

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tadalafil Accord 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg tadalafiilia.

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

Yksi 20 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 367,584 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Keltainen, kapselin muotoinen, pituudeltaan noin 14,3 mm ja leveydeltään noin 7 mm, kaksoiskupera, viistoreunainen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”T 20” ja jonka toinen puoli on kuvioton.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Aikuisten miesten erektiohäiriön hoito.

Jotta tadalafiili tehoaisi erektiohäiriöön, tarvitaan seksuaalinen stimulaatio.

Aikuisten pulmonaalihypertension (PAH) hoito parantamaan niiden potilaiden fyysistä suorituskykyä, joiden toiminnallinen WHO-luokka on II tai III (ks. kohta 5.1).

Teho on osoitettu idiopaattisessa ja sidekudossairauteen liittyvässä pulmonaalihypertensiossa.

4.2. Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuisten miesten erektiohäiriö

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

Tadalafiilin 20 mg:n annosta voidaan kokeilla potilaille, joille 10 mg:n annos ei tuo riittävästi tehoa. Se voidaan ottaa vähintään 30 minuuttia ennen seksuaalista kanssakäymistä.

Tadalafil Accord otetaan korkeintaan kerran vuorokaudessa.

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

Tadalafil Accordin käyttöä päivittäin pienimmillä annoksilla voidaan harkita potilaille, jotka todennäköisesti käyttäisivät Tadalafil Accordia 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.

Pulmonaalihypertensio

Hoito tulee aloittaa vain pulmonaalihypertension hoitoon perehtyneen lääkärin määräyksestä ja toteuttaa hänen valvonnassaan.

Annostus

Suosittelun annos on 40 mg (2 x 20 mg) kerran vuorokaudessa ruoan kanssa tai ilman.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille.

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

Pulmonaalihypertensio: Potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta, suositeltu aloitusannos on 20 mg kerran vuorokaudessa. Annosta voidaan suurentaa 40 mg:aan kerran vuorokaudessa yksilöllisen vasteen ja sietokyvyn mukaan. Tadalafilin käyttöä ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Aikuiset miehet, joilla on erektiohäiriö: Tadalafil Accord -valmisteen suositeltu annos erektiohäiriön hoidossa tarpeen mukaan on 10 mg ennen seksuaalista kanssakäymistä. Lääke voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman. Tadalafilin turvallisuudesta on vain vähän kliinistä tietoa potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C). Jos valmistetta määrätään tälle ryhmälle, hoitavan lääkärin tulee arvioida huolellisesti hyödyt ja riskit yksittäiselle potilaalle. Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta yli 10 mg:n tadalafiliannoksilla ei ole saatavilla tietoa.

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

Pulmonaalihypertensio: Koska potilaista, joilla on lievä tai kohtalainen maksakirroosi (Child–Pugh-luokka A ja B), on vain vähän kliinistä kokemusta, 10 mg:n kerta-annosten jälkeen voidaan aloitusannokseksi harkita 20 mg kerran vuorokaudessa. Jos tadalafilia määrätään tälle ryhmälle, hoitavan lääkärin tulee arvioida huolellisesti hyödyt ja riskit yksittäiselle potilaalle. Potilaita, joilla on

vaikea maksakirroosi (Child–Pugh-luokka C) ei ole tutkittu eikä siksi tadalafilin antoa suositella (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Diabetesta sairastavat miehet

Aikuiset miehet, joilla on erektiohäiriö: Annostusta ei tarvitse muuttaa diabetespotilaille.

Pediatriset potilaat

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

Tadalafilin turvallisuutta ja tehoa pediatristen potilaiden hoidossa ei ole vielä varmistettu. Saatavissa olevat tiedot on kuvattu kohdassa 5.1.

Antotapa

Tabletit otetaan suun kautta.

4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

Tadalafil Accord -valmistetta ei saa antaa miehille, joilla on sydänsairaus ja joille seksuaalinen aktiiviteetti ei ole suositeltavaa. Lääkärin tulee ottaa huomioon seksuaaliseen aktiiviteettiin liittyvä mahdollinen sydäntapahtumariski, jos potilaalla on ennestään sydän- ja verisuonisairaus.

