

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tadalafil Sandoz 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
Tadalafil Sandoz 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Tadalafil Sandoz 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 5 mg tadalafilia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 83,8 mg laktoosia (monohydraattina)

Yksi tabletti sisältää 10 mg tadalafilia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 167,7 mg laktoosia (monohydraattina)

Yksi tabletti sisältää 20 mg tadalafilia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 335,4 mg laktoosia (monohydraattina)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

5 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Okranvärinen tai keltainen, soikea kalvopäällysteinen tabletti, kooltaan noin 8 mm x 4 mm. Yhdellä puolella merkintä ”5”, toisella puolella ei mitään merkintöjä.

10 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Okranvärinen tai keltainen, soikea kalvopäällysteinen tabletti, kooltaan noin 11 mm x 6 mm. Yhdellä puolella merkintä ”10”, toisella puolella ei mitään merkintöjä.

20 mg kalvopäällysteiset tabletit:

Okranvärinen tai keltainen, soikea kalvopäällysteinen tabletti, kooltaan noin 15 mm x 9 mm. Yhdellä puolella merkintä ”20”, toisella puolella kaksi jakourretta.

Tabletin voi jakaa kahteen ja/tai neljään yhtä suureen annokseen.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tadalafil Sandoz 5 mg, 10 mg ja 20 mg:

Aikuisten miesten erektiohäiriön hoitoon. Jotta tadalafilin tehoaisi, tarvitaan seksuaalinen stimulaatio.

Tadalafil Sandoz 5 mg:

Aikuisten miesten eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun merkkien ja oireiden hoitoon.

Tadalafil Sandoz 20 mg:

Aikuiset

Koholla olevan keuhkovaltimopaineen (pulmonary arterial hypertension eli PAH) hoitoon parantamaan

niiden potilaiden toimintakykyä, joiden toiminnallinen WHO-luokka on II tai III (ks. kohta 5.1). Valmisteen teho on osoitettu potilailla, joilla on idiopaattinen PAH (IPAH) sekä potilailla, joilla on sidekudossairauden (kollagenoosin) aiheuttamaan verisuonisairauteen liittyvä PAH.

Pediatriset potilaat

Vähintään 2 vuoden ikäisten pediatristen potilaiden koholla olevan keuhkovaltimopaineen (pulmonary arterial hypertension eli PAH) hoitoon, joiden toiminnallinen WHO-luokka on II tai III.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuisten miesten erektiohäiriö

Yleensä suositusannos on 10 mg ennen aiottua seksuaalista kanssakäymistä. Lääke voidaan ottaa ruokailusta riippumatta. 20 mg:n annosta voidaan kokeilla potilailla, joille 10 mg:n annos ei tuo riittävää tehoa. Tadalafil Sandoz voidaan ottaa vähintään 30 minuuttia ennen seksuaalista kanssakäymistä.

Tadalafil Sandoz otetaan korkeintaan kerran vuorokaudessa.

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

Tadalafilin käyttöä päivittäin pienimmillä annoksilla voidaan harkita potilailla, jotka todennäköisesti käyttäisivät tadalafilia 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.

Aikuisten miesten eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvu

Suosittu annos on 5 mg. Lääke otetaan suunnilleen samaan aikaan vuorokaudesta joko ruokailun yhteydessä tai ilman ruokaa. Jos hoidetaan sekä eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun aiheuttamia oireita että erektiohäiriötä, suositeltu annos on myös silloin 5 mg kerran vuorokaudessa. Lääke otetaan suunnilleen samaan aikaan vuorokaudesta. Potilailla, jotka eivät siedä tadalafilin 5 mg:n annosta eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun hoidossa, on harkittava jotain muuta hoitovaihtoehtoa, sillä tadalafilin 2,5 mg:n tehoa ei ole osoitettu eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun hoidossa.

Koholla oleva keuhkovaltimopaine

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

Aikuiset

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

Pediatriset potilaat (ikä 2 v – 17 v)

Ikä- ja painoluokkiin perustuvat, kerran vuorokaudessa otettavat suositusannokset pediatrisille potilailla on ilmoitettu jäljempänä.

Pediatrisen potilaan ikä ja/tai paino	Suosittu vuorokausiannos ja hoito-ohjelma
Ikä \geq 2 v Paino \geq 40 kg Paino $<$ 40 kg	40 mg (kaksi 20 mg:n tablettia) kerran päivässä 20 mg (yksi 20 mg:n tabletti tai 10 ml oraalisuspensiota, 2 mg/ml tadalafilia*) kerran päivässä

* Oraalisuspensiota on saatavilla pediatriisille potilaille, joiden tarvitsema annos on enintään 20 mg ja jotka eivät pysty nielemään tabletteja.

Kliinisistä tutkimuksista ei ole saatavilla tietoja farmakokinetiikasta tai tehosta < 2-vuotiailla potilailla. Sopivinta tadalafil-annosta 6 kuukauden – < 2 vuoden ikäisille lapsille ei ole varmistettu. Siksi tadalafil-lääkevalmistetta ei suositella tälle ikäryhmälle.

Viivästynyt annos, väliin jäänyt annos tai oksentelu

Jos tadalafil-annos viivästyy mutta otetaan vielä samana päivänä, seuraavat annokset otetaan tavanomaiseen aikaan. Potilas ei saa ottaa ylimääräistä annosta, jos annos jää väliin.

Potilas ei saa ottaa ylimääräistä annosta oksentamisen jälkeen.

Tadalafil Sandoz 2,5 mg –valmistetta ei ole saatavana Suomessa. Jos on tarpeen käyttää 2,5 mg:n vahvuutta tulisi käyttää muita tadalafiiililääkevalmisteita.

Erityispotilasryhmät

Iäkkäät miehet

Annoksen muuttaminen iäkkäillä potilailla ei ole tarpeen.

Munuaisten vajaatoiminta

- Aikuiset miehet, joilla on erektiohäiriö tai eturauhasen hyvänlaatuinen liikakasvu: Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, suositeltu maksimiannos on 10 mg tarpeen mukaan. Tadalafiliin 2,5 mg:n tai 5 mg:n päivittäistä annostusta sekä erektiohäiriön että eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun hoidossa ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).
- Koholla oleva keuhkovaltimoverenpaine:
Aikuiset ja pediatriiset potilaat (2–17 v, paino vähintään 40 kg)
Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille suositeltu aloitusannos on 20 mg kerran vuorokaudessa. Annos voidaan suurentaa 40 mg:aan kerran vuorokaudessa yksilöllisen tehon ja siedettävyyden mukaan. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei suositella tadalafilia (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriiset potilaat (2–17 v, paino alle 40 kg)

Jos potilas painaa < 40 kg ja hänellä on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, suositeltu aloitusannos on 10 mg kerran vuorokaudessa. Annos voidaan suurentaa 20 mg:aan kerran vuorokaudessa yksilöllisen tehon ja siedettävyyden perusteella. Tadalafilia ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

- Aikuiset miehet, joilla on erektiohäiriö tai eturauhasen hyvänlaatuinen liikakasvu: Tadalafiliin suositeltu annos erektiohäiriön hoidossa tarpeen mukaan on 10 mg ennen aiottua seksuaalista kanssakäymistä. Lääke voidaan ottaa ruokailusta riippumatta. Tadalafiliin turvallisuudesta on niukasti kliinistä tietoa potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C). Jos tadalafilia määrätään tälle ryhmälle, hoitavan lääkärin tulee arvioida huolellisesti hyödyt ja riskit yksittäiselle potilaalle. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tutkimuksissa käytetty korkein annos on 10 mg. Tadalafiliin käyttöä kerran vuorokaudessa sekä erektiohäiriön että eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun hoitoon ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Hoitavan lääkärin tulee arvioida huolellisesti hyödyt ja riskit yksittäiselle potilaalle, jos tadalafilia käytetään kerran vuorokaudessa tälle potilasryhmälle (ks. kohta 5.2).
- Koholla oleva keuhkovaltimoverenpaine:

Aikuiset ja pediatriiset potilaat (2–17 v, paino vähintään 40 kg)

Koska lievää tai keskivaikeaa maksakirroosia (Child-Pugh luokka A ja B) sairastavista potilaista on vain rajallisesti kliinistä kokemusta, voidaan harkita 20 mg:n aloitusannosta kerran vuorokaudessa.

Pediatriiset potilaat (2–17 v, paino alle 40 kg)

Jos potilas painaa < 40 kg ja hänellä on lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoiminta, aloitusannosta 10 mg kerran vuorokaudessa voidaan harkita.

Tadalafiilia määräävän lääkärin on tarkoin ja yksilöllisesti harkittava kunkin potilaan kohdalla odotettavissa oleva hyöty-haittasuhde potilaan iästä riippumatta. Vaikeaa maksakirroosia (Child-Pugh-luokka C) sairastavia potilaita ei ole tutkittu, joten tadalafiilia ei suositella tässä potilasryhmässä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Diabetes

Aikuiset miehet, joilla on erektiohäiriö tai eturauhasen hyvänlaatuinen liikakasvu: Diabeetikoilla annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Pediatriiset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää tadalafiilia pediatriisille potilaille erektiohäiriön hoidossa. Tadalafiililääkevalmisteen annostusta ja tehoa ei ole vahvistettu alle 2-vuotiaille lapsille keuhkoverenpainetaudin hoidossa. Saatavissa oleva tieto on kuvattu kohdissa 4.8 ja 5.1.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

Tadalafiilia 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 tadalafiili on vasta-aiheinen:

- potilaat, joilla on ollut sydäninfarkti viimeksi kuluneen kolmen kuukauden aikana
- potilaat, jotka sairastavat epästabiliä rasisurintakipua tai sukupuoliyhdyntänsä 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.

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

Fosfodiesteriäsi 5:n (PDE5)-inhibiittoreiden, mukaan lukien tadalafiili, 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 tadalafiilihoidon aloittamista aikuisille miehille, joilla on erektiohäiriö tai eturauhasen hyvänlaatuinen liikakasvu

Erektiohäiriötä tai eturauhasen hyvänlaatuista liikakasvua 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 (katso kohta 5.1) ja siten se voimistaa nitraattien verenpainetta laskevaa vaikutusta (ks. kohta 4.3).

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

Ennen eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun oireiden hoidon aloittamista tadalafiililla, lääkärin on syytä poissulkea eturauhasen syöpä sekä huolellisesti selvittää potilaan kardiovaskulaarinen tila (ks. kohta 4.3).

Sydän- ja verisuonisto

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

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

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

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

Keuhkoverisuoniston vasodilaattorit voivat heikentää merkittävästi keuhkolaskimoita aiheuttavaa tautia sairastavien potilaiden sydän- ja verisuonitilannetta. Koska käytettävissä ei ole kliinistä tietoa tadalafiilin annosta keuhkolaskimoahtautumaa sairastaville potilaille, tadalafiilin antamista ei suositella näille potilaille. Samanaikaisen keuhkolaskimoahtautuman mahdollisuus on otettava huomioon, jos tadalafiilia saavalle potilaalle ilmaantuu keuhkoödeeman löydöksiä.

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

Potilailla, joilla on samanaikainen verenpainelääkitys, tadalafiili voi alentaa potilaiden verenpainetta. Kun

aloitetaan päivittäinen tadalafiilihoito, potilaan verenpainelääkityksen säätöä voidaan joutua harkitsemaan kliinisen tilanteen mukaan.

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

Näkö

Tadalafiilin ja muiden PDE5-estäjien käytön yhteydessä on ilmoitettu näköhäiriöitä, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia (CSCR)- ja NAION-tapauksia. Useimmat sentraalinen seroosi korioretinopatia - tapaukset paranivat spoontaanisti tadalafiilin käytön lopettamisen jälkeen. NAION- tapahtumaa koskevat havainnoidun tiedon analyysit viittaavat akuutin NAION-riskin kasvaneen miehillä, joilla on erektiohäiriö ja jotka ovat käyttäneet ajoittain tadalafiilia tai muita PDE5-estäjiä. Koska tämä voi olla merkityksellistä kaikille tadalafiilia käyttäneille potilaille, potilasta tulee neuvoa äkillisissä näköhäiriöissä, näöntarkkuuden heikkenemisen ja/tai näön vääristymän yhteydessä lopettamaan tadalafiilin käyttö ja ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin (katso kohta 4.3). Potilaita, joilla on tiedossa oleva perinnöllinen, degeneratiivinen verkkokalvon sairaus mukaan lukien retinitis pigmentosa, ei ollut mukana kliinisissä PAH-käyttöaiheen tutkimuksissa eikä tadalafiilia suositella näille potilaille.

Alentunut tai äkillinen kuulonmenetys

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

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Tadalafiilin päivittäistä annostusta ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Tässä tilanteessa tadalafiilin altistus (pitoisuus-pinta-ala, AUC) on suurentunut, kliininen kokemus rajallista, 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 tadalafiilia määrätään käytettäväksi tarpeen mukaan, hoitavan lääkärin tulee arvioida huolellisesti hyödyt ja riskit yksittäiselle potilaalle. Tadalafiilin käyttöä kerran vuorokaudessa vaikeaa maksakirroosia (Child-Pugh-luokka C) sairastavilla potilailla ei ole tutkittu eikä tadalafiilia siksi suositella näille potilaille.

