hypotoni	Hypertoni		
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>				
Nasofaryngit (inkluderande nästäppa, tilltäppta bihålor och rinit)	Näsblödning			
<i>Magtarmkanalen</i>				
Illamående, dyspepsi (inkluderande buksmärta/besvär ³)	Kräkning, gastroesofagal reflux			
<i>Hud och subkutan vävnad</i>				
	Utslag	Urtikaria ⁵ , hyperhydrosis (svettningar) ⁵		Stevens-Johnson syndrom, exfoliativ dermatit
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>				
Myalgi, ryggsmärta, smärta i extremiteterna (inkluderande obehag i armar och ben)				
<i>Njuror och urinvägar</i>				
		Hematuri		
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>				
	Ökad uterin blödning ⁴	Priapism ⁵ , penil hemorragi, hematospermi		Förlängd erektion
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>				
	Ansiktsödem, bröstsmärta ²			

(1) Dessa biverkningar har inte rapporterats i de kliniska prövningar som ingår i registreringsdokumentationen och kan inte beräknas från tillgängliga data. Biverkningarna har tagits med i tabellen till följd av data som inkommit efter marknadsföring eller från kliniska studier vid användning av tadalafil för behandling av erektil dysfunktion

- (2) De flesta patienter, hos vilka dessa effekter rapporterades, hade sedan tidigare kardiovaskulära riskfaktorer.
- (3) De MedDRA-termer som ingår är obehagskänsla i buken, buksmärta, buksmärta i nedre delen av magen, buksmärta i övre delen av magen, magbesvär.
- (4) Klinisk icke MedDRA-term som inkluderar rapporter om onormala/rikliga menstruationer såsom menorrhagi, metrorragi, menometrorragi, eller vaginal blödning.
- (5) Biverkningarna har tagits med i tabellen till följd av data som inkommit efter marknadsföring eller från kliniska studier vid användning av tadalafil för behandling av erektil dysfunktion; dessutom, baserar sig frekvensen ofta på 1 eller 2 patienters upplevelser av biverkningen i den placebo-kontrollerad huvudstudien för tadalafil.
- (6) Den vanligast rapporterade biverkningen var huvudvärk. Huvudvärk kan uppkomma i början av behandlingen; och minska med tiden även om behandlingen fortsätter.

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 till (se detaljer nedan).

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Läkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Engångsdoser upp till 500 mg har getts till friska försökspersoner och upprepade doser upp till 100 mg har getts till patienter med erektil dysfunktion. Biverkningarna var likartade dem som observerades vid lägre doser. Vid överdosering skall sedvanliga understödande 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 potent och selektiv hämmare av fosfodiesteras typ 5 (PDE5), det enzym som svarar för nedbrytningen av cykliskt guanosinmonofosfat (cGMP). Vid pulmonell arteriell hypertension får man försämrad frisättning av kväveoxid från kärlväggarna och som en följd reduktion av cGMP-koncentrationerna i lungkärlens glatta muskulatur. PDE5 är det fosfodiesteras som förekommer mest i lungkärlsväggarnas muskulatur. Tadalafils hämning av PDE5 ökar koncentrationen av cGMP, vilket resulterar i avslappning i lungkärlens glatta muskelceller och vasodilation av lungkärlen.

Farmakodynamisk effekt

In vitro-studier har visat att tadalafil är en selektiv hämmare av PDE5. PDE5 är ett enzym som finns i glatt muskulatur i corpus cavernosum, vaskulär och visceral glatt muskulatur, skelettmuskel, blodplättar, njure, lunga och cerebellum. Tadalafil verkar kraftigare på PDE5 än på andra fosfodiesteraser. Tadalafil visar > 10 000 gånger högre potens på PDE5 än på PDE1, PDE2 och PDE4. Dessa enzymer finns i hjärta, hjärna, blodkärl, lever och andra organ. Tadalafil visar > 10 000 gånger högre potens på PDE5 än på PDE3, ett enzym som finns i hjärta och blodkärl. Denna selektivitet för PDE5 i förhållande till PDE3 är viktig, eftersom PDE3 är involverat i hjärtats kontraktilitet. Därtill är tadalafils verkan cirka 700 gånger större för PDE5 än för PDE6. Det sistnämnda enzymet finns i retina och ansvarar för ljusöverledningen. Tadalafil visar också > 10 000 gånger högre potens för PDE5 än för PDE7-PDE10.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt hos patienter med pulmonell arteriell hypertension (PAH)