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

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

Tadalafil Accord on vasta-aiheinen potilaille, joilla on ei-arteriittisestä näköhermon etuosan iskeemisestä vauriosta (NAION) johtuva näön häviäminen toisessa silmässä, huolimatta siitä, liitetäänkö näön häviäminen aiempaan PDE5:n estäjien altistukseen (ks. kohta 4.4).

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

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ennen Tadalafil Accord -lääkitystä

Erektiohäiriötä diagnosoitaessa tulisi kartoittaa potilaan aikaisemmat sairaudet ja nykyinen terveydentila sekä selvittää erektiohäiriön 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 lievän ja ohimenevän verenpaineen laskun (ks. kohta 5.1) ja siten se voimistaa nitraattien verenpainetta laskevaa vaikutusta (ks. kohta 4.3).

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

Sydän- ja verisuonitaudit

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

Seuraavia sydän- ja verisuonitautipotilaiden ryhmiä ei otettu mukaan kliinisiin PAH-tutkimuksiin:

- potilaat, joilla on kliinisesti merkittävä aortta- tai mitraaliläppävika
- potilaat, joilla on sydänpussin konstriktio
- potilaat, joilla on restriktiivinen tai kongestiivinen kardiomyopatia
- potilaat, joilla on merkittävä vasemman kammion vajaatoiminta
- potilaat, joilla on hengenvaarallisia rytmihäiriöitä
- potilaat, joilla on oireinen sepelvaltimotauti
- potilaat, joilla on kontrolloimaton hypertensio.

Koska tadalafiilin turvallisuudesta näillä potilailla ei ole kliinistä tietoa, sen käyttöä ei suositella.

Keuhkoverisuonia laajentavat lääkkeet voivat merkittävästi heikentää keuhkolaskimoita ahtauttavaa tautia sairastavien potilaiden kardiovaskulaarista tilaa. Koska käytettävissä ei ole kliinisiä tietoja tadalafiilin annosta keuhkolaskimoahtaamaa sairastaville potilaille, tadalafiilin antamista ei suositella näille potilaille. Keuhkolaskimoahtauman mahdollisuus on otettava huomioon, jos tadalafiilin käytön yhteydessä esiintyy keuhkopöhön oireita.

Tadalafiililla on systeemisiä verisuonia laajentavia ominaisuuksia, jotka voivat aiheuttaa ohimenevää verenpaineen alenemista. Lääkärin on harkittava, saattavatko tällaiset verisuonivaikutukset vaikuttaa haitallisesti potilaisiin, joilla on tiettyjä perussairauksia, kuten vaikea vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtauma, nestevajaus, autonominen hypotensio tai hypotensio lepotilassa.

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

Näkö

Tadalafil Accord -valmisteen ja muiden PDE5:n estäjien käytön yhteydessä on ilmoitettu näköhäiriöitä ja NAION-tapauksia. Havaintointitutkimusten analyysit viittaavat erektiohäiriöstä

kärsivien miesten suurentuneeseen akuutin NAIONin riskiin tadalafiilialtistuksen tai muiden PDE5:n estäjien altistuksen jälkeen. Koska tämä saattaa koskea kaikkia tadalafiilille altistuneita potilaita, potilasta tulee neuvoa äkillisissä näköhäiriöissä lopettamaan Tadalafil Accord -valmisteen käyttö ja ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin (ks. kohta 4.3).

Heikentynyt kuulo tai äkillinen kuulonmenetys

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

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

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

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

Priapismi ja peniksen anatominen epämuotoisuus

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

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

Käyttö CYP3A4-induktoreiden tai -inhibiittorien kanssa

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

Tadalafil Accord ja muut erektiohäiriöhoidot

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

Prostasykliini ja sen analogit

Tadalafiilin ja prostasykliinin tai sen analogien samanaikaisen annon tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Sen vuoksi kehoitetaan noudattamaan varovaisuutta, jos näitä lääkkeitä on tarkoitus annostella samanaikaisesti.