Priapismi ja peniksen anatominen epämuotoisuus

Priapismia on ilmoitettu PDE5-estäjiä saaneilla miespotilailla. Jos potilaalla on 4 tuntia tai pitempään kestävä erektio, häntä tulee neuvoa hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon. Jos priapismia ei hoideta välittömästi, seurauksena voi olla siitinkudoksen vaurio tai pysyvä potenssin heikkeneminen.

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

Käyttö CYP3A4-induktorien tai -inhibiittorien kanssa

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

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

Erektiohäiriöiden hoito

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

Postasykliini ja sen analogit

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

Bosentaani

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

Tadalafil Sandoz sisältää laktoosia ja natriumia

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen 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 korkeampia annoksia.

Muiden lääkeaineiden vaikutukset tadalafiiliin

Sytokromi P450:n inhibiittorit

Atsolirakenteiset sienilääkkeet (mm. ketokonatsoli)

Tadalafiili metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n kautta. CYP3A4:n selektiivinen estäjä ketokonatsoli (200 mg/pv) nosti tadalafiilin kerta-annoksen (10 mg) AUC-arvon kaksinkertaiseksi ja C_{max} -arvoa 15 % suhteessa pelkän tadalafiilin AUC- ja C_{max} -arvoon. Ketokonatsoli (400 mg/pv) suurensi tadalafiilin kerta-annoksen (20 mg) altistuksen (AUC) nelinkertaiseksi ja C_{max} -arvoa 22 %.

Proteaasi-inhibiittorit (mm. ritonaviiri)

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

Vaikka erityisiä interaktiotutkimuksia ei ole tehty, muiden proteaasi-inhibiittorien kuten sakinaviirin sekä muiden CYP3A4-inhibiittorien kuten erytromysiinin, klaritromysiinin, itrakonatsolin ja greippimehun samanaikaisen käytön yhteydessä on syytä olla varovainen, koska niiden odotetaan nostavan tadalafiilin plasmapitoisuutta (katso kohta 4.4). Siten kohdassa 4.8 mainittujen haittavaikutusten esiintyvyys saattaa lisääntyä.

Kuljettajaproteiinit

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

Sytokromi P450:n induktorit

Mikrobilääkkeet (mm. rifampisiini)

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

Endoteliini-1 reseptorin salpaajat (mm. bosentaani)

Bosentaani on CYP2C9:n ja CYP3A4:n substraatti ja keskivahva CYP3A4:n, CYP2C9:n ja mahdollisesti CYP2C19:n induktori. Bosentaanin annoksella 125 mg kahdesti vuorokaudessa tadalafiilin (40 mg kerran vuorokaudessa) systeeminen altistus pieneni 42 % ja C_{\max} -arvo 27 % annettaessa bosentaania toistuvasti yhtä aikaa tadalafiilin kanssa. Tadalafiilin tehoa bosentaania jo saavilla potilailla ei ole lopullisesti osoitettu (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Tadalafiili ei vaikuttanut bosentaanin tai sen metaboliittien altistukseen (näiden AUC- ja C_{\max} -arvoihin). Tadalafiilin ja muiden endoteliini-1 reseptorin salpaajien yhteiskäytön 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 tadalafiilin 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 tadalafiiliannoksen (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 doksatsosiini (4 mg ja 8 mg/vrk) ja tadalafiilin (5 mg kerran/vrk ja 20 mg kerta-annoksena) samanaikainen käyttö tehostaa merkittävästi doksatsosiinin aiheuttamaa verenpaineen laskua. Tämä vaikutus kestää vähintään 12 tuntia ja voi aiheuttaa oireita esim. pyörtymistä. Siksi tadalafiilin ja doksatsosiinin yhteiskäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

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

Kliinisissä farmakologiaa koskevista tutkimuksista tarkasteltiin tadalafiilin (10 mg ja 20 mg) kykyä tehostaa verenpainelääkkeiden verenpainetta laskevaa vaikutusta. Tutkimuksen kohteena olivat verenpainetta laskevien lääkeaineiden pääryhmät (joko yksin tai yhdistelmähoitona), mm. kalsiumkanavan salpaajat (amlodipiini), angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjät (enalapriili), beetasalpaajat (metoprololi), tiatsididiureetit (bendrofluatsidi) ja angiotensiini II-salpaajat (eri tyypit ja annokset, yksin ja yhdessä tiatsidien, kalsiumkanavan salpaajien, beetasalpaajien ja/tai alfasalpaajien kanssa). Tadalafiililla (annos oli 10 mg, paitsi angiotensiini II-reseptorisalpaaja- ja -amlodipiinitutkimuksissa käytettiin 20 mg:n annosta) ei ollut kliinisesti merkittävää yhteisvaikutusta minkään edellä mainitun luokan kanssa. Toisessa kliinifarmakologisessa tutkimuksessa tadalafiilia (20 mg) tutkittiin kaikkiaan neljän eri verenpainelääkeryhmän kanssa. Potilailla, jotka saivat verenpaineen hoitoon monilääkitystä, polikliinisessä seurannassa verenpaineen vaihtelut näyttivät liittyvän verenpaineeseen. Näin ollen tutkimuspotilailla, joiden verenpaine oli hyvin hoitotasolla, verenpaineen lasku oli vähäistä ja samanlaista kuin terveillä henkilöillä. Tutkimuspotilailla, joiden verenpaine ei ollut hoitotasolla, lasku oli suurempi, vaikka suurimmalla osalla tähän ei liittynyt hypotensiivisiä oireita. Samanaikaisesti verenpainetta alentavaa lääkettä saavilla potilailla, tadalafiili 20 mg saattaa aiheuttaa verenpaineen laskun, joka on yleensä vähäinen (poikkeuksena alfasalpaajat (esim. doksatsosiini), katso 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-inhibiittoreita käytettiin riosiguaatin kanssa. Kliinisissä tutkimuksissa riosiguaatin on osoitettu lisäävän PDE5-inhibiittoreiden hypotensiivista vaikutusta. Yhdistelmän myönteisistä vaikutuksista ei ole näyttöä tutkitussa populaatiossa. Samanaikainen riosiguaatin ja PDE5-inhibiittoreiden, mukaan lukien tadalafilin, käyttö on vasta-aiheista (katso kohta 4.3).

5-alfa-reduktaasin estäjät

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

CYP1A2-substraatit (esim. teofylliini)

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

Etinyyliestradioli ja terbutaliini

Tadalafilin on osoitettu nostavan etinyyliestradiolin oraalista hyötyosuutta. Vakaassa tilassa tadalafilin (40 mg kerran vuorokaudessa) suurensi altistumista (AUC-arvoa) etinyyliestradiolille 26 % ja C_{max} -arvoa 70 %, kun ehkäisytablettien vaikutusta verrattiin plaseboon. Tadalafilin ei vaikuttanut tilastollisesti merkitsevästi levonorgestreeliin, mikä viittaa siihen, että vaikutus etinyyliestradioliin johtuu tadalafilin estämästä sulfaatiosta suolistossa. Löydöksen kliininen merkitys on epävarma. Suun kautta otetulla terbutaliinilla voidaan odottaa samanlaista altistumista (AUC-arvo) ja C_{max} -arvon suurentumista kuin etinyyliestradiolilla, mikä todennäköisesti johtuu tadalafilin estämästä sulfulaatiosta suolessa. Löydöksen kliininen merkitys on epävarma.

Alkoholi

Tadalafilin (10 mg ja 20 mg) samanaikainen anto ei vaikuttanut veren alkoholipitoisuuksiin (huippupitoisuuden keskiarvo 0,08 %). Myöskään tadalafilin pitoisuuksissa ei havaittu muutoksia kolmen tunnin kuluttua tadalafilin ja alkoholin samanaikaisesta annosta. Alkoholi annettiin niin, että sen imeytyminen oli maksimaalista (paasto yli yön ja ruokaa 2 tuntia alkoholin nauttimisen jälkeen). Tadalafilin (20 mg) ei voimistanut keskimääräistä alkoholin aiheuttamaa verenpaineen laskua (0,7 g/kg tai noin 180 ml 40 % alkoholia [vodka] 80-kiloiselle mieshenkilölle). Joillakin potilailla havaittiin posturaalista heitehuimausta ja ortostaattista hypotensiota. Kun tadalafilia annettiin pienemmän alkoholiannoksen (0,6 g/kg) kanssa, verenpaineen laskua ei havaittu, ja heitehuimausta ilmeni saman verran kuin alkoholilla yksinään. Tadalafilin (10 mg) ei voimistanut alkoholin kognitiiviseen toimintaan kohdistuvia vaikutuksia.

Sytokromi P450:n kautta metaboloituvat lääkeaineet

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

CYP2C9-substraatit (esim. R-varfariini)

Tadalafililla (10 mg ja 20 mg) ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta S-varfariini- eikä R-varfariini-isomeerin (CYP2C9:n substraatti) altistukseen (AUC-arvo), eikä tadalafilin vaikuttanut varfariinin aiheuttamiin protrombiiniajan muutoksiin.

Asetyylisalisyylihappo

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

P-glykoproteiinin substraatit (mm. digoksiini)

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

Diabeteslääkkeet

Diabeteslääkkeiden kanssa ei ole tehty erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Populaatiofarmakokinetiikan analyysin perusteella arviot näennäisestä puhdistumasta (CL/F) ja bosentaanin vaikutuksesta CL/F-arvoon pediatrisilla potilailla ovat samaa luokkaa kuin aikuisilla PAH-potilailla. Tadalafiiliannosta ei tarvitse muuttaa bosentaanin samanaikaisen käytön yhteydessä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tadalafiilin raskaudenaikaisesta käytöstä on niukasti tietoa. Eläinkokeet eivät osoita suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion tai sikiön kehitykseen, synnytykseen tai jälkeläisen kehitykseen synnytyksen jälkeen (katso kohta 5.3). Varotoimena on suotavaa välttää tadalafiilin käyttöä raskauden aikana.

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Tadalafiili erektiohäiriön tai eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun oireiden hoidossa

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Haittavaikutustaulukko

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

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

Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
<i>Immuunijärjestelmä</i>				
		yliherkkyysreaktiot	angioedeema ²	
<i>Hermosto</i>				
	päänsärky	heitehuimaus	aivohalvaus ¹ (mukaan lukien aivoverenvuodot), pyörtyminen, ohimenevä iskeeminen kohtaus ¹ , migreeni ² , kouristukset ² , ohimenevä muistikatkos	
<i>Silmät</i>				
		näön hämärtyminen, tuntemus kivusta silmässä	näkökenttäpuutos, silmäluomien turvotus, sidekalvojen verestys, ei-arteriittinen näköhermon etuosan iskeeminen vaurio (NAION) ² , verkkokalvon verisuonitukos ²	sentraalinen seroosi korioretinopatia
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>				
		tinnitus	äkillinen kuulonmenetys	
<i>Sydän¹</i>				
		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, pahoinvointi, gastroesofageaalinen refluksi		

<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>				
		ihottuma	nokkosihottuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ² eksfoliatiiivinen dermatiitti ² , hyperhidroosi (hikoilu)	
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>				
	selkäkipu, myalgia, raajojen kipu			
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>				
		hematuria		
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>				
		pitkittynyt erektio	priapismi, verenpurkauma peniksessä, hematospermia	
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>				
		rintakipu ¹ , ääreisalueen turvotus, väsymys	kasvojen turvotus ² , sydänäkkikuolema ^{1,2}	

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

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

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

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

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

Muut erityisryhmät

Kliinistä tutkimustietoa tadalafiilin käytöstä yli 65-vuotiailla joko erektiohäiriön tai eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun oireiden hoitoon on niukasti. Kliinisissä tutkimuksissa otettaessa tadalafilia 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.

Tadalafiili koholla olevan keuhkovaltimopaineen (PAH) hoidossa

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Tadalafiililla PAH-potilaille tehdyssä lumekontrolloidussa avaintutkimuksessa hoidettiin kaikkiaan 323 potilasta tadalafiiliannoksilla 2,5–40 mg kerran vuorokaudessa, ja 82 potilasta hoidettiin lumelääkkeellä. Hoito kesti 16 viikkoa. Haittatapahtumista johtuneita keskeytyksiä oli yleisesti ottaen vähän (tadalafiili 11 %,

lumelääke 16 %). Avaintutkimuksen loppuun saattaneista potilasta 357 osallistui pitkäaikaiseen jatkotutkimukseen, jossa tutkittiin 20 mg ja 40 mg vuorokausiannoksia.

