

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tadalafil Krka 20 mg kalvopäälysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäälysteinen tabletti sisältää 20 mg tadalafilia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäälysteinen tabletti sisältää 3,0 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäälysteinen (tabletti)

20 mg kalvopäälysteiset tabletit: Ruskeankeltainen, kaksoiskupera, soikea kalvopäälysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre ja toisella puolella merkintä 20. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin. Tabletin mitat: pituus noin 14 mm ja leveys 9,5 mm.

4. KLIININSET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuisten miesten erektohäiriön hoito.

Jotta tadalafil tehoaisi erektohäiriön hoitoon, tarvitaan seksuaalinen stimulaatio.

Tadalafil Krka ei ole tarkoitettu naisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset miehet

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

20 mg:n annosta voidaan kokeilla potilaille, joille 10 mg:n tadalafilannos ei tuo riittävää tehoa. Tadalafil voidaan ottaa vähintään 30 minuuttia ennen seksuaalista kanssakäymistä.

Annos otetaan korkeintaan kerran vuorokaudessa.

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

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

Näillä potilailla suositeltu 5 mg:n annos otetaan kerran vuorokaudessa suunnilleen samaan aikaan

päivästä. Annos voidaan pienentää 2,5 mg:aan kerran vuorokaudessa potilaan sietokyvyn mukaan.

Jatkuvan päivittäisen käytön sopivuus potilaalle tulee arvioida uudelleen aika ajoin.

Erityispotilasryhmät

Iäkkääät miehet

Annoksen muuttaminen iäkkääillä potilailla ei ole tarpeen.

Miehet, joiden munuaistoiminta on heikentynyt

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta.

Potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, suositeltu maksimiannos on 10 mg.

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

Miehet, joiden maksan toiminta on heikentynyt

Suositeltu tadafili-annos on 10 mg ennen aiottua seksuaalista kanssakäymistä. Lääke voidaan ottaa ruokailusta riippumatta. Tadalafilin turvallisuudesta on niukasti kliinistä tietoa potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C). Jos tadafilia määräätään tälle ryhmälle, hoitavan lääkärin tulee arvioida huolellisesti hyödyt ja riskit yksittäiselle potilaalle. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tutkimuksissa käytetty korkein annos on 10 mg.

Tadalafilin käyttöä kerran vuorokaudessa ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta.

Hoitavan lääkärin tulee arvioida huolellisesti hyödyt ja riskit yksittäiselle potilaalle, jos tadafilia käytetään kerran vuorokaudessa tälle potilasryhmälle (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Diabetesta sairastavat miehet

Diabeetikoilla annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Tadalafil Krka -valmistetta pediatrisille potilaille erektohäiriön hoidossa.

Antotapa

Tadalafil Krka on saatavana suun kautta otettavina 2,5 mg, 5 mg, 10 mg ja 20 mg kalvopäällysteisänä tableteina.

4.3 Vasta-aiheet

Yliverkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

Kliinisiä tutkimuksia ei ole tehty potilasryhmillä, joilla on todettu jokin seuraavista kardiovaskulaarisista riskitekijöistä, ja joille siitä syystä tadafili on vasta-aiheinen:

- potilaat, joilla on ollut sydäninfarkti viimeksi kuluneen kolmen kuukauden aikana
- potilaat, jotka sairastavat epästabiliila rasitusrintakipua tai sukupuolihydynnän aikana ilmenevää rasitusrintakipua
- potilaat, joilla on ollut sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka II tai suurempi) viimeksi kuluneen puolen vuoden aikana
- potilaat, joilla on hallitsemattomia rytmihäiriötä, hypotensio (< 90/50 mmHg) tai hallitsematon hypertensio

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

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

PDE5-inhibiittoreiden, mukaan lukien tadalafiili, samanaikainen käyttö guanyaattisyklaasin 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 Krka -lääkitystä

Erektohäiriötä diagnostaessa tulisi kartoittaa potilaan aikaisemmat sairaudet ja nykyinen terveydentila sekä selvittää oireiden mahdolliset syyt, ennen kuin potilaalle harkitaan lääkehoitoa.

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

Erektohäiriön arviontiin tulee kuulua mahdollisten perussairauksien määritys ja tarkoituksenmukaisen hoidon valinta asianmukaisen lääketieteellisen arvioinnin perusteella. Tadalafiilin tehosta ei ole saatavilla tietoa potilaista, joille on tehty lantioleikkaus tai radikaali hermoja säätämätön prostatektomia.

Sydän- ja verisuonitaudit

Joko kauppaantulon jälkeen ja/tai kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu vakavia sydänverisuonitapahtumia kuten sydäninfarkti, sydänäkkikuolema, epästabili angina pectoris, kammioperäinen rytmihäiriö, aivohalvaus, ohimenevä aivoverenkierthöhäiriö (TIA), rintakipu, tykkyts ja takykardia. Useimmissa potilailla, joilla raportoituu näitä haittatapatumia, oli ennestään sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä. Ei ole kuitenkaan mahdollista arvioida varmuudella, liittyvätkö nämä haittatapatumat suoraan näihin riskitekijöihin, tadalafiiliin, seksuaaliseen toimintaan vai kaikkiin näihin tai muihin tekijöihin.

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

Näkö

Tadalafiilin ja muiden PDE5-estäjien käytön yhteydessä on ilmoitettu näköhäiriötä, kuten sentraalinen serosi korioretinopatia (CSCR)- ja NAION-tapauksia. Useimmat sentraalinen serosi korioretinopatia -tapaukset paranivat spontaanisti tadalafiliin käytön lopettamisen jälkeen. NAION-tapauksia koskevat havainnoidun tiedon analyysit viittaavat akuutin NAION-riskin kasvaneen miehillä, joilla on erektiohäiriö ja jotka ovat käyttäneet ajoittain tadalafilia tai muita PDE5-estäjiä. Koska tämä voi olla merkityksellistä kaikille tadalafilia käyttäneille potilaille, potilaasta tulee neuvoa äkillisen näköhäiriön, näöntarkkuuden heikkenemisen ja/tai näön vääristymän yhteydessä lopettamaan Tadalafil Krka -valmisteen käyttö ja ottamaan välittömästi lääkäriin (katso kohta 4.3).

Alentunut tai äkillinen kuulonmenetys

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

Maksan vajaatoiminta

Tadalafiilin turvallisuudesta on saatavilla niukasti kliinistä tietoa kerta-annostuksesta potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C). Jos tadalafiliilä 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 erektilio, häntä tulee neuvoa hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon. Jos priapismia ei hoideta välittömästi, seurauksena voi olla siitinkudoksen vaurio ja pysyvä potentssin heikkeneminen.

Tadalafililla 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-inhibiittorien kanssa

Varovaisuutta olisi noudatettava, kun tadafiliilaa määritetään potilaalle, jotka käyttävät voimakkaita CYP3A4-inhibiittoreita (ritonavíiri, sakinavíiri, ketokonatsoli, itrakonatsoli ja erytromysiini), koska tadafiliilin altistuksen (AUC) on havaittu suurentuneen, jos lääkkeitä käytetään yhtä aikaa (katso kohta 4.5).

Tadalafil ja muut erektoháiriöhoidot

Tadafiliilin ja muiden PDE5-estäjien tai muiden erektoháiriöhoidojen samanaikaisen käytön turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole tutkittu. Potilaita on varoitettava, ettei Tadalafil Krka -valmistetta tule yhdistää muihin erektoháiriöhoidoihin.

Laktoosi

Tadalafil Krka sisältää laktoosia. Tätä läkettä ei pidä käyttää potilailla, joilla on harvinainen, perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuitos tai glukoosi-galaktoosi-imetyymisháiriö.

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

Tadafiliilin yhteisvaikutustutkimukset tehtiin 10 mg:n ja 20 mg:n annoksella alla kuvatun mukaisesti. Pelkästään 10 mg:n annoksella tehtyjen yhteisvaikutustutkimusten perusteella ei voida täysin sulkea pois klinisesti merkittävien yhteisvaikutusten mahdollisuutta, jos käytetään tästä korkeampia annoksia.