Bosentaani

Tadalafiilin tehoa jo bosentaanihoitoa saavilla potilailla ei ole lopullisesti osoitettu (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Laktoosi

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

Natrium

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

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Muiden lääkeaineiden vaikutukset tadalafiiliin

Sytokromi-P450:n inhibiittorit

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

Kuljettajaproteiinit

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

P-glykoproteiinin substraattit (esim. digoksiini)

Tadalafiililla (40 mg kerran vuorokaudessa) ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta digoksiinin farmakokinetiikkaan.

Sytokromi-P450:n induktorit

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

Endoteeli-1-reseptorin antagonistit (esim. bosentaani)

Bosentaani (125 mg kahdesti vuorokaudessa), CYP2C9- ja CYP3A4-entsyymien substraatti sekä kohtalainen CYP3A4-, CYP2C9- ja mahdollisesti CYP2C19-induktori, pienensi tadalafiilin (40 mg kerran vuorokaudessa) systeemistä altistusta 42 % ja C_{max} -arvoa 27 % samanaikaisen useamman annoksen antamisen jälkeen. Tadalafiilin tehoa jo bosentaanihoitoa saavilla potilailla ei ole lopullisesti osoitettu (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Tadalafiili ei vaikuttanut bosentaanin tai sen metaboliittien altistukseen (AUC ja C_{max}).

Tadalafiilin ja muiden endoteeli-1-reseptorin antagonistien samanaikaisen käytön turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu.

Tadalafiilin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Nitraatit

Kliinisissä tutkimuksissa tadalafiilin (5 mg, 10 mg ja 20 mg) osoitettiin tehostavan nitraattien verenpainetta laskevaa vaikutusta. Siksi Tadalafil Accord -valmisteen anto on vasta-aiheista potilaille, jotka käyttävät jotakin orgaanista nitraattia (ks. kohta 4.3). Kliinisestä tutkimuksesta, jossa tadalafiilia annettiin 150 potilaalle 20 mg päivässä 7 päivän ajan ja jossa potilaat saivat myös 0,4 mg nitroglyseriiniä kielen alle useita kertoja, saatujen tulosten mukaan yhteisvaikutus kesti yli 24 tuntia eikä sitä ollut enää havaittavissa 48 tunnin kuluttua viimeisestä tadalafiiliannoksesta. Kun nitraattilääkitys katsotaan lääketieteellisesti välttämättömäksi, henkeä uhkaavassa tilanteessa ainakin 48 tuntia pitää olla kulunut viimeisen minkä tahansa Tadalafil Accord -annoksen (2,5–20 mg) ottamisesta ennen kuin nitraatteja voidaan harkita. Näissä olosuhteissa nitraatteja tulisi antaa ainoastaan tarkassa lääkärin valvonnassa sekä seurata asianmukaisesti hemodynaamisia toimintoja.

Verenpainelääkkeet (myös kalsiumkanavan salpaajat)

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

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

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

Riosiguaatti

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

5-alfa-reduktaasin estäjät

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

CYP1A2-substraatit (esim. teofylliini)

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

Ehkäisytabletit

Vakaassa tilassa tadalafiili (40 mg kerran vuorokaudessa) suurensi etinyyliestradiolialtistusta (AUC) 26 %:lla ja C_{max} -arvoa 70 % verrattuna ehkäisytabletin antoon lumevalmisteen kanssa. 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 altistusta (AUC-arvo) ja C_{max} -arvon suurentumista kuin etinyyliestradiolilla, mikä todennäköisesti johtuu tadalafiilin estämästä sulfaatiosta suolessa. Löydöksen kliininen merkitys on epävarma.

Alkoholi

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

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

Sytokromi P450:n kautta metaboloituvat lääkeaineet

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

CYP2C9-substraatit (esim. R-varfariini)

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

Asetyylisalisyylihappo

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

Diabeteslääkkeet

Diabeteslääkkeiden kanssa ei ole tehty erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia.

4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tadalafiililla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Vaikka huimauksen tunteen esiintyminen kliinisissä tutkimuksissa lume- ja tadalafiiliryhmissä on ilmoitusten mukaan samaa luokkaa, potilaiden tulee olla tietoisia siitä, kuinka he reagoivat Tadalafil Accord -valmisteseen, ennen kuin he ajavat autoa tai käyttävät koneita.