Haittavaikutustaulukko

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

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

Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon ¹
<i>Immuunijärjestelmä</i>				
	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-tulehdusperäinen näköhermon etuhaaran iskeeminen vaurio (NAION), verkkokalvon verisuonitukos, näkökenttäpuutos, sentraalinen seroosi korioretinopatia
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>				
		tinnitus		äkillinen kuulonmenetykset
<i>Sydän</i>				
	sydämen tykytys ^{2, 5}	äkillinen sydänperäinen kuolema ^{2, 5} , takykardia ^{2, 5}		epästabiili angina pectoris, kammioperäinen rytmihäiriö, sydäninfarkti ²

<i>Verisuonisto</i>				
ihon 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, gastroeso- fageaalinen refluksi			
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>				
	ihottuma	nokkosrokko ⁵ , hyperhidroosi (hikoilu) ⁵		Stevens-Johnsonin oireyhtymä, eksfoliatiivinen dermatiitti
<i>Lihakset ja sidekudos</i>				
myalgia, selkäkipu, raajasärky (mukaan lukien raajojen epämiellyttävä tunne)				
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>				
		hematuria		
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>				
	runsaat kuukautiset ⁴	priapismi ⁵ , verenpurkauma peniksessä, hematospermia		pitkittynyt erektio
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>				
	kasvojen turvotus, rintakipu ²			

¹ Tapahtumia, joita ei ole raportoitu rekisteröintitutkimuksissa ja joita ei voida arvioida käytettävissä olevien tietojen perusteella. Taulukossa olevat haittavaikutukset ovat ilmoitettu joko markkinoille tulon jälkeen tai kliinisistä tutkimuksista, kun tadalafiilia käytettiin erektiohäiriön hoitoon.

² Useimmilla potilailla, joilla ilmeni näitä haittatapahtumia, oli ennestään sydän- ja verisuonitautien vaaratekijöitä.

³ Mukaan otetut MedDRA-käsitteet olivat mahavaiva, mahakipu, alavatsakipu, ylävatsakipu ja vatsavaiva.

⁴ MedDRA-käsitteistöön kuulumaton kliininen termi koskien epänormaalia/huomattavaa kuukautisvuotoa,

joita ovat mm. menorragia, metrorragia, menometrorragia tai emätinvuoto.

⁵ Taulukossa olevat haittavaikutukset ovat ilmoitettu joko markkinoille tulon jälkeen tai kliinisistä tutkimuksista, kun tadalafilia käytettiin erektiohäirion hoitoon, lisäksi esiintyvyyssarvioinnit perustuvat vain yhden tai kahden potilaan ilmoittamaan vaikutukseen tadalafiililla tehdyssä avaintutkimuksessa.

⁶ Päänsärky oli yleisimmin esiintyvä haittavaikutus. Päänsärkyä voi ilmetä hoidon alussa ja se vähenee hoidon jatkuessa.

Pediatriset potilaat

Yhteensä 51 pediatria PAH-potilasta (ikä 2,5–17 v) sai tadalafilia kliinisissä tutkimuksissa (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG). Yhteensä 391 pediatria PAH-potilasta (vastasyntyneistä < 18-vuotiaisiin) sai tadalafilia markkinoilletulon jälkeisessä havainnointitutkimuksessa (H6D-JE-TD01). Tadalafiilin annon jälkeen haittavaikutusten esiintymistiheys, tyyppi ja vaikeusaste olivat lapsilla ja nuorilla samaa luokkaa kuin aikuisilla. Tutkimusasetelman, otoskoon, sukupuolen, ikähaarukan ja annosten erojen takia tutkimusten turvallisuuslöydökset on eritelty jäljempänä.

Lumekontrolloitu kliininen tutkimus pediatria potilailla (H6D-MC-LVHV)

Satunnaistetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa 35 PAH-potilaalla (ikä 6,2–17,9 v; iän mediaani 14,2 v) yhteensä 17 potilaalle annettiin kerran vuorokaudessa tadalafil-valmistetta 20 mg (keskisuuren painoluokan kohortti, ≥ 25 kg – < 40 kg) tai 40 mg (suuren painoluokan kohortti, ≥ 40 kg) ja 18 potilaalle lumelääkettä 24 viikon ajan. Yleisimmät haittatapahtumat, joita esiintyi ≥ 2 :lla tadalafilia saaneella potilaalla, olivat päänsärky (29,4 %), ylähengitystieinfektio ja influenssa (kumpaakin 17,6 %:lla) sekä nivelkipu ja nenäverenvuoto (kumpaakin 11,8 %:lla). Kuolemantapauksia tai vakavia haittatapahtumia ei ilmoitettu. Lyhytkestoisessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa hoitoa saaneista 35 pediatria potilaasta 32 aloitti 24 kuukauden pitkäkestoisen avoimen jatkovaiheen ja 26 oli seurannassa mukana loppuun asti. Uusia turvallisuussignaaleja ei havaittu.

Kontrolloimaton farmakokinetiikkatutkimus pediatria potilailla (H6D-MC-LVIG)

Toistuvia suurenevia annoksia arvioineessa pediatria tutkimuksessa 19 potilaalle (iän mediaani 10,9 v [ikähaarukka 2,5–17 v]) annettiin kerran vuorokaudessa tadalafil-valmistetta 10 viikon avoimen hoitovaiheen ajan (vaihe 1) ja lisäksi enintään 24 kuukauden jatkovaiheen ajan (vaihe 2). Vakavia haittatapahtumia ilmoitettiin 8 potilaalla (42,1 %). Näitä olivat kohonnut keuhkovaltimopaine (21,0 %), virusinfektio (10,5 %) ja sydämen vajaatoiminta, mahatulehdus, kuume, tyypin 1 diabetes, kuumekuristus, pyöräytys, epileptinen kohtaus ja munasarjakysta (kutakin 5,3 %:lla). Yksikään potilas ei keskeyttänyt hoitoa haittatapahtumien vuoksi. Hoidon aikana ilmenneitä haittatapahtumia ilmoitettiin 18 potilaalla (94,7 %). Yleisimpiä (≥ 5 potilaalle ilmaantuneita) olivat päänsärky, kuume, ylähengitysteiden virusinfektio ja oksentelu. Kuolemantapauksia ilmoitettiin kaksi.

Markkinoilletulon jälkeinen tutkimus pediatria potilailla (H6D-JE-TD01)

Turvallisuustietoja kerättiin markkinoilletulon jälkeisessä havainnointitutkimuksessa Japanissa 391 pediatria potilaalta (enintään 2 vuoden havainnointijakso). Potilaiden ikäkeskiarvo tutkimuksessa oli $5,7 \pm 5,3$ v (79 iältään < 1 v, 41 iältään 1 – < 2 v, 122 iältään 2–6 v, 110 iältään 7–14 v ja 39 iältään 15–17 v). Haittatapahtumia ilmoitettiin 123 potilaalla (31,5 %). Haittatapahtumia (≥ 5 potilaalla esiintyneitä) olivat kohonnut keuhkovaltimopaine (ilmaantuvuus 3,6 %), päänsärky (2,8 %), sydämen vajaatoiminta ja verihiutalearvon pieneneminen (kumpaakin 2,0 %:lla), nenäverenvuoto ja ylähengitystieinfektio (kumpaakin 1,8 %:lla), keuhkoputkitulehdus, ripuli ja poikkeava maksatoiminta (kutakin 1,5 %:lla) sekä maha-suolitulehdus, proteiinihukkaa aiheuttava maha- ja suolisairaus ja ASAT-arvon suureneminen (kutakin 1,3 %:lla). Vakavien haittatapahtumien ilmaantuvuus oli 12,0 % (≥ 3 potilaalla), mukaan lukien kohonnut keuhkovaltimopaine (3,6 %), sydämen vajaatoiminta (1,5 %) ja keuhkokuume (0,8 %). Kuolemantapauksia ilmoitettiin 16 (4,1 %), joista yksikään ei liittynyt tadalafiiliin.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista 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 erektiohäiriöpotilaille on annettu useita enimmillään 100 mg:n vuorokausiannoksia. Haittavaikutukset olivat samanlaisia kuin pienempiä annoksia käytettäessä.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Tadalafiili on selektiivinen syklisten guanosiinimonofosfaatin (cGMP) spesifisen fosfodiesteri-tyyppi-5:n (PDE5) reversiibeli estäjä.

Erektiohäiriö ja eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvu

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

PDE5-eston vaikutus cGMP-pitoisuuteen, joka esiintyy siittimen paisuvalisessa, on havaittu myös eturauhasen sileässä lihaskudoksessa, virtsarakossa ja niiden verisuonissa. Tästä aiheutuva verisuonten relaksaatio lisää verenvirtausta, mikä on oletettu mekanismi, jolla eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun oireet lievittyvät. Verisuonivaikutusten lisäksi oletetaan, että virtsarakon afferenttien hermojen aktiivisuus vähenee ja sileä lihas rentoutuu eturauhasessa ja rakossa.

Koholla oleva keuhkovaltimopaine

Koholla olevaan keuhkovaltimopaineeseen liittyy heikentynyt verisuonen endoteeliperäinen typpioksidin vapautuminen, ja siten cGMP:n pitoisuus keuhkoverisuonten sileässä lihaskudoksessa pienenee. PDE5 on keuhkoverisuoniston tärkein fosfodiesteri-tyyppi. 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 paisuvalisen sileälihaskudoksessa, verisuonten ja sisäelinten sileälihaskudoksessa, luustolihasissa, verihütaaleissa, munuaisissa, keuhkoissa ja pikkuaivoissa. Tadalafiilin PDE5:een kohdistuva vaikutus on voimakkaampi kuin muihin fosfodiesteriaseihin kohdistuva vaikutus. Tadalafiilin vaikutus on >10 000 kertaa voimakkaampi PDE5- kuin PDE1-, PDE2- ja PDE4- entsyymeihin, joita esiintyy sydämessä, aivoissa, verisuonissa, maksassa ja muissa elimissä. Tadalafiilin vaikutus on >10 000 kertaa voimakkaampi PDE5- kuin PDE3-entsyymiin, jota esiintyy sydämessä ja verisuonissa. PDE5:een kohdistuva selektiivisyys PDE3:een verrattuna on tärkeä, koska PDE3 on entsyymi, joka osallistuu sydämen kontraktiiteettiin. Tadalafiilin vaikutus on lisäksi noin 700 kertaa voimakkaampi PDE5:een kuin PDE6:een nähden. PDE6 on

entsyymi, jota esiintyy verkkokalvossa, ja joka vastaa fototransduktiosta. Lisäksi tadalafiilin PDE5:een kohdistuva vaikutus on >10000 kertaa voimakkaampi kuin PDE7 - PDE10:een kohdistuva vaikutus.

Kliininen teho ja turvallisuus

Erektiohäiriö

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

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

Tadalafiilin päivittäistä annostelua annoksilla 2,5 mg, 5 mg ja 10 mg tutkittiin kolmessa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 853 eri-ikäistä (21–82-vuotiasta) ja etniseltä taustaltaan erilaista potilasta. Potilaiden erektiohäiriöt olivat vaikeusasteeltaan (lievä, keskivaikea, vaikea) ja etiologialtaan erilaisia. Kahdessa tehoa mittaavassa tutkimuksessa 57 % ja 67 % yhdyntäyrityksistä onnistui tadalafiiliannoksella 5 mg/vrk ja tadalafiilin 2,5 mg:n vuorokausiannoksella 50 %:lla, kun taas lumevalmisteealla vastaava luku oli 31 % ja 37 %. Tutkimuksessa, johon osallistuvilla potilailla erektiohäiriö johtui diabeteksestä, 41 % ja 46 % yhdyntäyrityksistä onnistui potilailla, jotka saivat tadalafiilia 5 mg/vrk ja 2,5 mg/vrk, kun taas lumevalmisteealla luku oli 28 %. Useimmat näihin kolmeen tutkimukseen osallistuneista potilaista olivat aikaisemmin käyttäneet PDE5:n estäjiä tarpeen mukaan ja saaneet vasteen hoidosta. Myöhemmin tehdyssä tutkimuksessa, johon osallistui 217 potilasta ja jotka eivät olleet aikaisemmin käyttäneet PDE5:n estäjiä, potilaat satunnaistettiin käyttämään joko tadalafiilia 5 mg kerran vuorokaudessa tai lumevalmistettä. Keskimääräinen onnistuneiden yhdyntöjen osuus oli 68 % potilasta kohti tadalafiilia saaneilla, vastaava luku lumevalmisteealla oli 52 %.

Eturauhasen hyvänlaatuinen liikakasvu

Tadalafiilin käyttöä eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun merkkien ja oireiden hoitoon tutkittiin neljässä 12 viikkoa kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui yli 1 500 potilasta. Oireiden lievennys mitattiin kansainvälisellä oirekyselyllä (IPSS = International Prostate Symptom Score). Näissä tutkimuksissa pisteet laskivat tadalafiilin 5 mg:n annoksella 4,8, 5,6, 6,1 ja 6,3 pistettä ja lumevalmisteealla vastaavasti 2,2, 3,6, 3,8 ja 4,2 pistettä. IPSS-pisteissä oireiden lievennystä havaittiin jo yhdessä viikossa. Yhdessä tutkimuksista oli mukana myös tamsulosiini 0,4 mg vertailuvalmisteenä. Tässä tutkimuksessa IPSS-pisteet laskivat tadalafiilin 5 mg:n annoksella 6,3, tamsulosiinilla 5,7 ja lumevalmisteealla 4,2.