Muiden lääkeaineiden vaikutukset tadafiliilin

Sytokromi P450:n inhibiittorit

Tadafiliili metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n kautta. CYP3A4:n selektiivinen estäjä ketokonatsoli (200 mg/pv) nosti tadafiliilin (10 mg) AUC-arvon kaksinkertaiseksi ja C_{max} -arvoa 15 % suhteessa pelkän tadafiliilin AUC- ja C_{max} -arvoon. Ketokonatsoli (400 mg/pv) suurensi tadafiliilin (20 mg) altistuksen (AUC) nelinkertaiseksi ja C_{max} -arvoa 22 %. Proteaasi-inhibiittori, ritonavíiri (200 mg 2 kertaa pv), joka on CYP3A4-, CYP2C9-, CYP2C19- ja CYP2D6-inhibiittori, suurensi tadafiliilin (20 mg) altistuksen (AUC) kaksinkertaiseksi ilman C_{max} -arvon muutosta. Vaikka erityisiä interaktiotutkimuksia ei ole tehty, muiden proteaasi-inhibiittorien kuten sakinavíirin sekä muiden CYP3A4-inhibiittorien kuten erytromysiiniin, klaritromysiiniin, itrakonatsolin ja greippimehun samanaikaisen käytön yhteydessä on syytä olla varovainen, koska niiden odotetaan nostavan tadafiliilin plasmapitoisuutta (katso kohta 4.4).

Siten kohdassa 4.8 mainittujen haittavaikutusten esiintyvyys saattaa lisääntyä.

Kuljettajaproteiinit

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

Sytokromi P450:n induktorit

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

Tadalafilin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Nitraatit

Kliinisissä tutkimuksissa tadalafilin (5 mg, 10 mg ja 20 mg) osoitettiin tehostavan nitraattien verenpainetta laskevaa vaikutusta. Siksi tadalafilin anto on vasta-aiheista potilaille, jotka käyttävät jotakin orgaanista nitraattia (ks. kohta 4.3). Kliinisestä tutkimuksesta, jossa tadalafililla 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 tadalafilinannoksesta. Kun nitraattilääkitys katsotaan lääketieteellisesti välttämättömäksi, henkeä uhkaavassa tilanteessa ainakin 48 tuntia pitää olla kulunut viimeisen minkä tahansa tadalafilinannoksen (2,5 mg–20 mg) ottamisesta ennen kuin nitraatteja voidaan harkita. Näissä olosuhteissa nitraatteja tulisi antaa ainoastaan tarkassa lääkärin valvonnassa sekä seurata asianmukaisesti hemodynaamisia toimintoja.

Verenpainelääkkeet (myös kalsiumkanavan salpaajat)

Alfasalpaaja doksatsosiin (4 mg ja 8 mg/vrk) ja tadalafilin (5 mg kerran/vrk ja 20 mg kert-annoksena) samanaikainen käyttö tehostaa merkitsevästi doksatsosiin aiheuttamaa verenpaineen laskua. Tämä vaikutus kestää vähintään 12 tuntia ja voi aiheuttaa oireita, esim. pyörtymistä. Siksi tadalafilin ja doksatsosiinin yhteiskäytöö ei suositella (ks. kohta 4.4).

Yhteisvaikutustutkimusia on tehty pienellä määrellä terveitä vapaaehtoisia, eikä mainittuja vaikutuksia ilmoitettu alfasalpaajilla tai tamsulosiilla. Kuitenkin varovaisuutta tulee noudattaa, etenkin iäkkäillä ihmisiillä, jos tadalafililla käytetään samanaikaisesti jonkin alfasalpaajan kanssa. Lääkehoidot tulee aloittaa pienellä annoksella, jota nostetaan tarpeen mukaan.

Kliinisissä farmakologiaa koskevissa tutkimuksissa tarkasteltiin tadalafilin kykyä tehostaa verenpainelääkkeiden verenpainetta laskevaa vaikutusta. Tutkimuksen kohteena olivat verenpainetta laskevien lääkeaineiden pääryhmät, mm. kalsiumkanavan salpaajat (amlodipiini), angiotensiinikonverteeriasin (ACE:n) estäjät (enalapriili), beetasalpaajat (metoprololi), tiatsididiureetit (bendroflumetiatsidi) ja angiotensiini II -salpaajat (eri tyypit ja annokset, yksin ja yhdessä tiatsidien, kalsiumkanavan salpaajien, beetasalpaajien ja/tai alfasalpaajien kanssa). Tadalafililla (annos oli 10 mg, paitsi angiotensiini II -reseptorisalpaaja- ja -amlodipiinitutkimuksissa käytettiin 20 mg:n annosta) ei ollut kliinisesti merkitsevä yhteisvaikutusta minkään edellä mainitun luokan kanssa. Toisessa klinifarmakologisessa tutkimussa tadalafil (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 hyvin hoitotasolla, verenpaineen lasku oli vähäistä ja samanlaista kuin terveillä henkilöillä. Tutkimuspotilailla, joiden verenpaine ei ollut hoitotasolla, lasku oli suurempi, vaikka suurimmalla osalla tähän ei liittynyt hypotensiivisia oireita. Samanaikaisesti verenpainetta alentavaa lääkettä saavilla potilailla tadalafililla 20 mg saattaa aiheuttaa verenpaineen laskun, joka on yleensä vähäinen (poikkeusena alfasalpaajat – katso edellä) eikä todennäköisesti kliinisesti merkitsevä. Vaiheen III klinisen tutkimuksen tulosten analyysi osoitti, että tadalafililla yksin tai samanaikaisesti verenpainetta alentavien lääkkeiden kanssa käyttävien potilaiden välillä ei ollut eroa haittatapahtumien suhteeseen. Verenpainetta alentavia lääkkeitä saavia potilaita on kuitenkin varoitettava verenpaineen mahdollisesta laskusta.

Riosiguatti

Prekliiniset tutkimukset osoittivat additiivisen verenpaineen laskua lisäävän vaikutuksen kun PDE5-inhibiittoreita käytettiin riosiguatin kanssa. Kliinissä tutkimuksissa riosiguatin on osoitettu lisäävän PDE5-inhibiittoreiden hypotensiivista vaikutusta. Yhdistelmän myönteisistä vaikutuksista ei ole näyttöä tutkitussa populaatiossa. Samanaikainen riosiguatin ja PDE5-inhibiittoreiden, mukaan

lukien tadalafilil, käyttö on vasta-aiheista (katso kohta 4.3).

5-alfa-redukttaasin estäjät

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

CYP1A2-substraatit (esim. teofylliini)

Farmakokineettisia yhteisvaikutuksia ei havaittu, kun tadalafililia (10 mg) annettiin teofylliinin (ei-selektiivinen fosfodiesterase-inhibiittori) kanssa kliinisen farmakologian tutkimuksessa. Ainoa farmakodynaminen vaikutus oli sydämen lyöntitilheyden pieni nousu (3,5 lyöntiä/min). Vaikka tämä vaikutus on vähäinen ja tässä tutkimuksessa kliiniseksi merkityksetön, se on syytä huomioida, jos näitä lääkkeitä määräätään samanaikaisesti.

Etinyyliestradioli ja terbutaliini

Tadalafililin on osoitettu nostavan etinyyliestradiolin oraalista hyötyosuutta. Sama on odotettavissa terbutaliinin oraalisen annon jälkeen, joskin sen kliininen merkitys on epäselvä.

Alkoholi

Tadalafililin (10 mg ja 20 mg) samanaikainen anto ei vaikuttanut veren alkoholipitoisuuksiin (huippupitoisuuden keskiarvo 0,08 %). Myöskään tadalafililin pitoisuksissa ei havaittu muutoksia kolmen tunnin kuluttua tadalafililin ja alkoholin samanaikaisesta annosta. Alkoholi annettiin niihin, että sen imetyminen oli maksimalista (paasto yli yön ja ruokaa 2 tuntia alkoholin nauttimisen jälkeen). Tadalafilili (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 tadalafililia annettiin pienemmän alkoholiannoksen (0,6 g/kg) kanssa, verenpaineen laskua ei havaittu, ja heitehuimausta ilmeni saman verran kuin alkoholilla yksinään. Tadalafilili (10 mg) ei voimistanut alkoholin kognitiiviseen toimintaan kohdistuvia vaikutuksia.