4.8. Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto – tadalafiili erektiohäiriön hoidossa

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

Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa on esitetty spontaanisti sekä lumekontroloitujen kliinisten tutkimusten aikana ilmoitetut haittavaikutukset (tutkimuksissa 8022 potilasta sai tadalafiilia ja 4422 potilasta lumevalmistetta). Erektiohäiriön hoitoon potilaat ottivat tadalafiilia tarvittaessa tai kerran vuorokaudessa. Eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun oireiden hoitoon tadalafiilia otettiin kerran vuorokaudessa.

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

Hyvin yleinen ($\leq 1/10$)	Yleinen ($\leq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\leq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\leq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
<i>Immuunijärjestelmä</i>			

Hyvin yleinen (≤ 1/10)	Yleinen (≤ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≤ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≤ 1/10 000, < 1/1 000)
		Yliherkkyysoireet	Angioedeema ²
<i>Hermosto</i>			
	Päänsärky	Heitehuimaus	Aivohalvaus ¹ (mukaan lukien aivoverenvuodot), pyörtyminen, ohimenevä iskeeminen kohtaus ¹ , migreeni ² , kouristukset ² , ohimenevä muistikatos
<i>Silmät</i>			
		Näön hämärtyminen, tuntemus kivusta silmässä	Näkökenttäpuutos, silmäluomien turvotus, sidekalvojen verestys, ei-arteriittinen näköhermon etuosan iskeeminen vaurio (NAION) ² , verkkokalvon verisuonitukos ²
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>			
		Tinnitus	Äkillinen kuulonmenetys
<i>Sydän¹</i>			
		Takykardia, sydämentykytys	Sydäninfarkti, epästabili angina pectoris ² , kammiooperäinen rytmihäiriö ²
<i>Verisuonisto</i>			
	Punoitus	Hypotensio ³ , hypertensio	
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>			
	Nenän tukkoisuus	Hengenahdistus, nenäverenvuoto	
<i>Ruoansulatuselimistö</i>			
	Dyspepsia	Vatsakipu, oksentelu, pahoinvointi, gastroesofageaalinen refluksi	
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>			
		Ihottuma	Nokkosihottuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ² , eksfoliativinen dermatiitti ² , hyperhidroosi (hikoilu)
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>			
	Selkäkipu, lihaskipu, raajojen kipu		
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>			
		Verivirtsaisuus	
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>			
		pitkittynyt erektio	Priapismi, verenpurkauma peniksessä, hematospermia
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>			
		Rintakipu ¹ , ääreisalueen turvotus, väsymys	Kasvojen turvotus ² , sydänperäinen äkkikuolema ^{1,2}

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

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

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

Valikoitujen hättävää vaikutusten kuvaukset

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

Muut erityisryhmät

Kliinistä tutkimustietoa tadalafiilin käytöstä yli 65-vuotiailla joko erektiohäiriön tai eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun oireiden hoitoon on niukasti. Kliinisissä tutkimuksissa otettaessa tadalafiilia tarvittaessa erektiohäiriön hoitoon ilmoitettiin ripulia useammin yli 65-vuotiailla kuin sitä nuoremmilla. Kliinisissä, eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun oireiden hoitotutkimuksissa tadalafiiliannoksella 5 mg kerran vuorokaudessa ilmoitettiin heitehuimausta ja ripulia useammin yli 75-vuotiailla kuin sitä nuoremmilla.

Turvallisuusprofiilin yhteenveto – tadalafiili pulmonaalihypertension hoidossa

Yleisimmin ilmoitettuja hättävää vaikutuksia, joita ilmoitettiin ≤ 10 %:lla potilaista tadalafiili 40 mg - tutkimushaarassa, olivat päänsärky, pahoinvointi, selkäkipu, dyspepsia, kuumotus, myalgia, nasofaryngiitti ja raajojen kipu. Ilmoitetut hättävää vaikutukset olivat ohimeneviä ja yleensä lieviä tai kohtalaisia. Hättävää vaikutustietoa yli 75-vuotiaista potilaista on vähän.