Koholla oleva keuhkovaltimopaine aikuisilla

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

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

Ensisijainen tehomuuttuja oli muutos keskimääräisessä 6 minuutin kävely matkassa (6MWD) lähtötilanteesta tutkimuksen viikkoon 16 mennessä. Ainoastaan tadalafiilin 40 mg:n annoksella saavutettiin tutkimussuunnitelmassa määritelty merkitsevyystaso: plaseboryhmään suhteutettu 6MWD-arvon suureneman mediaani oli 26 metriä ($p=0,0004$; 95 %:n luottamusväli: 9,5–44,0, ennalta määritetty Hodges-Lehman-menettelmä) ja keskiarvo 33 metriä (95 %:n luottamusväli 15,2–50,3). Tämä kävely matkan pitenemä ilmeni jo 8 viikon kohdalla. 6MWD-arvo oli tilastollisesti merkitsevästi ($p < 0,01$) suurempi 12 viikon kohdalla, kun potilaita pyydettiin lykkäämään tutkimuslääkkeen ottoa vaikuttavan aineen jäännöspitoisuuden mittaamiseksi. Tulokset olivat yleensä yhdenmukaisia eri alaryhmissä, kun asiaa selvitettiin iän, sukupuolen, PAH:n etiologian sekä lähtötilanteen WHO-luokan ja 6MWD-arvon mukaan. Plasebon suhteen korjattu 6MWD-arvon suurenemisen mediaani oli 17 metriä ($p=0,09$; 95 %:n luottamusväli -7,1–43,0, ennalta määritetty Hodges-Lehman-menettelmä) ja keskiarvo 23 metriä (95 %:n luottamusväli -2,4–47,8) niillä potilailla, jotka 40 mg:n päivittäisen tadalafiilannoksen lisäksi käyttivät bosentaania ($n=39$) ja 39 metriä ($p < 0,01$; 95 %:n luottamusväli 13,0–66,0, ennalta määritetty Hodges-Lehman-menettelmä) ja keskiarvo 44 metriä (95 %:n luottamusväli 19,7–69,0) pelkästään 40 mg:n päivittäistä tadalafiilannosta käytävillä ($n=37$).

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

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

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

Pitkäaikainen hoito

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

olivat käyttäneet tadalafiilia vuoden.

Tadalafiilin 20 mg antaminen terveille koehenkilöille ei aiheuttanut merkitsevää eroa plaseboon verrattuna selinmakuulla mitatussa systolisessa ja diastolisessa verenpaineessa (enimmäislaskun keskiarvo 1,6 ja 0,8 mmHg), seisten mitatussa systolisessa ja diastolisessa verenpaineessa (enimmäislaskun keskiarvo 0,2 ja 4,6 mmHg) eikä merkitsevää muutosta sykkeessä.

Tutkimuksessa, jossa tarkasteltiin tadalafiilin vaikutusta näköaistiin, värien erottamisessa (sininen/vihreä) ei havaittu heikentymistä Farnsworth-Munsellin 100 sävyn testissä. Tämä havainto on johdonmukainen siihen seikkaan nähden, että tadalafiililla on vähäinen affiniteetti PDE6-entsyymiin PDE5-entsyymiin verrattuna. Väriäön muutoksia koskevat ilmoitukset olivat harvinaisia (< 0,1 %) kaikissa kliinisissä tutkimuksissa.

Miehille tehtiin kolme eri tutkimusta, joissa tutkittiin tadalafiilin mahdollista vaikutusta spermatogeneesiin (tadalafiili 10 mg/vrk yksi kuuden kuukauden tutkimus ja tadalafiili 20 mg/vrk yksi kuuden ja yksi yhdeksän kuukauden tutkimus). Näistä kahdessa tutkimuksessa havaittiin siittiöiden lukumäärän ja pitoisuuden vähenemistä. Väheneminen liitettiin tadalafiilihoitoon, luultavasti kliinisesti merkityksettömänä. Näitä vaikutuksia ei liitetty muutoksiin muissa parametreissä kuten siittiöiden liikkuvuus, morfologia tai follikkelia stimuloiva hormoni.

Pediatriset potilaat

Koholla oleva keuhkovaltimopaine pediatrisilla potilailla

Yhteensä 35 pediatrista PAH-potilasta (ikä 6 – < 18 v) saivat hoitoa kaksivaiheisessa lisähoitoa (potilaalla käytössä olevan endoteeliinireseptorin salpaaajan lisänä käytettävää hoitoa) koskeneessa tutkimuksessa (H6D-MC-LVHV), jossa arvioitiin tadalafiilin tehoa, turvallisuutta ja farmakokinetiikkaa. Kuuden kuukauden pituisessa kaksoissokkoihoitossa (vaihe 1) 17 potilasta sai tadalafiilia ja 18 potilasta sai lumelääkettä.

Potilaan tadalafiiliannos määritettiin seulontakäynnillä mitatun painon perusteella. Valtaosa potilaista (25 [71,4 %]) painoi ≥ 40 kg ja sai 40 mg:n annoksia, ja loput (10 [28,6 %]) painoivat ≥ 25 kg – < 40 kg ja saivat 20 mg:n annoksia. Tutkimukseen osallistui 16 miespuolista ja 19 naispuolista potilasta. Koko populaation iän mediaani oli 14,2 v (ikähaarukka 6,2–17,9 v). Tutkimukseen ei otettu < 6-vuotiaita potilaita. Tavallisimmat PAH:n etiologiat olivat idiopaattinen PAH (74,3 %) ja PAH, joka liittyi pitkittyneeseen tai uusiutuvaan kohonneeseen keuhkovaltimopaineeseen synnyntäisen systeemiverenkierron ja keuhkoverenkierron välisen sunnin korjaamisen jälkeen (25,7 %). Valtaosalla potilaista (80 %) WHO:n mukainen toiminnallinen luokka oli II.

Vaiheessa 1 ensisijaisena tavoitteena oli arvioida tadalafiilin tehoa lumelääkkeeseen verrattuna 6MWD-tuloksen parantamisessa lähtötilanteesta viikolle 24 potilailla, jotka olivat iältään ≥ 6 – < 18 v ja jotka pystyivät kehitysvaiheensa puolesta suorittamaan 6MWD-testin. Ensisijaisessa analyysissä (toistomittausten sekamalli [MMRM]) 6MWD-tuloksen pienimmän neliösumman keskimuutos (keskivirhe) lähtötilanteesta viikolle 24 oli 60 metriä (keskivirhe: 20,4) tadalafiilia saaneilla ja 37 metriä (keskivirhe: 20,8) lumelääkettä saaneilla.

Pediatrisilla PAH-potilailla (ikä ≥ 2 – < 18 v) käytettiin myös altistus-vastemallia 6MWD-tuloksen ennustamiseen. Arviointi perustui pediatriseen altistukseen 20 tai 40 mg:n vuorokausiannoksen jälkeen, ja siinä käytettiin populaatiofarmakokinetiikan mallia ja vakiintunutta aikuisten altistus-vastemallia (H6D-MC-LVGY). Malli osoitti, että H6D-MC-LVHV-tutkimuksessa mallilla ennustettu vaste ja todellinen havaittu 6MWD-tulos olivat samaa luokkaa pediatrisilla potilailla (ikä 6 – < 18 v).

Kummassakaan hoitoryhmässä ei todettu vahvistettua kliinistä pienenemistä vaiheen 1 aikana. Niiden potilaiden osuus, joiden WHO:n mukainen toiminnallinen luokka oli parantunut lähtötilanteen ja viikon 24 välisenä aikana, oli tadalafiiliryhmässä 40 % ja lumeryhmässä 20 %. Tadalafiiliryhmässä havaittiin myös mahdollista tehoa koskeva positiivinen trendi lumeryhmään verrattuna. Tämä koski tutkimuksia kuten NT-proBNP (hoitojen välinen ero -127,4, 95 %:n lv -247,05 – -7,80), kaikukardiografian parametrit (TAPSE: hoitojen välinen ero 0,43, 95 %:n lv 0,14–0,71; vasemman kammion systolinen EI [eccentricity index]:

hoitojen välinen ero -0,40, 95 %:n lv -0,87–0,07; vasemman kammion diastolinen EI: hoitojen välinen ero -0,17, 95 %:n lv -0,43–0,09; lumeryhmässä 2 potilaalla ilmoitettiin perikardiumeffuusiota, tadalafiiliryhmässä ei yhdelläkään ja CGI-I-pistemäärä (parani tadalafiiliryhmässä 64,3 % ja lumeryhmässä 46,7 %).

Pitkäkestoisen jatkovaiheen tiedot

Yhteensä 32 potilasta lumekontrolloidusta tutkimuksesta (H6D-MC-LVHV) aloitti 2 vuoden avoimen jatkovaiheen (vaihe 2), jonka aikana kaikki potilaat saivat tadalafiilia painoluokkansa mukaisena annoksena. Vaiheessa 2 ensisijaisena tavoitteena oli arvioida tadalafiilin pitkäaikaisturvallisuutta.

Yhteensä 26 potilasta oli mukana seurannan loppuun asti. Seurannan aikana ei havaittu uusia turvallisuussignaaleja. Kliinistä pahenemista todettiin 5 potilaalla: yhdellä esiintyi ensimmäistä kertaa pyörtymistä, kahdella suurennettiin endoteliinireseptorin salpaajan annosta, yhdelle aloitettiin uusi samanaikainen PAH-lisähoito ja yksi sai sairaalahoitoa PAH:n etenemisen takia. Valtaosalla potilaista WHO:n mukainen toiminnallinen luokka pysyi ennallaan tai parani vaiheen 2 loppuun mennessä.

Farmakodynaamiset vaikutukset < 6-vuotiailla lapsilla

Alle 6-vuotiaille lapsille farmakodynamiikan mittareita on saatavilla vähän eikä soveltuvia ja hyväksytyjä kliinisiä päätetapahtumia ole, minkä vuoksi teho on tässä populaatiossa ekstrapoloitu aikuisten tehokkaan annosalueen suhteen tehdyn altistuskaltaistuksen perusteella.

Tadalafil-valmisteen annostusta ja tehoa ei ole varmistettu alle 2 vuoden ikäisten lasten hoidossa.

Duchennen lihasdystrofia

Pediatriassa potilailla, joilla on Duchennen lihasdystrofia (DMD), on tehty yksi tutkimus, jossa ei saatu näyttöä tehosta. Randomoitu kaksoissokkoutettu plasebokontrolloitu kolmihaarainen rinnakkaistutkimus tadalafiililla tehtiin 331 pojalla, joiden ikä oli 7–14 vuotta ja joilla oli DMD ja jotka saivat samanaikaista kortikosteroidihoitoa. Tutkimus sisälsi 48 viikon kaksoissokkoutetun jakson, jossa potilaat satunnaistettiin saamaan tadalafiilia 0,3 mg/kg, tadalafiilia 0,6 mg/kg tai plaseboa päivittäin. Tadalafiili ei hidastanut liikkumiskyvyn alenemista, kun sitä mitattiin 6 minuutin kävelymatkana (6MWD), joka oli ensisijainen päätetapahtuma. Pienimmän neliösumman (LS) keskimääräinen muutos 6MWD:ssä 48 viikon kohdalla oli -51,0 metriä (m) plaseboryhmässä, verrattuna -64,7 metriin tadalafiilia 0,3 mg/kg käyttäneessä ryhmässä ($p = 0,307$) ja -59,1 metriin tadalafiilia 0,6 mg/kg käyttäneessä ryhmässä ($p = 0,538$). Lisäksi tehoa ei pystytty osoittamaan missään tästä tutkimuksesta tehdyssä sekundaarianalyysissä. Kaiken kaikkiaan tämän tutkimuksen haittaprofiili oli yhdenmukainen tadalafiilin tunnetun haittaprofiilin kanssa, ja haittavaikutukset odotetunlaisia pediatriassa DMD-potilasryhmässä, jossa potilaat saavat kortikosteroideja.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset tadalafiilin käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien erektiohäiriön (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Tadalafiili imeytyy hyvin suun kautta otettuna ja havaittu plasman keskihuippupitoisuus (C_{max}) saavutetaan keskimäärin 4 tunnissa annoksen ottamisesta. Farmakokineetiikan tutkimukset ovat osoittaneet, että tadalafil-tabletit ja -oraalisuspensio ovat AUC(0- ∞)-arvon perusteella bioekvivalentteja. Suun kautta otetun tadalafiilin absoluuttista hyötyosuutta ei ole määritetty.