En randomiserad dubbelblind, placebokontrollerad studie genomfördes på 405 patienter med pulmonell arteriell hypertension. Tillåten grundbehandling var bosentan (stabil underhållsdos på upp till 125 mg två gånger dagligen) och långtidsbehandling med antikoagulantia, digoxin, diuretika och syrgas. Mer än hälften (53,3 %) av patienterna i studien fick samtidigt behandling med bosentan.

Patienterna randomiserades till en av fem behandlingsgrupper (tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg eller placebo). Patienterna var minst 12 år gamla och hade en PAH som var idiopatisk, associerad med bindvävssjukdom, associerad med viktreducerande läkemedel, associerad med human immunbristvirus (HIV) infektion, associerad med förmaksseptumdefekt eller associerade med operation för minst ett år sedan av medfödd atrieovenös shunt (till exempel ventrikelseptumdefekt, persisterande ductus arteriosus). Medelåldern på patienterna var 54 år (från 14 till 90 år) och de flesta patienterna var kaukasier (80,5 %) och kvinnor (78,3 %). Orsakerna till pulmonell arteriell hypertension (PAH) var huvudsakligen idiopatisk PAH (61,0 %) och PAH associerad med vaskulär bindvävssjukdom (23,5%). De flesta patienterna var i Världshälsoorganisationens (WHOs) funktionsklass III (65,2 %) eller II (32,1 %). Vid studiens start var medelvärdet för 6-minuters gångsträcka (6MWD) 343,6 meter.

Primär endpoint var förändringen från utgångsvärdet för 6-minuters gångsträcka (6MWD) vid vecka 16. Det var endast tadalafil 40 mg som uppnådde den protokolldefinierade nivån för signifikans med en medianökning, efter placebojustering, av 6MWD med 26 meter ($p=0,0004$; 95 % KI: 9,5, 44,0; förspecificerad Hodges-Lehmans metod) (medel 33 meter, 95 % KI: 15,2, 50,3). Förbättringen av gångsträckan visade sig efter 8 veckors behandling. Signifikant förbättring ($p<0,01$) i 6MWD visades vid vecka 12 när patienterna ombads förskjuta sitt intag av studieläkemedel för att reflektera dalvärdet för koncentrationen av aktiv substans. Resultatet var generellt konsekvent i alla subgrupper när det gäller ålder, kön, PAH etiologi och utgångsvärdet för WHO funktionsklass och 6MWD. Det placebojusterade medianvärdet för ökningen av 6MWD var 17 meter ($p=0,09$; 95 % KI: -7,1, 43,0; förspecificerad Hodges-Lehmans metod) (medel 23 meter, 95 % KI: 2,4, 47,8) för de patienter som fick tadalafil 40 mg i tillägg till bosentan ($n=39$), och 39 meter ($p<0,01$, 95 % KI: 13,0, 66,0; förspecificerad Hodges-Lehmans metod) (medel 44 meter, 95 % KI: 19,7, 69,0) för de patienter som bara fick tadalafil 40 mg ($n=37$).

Andelen patienter med förbättring av WHOs funktionsklass i vecka 16 var samma för gruppen som fick tadalafil 40 mg jämfört med placebogruppen (23 % jämfört med 21 %). Incidensen för klinisk försämring i vecka 16 för patienter som behandlas med tadalafil 40 mg (5 %; 4 av 79 patienter) var mindre än i placebogruppen (16 %; 13 av 82 patienter). Förändringarna i Borgs dyspnéskala var små och icke-signifikanta för både placebo och tadalafil 40 mg.