Tadalafiilin PAH-potilaille tehdyssä lumekontrolloidussa avaintutkimuksessa hoidettiin kaikkiaan 323 potilasta tadalafiililla annoksilla 2,5–40 mg kerran vuorokaudessa ja 82 potilasta hoidettiin lumelääkkeellä. Hoito kesti 16 viikkoa. Hättätapahtumista johtuneita keskeytyksiä oli yleisesti ottaen vähän (tadalafiili 11 %, lumelääke 16 %). Avaintutkimuksen loppuun saattaneista potilasta 357 osallistui pitkäaikaiseen jatkotutkimukseen, jossa tutkittiin 20 mg:n ja 40 mg:n vuorokausiannoksia.

Hättävää vaikutustaulukko

Alla olevasta taulukosta ilmenevät kliinisen lumekontrolloidun tutkimuksen aikana ilmoitetut hättävää vaikutukset tadalafiilia saaneilla PAH-potilailla. Taulukkoon sisältyy myös hättävää vaikutuksia, jotka on raportoitu kliinisissä lääketutkimuksissa ja/tai tadalafiilin tultua myyntiin erektiohäiriöiden hoitoon. Näiden hättätapahtumien ilmaantuvuudeksi on merkitty joko ”tuntematon”, koska niiden ilmaantuvuutta PAH-potilaille ei voida arvioida käytettävissä olevan tiedon valossa tai ilmaantuvuus perustuu kliinisestä lumekontrolloidusta tadalafiilin avaintutkimuksesta kerättyyn tietoon.

Esiintyvyyden luokitus: hyvin yleinen (≤ 1/10), yleinen (≤ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≤ 1/1 000, < 1/100), harvinainen (≤ 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinainen (< 1/10 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Hyvin yleinen (≤ 1/10)	Yleinen (≤ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≤ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≤ 1/10 000, < 1/1 000)	Tuntematon ¹
<i>Immuunijärjestelmä</i>				
	Yliherkkyysoireet ⁵			Angioedeema
<i>Hermosto</i>				

Päänsärky ⁶	Pyörtyminen, migreeni ⁵	Kouristukset ⁵ , ohimenevä muistikatkos ⁵		Aivohalvaus ² (mukaan lukien aivoverenvuodot)
<i>Silmät</i>				
	Näön hämärtyminen			Ei-arteriittinen näköhermon etuosan iskeeminen vaurio (NAION), Verkkokalvon verisuonitukos, näkökenttäpuutos
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>				
		Tinnitus		Äkillinen kuulon- menetys
<i>Sydän</i>				
	Sydämentykytys ^{2, 5}	Äkillinen sydänperäinen kuolema ^{2, 5} , takykardia ^{2, 5}		Epästabiili angina pectoris, Kammioeräinen rytmihäiriö, sydäninfarkti ²
<i>Verisuonisto</i>				
Punoitus	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, gastroesofageaalinen refluksi			
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>				
	Ihottuma	Urtikaria ⁵ , hyperhidroosi (hikoilu) ⁵		Stevens- Johnsonin oireyhtymä, eksfoliativinen dermatiitti
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>				
Lihaskipu, selkäkipu, raajojen kipu (mukaan lukien raajojen epämiellyttävä tunne)				
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>				
		Verivirtsaisuus		
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>				

	Lisääntynyt kohtuvuoto ⁴	Priapismi ⁵ , verenvuoto peniksestä, hematospermia		Pitkittynyt erektio
<i>Yleisireet 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 myyntiin 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 myyntiin tulon jälkeen tai kliinisistä tutkimuksista, kun tadalafilea käytettiin erektiohäiriön hoitoon, lisäksi esiintyvyyssarviointit perustuvat vain yhden tai kahden potilaan ilmoittamaan vaikutukseen tadalafileilla tehdyssä lumekontrolloidussa 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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9. Yliannostus

Terveille koehenkilöille on annettu enimmillään 500 mg:n kerta-annoksia, ja potilaille on annettu useita enimmillään 100 mg:n vuorokausiannoksia. Haittatapahtumat 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 selektiivinen syklisen guanosiinimonofosfaatin (cGMP) spesifisen fosfodiesterasi-tyyppi-5:n (PDE5) reversiibeli estäjä.