Ruoan nauttiminen ei vaikuta tadalafil-tablettien imeytymisnopeuteen eikä imeytyneen tadalafiilin osuuteen, joten tadalafil-tabletit voidaan ottaa ruoan kanssa tai tyhjiin mahaan. Ruoan vaikutusta tadalafil-oraalisuspension imeytymisnopeuteen ja imeytyneen tadalafiilin osuuteen ei ole tutkittu. Siksi tadalafil-oraalisuspensio tulee ottaa tyhjiin mahaan vähintään 1 tunti ennen ateriaa tai 2 tuntia sen jälkeen. Annoksen ottamisaika (aamu tai ilta) ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi imeytymisnopeuteen eikä imeytyneen aineen osuuteen. Kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeisissä tutkimuksissa lapsille on annettu tadalafiilia ruokailusta riippumatta eikä turvallisuusriskejä ole havaittu.

Jakautuminen

Jakautumistilavuuden keskiarvo on noin 77 l, mikä osoittaa, että tadalafil jakautuu kudoksiin.

Terapeuttisella pitoisuudella 94 % plasman tadalafilista sitoutuu proteiineihin. Heikentynyt munuaistoiminta ei vaikuta proteiineihin sitoutumiseen.

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

Terveillä koehenkilöillä suun kautta otetun tadalafilin puhdistuman keskiarvo vakaassa tilassa on 3,4 l/h ja puoliintumisaajan keskiarvo on 16 tuntia. Tadalafil erittyy etupäässä inaktiivisina metaboliitteina pääasiallisesti ulosteisiin (noin 61 % annoksesta) ja vähemmässä määrin virtsaan (noin 36 % annoksesta.)

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Terveissä henkilöissä altistuminen tadalafilille (pitoisuuspinta-ala eli AUC-arvona) kasvoi suhteessa annoksen kokoon annosvälillä 2,5–20 mg. Kun annos kasvaa välille 20 mg–40 mg, altistuminen suhteessa annokseen ei suurene samassa määrin. Kun tadalafilia käytetään annoksella 20 mg ja 40 mg vuorokaudessa, tadalafil saavuttaa vakaan tilan pitoisuuden plasmassa 5 vuorokaudessa, jolloin altistuminen on suunnilleen puolitoistakertainen kerta-annokseen verrattuna.

Populaatiotason farmakokinetiikka

Populaatiotason farmakokineettiset tulokset ovat samanlaiset potilailla, joilla esiintyy erektiohäiriötä, kuin koehenkilöillä, joilla ei ole erektiohäiriötä.

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

Erityispopulaatioryhmät

Iäkkäät potilaat

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Tadalafilia ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, koska tässä tilassa altistuminen (pitoisuuspinta-ala) tadalafilille suurenee, kliinistä kokemusta on rajallisesti, eikä tadalafilin puhdistumaa voida lisätä dialyysillä.

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. Tadalafilin turvallisesta käytöstä on saatavilla vain vähän kliinistä tietoa potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C). Jos tadalafilia määrätään tälle ryhmälle, hoitavan lääkärin tulee

arvioida huolellisesti hyödyt ja riskit yksittäiselle potilaalle. Maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole saatavilla tietoa yli 10 mg:n tadalafiiliannoksista. Tadalafiilin käytöstä kerran vuorokaudessa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole saatavilla tietoa. Vaikeaa maksakirroosia (Child-Pugh-luokka C) sairastavia potilaita ei ole tutkittu ja siksi tadalafiilin antamista näille potilaille ei suositella.

Diabetespotilaat

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

Etnisyys

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

Sukupuoli

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

Pediatriset potilaat

36 pediatrisesta PAH-potilaasta (ikä 2 – < 18 v) saatujen tietojen perusteella paino ei vaikuta tadalafiilin puhdistumaan. AUC-arvot ovat kaikissa pediatrisissa painoluokissa samaa luokkaa kuin samaa annosta käyttävillä aikuispotilailla. Painon todettiin olevan lapsilla huippualtistusta ennustava tekijä; painon vaikutuksen takia annos on 20 mg vuorokaudessa ≥ 2 -vuotiaille pediatrisille potilaille, jotka painavat < 40 kg. Cmax-arvon odotetaan olevan samaa luokkaa kuin pediatrisilla potilailla, jotka painavat ≥ 40 kg ja joiden annos on 40 mg vuorokaudessa. Tabletin Tmax-arvon arvioitiin olevan noin 4 tuntia, eikä paino vaikuttanut arvoon. Tadalafiilin puoliintumisajan vaihteluväliksi arvioitiin 13,6–24,2 tuntia, kun painon vaihteluväli on 10–80 kg. Puoliintumisajassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja.

5.3 Pre kliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Rotilla tai hiirillä, jotka saivat tadalafiilia enimmillään 1000 mg/kg/vrk, ei havaittu todisteita teratogeenisuudesta, alkiotoksisuudesta eikä sikiötoksisuudesta. Rotilla tehdyssä pre- ja postnataalista kehitystä koskeneissa tutkimuksissa annos, jolla ei havaittu vaikutusta, oli 30 mg/kg/vrk. Tiineellä rotalla tämän annoksen laskennallisen vapaan vaikuttavan aineen määrän AUC-arvo oli noin 18-kertainen ihmisen 20 mg:n annoksen AUC-arvoon nähden.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Laktoosimonohydraatti

Natriumlauryylisulfaatti

Povidoni K-12
Krosopovidoni (tyyppi B)
Natriumstearyylifumaraatti

Kalvopäällyste:

Polyvinyylialkoholi (E1203)
Makrogoli 3350 (E1521)
Titaanidioksidi (E171)
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 pakkauskoot

Kalvopäällysteiset tabletit on pakattu alumiini/OPA/alumiini/PVC -läpipainopakkauksiin tai PVC/Aclar/PVC-alumiini -läpipainopakkauksiin tai PVC/Aclar/PVdC/PVC/alumiini -läpipainopakkauksiin pahvikotelossa.

Pakkauskoot:

Tadalafil Sandoz 5 mg: 14x1, 24x1, 28x1 ja 84x1 tablettia.
Tadalafil Sandoz 10 mg: 4x1, 12x1 ja 24x1 tablettia.
Tadalafil Sandoz 20 mg: 4x1, 8x1, 12x1, 24x1 ja 56x1 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Tadalafil Sandoz 5 mg: 33705
Tadalafil Sandoz 10 mg: 33706
Tadalafil Sandoz 20 mg: 33707

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.12.2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10.11.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.10.2023

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tadalafil Sandoz 5 mg filmdragerade tabletter
Tadalafil Sandoz 10 mg filmdragerade tabletter
Tadalafil Sandoz 20 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 5 mg tadalafil.

Hjälpämne med känd effekt

En tablett innehåller 83,8 mg laktos (som monohydrat).

En tablett innehåller 10 mg tadalafil.

Hjälpämne med känd effekt

En tablett innehåller 167,7 mg laktos (som monohydrat).

En tablett innehåller 20 mg tadalafil.

Hjälpämne med känd effekt

En tablett innehåller 335,4 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

5 mg filmdragerade tabletter:

Ockra- eller guldfärgad, oval, filmdragerad tablett, cirka 8 mm x 4 mm. Tabletten är märkt med ”5” på ena sidan och slät på den andra sidan.

10 mg filmdragerade tabletter:

Ockra- eller guldfärgad, oval, filmdragerad tablett, cirka 11 mm x 6 mm. Tabletten är märkt med ”10” på ena sidan och slät på den andra sidan.

20 mg filmdragerade tabletter:

Ockra- eller guldfärgad, oval, filmdragerad tablett, cirka 15 mm x 9 mm. Tabletten är märkt med ”20” på ena sidan. Tablettens andra sida har två brytskåror.

Tabletten kan delas i två eller fyra lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tadalafil Sandoz 5 mg, 10 mg och 20 mg:

Behandling av erektil dysfunktion hos vuxna män. För att tadalafil ska vara effektivt krävs sexuell stimulering.

Tadalafil Sandoz 5 mg:

Behandling av tecken och symtom på benign prostatahyperplasi hos vuxna män.

Tadalafil Sandoz 20 mg:

Vuxna

Behandling av pulmonell arteriell hypertension (PAH) för att förbättra funktionsförmågan hos patienter med WHO's funktionsklass II eller III, (se avsnitt 5.1).
Effekt har visats vid idiopatisk PAH (IPAH) och PAH associerad med vaskulär sjukdom orsakad av bindvävssjukdom (kollagenos).

Pediatrika patienter

Behandling av barn från 2 års ålder och uppåt med pulmonell arteriell hypertension (PAH) klassificerad som WHO's funktionsklass II och III.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Erekttil dysfunktion hos vuxna män

Den rekommenderade dosen är vanligen 10 mg, att tas före förväntad sexuell aktivitet. Tadalafil kan tas oberoende av måltid. Hos de patienter där 10 mg tadalafil inte ger tillräcklig effekt kan 20 mg prövas. Tadalafil Sandoz kan tas ända fram till 30 minuter före sexuell aktivitet.

Högst en dos Tadalafil Sandoz per dygn ska 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 regelbundet (dvs minst två gånger i veckan) kan, baserat på patientens önskemål och läkarens bedömning, en daglig dos av någon av de lägsta styrkorna av tadalafil 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.

Lämpligheten av kontinuerligt dagligt intag bör omprövas regelbundet.

Benign prostatahyperplasi hos vuxna män

Den rekommenderade dagliga dosen är 5 mg, att tas vid ungefär samma tidpunkt varje dag. Tadalafil kan tas med eller utan mat. För vuxna män som behandlas för både symtom på benign prostatahyperplasi och erektil dysfunktion är den rekommenderade dosen 5 mg en gång dagligen, att tas vid ungefär samma tidpunkt varje dag. Hos de patienter som inte tolererar tadalafil 5 mg vid behandling av benign prostatahyperplasi bör en annan behandling övervägas då effekt av tadalafil 2,5 mg för behandling av benign prostatahyperplasi inte visats.

Pulmonell arteriell hypertension

Behandling får påbörjas och följas upp endast av en läkare med erfarenhet av behandling av PAH.

Vuxna

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

Pediatrika patienter (från 2 år till 17 år)

Den rekommenderade dosen baseras på ålders- och vikt kategorier hos pediatrika patienter enligt tabell nedan.

Pediatrika patientens ålder och/eller vikt	Rekommenderade dagliga dosen och dosregim
Ålder \geq 2 år Kroppsvikt \geq 40 kg Kroppsvikt $<$ 40 kg	40 mg (två 20 mg tabletter) en gång dagligen 20 mg (en 20 mg tablett eller 10 ml oral lösning, 2 mg/ml tadalafil*) en gång dagligen

* Andra lämpliga formuleringar, såsom oral suspension, bör kontrolleras med avseende på tillgänglighet för administrering till pediatrika patienter som behöver 20 mg och inte kan svälja tabletter.

För patienter <2 år finns ingen farmakokinetisk eller effektdata tillgänglig från kliniska prövningar. Den mest lämpliga dosen av tadalafil för barn mellan 6 månader och <2 år har inte fastställts. Tadalafil rekommenderas därför inte för denna åldersgrupp.

Försenad dos, missad dos eller kräkningar

Om administreringen av tadalafil försenas, men ändå sker inom samma dag, ska dosen tas utan någon ändring av de efterföljande doserna. Patienter ska inte ta en extra dos om en dos glöms bort.

Vid kräkning ska patienter inte ta en extra dos.

Tadalafil Sandoz finns inte tillgänglig i styrkan 2,5 mg i Finland. För tillstånd där denna styrka bör användas, hänvisas till andra tadalafilprodukter.

Särskilda patientgrupper

Äldre män

Dosjustering är ej nödvändig för äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

- Vuxna män med erektil dysfunktion eller benign prostatahyperplasi: 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 vid behov. Dagligt intag av 2,5 mg eller 5 mg tadalafil för behandling av erektil dysfunktion eller benign prostatahyperplasi rekommenderas inte för patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).
- Pulmonell arteriell hypertension:
Vuxna och pediatrika patienter (2 till 17 år, med en kroppsvikt på minst 40 kg)
För patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion rekommenderas en startdos på 20 mg en gång dagligen. Dosen kan ökas till 40 mg en gång dagligen, baserat på individuell effekt och tolerabilitet. Tadalafil rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrika patienter (2 till 17 år, med en kroppsvikt mindre än 40 kg)

För patienter <40 kg med mild till måttligt nedsatt njurfunktion rekommenderas en startdos på 10 mg en gång dagligen. Dosen kan ökas till 20 mg en gång dagligen, baserat på individuell effekt och tolerabilitet. Tadalafil rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

- Vuxna män med erektil dysfunktion eller benign prostatahyperplasi: För behandling av erektil dysfunktion med tadalafil vid behov är den rekommenderade dosen 10 mg. Dosen intas före förväntad sexuell aktivitet och kan tas oberoende av måltid. Kliniska säkerhetsdata för patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child–Pugh-klass 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 av tadalafil för behandling av erektil dysfunktion och benign prostatahyperplasi har inte utvärderats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Om tadalafil med doseringen en gång dagligen förskrivs till någon i denna patientgrupp bör en noggrann, individuell nytta/risk-bedömning göras av den förskrivande läkaren (se avsnitt 5.2).
- Pulmonell arteriell hypertension:
Vuxna och pediatrika patienter (2 till 17 år, med en kroppsvikt på minst 40 kg)
P.g.a. begränsad klinisk erfarenhet hos patienter med mild till måttlig levercirros (Child–Pugh-klass A och B) kan en startdos på 20 mg en gång dagligen övervägas.