Dessutom observerades förbättringar jämfört med placebo för tadalafil 40 mg i fysiken, kroppsliga funktioner, smärtor i kroppen, allmän hälsa, vitalitet och sociala funktioner i SF-36. Ingen förbättring observerades för områdena emotionell och mental hälsa i SF-36. Förbättringar jämfört med placebo observerades för tadalafil 40 mg i EuroQol (EQ-5D) USA och UK indexvärden som består av rörlighet, egenvård, dagliga aktiviteter, smärta/obehag, ångest-/depressionskomponenter, och i den visuella analoga skalan (VAS).

Invasiv hemodynamik genomfördes på 93 patienter. Tadalafil 40 mg ökade hjärtminut-volymen (0,6 l/min) och minskade lungartärtrycket (-4,3 mm Hg) och det pulmonella vaskulära motståndet (-209 dyn.s/cm²) jämfört med studiens början ($p<0,05$). Enligt analyser post hoc var förändringarna av de hemodynamiska parametrarna från studiens början för behandlingsgruppen med tadalafil 40 mg dock inte signifikant skilda från placebo.

Långtidsbehandling

357 patienter från den placebokontrollerade studien deltog i en långtids förlängningsstudie. Av dessa hade 311 patienter blivit behandlade med tadalafil i minst 6 månader och 293 i 1 år (median

behandlingstid 365 dagar; intervall 2 dagar till 415 dagar). För de patienter där det finns data, är överlevnadsfrekvensen 96,4 % vid 1 år. Dessutom tycks längden för 6-minuters gångsträcka och WHO funktionsklass vara stabil för de som behandlats med tadalafil i 1 år.

Friska försökspersoner, som intog tadalafil 20 mg, uppvisade ingen signifikant skillnad jämfört med placebo i systoliskt och diastoliskt blodtryck i liggande ställning (medelvärde för maximal reduktion 1,6/0,8 mm Hg) eller i systoliskt och diastoliskt blodtryck i stående ställning (medelvärde för maximal reduktion 0,2/4,6 mm Hg) och ingen signifikant förändring i hjärtfrekvens.

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

Tre studier på män utfördes för att undersöka tadalafils potentiella påverkan på spermatogenesisen. Tadalafil gavs i dosen 10 mg dagligen (en 6 månaders studie) och 20 mg dagligen (en 6 månaders och en 9 månaders studie). 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.

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 randomiserades till den dagliga doseringen tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg eller placebo. Tadalafil kunde inte visa effekt när det gäller att bromsa försämringen i förflyttning mätt med 6-minuters gångsträcka (6MWD) som primär endpoint: enligt minsta kvadratmetoden (LS) var genomsnittlig förändring i 6MWD vid 48 veckor 51,0 meter (m) i placebogruppen, jämfört med 64,7 m i tadalafil 0,3 mg/kg ($p = 0,307$) och 59,1 meter i tadalafil 0,6 mg/kg ($p = 0,538$). Dessutom fanns det inget bevis för effekt i någon av de sekundära analyser som 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 AOP, för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av pulmonell arteriell hypertension (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 4 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 AOP kan sålunda tas oberoende av måltid. Tidpunkten för dosintag (morgon eller kväll efter administrering av en engångsdos 10 mg) hade ingen kliniskt relevant effekt på hastighet eller grad av absorption.

Distribution

Distributionsvolymen är cirka 77 l (medelvärde) vid steady state, 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 övervägande av cytokrom P450 (CYP) 3A4-isoformen. Den viktigaste

metaboliten i cirkulationen är metylkatekolglukuronid. Denna metabolit är minst 13 000 gånger mindre potent än tadalafil för PDE5. Följaktligen förväntas den inte vara kliniskt aktiv vid observerad metabolitkoncentration.