Erektiohäiriö

Kun seksuaalinen stimulaatio aiheuttaa paikallisen typpioksidin vapautumisen, tadalafiili estää PDE5:tä, mikä suurentaa cGMP-pitoisuuksia siittimen paisuvasessa. Tämä aiheuttaa sileälihaskudoksen rentoutumisen ja verenvirtauksen siitinkudoksiin, mistä seuraa erektio. Tadalafiililla ei ole vaikutusta ilman seksuaalista stimulaatiota.

Pulmonaalihypertensio

Pulmonaalihypertensioon liittyy heikentynyt verisuonen endoteeliperäinen typpioksidin vapautuminen, minkä seurauksena cGMP:n pitoisuus keuhkoverisuonten sileässä lihaskudoksessa pienenee. PDE5 on keuhkoverisuonien tärkein fosfodiesterasi. Kun tadalafiili estää PDE5-entsyymiä, cGMP:n pitoisuus suurenee ja tästä seuraa keuhkoverisuonen 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 paisuvasen sileälihaskudoksessa, verisuonten ja sisäelinten sileälihaskudoksessa, luustolihasissa, verihuhtaleissa, munuaisissa, keuhkoissa ja pikkuaivoissa. Tadalafiilin PDE5:een kohdistuva vaikutus on voimakkaampi kuin muihin fosfodiesteraseihin kohdistuva vaikutus. Tadalafiilin vaikutus on > 10 000 kertaa voimakkaampi PDE5- kuin PDE1-, PDE2- ja PDE4-entsyymeihin, joita esiintyy sydämessä, aivoissa, verisuonissa, maksassa ja muissa elimissä. Tadalafiilin vaikutus on > 10 000 kertaa voimakkaampi PDE5- kuin PDE3-entsyymiin, jota esiintyy sydämessä ja verisuonissa. PDE5:een kohdistuva selektiivisyys PDE3:een verrattuna on tärkeä, koska PDE3 on entsyymi, joka osallistuu sydämen kontraktiiteettiin. Tadalafiilin vaikutus on lisäksi noin 700 kertaa voimakkaampi PDE5:een kuin PDE6:een nähden. PDE6 on entsyymi, jota esiintyy verkkokalvossa ja joka vastaa fototransduktiosta. Lisäksi tadalafiilin PDE5:een kohdistuva vaikutus on > 10 000 kertaa voimakkaampi kuin PDE7–PDE10:een kohdistuva vaikutus.

Kliininen teho ja turvallisuus

Erektiohäiriö

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

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

Potilailla, joilla oli selkäydinvammasta johtuva erektiöhäiriö, tehtiin tutkimus, joka kesti 12 viikkoa. Tutkimukseen osallistui 186 potilasta (142 sai tadalafiliaa ja 44 lumevalmistetta). Tadalafili paransi merkittävästi erektiokykyä, onnistuneiden yritysten keskimääräinen potilaskohtainen vaste oli tadalafiliiryhmässä (10 tai 20 mg:n annos, jota sai muuttaa tarpeen mukaan) 48 % ja vastaavasti lumevalmisteella 17 %.