Pediatrika patienter (2 till 17 år, med en kroppsvikt mindre än 40 kg)

För patienter <40 kg med mild till måttligt nedsatt leverfunktion, kan en startdos på 10 mg en gång dagligen övervägas.

För alla patienter, oavsett ålder, om tadalafil förskrivs bör en noggrann, individuell nytta/risk-bedömning göras av den förskrivande läkaren. Det finns inga data för patienter med grav levercirros (Child–Pugh-klass C) och därför rekommenderas inte tadalafilbehandling till denna grupp (se avsnitt 4.4 och 5.2.).

Diabetes

Vuxna män med erektil dysfunktion eller benign prostatahyperplasi: Dosjustering är ej nödvändig för patienter med diabetes.

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av tadalafil för en pediatrik population för indikationen erektil dysfunktion.

Dos och effekt för tadalafil för barn i åldern <2 år med avseende på behandling av pulmonell arteriell hypertension har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8 och 5.1.

Administreringssätt

Oral användning.

4.3 Kontraindikationer

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

Tadalafil har i de kliniska studierna visats förstärka den hypotensiva effekten av nitrater. Detta anses bero på de kombinerade effekterna av nitrater och tadalafil på kväveoxid/cGMP (cykliskt guanosinmonofosfat)-banan. Därför är tadalafil 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 med befintlig kardiovaskulär sjukdom.

Patientgrupper med någon av följande kardiovaskulära riskfaktorer ingick inte i de kliniska studierna och användningen av tadalafil är därför kontraindicerad:

- patienter som har haft hjärtinfarkt under de senaste 3 månaderna
- patienter med instabil angina eller angina vid sexuellt umgänge
- patienter med hjärtsvikt (New York Heart Association [NYHA] klass II eller mera) under de senaste 6 månaderna
- patienter med okontrollerade arytmier, hypotension (< 90/50 mm Hg) eller okontrollerad hypertension
- patienter som har haft stroke under de senaste 6 månaderna.

Tadalafil är kontraindicerat hos patienter som har synnedbättning på ett öga på grund av icke-arteritisk främre ischemisk optikusneuropati (NAION), oavsett om denna händelse var förenad med tidigare exponering för PDE5-hämmare eller inte (se avsnitt 4.4).

Samtidig användning av fosfodiesteras typ 5 (PDE5)-hämmare (inklusive tadalafil) och guanylatcyklasstimulerare (så som riociguat) är kontraindicerat eftersom det skulle kunna orsaka symtomatisk hypotension (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Före tadalafilbehandling av vuxna män med erektil dysfunktion eller benign prostatahyperplasi

Innan farmakologisk behandling övervägs ska en anamnes upptas och det nuvarande hälsotillståndet kartläggas för att säkerställa diagnosen erektil dysfunktion eller benign prostatahyperplasi och utreda potentiellt bakomliggande orsaker till den erektila dysfunktionen.

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 potentiella bakomliggande sjukdomar 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.

Innan behandling med tadalafil påbörjas hos patienter med symtom på benign prostatahyperplasi ska patienterna ha genomgått en undersökning för att utesluta prostatakarcinom och blivit noggrant bedömda med avseende på av kardiovaskulär status (se avsnitt 4.3).

Kardiovaskulära sjukdomar

Efter godkännandet och/eller vid kliniska studier har allvarliga kardiovaskulära händelser inkluderande hjärtinfarkt, plötslig hjärtdöd, instabil angina pectoris, ventrikulär arytmi, stroke, transitoriska ischemiska attacker (TIA), bröstsmärta, hjärklappning 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.

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

- patienter med kliniskt signifikant aorta- och mitralisklaffsjukdom
- patienter med konstriktiv perikardit
- patienter med restriktiv eller kongestiv kardiomyopati
- patienter med signifikant nedsatt vänsterkammarmfunktion
- patienter med livshotande arytmier
- patienter med symtomatisk kranskärslsjukdom
- patienter med okontrollerad hypertension.

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

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

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

Hos patienter som får samtidig behandling med antihypertensiva läkemedel kan tadalafil framkalla blodtrycksfall. Då daglig behandling med tadalafil påbörjas bör en klinisk bedömning göras med avseende på eventuell dosjustering av det antihypertensiva läkemedlet.

Hos patienter som använder alfa₁-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 avslutas. Beträffande NAION så tyder analyser av observationsdata 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 att i händelse av plötslig synstörning, försämring av synskärpa och/eller synförvrängning, sluta ta tadalafil och rådfråga läkare omedelbart (se avsnitt 4.3). Patienter med känd ärftlighet för degenerativa retinala rubbningar, inklusive retinitis pigmentosa, ingick inte i de kliniska studierna för indikationen PAH, och behandling av dessa patienter rekommenderas inte.

Försämrad hörsel eller plötslig hörselnedsättning

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

Nedsatt njur- och leverfunktion

På grund av ökad exponering (AUC) för tadalafil samt begränsad klinisk erfarenhet och bristande förmåga att påverka clearance med dialys, rekommenderas inte daglig dosering av tadalafil för patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Kliniska data om effekt och säkerhet för en engångsbehandling med tadalafil är begränsade för patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child–Pugh-klass C). Om tadalafil förskrivs för användning enligt behov bör en noggrann, individuell nytta/risk-bedömning göras av den förskrivande läkaren. Daglig behandling har inte utvärderats hos patienter med grav levercirrhos (Child–Pugh-klass C) och därför rekommenderas inte tadalafil till denna grupp.

Priapism och anatomisk deformation av penis

Priapism har rapporterats hos män som behandlas med PDE5-hämmare. Patienter som har erektion 4 timmar eller längre ska uppmanas att omedelbart söka medicinsk vård. Om priapism inte behandlas omedelbart, kan penil vävnadsskada eller permanent nedsättning av potensen uppstå.

Tadalafil ska användas med försiktighet till patienter med anatomisk deformation av penis (såsom vinkling, fibros i corpus cavernosum eller Peyronies sjukdom) eller patienter med tillstånd som kan predisponera för priapism (såsom sicklecellanemi, multipelt myelom eller leukemi).

Användning med CYP3A4-inducerare eller -hämmare

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

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

Behandling av erektil dysfunktion

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

Prostacyclin och dess analoger

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

Bosentan

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

Tadalafil Sandoz innehåller laktos och natrium

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

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad 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. För de studier där endast en tadalafilos på 10 mg användes, kan kliniskt relevanta interaktioner vid högre doser inte helt uteslutas.

Effekter av andra läkemedel på tadalafil

Hämmare av cytokrom P450

Azolantimykotika (t.ex. ketokonazol)

Tadalafil metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4. En selektiv hämmare av CYP3A4, ketokonazol (200 mg dagligen), gav en 2-faldig ökning av AUC för engångsdos av tadalafil (10 mg) och en ökning av C_{max} med 15 % i jämförelse med AUC och C_{max} för enbart tadalafil. Ketokonazol (400 mg dagligen) gav en 4-faldig ökning av AUC för engångsdos av tadalafil (20 mg) och en ökning av C_{max} med 22 %.

Proteashämmare (t.ex. ritonavir)

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

Specifika interaktionsstudier har inte utförts men samtidig administrering av andra proteashämmare, som sakvinavir, och andra CYP3A4-hämmare, som erytromycin, klaritromycin, itraconazol och grapefruktjuice, ska ske med försiktighet, eftersom man kan förvänta ökade plasmakoncentrationer av tadalafil (se avsnitt 4.4). Frekvensen av biverkningar nämnda i avsnitt 4.8 kan som en följd av detta öka.

Transportproteiner

Vilken roll transportproteiner (t.ex. p-glykoprotein) spelar i samband med tadalafil är inte känt. Det är därför möjligt att läkemedelsinteraktioner kan uppträda, vilka medieras genom hämning av transportproteiner.

Inducerare av cytokrom P450

Antibiotika (t.ex. rifampicin)

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

Endotelin-1-receptorantagonister (t.ex. bosentan)

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

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 patienter erhöll 20 mg tadalafil dagligen i 7 dagar och 0,4 mg nitroglycerin sublinguallt vid olika tidpunkter, visade att interaktionen varade i mer än 24 timmar och inte kunde detekteras 48 timmar efter den sista tadalafil-dosen. 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 kalciumflödeshämmare)

Samtidig administrering av alfablockeraren doxazosin (4 mg och 8 mg dagligen) och tadalafil (5 mg en gång dagligen och 20 mg som singel dos) ökar signifikant den blodtryckssänkande effekten av doxazosin. Effekten varar i minst 12 timmar och kan vara orsaka symtom, inklusive synkope. 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. Läkemedelsbehandling bör initieras med en låg dos som ökas vid behov.

I kliniska farmakologiska studier undersöktes tadalafil (10 mg och 20 mg) potential att förstärka den hypotensiva effekten av antihypertensiva läkemedel. De viktigaste grupperna av antihypertensiva läkemedel studerades (antingen som monoterapi eller som ett läkemedel i en kombinationsterapi), omfattande kalciumflödeshämmare (amlodipin), ACE-hämmare (enalapril), beta-receptorblockerare (metoprolol), tiaziddiuretika (bendroflumetiazid) och angiotensin II-antagonister (olika typer och doser, enbart eller i kombination med tiazider, kalciumflödeshämmare, 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 signifikanta 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 blodtrycksförändringarna under den polikliniska kontrollen vara relaterade till blodtrycksnivån. 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 symtom hos majoriteten av försökspersonerna. Hos patienter, som samtidigt får antihypertensiv medicinering, kan tadalafil 20 mg framkalla ett blodtrycksfall som (med undantag för alfablockerare [t.ex. doxazosin], 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 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 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 symtom på benign prostatahyperplasi, 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 klinisk 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.

Etinylestradiol och terbutalin

Tadalafil har visats ge en ökad oral biotillgänglighet av etinylestradiol. Vid steady-state ökade tadalafil (40 mg en gång dagligen) exponeringen (AUC) för etinylestradiol med 26 % och C_{max} med 70 % jämfört med när orala antikonceptionsmedel administrerades med placebo. Det fanns ingen statistiskt signifikant effekt av tadalafil på levonorgestrel vilket indikerar att effekten på etinylestradiol beror på att tadalafil hämmar sulfateringen i tarmen. Den kliniska betydelsen av denna observation är okänd. En liknande ökning av AUC och C_{max} som har setts med etinylestradiol, kan förväntas vid oral administrering av terbutalin, troligen beroende på att tadalafil hämmar sulfateringen i tarmen. Den kliniska betydelsen av denna observation är okänd.

Alkohol

Alkoholkoncentrationen (medelvärde av maximal blodkoncentration 0,08 %) påverkades inte av samtidig tadalafilitillförsel (10 mg eller 20 mg). Dessutom sågs inga förändringar av tadalafilkoncentrationen 3 timmar efter samtidigt intag av alkohol. Alkoholen administrerades så att absorptionen maximerades (fasta sedan kvällen före, föda 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 hypotension. När tadalafil administrerades tillsammans med lägre alkoholdoser (0,6 g/kg) observerades ingen hypotension 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 hämmar 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-isomeren (CYP2C9-substrat), och tadalafil påverkade heller inte förändringarna i protrombintiden, som orsakades av warfarin.

Acetylsalicylsyra

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

P-glykoproteinsubstrat (t.ex. digoxin)

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

Läkemedel för behandling av diabetes

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

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Baserat på populations-PK-analys liknar estimeringen av skenbar clearance (CL/F) och effekten av bosentan på CL/F hos pediatrika patienter den hos vuxna patienter med PAH. Ingen dosjustering anses nödvändig för tadalafil vid användning av bosentan.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av tadalafil i gravida kvinnor. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal/fetal utveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av tadalafil under graviditet.

Amning

Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska djurdata har visat att tadalafil i utsöndras i mjölk. En risk för spädbarnet kan inte uteslutas. Tadalafil ska inte användas under amning.