Sytokromi P450:n kautta metaboloituvat lääkeaineet

Tadalafililin ei odoteta aiheuttavan kliiniseksi merkitseväät CYP450-isoentsyyymiä kautta metaboloituvien lääkeaineiden puhdistuman estoa tai induktiota. Tutkimuksissa on vahvistettu, ettei tadalafilili estää eikä indusoi CYP450-isoentsyyymejä, joita ovat mm. CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 ja CYP2C19.

CYP2C9-substraatit (esim. R-varfariini)

Tadalafililla (10 mg ja 20 mg) ei ollut kliiniseksi merkitseväät vaikutusta S-varfariini- eikä R-varfariini-isomeerin (CYP2C9:n substraatti) altistukseen (AUC-arvo), eikä tadalafilili vaikuttanut varfariinin aiheuttamiaan protrombiniinajan muutoksiaan.

Asetyylisalisyylihappo

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

Diabeteslääkkeet

Diabeteslääkkeiden kanssa ei ole tehty erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia.

4.6 He de lmällisyys, raskaus ja imetyks

Tadalafil Krka ei ole tarkoitettu naisille.

Raskaus

Tadalafililin raskaudenaikeesta 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 tadalafililin

käyttöä raskauden aikana.

Imetys

Olemassa olevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet tadalafilin erittyvän rintamaitoon. Koska imeväiselle aiheutuvaa vaaraa ei voida sulkea pois, tadalafilia ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Koirilla havaittiin vaiktuksia, jotka mahdollisesti viittaavat heikentyneeseen hedelmällisyyteen. Kaksi myöhempää klinistä tutkimusta antaa ymmärtää, että tämä vaikutus on epätodennäköistä ihmisellä, vaikka joillakin miehillä havaittiin pienentyneitä spermapitoisuksia (ks. kohdat 5.1 ja 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tadalafiliilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Vaikka huimauksen tunteen esiintyminen klinisissä tutkimuksissa lume- ja tadalafiliiryhmässä on ilmoitusten mukaan samaa luokkaa, potilaiden tulee olla tietoisia siitä, kuinka he reagoivat tadalafiliin ennen kuin he ajavat autoa tai käyttävät koneita.

4.8 Hattavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvetö

Potilailla, jotka käyttivät tadalafilia erektohäiriön tai eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun oireiden hoitoon, yleisimmin ilmoitetut hattavaikutukset olivat päänsärky, dyspepsia, selkäkipu ja myalgia. Näiden esiintyvyys oli suhteessa käytetyn annoksen suuruuteen. Ilmoitetut hattavaikutukset olivat ohimeneviä ja yleensä lieviä tai kohtalaisia. Suurin osa tadalafiliin päivittäisen käytön yhteydessä ilmoitetusta päänsärystä ilmeni hoidon ensimmäisten 10–30 päivän aikana.

Hattavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa on esitetty spontaanisti sekä lumekontrolloitujen kliinisten tutkimusten aikana ilmoitetut hattavaikutukset (tutkimuksissa 8022 potilaasta sai tadalafilia ja 4422 potilaasta lumevalmista). Erektohäiriön hoitoon potilaat ottivat tadalafilia tarvittaessa tai kerran vuorokaudessa. Eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun oireiden hoitoon tadalafili otettiin kerran vuorokaudessa.

Esiintyvyysluokitus: 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 esiintyvyyden arviointiin).

Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
<i>Immuunijärjestelmä</i>				
		yliherkkyyssreaktiot	angioedeema ²	
<i>Hermosto</i>				
	päänsärky	heitehuimaus	aivohalvaus ¹ (mukaan lukien aivooverenvuodot), pyörtyminen, ohimenevä iskeeminen kohtaus ¹ , migreeni ² , kouristukset ² , ohimenevä muistikatkos	
<i>Silmät</i>				
		näön hämärtyminen, tuntemus kivusta silmässä	näkökenttäpuutos, silmälouomien turvotus, sidekalvojen verestys, ei-arteriittinen näköhermon etuosan iskeeminen vaurio (NAION) ² , verkkokalvon verisuonitukos ²	sentraalinen seroosi korioretinopatia

<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>			
	tinnitus	äkillinen kuulonmenetys	
<i>Sydän</i> ¹			
	takykardia, sydämen tykytys	sydäninfarkti, epästabili angina pectoris ² , kammioperäinen rytmihäiriö ²	
<i>Verisuonisto</i>			
ihon punoitus	verenpaineen lasku ³ , verenpaineen nousu		
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>			
nenän tukkoisuus	dyspnea, nenäverenvuoto		
<i>Ruoansulatuselimistö</i>			
dyspepsia	vatsakipu, oksentelu, pahoinvohti, gastroesophagealinen refluksi		
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>			
	ihottuma	hyperhidroosi (hikoilu), nokkosihottuma, Stevens–Johnsonin oireyhtymä ² , eksfoliatiivinen dermatiitti ²	
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>			
selkäkipu, myalgia, raajojen kipu			
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>			
	hematuria		
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>			
	pitkittynyt erektilio	verenpurkauma peniksessä, hematospermia, priapismi	
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>			
	rintakipu ¹ väsymys, ääreisalueen turvotus	kasvojen turvotus ² , sydänäkkikuolema ^{1,2}	

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

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

³Ilmoitettu useimmiten silloin, kun tadalafilia on annettu potilaille, jotka käyttää vähintään jo verenpainetta alentavia lääkkeitä.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

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

Muut erityisryhmät

Kliinistä tutkimustietoa tadalafilin käytöstä yli 65-vuotiailla joko erektohäiriön tai eturauhasen hyväntaatuisen liikakasvun oireiden hoitoon on niukasti. Kliinisissä tutkimuksissa otettaessa tadalafilia tarvittaessa erektohäiriön hoitoon ilmoitettiin ripulia useammin yli 65-vuotiailla kuin sitä

nuoremmilla. Kliinissä, eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun oireiden hoitotutkimuksissa tadalafilillannoksella 5 mg kerran vuorokaudessa ilmoitettiin heitehuimausta ja ripulia useammin yli 75-vuotiailla kuin sitä nuoremmilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisten hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Tervydenhuollon 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 koehenkilölle on annettu enimmillään 500 mg:n kerta-annoksia, ja potilaille on annettu useita enimmillään 100 mg:n vuorokausia noksia. Haittatapahtumat olivat samanlaisia kuin pienempiä annoksia käytettäessä.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeutinen ryhmä: Virtsaelinten sairauksien lääkkeet. Erektiohäiriöiden hoitoon tarkoitettut lääkkeet, ATC-koodi: G04BE08.

Vaikutusmekanismi

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

Kun seksuaalinen stimulaatio aiheuttaa paikallisen typpioksidin vapautumisen, tadalafil estää PDE5:tä, mikä suurentaa cGMP-pitoisuksia siittimen paisuvaisessa. Tämä aiheuttaa sileähaskudoksen rentoutumisen ja verenvirtauksen siitinkudoksiin, mistä seuraa erektio. Tadalafililla ei ole vaikutusta ilman seksuaalista stimulaatiota.