Teho pulmonaalihypertensiota (PAH) sairastavilla potilailla

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja lumekontrolloidussa 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 (tadalafili 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg tai lumevalmiste). Potilaat olivat vähintään 12-vuotiaita ja heidän diagnoosinsa oli joko idiopaattinen PAH, sidekudossairauteen, laihdutuslääkekäyttöön, immuunikatoon (HIV-virusinfektioon), eteiskammioväliseinän aukkoon tai sellaisen sydänvian leikkaushoitoon liittyvä PAH, jossa kyseessä oli vähintään vuoden ajan kestänyt synnynnäinen systeemivverenkierron ja keuhkoverenkierron välinen suntti (esim. kammioväliseinän aukko, avoin ductus arteriosus). Kaikkien potilaiden iän keskiarvo oli 54 vuotta (vaihteluväli 14–90 vuotta), useimmat olivat valkoihaisia (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 tadalafilin 40 mg:n annoksella saavutettiin tutkimussuunnitelmassa määritelty merkitsevyystaso: lumeryhmään suhteutettu 6MWD-arvon suureneman mediaani oli 26 metriä ($p = 0,0004$; 95 %:n luottamusväli: 9,5–44,0, ennalta määritetty Hodges-Lehma-menetelmä) ja keskiarvo 33 metriä (95 %:n luottamusväli 15,2–50,3). Tämä kävelymatkan pitenemä ilmeni jo 8 viikon kohdalla. 6MWD-arvo oli tilastollisesti merkittävästi ($p < 0,01$) 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. Lumevalmisteen 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 tadalafiliannoksen 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 tadalafiliaa 40 mg ja lumevalmistetta käyttäneillä (23 % ja 21 %). Kliinisen tilan pahenemisen ilmaantuvuus tadalafilin 40 mg:n päivittäisessä annosryhmässä oli pienempi (5 %; 4 potilasta 79:stä) kuin lumevalmistetta saaneiden ryhmässä (16 %; 13 potilasta 82:sta). Borgin hengenahdistusasteikolla arvioituna muutokset olivat pieniä, eivätkä ne olleet tilastollisesti merkittäviä 40 mg:n tadalafiliiryhmässä eivätkä lumeryhmässä.

Pediatriset potilaat

Duchennen lihasdystrofiaa sairastaville pediatrialle potilaille on tehty yksi tutkimus, josta ei saatu näyttöä tehosta. Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, rinnakkaisryhmillä ja kolmella tutkimushaaralla toteutetussa tadalafilitutkimuksessa oli mukana 331 Duchennen lihasdystrofiaa sairastavaa poikaa, jotka olivat 7–14-vuotiaita ja jotka saivat samanaikaisesti kortikosteroidihoitoa. Tutkimus käsitti 48 viikkoa kestäneen kaksoissokkoutetun jakson, jossa potilaat satunnaistettiin saamaan joko tadalafilia 0,3 mg/kg, tadalafilia 0,6 mg/kg tai lumelääkettä päivittäin. Tadalafilin ei osoitettu hidastavan kävelykyvyn heikkenemistä ensisijaisella päätetapahtumalla eli 6

minuutin kävelytestillä (6MWD) mitattuna: 6MWD:n pienimmän neliösumman menetelmällä laskettu keskimääräinen muutos viikolla 48 oli -51,0 metriä (m) lumeryhmässä, kun taas tadalafiilia 0,3 mg/kg saaneessa ryhmässä ($p = 0,307$) se oli -64,7 m ja tadalafiilia 0,6 mg/kg saaneessa ryhmässä ($p = 0,538$) -59,1 m. Tehosta ei saatu myöskään näyttöä missään muissa tämän tutkimuksen toissijaisissa analyyseissa. Tämän tutkimuksen yleiset turvallisuustulokset olivat yleisesti ottaen yhdenmukaisia tadalafiilin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa ja kortikosteroideja saavilla Duchennen lihasdystrofiaa sairastavilla pediatriisilla potilailla odotettujen haattatapahtumien kanssa.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien erektiohäiriön hoidossa ja yhden tai useamman pediatrien potilasryhmän pulmonaalihypertension hoidossa. Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa.

5.2. Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Ruoan nauttaminen ei vaikuta tadalafiilin imeytymisnopeuteen eikä imeytyneen tadalafiilin osuuteen, joten Tadalafil Accord voidaan ottaa ruoan kanssa tai tyhjän mahaan. Annoksen ottamisaika (aamu tai ilta 10 mg:n kerta-annoksen jälkeen) ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi imeytymisnopeuteen eikä imeytyneen aineen osuuteen.

Jakautuminen

Jakautumistilavuuden keskiarvo on noin 63 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 on 2,5 l/h ja puoliintumisaika keskiarvo on 17,5 tuntia. Tadalafiili erittyy etupäässä inaktiivisina metaboliitteina pääasiallisesti ulosteisiin (noin 61 % annoksesta) ja vähemmässä määrin virtsaan (noin 36 % annoksesta.)