Fertilitet

Effekter som skulle kunna tyda på försämrad fertilitet sågs hos hundar. Två efterföljande kliniska studier tyder på att dessa effekter är osannolika hos människa, 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 känna till hur de reagerar på tadalafil, innan de kör bil eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Tadalafil vid erektil dysfunktion och symtom på benign prostatahyperplasi

Sammanställning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningar som rapporterats hos patienter som tagit tadalafil för behandling av erektil dysfunktion eller symtom på benign prostatahyperplasi var huvudvärk, dyspepsi, ryggsmärta och myalgi, där prevalensen ökade med ökad dos tadalafil. De rapporterade biverkningarna var övergående och i allmänhet lätta 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 biverkningar som observerats från spontanrapporter samt i placebokontrollerade kliniska studier (inkluderande 8022 patienter som fått tadalafil och 4422 patienter som fått placebo) för dosering vid behov eller en gång dagligen för erektil dysfunktion och en gång dagligen för behandling av symtom på benign prostatahyperplasi.

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

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Immunsystemet</i>				
		Överkänslighetsreaktioner	Angioödem ²	
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>				
	Huvudvärk	Yrsel	Stroke ¹ (inklusive blödningar), synkope, transitoriska ischemiska attacker ¹ , migrän ² ,	

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
			krampanfall ² , transitorisk amnesi	
<i>Ögon</i>				
		Dimsyn, smärtförmimmelser 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, hjärklappning	Hjärtinfarkt, instabil angina pectoris ² , ventrikulär arytm ²	
<i>Blodkärl</i>				
	Blodvällning	Hypotension ³ , hypertension		
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>				
	Nästäppa	Dyspné, epistaxis		
<i>Magtarmkanalen</i>				
	Dyspepsi	Buksmärta, kräkningar, illamående, gastroesofagal reflux		
<i>Hud och subkutan vävnad</i>				
		Utslag	Urtikaria, Stevens-Johnsons syndrom ² , exfoliativ dermatit ² , hyperhidros (svettningar)	
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>				
	Ryggsmärta, myalgi, smärta i extremiteter			
<i>Njuror och urinvägar</i>				
		Hematuri		
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>				
		Förlängd erektion	Priapism, penil hemorragi, hematospermi	
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>				
		Bröstsmärta ¹ , perifert ödem, trötthet	Ansiktsödem ² , plötslig hjärtöd ^{1, 2}	

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

² Biverkningar rapporterade efter marknadsföring, inte observerade i kliniska studier.

³ Oftast rapporterade när tadalafil ges till patienter som redan tar blodtryckssänkande läkemedel.

Beskrivning av utvalda biverkningar

En något högre incidens av EKG-avvikelser, 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 symtom på 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 än hos yngre. I kliniska studier med tadalafil 5 mg en gång dagligen för behandling av symtom på benign prostatahyperplasi var yrsel och diarré rapporterat i högre frekvens hos patienter över 75 års ålder än hos yngre.

Tadalafil vid pulmonell arteriell hypertension (PAH)

Sammanställning av säkerhetsprofilen

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

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

Tabellerad sammanställning av biverkningar

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

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

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens¹
<i>Immunsystemet</i>				
	Överkänslighetsreaktioner ⁵			Angioödem
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>				
Huvudvärk ⁶	Synkope, migrän ⁵	Krampanfall ⁵ , övergående amnesi ⁵		Stroke ² (inklusive blödningar)
<i>Ögon</i>				
	Dimsyn			Icke-arteritisk främre ischemisk optikusneuropati (NAION), retinalkärsockklusion, synfältdefekt, central serös korioretinopati
<i>Öron och balansorgan</i>				

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens ¹
		Tinnitus		Plötslig hörselnedsättning
<i>Hjärtat</i>				
	Hjärtklappning ^{2, 5}	Plötslig hjärtdöd ^{2, 5} , takykardi ^{2, 5}		Instabil angina pectoris, ventrikulär arytm, hjärtinfarkt ²
<i>Blodkärl</i>				
Hudrodnad	Hypotension	Hypertension		
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>				
Nasofaryngit (inklusive nästäppa, tilltäppta bihålor och rinit)	Näsblödning			
<i>Magtarmkanalen</i>				
Illamående, dyspepsi (inklusive buksmärta/magbesvär ³)	Kräkningar, gastroesofageal reflux			
<i>Hud och subkutan vävnad</i>				
	Utslag	Urtikaria ⁵ , hyperhidros (svettningar) ⁵		Stevens–Johnsons syndrom, exfoliativ dermatit
<i>Muskuloskeletal systemet och bindväv</i>				
Myalgi, ryggsmärtor, smärta i extremitet (inklusive obehag i armar och ben)				
<i>Njurar och urinvägar</i>				
		Hematuri		
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>				
	riklig menstruationsblödning ⁴	Priapism ⁵ , penil hemorragi, hematospermi		Förlängd erektion
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>				
	Ansiktsödem, bröstsmärta ²			

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

² De flesta patienter, hos vilka dessa effekter rapporterades, hade sedan tidigare kardiovaskulära riskfaktorer.

³ De MedDRA-termer som ingår är obehagskänsla i buken, buksmärta, smärta i nedre delen av magen, buksmärta i övre delen av magen, magbesvär.

⁴ Klinisk icke-MedDRA-term som inkluderar rapporter om onormala/rikliga menstruationer såsom menorragi, metrorragi, menometrorragi, eller vaginal blödning.

⁵ Biverkningarna har tagits med i tabellen som följd av data som inkommit efter marknadsföring eller från kliniska studier vid användning av tadalafil för behandling av erektil dysfunktion; dessutom, baserar sig den uppskattade frekvensen ofta på 1 eller 2 patienters upplevelser av biverkningen i huvudstudien för tadalafil.

⁶ Den vanligast rapporterade biverkningen var huvudvärk. Huvudvärk kan uppkomma i början av behandlingen och minska med tiden även om behandlingen fortsätter.

Pediatrik population

Totalt 51 pediatrika patienter i åldern 2,5 till 17 år med PAH behandlades med tadalafil i kliniska prövningar (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG). Totalt 391 pediatrika patienter med PAH, från nyfödda till <18 år, behandlades med tadalafil i en observationsstudie efter marknadsföring (H6D-JE-TD01). Efter administrering av tadalafil var frekvensen, typen och svårighetsgraden av biverkningarna hos barn och ungdomar liknande dem som ses hos vuxna. På grund av skillnader i studiedesign, provstorlek, kön, åldersintervall och doser, beskrivs säkerhetsresultaten från dessa studier separat nedan.

Placebokontrollerad klinisk studie på pediatrika patienter (H6D-MC-LVHV)

I en randomiserad, placebokontrollerad studie på 35 patienter i åldern 6,2 till 17,9 år (medianåldern 14,2 år) med PAH, behandlades totalt 17 patienter en gång dagligen med tadalafil 20 mg (medelviktskohort, ≥ 25 kg till <40 kg) eller 40 mg (tungviktskohort, ≥ 40 kg), och 18 patienter behandlades med placebo under 24 veckor. De vanligaste biverkningarna, som förekom hos ≥ 2 patienter som behandlades med tadalafil, var huvudvärk (29,4 %), övre luftvägsinfektion och influensa (17,6 % vardera) och artralgi och näsblod (11,8 % vardera). Inga dödsfall eller allvarliga biverkningar rapporterades. Av de 35 pediatrika patienter som behandlades i den kortsiktiga, placebokontrollerade studien gick 32 in i den 24 månader långa långsiktiga öppna förlängningen och 26 patienter fullföljde uppföljningen. Inga nya säkerhetssignaler observerades.

Okontrollerad farmakokinetisk studie på pediatrika patienter (H6D-MC-LVIG)

I en pediatrik studie med multipla ökande doser fick 19 patienter med en medianålder på 10,96 år [intervall 2,5 - 17 år] tadalafil en gång dagligen, under en öppen behandlingslängd på 10 veckor (period 1) och i upp till ytterligare 24 månader i en förlängning (period 2). Allvarliga biverkningar rapporterades hos 8 patienter (42,1 %). Dessa var pulmonell hypertoni (21,0 %), virusinfektion (10,5 %) och hjärtsvikt, gastrit, feber, typ 1-diabetes mellitus, feberkramp, presynkope, krampanfall och ovariecysta (5,3 % vardera). Ingen patient avbröt på grund av biverkningar. Behandlingsrelaterade biverkningar rapporterades hos 18 patienter (94,7 %) och de vanligaste behandlingsrelaterade biverkningarna (förekom hos ≥ 5 patienter) var huvudvärk, feber, viral övre luftvägsinfektion och kräkningar. Två dödsfall rapporterades.

Studie efter marknadsföring på pediatrika patienter (H6D-JE-TD01)

Säkerhetsdata samlades in under en observationsstudie efter marknadsföring i Japan som omfattade 391 pediatrika PAH-patienter (maximal observationsperiod på 2 år). Medelåldern för patienterna i studien var $5,7 \pm 5,3$ år, inklusive 79 patienter i åldern <1 år, 41 patienter i åldrarna 1 till <2 år, 122 patienter i åldrarna 2 till 6 år, 110 patienter i åldern 7 till 14 år och 39 patienter i åldrarna 15 till 17 år. Biverkningar rapporterades hos 123 patienter (31,5 %). Incidensen av biverkningar (≥ 5 patienter) var pulmonell hypertoni (3,6 %); huvudvärk (2,8 %); hjärtsvikt och minskat antal trombocyter (2,0 % vardera); näsblod och övre luftvägsinfektion (1,8 % vardera); bronkit, diarré och onormal leverfunktion (1,5 % vardera); och gastroenterit, proteinförlorande gastroenteropati och ökat aspartataminotransferas (1,3 % vardera). Incidensen av allvarliga biverkningar var 12,0 % (≥ 3 patienter), inklusive pulmonell hypertoni (3,6 %), hjärtsvikt (1,5 %) och lunginflammation (0,8 %). Sexton dödsfall (4,1 %) rapporterades; inget var relaterat till tadalafil.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

4.9 Överdoser

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

Erektil dysfunktion och benign prostatahyperplasi

När den sexuella stimuleringen 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 erektion. Tadalafil har ingen effekt utan sexuell stimulering.

Effekten som uppstår vid hämning av PDE5 på cGMP i corpus cavernosum sker också i glatt muskulatur i prostatan, urinblåsan och de omgivande kärlen. Resultatet blir relaxering av kärl som ökar blodgenomströmning vilket kan vara den mekanism som reducerar symtomen vid benign prostatahyperplasi. Dessa kärleffekter antas kompletteras av inhibering av urinblåsans afferenta nervaktivitet och relaxering av glatt muskulatur i prostatan och urinblåsan.

Pulmonell arteriell hypertension

Vid pulmonell arteriell hypertension får man försämrade frisättning av kväveoxid från kärlväggarna och som en följd reduktion av cGMP-koncentrationerna i lungkärlens glatta muskulatur. PDE5 är det fosfodiesteras som förekommer mest i lungkärlsväggarnas muskulatur. Tadalafils hämning av PDE5 ökar koncentrationen av cGMP, vilket resulterar i avslappning i lungkärlens glatta muskelceller och vasodilation av lungkärlen.

Farmakodynamisk effekt

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

Klinisk effekt och säkerhet

Erektil dysfunktion

Tre placebokontrollerade kliniska studier genomfördes med 1 054 hemmavarande patienter för att bestämma tidsperioden under vilken tadalafil verkar vid administrering enligt behov. Tadalafil visade statistiskt

signifikant förbättring av erektionen och förmåga till ett tillfredsställande sexuell umgänge. Tadalafil började verka redan 16 minuter efter intag och dosen gjorde det möjligt att uppnå och behålla erektion för ett lyckat sexuell umgänge upp till 36 timmar efter dosintag.

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) och olika etiologi. Patienterna var i olika åldrar (21–86 år) och från olika etniska grupper. Flertalet patienter hade haft erektil dysfunktion i minst 1 år. I effektstudierna rapporterade 81 % att tadalafil förbättrade erektionen jämfört med 35 % för dem som fick placebo. Patienter med erektil dysfunktion i alla svårighetsklasser rapporterade också förbättrad erektion efter intag av tadalafil (86 %, 83 % respektive 72 % för mild, måttlig respektive svår erektil dysfunktion jämfört med 45 %, 42 % respektive 19 % med placebo). I effektstudierna var 75 % av försöken till sexuell umgänge lyckade hos patienter behandlade med tadalafil, jämfört med 32 % för dem som behandlades med placebo.

Tadalafil studerades i 3 kliniska studier, med 853 patienter, i doser om 2,5, 5 och 10 mg dagligen. I dessa studier inkluderades patienter med erektil dysfunktion av varierande svårighetsgrad (mild, måttlig, svår) och olika etiologi. Patienterna var i olika åldrar (21–86 år) och från olika etniska grupper. I två effektstudier lyckades 57 % och 67 % av försöken till sexuell umgänge med hjälp av tadalafil 5 mg dagligen och 50 % med hjälp av tadalafil 2,5 mg dagligen jämfört med 31 % och 37 % för dem som behandlades med placebo. I studien på patienter med erektil dysfunktion sekundärt till diabetes lyckades 41 % och 46 % av försöken till sexuell umgänge med hjälp av tadalafil 5 mg dagligen respektive 2,5 mg dagligen, jämfört med 28 % för dem som behandlades med placebo. Flertalet patienter i alla tre studierna hade svarat på tidigare behandling med PDE5-hämmare som intogs vid behov. I en senare studie randomiserades 217 patienter, tidigare obehandlade med PDE5-hämmare, till tadalafil (5 mg) en gång dagligen jämfört med placebo. Medelvärdet per försöksperson med avseende på andel lyckade försök till samlag var 68 % för tadalafilpatienterna jämfört med 52 % av patienterna i placebogruppen.