Farmakodynaamiset vaikutukset

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet tadalafilin olevan PDE5:n selektiivinen estääjä. PDE5 on entsyymi, jota esiintyy siittimen paisuvaisen sileähaskudoksessa, verisuonten ja sisäelinten sileähaskudoksessa, luustolihaksissa, verihiualeissa, munuaisissa, keuhkoissa ja pikkuairoissa. Tadalafilin PDE5:een kohdistuva vaikutus on voimakkaampi kuin muihin fosfodiesteraseihin kohdistuva vaikutus. Tadalafilin vaikutus on > 10 000 kertaa voimakkaampi PDE5-kuin PDE1-, PDE2- ja PDE4-entsyyymeihin, joita esiintyy sydämessä, aivoissa, verisuonissa, maksassa ja muissa elimissä. Tadalafilin vaikutus on > 10 000 kertaa voimakkaampi PDE5-kuin PDE3-entsyyymiin, joita esiintyy sydämessä ja verisuonissa. PDE5:een kohdistuva selektiivisyys PDE3:een verrattuna on tärkeää, koska PDE3 on entsyymi, joka osallistuu sydämen kontraktilitteettiin. Tadalafilin vaikutus on lisäksi noin 700 kertaa voimakkaampi PDE5:een kuin PDE6:een nähdien. PDE6 on entsyymi, jota esiintyy verkkokalvossa, ja joka vastaa fototransduktiosta. Lisäksi tadalafilin PDE5:een kohdistuva vaikutus on > 10 000 kertaa voimakkaampi kuin PDE7–PDE10:een kohdistuva vaikutus.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tadalafilin vasteajan määrittämiseksi tehtiin kolme plasebokontrolloitua kliinistä tutkimusta, joihin

osallistui 1 054 potilasta kotiolo-suhteissa. Tadalafililla saatuiin tilastollisesti merkitsevä parannus erektioon ja onnistuneeseen sukupuoliyhdyntään. Tadalafilin vaikutus alkoi jopa 16 minuutin kuluttua lääkkeen ottamisesta ja lääkityksellä voitiin saavuttaa onnistuneeseen yhdyntään riittävä erektio aina 36 tuntiin saakka.

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

Tutkimuksessa, jossa tarkasteltiin tadafiliin vaikutusta näköistiin, värien erottamisessa (sininen/vihreä) ei havaittu heikentymistä Farnsworth-Munsellin 100 sävyn testissä. Tämä havainto on johdonmukainen siihen seikkaan nähden, että tadafiliillä on vähäinen affinitetti PDE6-entsyyymiin PDE5-entsyyymiin verrattuna. Värinänön muutoksia koskevat ilmoitukset olivat harvinaisia (< 0,1 %) kaikissa klinisissä tutkimuksissa.

Miehille tehtiin kolme eri tutkimusta, joissa tutkittiin tadafiliin mahdollista vaikutusta spermatogeneesiin (10 mg yksi kuuden kuukauden tutkimus ja 20 mg yksi kuuden ja yksi yhdeksän kuukauden tutkimus). Tadalafilit otettiin päivittäin. Näistä kahdessa tutkimuksessa havaittiin tadafiliin käyttöön liittyvää siittiöiden määrän vähennemistä (sekä kokonaismäärän että siittiöihien suhteen), mutta löydöksellä ei arvioitu olevan kliinistä merkitystä. Muissa parametreissä kuten siittiöiden liikkuvuudessa, muodossa tai follikelia stimuloivan hormonin määrässä ei todettu muutoksia.

Tadafilia on tutkittu annoksilla 2–100 mg 16 kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 3 250 potilasta, joilla oli vaikeusasteeltaan (lievä, keskivaikea, vaikea) erilaisia erektohäiriöitä, erilainen etiologia, ja jotka olivat eri-ikäisiä (vaihteluväli 21–86 vuotta) sekä etniseltä taustaltaan erilaisia. Useimmat potilaista ilmoittivat, että erektohäiriöitä oli esiintynyt vähintään 1 vuoden ajan. Tehoa mittaa vissa tutkimuksissa 81 % potilaista ilmoitti, että tadafili paransi heidän erektoitaan (lumevalmisteella 35 %). Erektohäiriön vaikeusasteesta riippumatta potilaat raportoivat parantuneesta erektoista kun he käyttivät tadafilia (lievässä 86 %, keskivaikeassa 83 % ja vaikeassa 72 %) verrattuna lumevalmisteeseen (lievässä 45 %, keskivaikeassa 42 %, vaikeassa 19 %). Tehoa mittaa vissa tutkimuksissa 75 % yhdynnöistä onnistui tadafiliillä hoidetuilla potilailla verrattuna lumevalmisteeseen (32 %).

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

Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla, joilla on Duchennen lihasdystrofia (DMD), on tehty yksi tutkimus, jossa ei saatu näyttöä tehosta. Randomoitu kaksoissokkoutettu plasebokontrolloitu kolmihaarainen rinnakkaitutkimus tadafiliillä 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 tadafilia 0,3 mg/kg, tadafilia 0,6 mg/kg tai plaseboa päivittäin. Tadalafilit ei hidastanut liikkumiskyvyn alenemista, kun sitä mitattiin 6 minuutin kävelymatkana (6MWD), joka oli ensisijainen päättetapahtuma. Pienimmän neliosumman (LS) keskimääräinen muutos 6MWD:ssä 48 viikon kohdalla oli -51,0 metriä (m) plaseboryhmässä, verrattuna -64,7 metriin tadafiliilta 0,3 mg/kg käytäneessä ryhmässä ($p = 0,307$) ja -59,1 metriin tadafiliilta 0,6 mg/kg käytäneessä ryhmässä ($p = 0,538$). Lisäksi tehoa ei pystytty osoittamaan missään tästä tutkimuksesta tehyssä sekundaarianalyysissa. Kaiken kaikkiaan tämän tutkimuksen haittaprofiili oli yhdenmukainen tadafiliin tunnetun haittaprofiilin kanssa, ja haittavaikutukset odotetunlaisia pediatrisessa DMD potilasryhmässä, jossa potilaat saavat kortikosteroideja.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset

vütelääkevalmisteen, joka sisältää tadalaftilia, käytöstä kaikkien pediatristen potilaasyhmien hoidossa erektohäröissä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetikka

Imeytyminen

Tadalaftili imetyy hyvin suun kautta otettuna ja havaittu plasman keskihuippupitoisuus (C_{max}) saavutetaan keskimäärin 2 tunnissa annoksen ottamisesta. Suun kautta otetun tadalaftiilin absoluuttista hyötyosuutta ei ole määritetty.

Ruoan nauttiminen ei vaikuta tadalaftiilin imetymisnopeuteen eikä imetyyneen tadalaftiilin osuuteen, joten tadalaftili voidaan ottaa ruoan kanssa tai tyhjään mahaan. Annoksen ottamisaika (aamu tai iltä) ei vaikuttanut kliinisesti merkitsevästi imetymisnopeuteen eikä imetyyneen aineen osuuteen.

Jakautuminen

Jakautumistilavuuden keskiarvo on noin 63 l, mikä osoittaa, että tadalaftili jakautuu kudoksiiin.

Terapeutisella pitoisuudella 94 % plasman tadalaftilista sitoutuu proteiineihin. Heikentyntynyt munuaistoiminta ei vaikuta proteiineihin sitoutumiseen.

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

Lineaarisuus / Ei-lineaarisuus

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

Populaatiofarmakokinettiset tulokset ovat samanlaiset potilailla, joilla esiintyy erektohäröitä, kuin koehenkilöillä, joilla ei ole erektohäröitä.

Erityspotilasryhmät

Iäkkääät potilaat

Terveillä iäkkääillä koehenkilöillä (vähintään 65-vuotiailla) suun kautta otetun tadalaftiilin puhdistuma oli pienempi, ja se johti 25 % suurempaan altistukseen (AUC-arvo) suhteessa iältään 19–45-vuotiaisiin terveisiiin koehenkilöihin. Tämä iän vaikutus ei ole kliinisesti merkitsevä eikä se anna alhetta annoksen muuttamiseen.

Munuaisten vajaatoiminta

Kliinisen farmakologian tutkimuksissa (kerta-annos 5–20 mg) tadalaftilialtistus (AUC) noin kaksinkertaistui koehenkilöillä, joiden munuaistoiminta oli lievästi (kreatiiniipuhdistuma 51–80 ml/min) tai keskivaikeasti (kreatiiniipuhdistuma 31–50 ml/min) heikentyntynyt tai joilla oli vakava (end-stage) hemodialysisiä vaativia munuaisten vajaatoiminta. Hemodialysipotilailla C_{max} oli 41 % korkeampi kuin terveillä vapaaehtoisilla. Hemodialyysi ei sanottavasti auta tadalaftiilin eliminaatiota.