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Annosvälillä 2,5–20 mg altistus (AUC-arvo) suurenee suhteessa annokseen terveillä koehenkilöillä. Annosvälillä 20–40 mg altistuminen suhteessa annokseen ei suurene samassa määrin.

Kun tadalafilia käytetään annoksella 20 mg ja 40 mg vuorokaudessa, tadalafiili saavuttaa vakaan tilan pitoisuuden plasmassa 5 vuorokaudessa, jolloin altistuminen on suunnilleen puolitoistakertainen kerta-annokseen verrattuna.

Populaatiofarmakokinetiikka

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

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

Erityisryhmät

Iäkkäät

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

Munuaisten vajaatoiminta

Kliinisen farmakologian tutkimuksissa (kerta-annos 5–20 mg) tadalafiliialtistus (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) hemodialyysiä vaativa munuaisten vajaatoiminta. Hemodialyysipotilailla C_{max} oli 41 % korkeampi kuin terveillä vapaaehtoisilla. Hemodialyysi ei sanottavasti auta tadalafiilin eliminaatiota.

Tadalafilia ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, koska tässä tilassa altistuminen (pitoisuus-pinta-ala, AUC) tadalafiilille suurenee, kliinistä kokemusta on vain vähän, eikä tadalafiilin puhdistumaa voida lisätä dialyysillä.

Maksan vajaatoiminta

Koehenkilöillä, joiden maksan toiminta oli heikentynyt lievästi tai keskivaikeasti (Child–Pugh-luokka A ja B), tadalafiliialtistus (AUC-arvo) 10 mg:n annoksella on verrattavissa terveiden koehenkilöiden altistukseen. Tadalafiilin turvallisesta käytöstä on saatavilla vain vähän kliinistä tietoa potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C). Tadalafiilin käytöstä kerran vuorokaudessa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole saatavilla tietoa. Jos tadalafilia määrätään kerran vuorokaudessa tälle ryhmälle, hoitavan lääkärin tulee arvioida huolellisesti hyödyt ja riskit yksittäiselle potilaalle.

Diabetespotilaat

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

Rotu

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

Sukupuoli

Kliinisesti merkityksellisiä eroja altistumisessa ei todettu, kun tutkittiin terveitä naisia ja miehiä, joille annettiin joko kerta-annos tadalafilia tai toistuvia annoksia. Annosta ei tarvitse muuttaa.

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Rotilla tai hiirillä, jotka saivat tadalafileia enimmillään 1 000 mg/kg/vrk, ei havaittu todisteita teratogeenisuudesta, alkiotoksisuudesta eikä sikiötoksisuudesta. Rotilla tehdyssä pre- ja postnataalista kehitystä koskeneissa tutkimuksissa annos, jolla ei havaittu vaikutusta, oli 30 mg/kg/vrk. Tiineellä rotalla tämän annoksen laskennallisen vapaan lääkeaineen määrän AUC-arvo oli noin 18-kertainen ihmisen 20 mg:n annoksen AUC-arvoon nähden.

Uros- ja naaraspuolisilla rotilla ei esiintynyt hedelmällisyyden heikkenemistä. Kun koirille annettiin tadalafileia vähintään 25 mg/kg/vrk 6–12 kuukauden ajan (vähintäänkin kolme kertaa suurempi altistus [vaihteluväli 3,7–18,6] ihmisessä 20 mg:n kerta-annoksella saavutettavaan verrattuna), siementiehyeen epiteelissä esiintyi regressiota, joka johti joillakin koirilla spermatogeenin vähenemiseen. Ks. myös kohta 5.1.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Kroskarmelloosinatrium
Hypromelloosi
Mikrokiteinen selluloosa
Sorbitaanistearaatti
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

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

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kesto aika

3 vuotta.

6.4. Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

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

Pakkauskoot: 2, 4, 8, 12, 14, 28, 30, 56 ja 60 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

MT nr: 33255

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 07.07.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.02.2022