Eliminering

Medelvärde för oral clearance av tadalafil är 3,4 l/timme vid steady state och medelvärdet för terminal halveringstid är 16 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

För ett doseringsintervall på 2,5 till 20 mg till friska försökspersoner, ökar tadalafil exponeringen (AUC) proportionellt med dosen. Mellan 20 mg och 40 mg är exponeringsökningen mindre än proportionell. För tadalafil 20 mg och 40 mg en gång dagligen uppnås steady state plasmakoncentrationerna inom 5 dagar, och exponeringen är ungefär 1,5-faldig jämfört med den exponering som uppnås efter en engångsdos.

Populationsfarmakokinetik

Hos patienter med pulmonell arteriell hypertension som inte får samtidig bosentanbehandling, var medel exponeringen av tadalafil vid steady state 26 % högre efter 40 mg jämfört med hos friska frivilliga. Det finns ingen kliniskt relevant skillnad i C_{max} jämfört med friska frivilliga. Observationen tyder på en lägre clearance av tadalafil hos patienter med pulmonell arteriell hypertension jämfört med friska frivilliga.

Speciella patientgrupper

Äldre

Friska äldre försökspersoner (65 år eller däröver) hade lägre oral clearance av tadalafil, vilket gav 25 % högre exponering (AUC) i förhållande till friska försökspersoner i åldern 19 till 45 år efter en 10 mg dos. 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 på 5-20 mg en ungefärlig fördubbling av tadalafil exponeringen (AUC). Hos patienter i hemodialys var C_{max} 41 % högre än hos friska försökspersoner. Hemodialys bidrar i mycket liten grad till elimineringen av tadalafil.

P.g.a. ökad tadalafil exponering (AUC), begränsad klinisk erfarenhet, och saknad förmåga att påverka clearance med dialys, rekommenderas inte tadalafil till patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Leverinsufficiens

Tadalafil exponeringen (AUC) hos försökspersoner med mild och måttlig grad av leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh Class A och B) är jämförbar med exponeringen hos friska försökspersoner när en 10 mg dos ges. Om tadalafil förskrivs bör en noggrann, individuell nytta/riskbedömning göras av den förskrivande läkaren. Det finns inga tillgängliga data angående intag av högre doser än 10 mg tadalafil för patienter med nedsatt leverfunktion.

Patienter med grav levercirrhos (Child-Pugh Class C) har inte studerats och därför rekommenderas inte dosering med tadalafil till dessa patienter.

Patienter med diabetes

Tadalafil exponeringen (AUC) hos patienter med diabetes var cirka 19 % lägre än AUC-värdet för friska försökspersoner efter en 10 mg dos. Denna skillnad motiverar inte någon dosjustering.

Ras

De farmakokinetiska studierna har inkluderat försökspersoner från olika etniska grupper, och det har inte identifierats några skillnader när det gäller exponeringen för tadalafil. Dosjusteringar är inte

motiverade.

Kön

Det har inte observerats några kliniskt relevanta skillnader exponeringen på friska frivilliga kvinnor och män som fått engångsdos respektive flera doser av tadalafil. Dosjusteringar är inte motiverade.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke kliniska data tyder inte på någon särskild risk för människa, baserat på gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, kronisk toxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter.

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

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

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Filmdragerad tablettkärna

Laktos

Kroskarmellosnatrium

Natriumlaurilsulfat

Hydroxipropylcellulosa

Polysorbat 80

Magnesiumstearat

Filmdragering

Hypromellos (E464)

Laktosmonohydrat

Titandioxid (E171)

Triacetin

Talk (E553b)

Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av PVC/PVDC/aluminium i kartong med 28 och 56 filmdragerade tabletter.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH
Leopold-Ungar-Platz 2
1190 Wien
Österrike

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

35936

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2019-05-28

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

07.02.2022