Maksan vajaatoiminta

Koehenkilöillä, joiden maksan toiminta oli heikentynyt lievästi tai keskivaikeasti (Child-Pugh luokka A ja B), tadalafilialtistus (AUC-arvo) 10 mg:n annoksella on verrattavissa terveiden koehenkilöiden altistukseen. Tadalafiliin turvallisesta käytöstä on saatavilla niukasti kliinistä tietoa potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C). Jos tadalafilia määräätään tälle ryhmälle, hoitavan lääkärin tulee arvioida huolellisesti hyödyt ja riskit yksittäiselle potilaalle. Maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole saatavilla tietoa yli 10 mg:n tadalafiliannoksilla.

Diabetespiloat

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallis uudesta

Farmakologista turvallisutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisiille.

Rotilla tai hiirillä, jotka saivat tadalafilia enimmillään 1 000 mg/kg/vrk, ei havaittu todisteita teratogenisuudesta, alkiotoksisuudesta eikä sikiötoksisuudesta. Rotilla tehdysä pre- ja postnataalista kehitystä koskeneissa tutkimuksissa annos, jolla ei havaittu 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 naaraspulolilla rotilla ei esiintynyt hedelmällisyyden heikkenemistä. Kun koirille annettiin tadalafilia vähintään 25 mg/kg/vrk 6–12 kuukauden ajan (vähintäänkin kolme kertaa suurempi altistus [vaihteluväli 3,7–18,6] ihmisessä 20 mg:n kerta-annoksella saavutettavaan verrattuna), siementiehyeen epiteelissä esiintyi regressiota, joka johti joillakin koirilla spermatogeneesin vähennemiseen. Katso myös kohta 5.1.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Hypromellosiftalaatti
Mannitol
Kroskarmelloosinatrium
Natriumlauryylisulfaatti
Magnesiumstearaatti (E470b)

Kalvopäällyste:

Laktoosimonohydraatti
Hypromellosi
Talkki (E553b)
Titaanidioksiidi (E171)
Rautaoksidi, keltainen (E172)
Triasetiini (E1518)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Pakkauskoot (OPA/alumiini/PVC/alumiinikalvo-läpipa inopakkaus): 2, 4, 8, 12, 14, 24, 28, 56 ja 84 kalvopäälysteistä tablettia rasiassa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jälte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. MYYNTILUVAN NUMERO

34055

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 02.05.2017

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21.2.2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.11.2024

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean verkkosivulla www.fimea.fi.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tadalafil Krka 20 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg tadalafil.

Hjälpmäne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 3,0 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpmänen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

20 mg filmdragerade tablettter: Brungula, bikonvexa, ovala, filmdragerade tablettter, med brytskåra på ena sidan och märkta med 20 på andra sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser. Tablett dimensioner: cirka 14 mm långa och 9,5 mm breda.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av erektil dysfunktion hos vuxna män.

För att tadalafil skall vara effektiv krävs sexuell stimulering.

Tadalafil Krka skall inte användas av kvinnor.

4.2 Dosing och administreringssätt

Dosing

Vuxna män

Den rekommenderade dosen är vanligen 10 mg, att tas före förväntad sexuell aktivitet och oberoende av måltid.

Hos de patienter där 10 mg tadalafil inte ger tillräcklig effekt kan 20 mg prövas. Det kan tas ända fram till 30 minuter före sexuell aktivitet.

Högst en dos per dygn skall tas.

Tadalafil 10 mg och 20 mg är avsett att användas före förväntad sexuell aktivitet och rekommenderas inte för kontinuerlig daglig användning.

För patienter som antas använda Tadalafil Krka ofta (d.v.s. minst två gånger i veckan) kan, baserat på patientens önskemål och läkarens bedömning, en daglig dos av någon av de lägre styrkorna av Tadalafil Krka vara lämplig.

Hos dessa patienter är den rekommenderade dosen 5 mg en gång dagligen, att intas vid ungefär samma

tidpunkt på dagen. Dosen kan minskas till 2,5 mg en gång dagligen, baserat på individuell tolerabilitet. Behovet av dagligt intag bör omprövas regelbundet.

Särskilda patientgrupper

Äldre män

Dosjustering är ej nödvändig för äldre patienter.

Män med nedsatt njurfunktion

Dosjustering är ej nödvändig för patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion. För patienter med gravt nedsatt njurfunktion rekommenderas en högsta dos på 10 mg.

Dagligt intag av tadalafil rekommenderas inte för patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Män med nedsatt leverfunktion

Den rekommenderade dosen av tadalafil är 10 mg. Dosen intas före förväntad sexuell aktivitet och kan tas oberoende av måltid. Kliniska säkerhetsdata för patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh Class C) är begränsade. Om tadalafil förskrivs bör en noggrann, individuell nytta/risk-bedömning göras av den förskrivande läkaren. Det finns inga tillgängliga data angående intag av högre doser än 10 mg tadalafil för patienter med nedsatt leverfunktion.

Dagligt intag har inte utvärderats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Om det förskrivs bör en noggrann, individuell nytta/risk-bedömning göras av den förskrivande läkaren (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Män med diabetes

Dosjustering är ej nödvändig för patienter med diabetes.

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av Tadalafil Krka för en pediatrisk population, med indikationen erektil dysfunktion.

Administreringssätt

Tadalafil Krka tillhandahålls som filmdragerade tabletter i styrkorna 2,5 mg, 5 mg, 10 mg och 20 mg för oral användning.

4.3 Kontraindikationer

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

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 Krka kontraindicerat hos patienter som använder någon form av organiska nitrater (se avsnitt 4.5).

Tadalafil får inte användas av män med hjärtsjukdom för vilka sexuell aktivitet inte är tillrådlig. Läkaren bör ta hänsyn till den potentiella kardiella risken vid sexuell aktivitet hos patienter som lider av kardiovaskulär sjukdom.

Följande patientgrupper inkluderades ej i de kliniska studierna och användningen av tadalafil är därför kontraindicerad:

- patienter som har haft hjärtinfarkt under de senaste 90 dagarna,
- patienter med instabil angina eller angina vid sexuellt umgänge,
- patienter med hjärtsvikt (New York Heart Association Class II eller mera) under de senaste 6 månaderna,
- patienter med okontrollerade arytmier, hypotoni (< 90/50 mmHg) eller okontrollerad hypertoni,
- patienter som har haft stroke under de senaste 6 månaderna.

Tadalafil är kontraindicerat hos 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).

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

4.4 Varningar och försiktighet

Före behandling med Tadalafil Krka

Innan farmakologisk behandling påbörjas skall en anamnes upptas och patienten genomgå en kroppsundersökning för att säkerställa diagnosen erektil dysfunktion och utreda potentiellt bakomliggande orsaker.

Innan behandling av erektil dysfunktion insätts, bör läkaren bedöma patientens kardiovaskulära status, eftersom det föreligger en viss risk för hjärtpåverkan vid sexuell aktivitet. Tadalafil har vasodilaterande egenskaper, som ger ett lätt och övergående blodtrycksfall (se avsnitt 5.1), som kan förstärka den hypotensiva effekten av nitrater (se avsnitt 4.3).

Efter en adekvat, medicinsk undersökning bör den potentiellt bakomliggande orsaken till den erektila dysfunktionen identifieras och lämplig behandling fastställas. Det är inte känt om tadalafil är effektivt hos patienter som har genomgått bäckenoperation eller radikal icke-nervsparande prostatektomi.

Kardiovaskulär påverkan

Efter godkännandet och/eller vid kliniska prövningar har allvarliga kardiovaskulära händelser inkluderande hjärtinfarkt, plötslig hjärtdöd, instabil angina pectoris, ventrikulär arytmia, stroke, transitoriska ischemiska attacker, bröstmärta, hjärtklappning och takykardi rapporterats. De flesta patienter, hos vilka dessa effekter rapporterades, hade sedan tidigare kardiovaskulära riskfaktorer. Det är emellertid inte möjligt att definitivt fastställa om händelserna är direkt relaterade till dessa riskfaktorer, till tadalafil, till sexuell aktivitet eller till en kombination av dessa eller andra faktorer.

Hos patienter som använder alfa-(1)-receptorblockerare kan samtidig användning av tadalafil leda till symptomgivande hypotoni hos vissa patienter (se avsnitt 4.5). Kombinationen tadalafil och doxazosin rekommenderas inte.

Syn

Synstörningar, central serös korioretinopati (CSCR) och fall av NAION har rapporterats i samband med användandet av tadalafil och andra PDE5-hämmare. De flesta fallen av CSCR försvann spontant efter att tadalafil avslutats. Beträffande NAION så tyder 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, försämring av synskärpa och/eller synförvrängning, sluta ta Tadalafil Krka och rådfråga läkare omedelbart (se avsnitt 4.3).

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 sluta ta tadalafil och omedelbart uppsöka läkare i händelse av plötslig försämring eller förlust av hörseln.

Nedsatt leverfunktion

Kliniska säkerhetsdata för en engångsbehandling med tadalafil är begränsade för patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh Class C). Om tadalafil förskrivs bör en noggrann, individuell nytta/risk-bedömning göras av den förskrivande läkaren.

Priapism och anatomisk deformation av penis

Patienter som har erekton 4 timmar eller längre 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).

Samtidig användning av CYP3A4-hämmare

Försiktighet bör iakttas när tadalafil förskrivs till patienter som använder potenta CYP3A4-hämmare (ritonavir, sakvinavir, ketokonazol, itrakonazol och erytromycin) eftersom en ökning av AUC för tadalafil har setts när läkemedlen kombineras (se avsnitt 4.5).

Tadalafil och andra behandlingar av erektil dysfunktion

Säkerhet och effekt av kombinationer av tadalafil med andra PDE5-hämmare eller andra behandlingar av erektil dysfunktion har inte studerats. Patienterna bör informeras att inte använda Tadalafil Krka i sådana kombinationer.

Laktos

Tadalafil Krka innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta, ärfliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har utförts med 10 mg och/eller 20 mg tadalafil, som framgår av nedanstående. För de studier där endast en tadalafildos på 10 mg användes, kan kliniskt relevanta interaktioner vid högre doser inte helt uteslutas.

Effekter av andra substanser på tadalafil

Hämmare av cytokrom P450

Tadalafil metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4. En selektiv hämmare av CYP3A4, ketokonazol (200 mg dagligen), gav en 2-faldig ökning av AUC för tadalafil (10 mg) och en ökning av C_{max} med 15 % i jämförelse med AUC och C_{max} för enbart tadalafil. Ketokonazol (400 mg dagligen) gav en 4-faldig ökning av AUC för tadalafil (20 mg) och en ökning av C_{max} med 22 %. Ritonavir (200 mg två gånger dagligen), en proteashämmare som inhiberar CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 och CYP2D6, gav en 2-faldig ökning av AUC för tadalafil (20 mg) och oförändrat C_{max} . Specifika interaktioner har inte undersökts men samtidig administrering av andra proteashämmare, som sakvinavir, och andra CYP3A4-hämmare, som erytromycin, klaritromycin, itrakonazol och grapefruktsaft, skall ske med försiktighet, eftersom man kan förvänta ökade plasmakoncentrationer av tadalafil (se avsnitt 4.4). Frekvensen av biverkningarna nämnda i avsnitt 4.8 kan som en följd av detta öka.

Transportproteiner

Vilken roll transportproteiner (t ex P-glykoprotein) spelar för tillgängligheten av tadalafil är inte känt. Det är därför möjligt att läkemedelsinteraktioner kan uppstå, vilka medieras genom hämning av transportproteiner.

Inducerare av cytokrom P450

En CYP3A4-inducerare, rifampicin, reducerade AUC av tadalafil med 88 % i jämförelse med AUC-värde för enbart tadalafil (10 mg). Denna reduceraing kan förväntas minska effekten av tadalafil, men omfattningen av en sådan effektminskning är okänd. Samtidig tillförsel av andra CYP3A4-inducerare, som fenobarbital, fenytoin och karbamazepin, förväntas också reducera plasmakoncentrationen av tadalafil.

Effekter av tadalafil på andra läkemedel

Nitrater

Kliniska studier har visat att tadalafil (5 mg, 10 mg och 20 mg) förstärker den hypotensiva effekten av nitrater. Därför är tadalafil kontraindicerat hos patienter som använder någon form av organiska nitrater (se avsnitt 4.3). Resultat från en klinisk studie, i vilken 150 försökspersoner erhöll 20 mg tadalafil dagligen i sju dagar och 0,4 mg nitroglycerin sublingualt vid olika tidpunkter, visade att interaktionen varade i mer än 24 timmar och inte kunde detekteras 48 timmar efter den sista tadalafildosen. Hos patienter som förskrivits tadalafil i någon dos (2,5–20 mg) och hos vilka nitrater bedömts som medicinskt nödvändiga i en livshotande situation bör minst 48 timmar ha förflutit efter den senaste dosen av tadalafil innan administrering av nitrater övervägs. Under sådana omständigheter bör nitrater endast administreras under noggrann medicinsk övervakning och med adekvat hemodynamisk kontroll.

Antihypertensiva läkemedel (inklusive kalciumflödescrämer)

Samtidig administrering av doxazosin (4 och 8 mg dagligen) och tadalafil (5 mg daglig dos och 20 mg som singel dos) ökar signifikant den blodtryckssänkande effekten av denna alfablockerare. Effekten varar i minst tolv timmar och kan vara symptomatisk, inklusive syncope. Denna kombination är därför inte rekommenderad (se avsnitt 4.4).

I interaktionsstudier gjorda på ett begränsat antal friska frivilliga, så var dessa effekter inte rapporterade med alfuzosin eller tamsulosin. Försiktighet bör ändå iaktas när tadalafil används hos patienter som behandlas med någon alfablockerare, och framför allt hos äldre. Behandling bör initieras med minsta dosen för att sedan gradvis anpassas.

I kliniska farmakologiska studier undersöktes tadalafts potential att förstärka den hypotensiva effekten av antihypertensiva läkemedel. De viktigaste grupperna av antihypertensiva läkemedel studerades, omfattande kalciumflödescrämer (amlodipin), ACE-hämmare (enalapril), beta-receptorblockerare (metoprolol), tiazidiureтика (bendroflumetiazid) och angiotensin II-antagonister (olika typer och doser, enbart eller i kombination med tiazider, kalciumflödescrämer, betablockerare och/eller alfablockerare). Tadalafil (10 mg, utom i studierna med angiotensin II-antagonister och amlodipin då en 20 mg dos användes) gav inga kliniskt signifika interaktioner med någon av dessa läkemedelsgrupper. I en annan klinisk farmakologistudie studerades tadalafil (20 mg) i kombination med upp till 4 klasser av antihypertensiva medel. Hos försökspersoner som tog flera antihypertensiva medel föreföll de ambulatoriska blodtrycksförändringarna vara relaterade till grad av blodtryckskontroll. I detta hänseende var blodtryckssänkningen minimal hos försökspersoner med ett väl kontrollerat blodtryck och liknande den hos friska försökspersoner. Hos försökspersoner vars blodtryck inte var kontrollerat var blodtryckssänkningen större, men resulterade inte i hypotona symptom hos majoriteten av försökspersonerna. Hos patienter, som samtidigt får antihypertensiv medicinering, kan tadalafil 20 mg framkalla ett blodtrycksfall som (med undantag för alfablockerare, se ovan) i allmänhet är litet och sannolikt ej av klinisk betydelse. Analys av data från fas 3-studier visade ingen skillnad vad beträffar biverkningar hos patienter som fick tadalafil med eller utan antihypertensiv medicinering. Råd angående eventuell risk för blodtrycksfall bör dock ges till patienter som behandlas med antihypertensiva läkemedel.

Riociguat

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

5 - alfa reduktashämmare

I en klinisk studie som jämförde tadalafil 5 mg och samtidig administrering av finasterid 5 mg med placebo och finasterid 5 mg för lindring av symptom på BPH, identifierades inga nya biverkningar. En formell läkemedelsinteraktionsstudie som utvärderar effekten av tadalafil och 5-alfa reduktashämmare (5-ARIs) saknas, varför försiktighet bör iaktas då tadalafil administreras samtidigt med 5-ARIs.

CYP1A2 substrat (t.ex teofyllin)

I en farmakologisk studie, där 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. Även om denna effekt är liten och inte hade någon klinisk betydelse i denna studie bör man beakta den, då dessa läkemedel ges samtidigt.

Etinylöstradiol och terbutalin

Tadalafil har visats ge en ökad oral biotillgänglighet av etinylöstradiol. Liknande ökning kan förväntas vid oral administrering av terbutalin, men vad detta har för klinisk relevans är okänt.

Alkohol

Alkoholkoncentrationen (medelvärdet av maximal blodkoncentration 0,08 %) påverkades inte av samtidig tadalafil tillförsel (10 mg eller 20 mg). Dessutom sågs inga förändringar av tadalafilkoncentrationen 3 timmar efter samtidigt intag av alkohol. Alkoholen administrerades så att absorptionshastigheten maximerades (fasta sedan kvällen före, föda tidigast 2 timmar efter alkoholintag). Tadalafil (20 mg) ökade inte den genomsnittliga blodtryckssänkningen av alkohol (0,7 g/kg eller ungefär 180 ml av 40 % alkohol [vodka] hos en 80 kg man), men hos några försökspersoner observerades postural yrsel och ortostatisk hypotoni. När tadalafil administrerades tillsammans med lägre alkoholdoser (0,6 g/kg) observerades ingen hypotoni, och yrsel förekom med liknande frekvens som för enbart alkohol. Tadalafil 10 mg förstärkte inte effekten av alkohol på kognitiv funktion.

Läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450

Tadalafil förväntas inte hämma eller inducera clearance av läkemedel som metaboliseras av CYP450-isoformer i någon kliniskt signifikant omfattning. Studier har bekräftat att tadalafil inte hämmer eller inducerar CYP450-isoformer, inklusive CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 och CYP2C19.

CYP2C9 substrat (t.ex R-warfarin)

Tadalafil (10 mg och 20 mg) hade ingen kliniskt signifikant effekt på exponeringen (AUC) för S-warfarin eller R-warfarin (CYP2C9-substrat), och tadalafil påverkade heller inte förändringarna i protrombintiden, som orsakades av warfarin.

Acetylsalicylsyra

Tadalafil (10 mg och 20 mg) hade ingen effekt på ökningen i blödningstiden, som orsakats av acetylsalicylsyra.

Läkemedel för behandling av diabetes

Specifika interaktionsstudier med läkemedel för behandling av diabetes har inte genomförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Tadalafil Krka skall inte användas av kvinnor.

Graviditet

Data på användning av tadalafil hos gravida kvinnor är begränsad. Djurstudier indikerar inte direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på graviditet, embryonal/fetal utveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3). Som försiktighetsåtgärd, bör man undvika användning av tadalafil under graviditeten.

Amning

Tillgänglig farmakodynamisk/toxikologisk data från djur har visat utsöndring av tadalafil i mjölk. En risk för ammade barn kan inte uteslutas. Tadalafil bör inte användas under amning.

Fertilitet

Effekter som skulle kunna tyda på försämrad fertilitet sågs hos hundar. Två efterföljande kliniska

studier tyder dock på att dessa effekter är osannolika hos mänskliga, även om en minskning av spermiekoncentration sågs hos några män (se avsnitt 5.1 och 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Tadalafil har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel har rapporterats i de kliniska studierna men frekvensen var lika för placebo och tadalafil. Patienter bör dock känna till hur de reagerar på tadalafil, innan de kör bil eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanställning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna hos patienter som tagit tadalafil för behandling av erektil dysfunktion eller benign prostatahyperplasi var huvudvärk, dyspepsi, ryggsmärta och myalgi, där incidensen ökade med ökad dos tadalafil. De rapporterade biverkningarna var övergående och i allmänhet lättä eller måttliga. Majoriteten av de fall av huvudvärk som rapporterats med tadalafil daglig dosering inträffade inom de första 10 till 30 dagarna efter påbörjad behandling.

Tabellerad sammanställning av biverkningar

I tabellen nedan listas de biverkningarna som observerats från spontanrapporter samt i placebokontrollerade kliniska studier (innehållandes 8 022 patienter som fått tadalafil och 4 422 patienter som fått placebo) för dosering vid behov samt daglig dosering för behandling av erektil dysfunktion och daglig dosering för behandling av benign prostatahyperplasi.

Frekvensangivelser: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Immunsystemet</i>				
		Överkänslighetsreaktioner	Angioneurotiskt ödem ²	
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>				
	Huvudvärk	Yrsel	Stroke ¹ (inklusive blödningar), synkope, transitoriska ischemiska attacker ¹ , migrän ² , krampanfall ² , transitorisk amnesi	
<i>Ögon</i>				
		Dimsyn, smärtförrinnmålser i ögonen	Synfältsdefekter, svullna ögonlock, konjunktival hyperemi, icke-arteritisk främre ischemisk optikusneuropati (NAION) ² , retinalkärlsocklusion ²	Central serös korioretinopati
<i>Öron och balansorgan</i>				
		Tinnitus	Plötslig dövhet	
<i>Hjärtat¹</i>				
		Takykardi, hjärtklappning	Hjärtinfarkt, instabil angina pectoris ² , ventrikulär arytmia ²	
<i>Blodkärl</i>				
	Blodvallning	Hypotonii ³ , hypertoni		
<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</i>				

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
	Nästäppa	Dyspné, epistaxis		
<i>Magtarmkanalen</i>				
	Dyspepsi	Buksmärta, gastroesofagal reflux, illamående, kräkningar		
<i>Hud och subkutan vävnad</i>				
		Utslag	Hyperhidros (svettningar), urtikaria, Stevens-Johnson syndrom ² , exfoliativ dermatit ²	
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>				
	Ryggsmärta, myalgi, smärta i extremiteter			
<i>Njurar och urinvägar</i>				
		Hematuri		
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>				
		Förlängd erekton	Penil hemorragi, hematospermi, priapism	
<i>Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället</i>				
		Bröstsmärta ¹ , trötthet, perifert ödem	Ansiktsödem ² , plötslig hjärtdöd ^{1,2}	

¹ De flesta patienter hade sedan tidigare kardiovaskulära riskfaktorer (se avsnitt 4.4).

² Biverkningar rapporterade efter marknadsföring, inte observerade i placebokontrollerade kliniska prövningar.

³ Oftare rapporterat när tadalafil ges till patienter som redan tar blodtryckssänkande läkemedel.

Beskrivning av utvalda biverkningar

En något högre incidens av EKG-avvikelse, framförallt sinusbradykardi, har rapporterats hos patienter som behandlats med tadalafil en gång dagligen, jämfört med placebo. De flesta av EKG-avvikelserna hade inget samband med några biverkningar.

Andra särskilda patientgrupper

Data på patienter över 65 år som fått tadalafil i kliniska studier, antingen för behandling av erektil dysfunktion eller för behandling av benign prostatahyperplasi, är begränsad. I kliniska studier med tadalafil som togs vid behov för behandling av erektil dysfunktion, rapporterades diarré oftare hos patienter över 65 års ålder. I kliniska studier med tadalafil 5 mg daglig dosering för behandling av benign prostatahyperplasi var yrsel och diarré rapporterat i högre frekvens hos patienter över 75 års ålder.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

4.9 Överdosering

Engångsdoser upp till 500 mg har getts till friska försökspersoner och upprepade doser upp till 100 mg har getts till patienter. Biverkningarna var likartade dem som observerades vid lägre doser.

Vid överdosering skall sedvanliga understödjande åtgärder vidtas efter behov. Hemodialys bidrar i mycket liten grad till elimineringen av tadalafil.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Urologiska medel, läkemedel vid erektil dysfunktion, ATC-kod: G04BE08.

Verkningsmekanism

Tadalafil är en selektiv, reversibel hämmare av cykliskt guanosinmonofosfat (cGMP)-specifikt fosfodiesteras-5 (PDE5).

När den sexuella aktiviteten frisätter kväveoxid lokalt, hämmar tadalafil PDE5, vilket resulterar i ökade nivåer av cGMP i corpus cavernosum. Detta ger relaxering av glatt muskulatur och inflöde av blod till penis, vilket framkallar erekton. Tadalafil har ingen effekt utan sexuell stimulering.

Farmakodynamisk effekt

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

Tre kliniska studier genomfördes med 1 054 hemmavarande patienter för att bestämma tidsperioden under vilken tadalafil verkar. Tadalafil visade statistiskt signifikant förbättring av erektil funktion och förmåga till ett tillfredsställande sexuellt umgänge upp till 36 timmar efter dosintag. Likaså visades förbättring i patienternas förmåga att uppnå och behålla erekton för ett lyckat sexuellt umgänge, jämfört med placebo, så tidigt som 16 minuter efter dosintag.

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

I en studie för att bedöma tadalaflis påverkan på synsinnet observerades ingen försämring av färgseendet (skillnad blått/grönt) i Farnsworth-Munsell 100-hue test. Detta resultat överensstämmer med tadalaflis 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 tadalafil potentiella påverkan på spermatogenesen. Tadalafil gavs i doses 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.

Tadalafil har studerats i 16 kliniska studier, med totalt 3 250 patienter, i doser från 2 till 100 mg. I dessa studier inkluderades patienter med erektil dysfunktion av varierande svårighetsgrad (mild, måttlig, svår), olika etiologi, ålder (21-86 år) och etnisk grupp. Flertalet patienter hade haft erektil dysfunktion i minst 1 år. I de primära effektstudien med allmän patientgrupp rapporterade 81 % att tadalafil förbättrade erekctionen jämfört med 35 % för dem som fick placebo. Patienter med erektil dysfunktion i alla svårighetsklasser rapporterade också förbättrad erekktion efter intag av tadalafil (86 %, 83 % respektive 72 % för mild, måttlig respektive svår jämfört med 45 %, 42 % respektive 19 % med placebo). I de primära effektstudien var 75 % av försöken till sexuellt umgånge lyckade hos patienter behandlade med tadalafil, jämfört med 32 % för dem som behandlades med placebo.

I en 12-veckors studie på 186 patienter (142 tadalafil, 44 placebo) med erektil dysfunktion sekundärt till ryggmärgsskada, förbättrade tadalafil den erektila funktionen signifikant, vilket ledde till att patienterna som behandlades med tadalafil 10 eller 20 mg (flexibel dos, vid behov) i genomsnitt hade 48 % lyckosamma försök per individ jämfört med 17 % av de placebobehandlade patienterna.

Pediatrisk population

En studie har utförts på barn med Duchennes muskeldystrofi (DMD) där man inte kunde visa något bevis på effekt. Den randomiserade, dubbeldolda, 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 dubbeldold. Patienterna randomiseras 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 förflyttnings 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 utförs 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 pediatriska DMD-patienter som får kortikosteroider.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller tadalafil för alla grupper av den pediatriska populationen för behandling av erektil dysfunktion (information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Tadalafil absorberas snabbt efter oral administrering, och maximal plasmakoncentration (medelvärde) (C_{max}) uppnås efter en mediantid på 2 timmar efter intag. Absolut biotillgänglighet av tadalafil efter oral dosering har inte fastställts.

Hastighet och grad av absorption av tadalafil påverkas inte av föda. Tadalafil kan sålunda tas oberoende av måltid. Tidpunkten för dosintag (morgon eller kväll) hade ingen kliniskt relevant effekt på hastighet eller grad av absorption.

Distribution

Distributionsvolymen är cirka 63 l (medelvärde), vilket tyder på att tadalafil distribueras till vävnaderna. Vid terapeutiska koncentrationer är 94 % bundet till protein i plasma. Proteinbindningen påverkas ej av försämrad njurfunktion.

Mindre än 0,0005 % av intagen dos återfinns i sperma hos friska försökspersoner.

Metabolism

Tadalafil metaboliseras 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

Medelvärdet för oral clearance av tadalafil är 2,5 l/timme och medelvärdet för halveringstiden är 17,5 timmar för friska försökspersoner. Tadalafil utsöndras till övervägande del som inaktiva metaboliter, huvudsakligen i feces (cirka 61 % av dosen) och till mindre grad i urinen (cirka 36 % av dosen).

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken av tadalafil hos friska försökspersoner är linjär vad beträffar tid och dos. I dosområdet 2,5 till 20 mg ökar AUC proportionellt med dosen. Plasmakoncentrationen når steady-state inom 5 dagar vid dosering en gång dagligen.

Farmakokinetiken, som har bestämts på en population patienter med erektil dysfunktion, är likartad den som ses hos försökspersoner utan erektil dysfunktion.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Friska äldre försökspersoner (65 år eller däröver) hade lägre oral clearance av tadalafil, vilket gav 25 % högre exponering (AUC) i förhållande till friska försöks personer i åldern 19 till 45 år. Denna ålderseffekt är inte kliniskt signifikant och motiverar inte någon dosjustering.

Njurinsufficiens

I kliniska, farmakologiska studier av försöks personer med mild (kreatinin clearance 51 till 80 ml/minut) eller måttlig (kreatinin clearance 31 till 50 ml/minut) grad av njurfunktionsnedsättning och försöks personer i dialys med njursjukdom i slutstadiet gav enstaka doser på 5 till 20 mg en ungefärlig fördubbling av tadalafilexponeringen (AUC). Hos patienter i hemodialys var C_{max} 41 % högre än hos friska försöks personer. Hemodialys bidrar i mycket liten grad till elimineringen av tadalafil.

Leverinsufficiens

Tadalafilexponeringen (AUC) hos försöks personer med mild och måttlig grad av leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh Class A och B) är jämförbar med exponeringen hos friska försöks personer när en 10 mg dos ges. Kliniska säkerhetsdata för patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh Class C) är begränsade. Om tadalafil förskrivs bör en noggrann, individuell nyta/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 diabetes

Tadalafilexponeringen (AUC) hos patienter med diabetes var cirka 19 % lägre än AUC-värdet för friska försöks personer. Denna skillnad motiverar inte någon dosjustering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke kliniska data tyder inte på någon särskild risk för mänskliga, baserat på gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, kronisk toxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproductionseffekter. 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 råtta var den högsta dos som icke gav effekt 30 mg/kg/dygn. Hos dräktig råtta var AUC för beräknat, fritt läkemedel vid denna dos ungefär 18 gånger AUC hos mänskliga 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 mänskliga 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 hjälpmännen

Tablettkärna:

Hypromellosftalat
Mannitol
Kroskarmellosnatrium
Natriumlaurilsulfat
Magnesiumstearat (E470b)

Filmrägering:

Laktosmonohydrat
Hypromellos
Talc (E553b)
Titandioxid (E171)
Järnoxid, gul (E172)
Triacetin (E1518)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpacknings typ och innehåll

Förpackningsstorlekar (blister OPA/Al/PVC/Alfolie): 2, 4, 8, 12, 14, 24, 28, 56, och 84 filmrägerade tabletter i en kartong.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

34055

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 02.05.2017

Datum för den senaste förnyelsen: 21.2.2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

21.11.2024

Ytterligare information om detta läkemedel finns på webbplatsen för Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea www.fimea.fi.