Benign prostatahyperplasi

Tadalafil har studerats i 4 kliniska studier som alla pågick under 12 veckor och inkluderade över 1 500 patienter med tecken och symtom på benign prostatahyperplasi. Förbättringen av totala International Prostate Symptom Score med tadalafil (5 mg) i de fyra studierna var -4,8, -5,6, -6,1 och -6,3 jämfört med -2,2, -3,6, -3,8 och -4,2 för placebo. Förbättringarna i International Prostate Symptom Score sågs så tidigt som första veckan. I en av studierna inkluderades tamsulosin 0,4 mg som jämförande substans, förbättringen av totala International Prostate Symptom Score med tadalafil (5 mg), tamsulosin och placebo var -6,3, -5,7 respektive -4,2.

Effekt vid behandling av pulmonell arteriell hypertension (PAH) hos vuxna

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

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

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

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

Dessutom observerades förbättringar jämfört med placebo för tadalafil 40 mg i fysisk funktionsförmåga, det fysiska hälsotillståndets begränsning av rollfunktioner, smärta, allmän hälsoupplevelse, vitalitet och social funktionsförmåga i SF-36. Ingen förbättring observerades för områdena emotionella problems begränsning av rollfunktioner samt allmän mental hälsa i SF-36. Förbättringar jämfört med placebo observerades för tadalafil 40 mg i EuroQol (EQ-5D) USA och UK indexvärden som består av rörlighet, egenvård, dagliga aktiviteter, smärta/obehag, ångest-/depressionskomponenter, och i den visuella analoga skalan (VAS).

Kardiopulmonell hemodynamik undersöktes på 93 patienter. Tadalafil 40 mg ökade hjärtminut-volymen (0,6 l/min) och minskade lungartärtrycket (-4,3 mmHg) och det pulmonella vaskulära motståndet (-209 dyn·s/cm⁵) jämfört med studiens början ($p < 0,05$). Enligt analyser post hoc skilde sig förändringarna av de kardiopulmonära hemodynamiska parametrarna från studiens början för behandlingsgruppen med tadalafil 40 mg dock inte signifikant från placebo.

Långtidsbehandling

357 patienter från den placebokontrollerade studien deltog i en långtidsförlängningsstudie. Av dessa hade 311 patienter blivit behandlade med tadalafil i minst 6 månader och 293 i minst 1 år (median exponeringstid 365 dagar; intervall 2 dagar till 415 dagar). För de patienter där det finns data är överlevnadsfrekvensen 96,4 % vid 1 år. Dessutom tycks längden för 6-minuters gångsträcka och WHO-funktionsklass vara stabil för de som behandlats med tadalafil i 1 år.

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

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

Tre studier på män utfördes för att undersöka tadalafils potentiella påverkan på spermatogenesisen. Tadalafil gavs i dosen 10 mg dagligen (en 6 månaders studie) och 20 mg dagligen (en 6 månaders och en 9 månaders studie). I två av dessa studier observerades en reducering av antalet spermier och en minskad spermiekoncentration i samband med tadalafilbehandlingen, sannolikt utan klinisk relevans. Dessa effekter åtföljdes inte av förändringar i andra parametrar som motilitet, morfologi och follikelstimulerande hormon.

Pediatriisk population

Pulmonell arteriell hypertoni hos barn

Totalt 35 pediatriiska patienter med PAH i åldern 6 till <18 år behandlades i en 2-periods tilläggsstudie (utöver patienternas nuvarande endotelinreceptorantagonist) (H6D-MC-LVHV) för att utvärdera tadalafils effekt, säkerhet och PK. Under den 6 månader långa dubbelblinda perioden (period 1) fick 17 patienter tadalafil och 18 patienter fick placebo.

Administrerad tadalafildos baserades på patientens vikt vid screeningbesöket. Majoriteten av patienterna (25 (71,4 %) vägde ≥ 40 kg och fick 40 mg, medan resten (10 (28,6 %) vägde ≥ 25 kg till <40 kg och fick 20 mg. Det var 16 manliga och 19 kvinnliga patienter i denna studie. Medianåldern för den totala populationen var 14,2 år (från 6,2 till 17,9 år). Ingen patient i åldern <6 år inkluderades i studien. Etiologier för pulmonell arteriell hypertoni var övervägande IPAH (74,3 %) och PAH associerad med ihållande eller återkommande pulmonell hypertoni efter reparation av en medfödd systemisk till pulmonell shunt (25,7 %). Majoriteten av patienterna var i WHO:s funktionsklass II (80 %).

Det primära syftet med period 1 var att utvärdera effekten av tadalafil jämfört med placebo för att förbättra 6MWD från baslinjen till vecka 24, utvärderat hos patienter ≥ 6 till <18 år som var utvecklingsmässigt kapabla att utföra ett 6MW-test. För den primära analysen (MMRM) var förändringen i LS (Standard Fel: SF) från baslinje till 24 veckor i 6MWD 60 (SE: 20,4) meter för tadalafil och 37 (SE: 20,8) meter för placebo.

Dessutom, hos pediatriiska patienter med PAH i åldern ≥ 2 till <18 år, användes en exponerings-responsmodell (ER) för att förutsäga 6MWD baserat på pediatriisk exponering efter 20 eller 40 mg dagliga doser uppskattade med hjälp av en population PK-modell och en etablerad ER-modell för vuxna (H6D-MC-LVGY). Modellen visade svarslikhet mellan modellförutsagd och faktisk observerad 6MWD hos pediatriiska patienter i åldern 6 till <18 år från studie H6D-MC-LVHV.

Det fanns inga bekräftade fall av klinisk försämring i någon av behandlingsgrupperna under period 1. Andelen patienter med förbättring i WHO:s funktionsklass från baslinjen till vecka 24 var 40 % i tadalafilgruppen jämfört med 20 % i placebogruppen. Dessutom observerades en positiv trend av potentiell effekt i tadalafil jämfört med placebogruppen i mätningar som NT-Pro-BNP (behandlingskillnad: -127,4, 95 % KI, -247,05 till -7,80), ekokardiografiska parametrar (TAPSE: behandlingsskillnad 0,43), 95 % KI, 0,14 till 0,71, vänster kammare EI-systolisk: behandlingsskillnad -0,40, 95 % KI, -0,87 till 0,07, vänster kammare EI-diaistolisk: behandlingsskillnad -0,17, 95 % KI, -0,43 till 0,09, 2 patienter med rapporterad perikardiell effusion från placebogruppen och ingen från tadalafilgruppen) och CGI-I (förbättrad i tadalafil 64,3 %, placebo 46,7 %).

Långsiktig förlängningsdata

Totalt 32 patienter från den placebokontrollerade studien (H6D-MC-LVHV) gick in i den öppna 2-åriga förlängningsperioden (period 2) under vilken alla patienter fick tadalafil i sin lämpliga vikt kohortrelaterade dos. Det primära syftet med period 2 var att utvärdera den långsiktiga säkerheten för tadalafil.

Totalt fullföljde 26 patienter uppföljningen, under vilken tid inga nya säkerhetssignaler observerades. Klinisk försämring upplevdes hos 5 patienter; 1 hade nystartad synkope, 2 hade en ökning av dos endotelinreceptorantagonist, 1 fick tillägg av ny PAH-specifik samtidig behandling och 1 lades in på sjukhus för PAH-progression. WHO:s funktionsklass bibehölls eller förbättrades hos majoriteten av patienterna i slutet av period 2.

Farmakodynamiska effekter hos barn <6 år

På grund av begränsad tillgänglighet av farmakodynamiska mått och avsaknad av ett lämpligt och godkänt kliniskt effektmått hos barn yngre än 6 år, extrapoleras effekten i denna population baserat på exponeringsmatchning till det effektiva dosintervallet för vuxna.

Dosering och effekt av tadalafil har inte fastställts för barn under 2 år.

Duchennes muskeldystrofi

En studie har utförts på barn med Duchennes muskeldystrofi (DMD) där man inte kunde visa något bevis på effekt. Den randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade, parallella 3-armade studien med tadalafil genomfördes på 331 pojkar i åldern 7–14 år med DMD som samtidigt fick kortikosteroidbehandling. Studien inkluderade en 48 veckor lång dubbelblind period. Patienterna randomiserades till den dagliga doseringen tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg eller placebo. Tadalafil kunde inte visa effekt när det gäller att bromsa försämringen i rörelseförmågan 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-gruppen ($p = 0,307$) och -59,1 meter i tadalafil 0,6 mg/kg-gruppen ($p = 0,538$). Dessutom fanns det inget bevis för effekt i någon av de sekundära analyser som utförts för denna studie. Vad gäller säkerheten var de övergripande resultaten från denna studie generellt i linje med den kända biverkningsprofilen för tadalafil och biverkningarna de man kan förvänta sig för pediatrika DMD-patienter som får kortikosteroider.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för tadalafil för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av erektil dysfunktion (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Tadalafil absorberas snabbt efter oral administrering, och maximal plasmakoncentration (medelvärde) (C_{max}) uppnås efter en genomsnittlig tid på 4 timmar efter intag. Farmakokinetiska studier har visat att tadalafil tabletter och oral lösning är bioekvivalenta baserat på AUC (0- ∞). Absolut biotillgänglighet av tadalafil efter oral dosering har inte fastställts.

Hastighet och grad av absorption av tadalafil filmdragera tablett påverkas inte av föda. Tadalafil kan sålunda tas oberoende av måltid. Födans påverkan på hastighet och grad av absorption av tadalafil oral suspension har inte undersökts. Följaktligen ska tadalafil oral suspension tas på fastande mage minst 1 timme före, eller 2 timmar efter måltid. Tidpunkten för dosintag (morgon eller kväll) hade ingen kliniskt relevant effekt på hastighet eller grad av absorption. För barn doserades tadalafil i kliniska studier och efter marknadsföring utan hänsyn till mat och utan säkerhetsproblem.

Distribution

Distributionsvolymen är cirka 77 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 i huvudsak 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 3,4 l/timme och medelvärdet för halveringstiden är 16 timmar för friska försökspersoner. Tadalafil utsöndras till övervägande del som inaktiva metaboliter, huvudsakligen i feces (cirka 61 % av dosen) och till mindre grad i urinen (cirka 36 % av dosen).

Linjäritet/icke-linjäritet

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

Populationsfarmakokinetik

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

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

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 försökspersoner i åldern 19 till 45 år. Denna ålderseffekt är inte kliniskt signifikant och motiverar inte någon dosjustering.

Njurinsufficiens

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

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

Leverinsufficiens

Tadalafilxponeringen (AUC) hos försökspersoner med mild och måttlig grad av leverfunktionsnedsättning (Child–Pugh-klass A och B) är jämförbar med exponeringen hos friska försökspersoner när en 10 mg dos ges. Kliniska säkerhetsdata för patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child–Pugh-klass 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. Det finns inga tillgängliga data om administrering en gång dagligen av tadalafil till patienter med försämrad leverfunktion. Patienter med grav levercirrhos (Child–Pugh-klass C) har inte studerats och därför rekommenderas inte dosering med tadalafil till dessa patienter.

Patienter med diabetes

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

Etnicitet

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

Kön

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

Pediatrik population

Baserat på data från 36 pediatrika patienter med PAH i åldern 2 till <18 år, hade kroppsvikten ingen inverkan på clearance av tadalafil. AUC-värdena i alla pediatrika viktgrupper liknar de hos vuxna patienter vid samma dos. Kroppsvikt visade sig vara en prediktor för maximal exponering hos barn; på grund av denna vikeffekt är dosen 20 mg dagligen för pediatrika patienter ≥ 2 år och som väger <40 kg, och C_{\max} förväntas likna det för pediatrika patienter som väger ≥ 40 kg som tar 40 mg dagligen. T_{\max} för tabletten uppskattades till cirka 4 timmar och var oberoende av kroppsvikten. Halveringstiden för tadalafil uppskattades variera från 13,6 till 24,2 timmar för ett område på 10 till 80 kg kroppsvikt och visade inga kliniskt relevanta skillnader.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat
Natriumlaurilsulfat
Povidon K-12
Kros повідон (typ B)
Natriumstearylfumarat

Filmdragering:

Polyvinylalkohol (E1203)
Makrogol 3350 (E1521)
Titandioxid (E171)
Talk
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

De filmdragerade tablettorna förpackas i aluminium/OPA/aluminium/PVC-bliester eller i PVC/Aclar/PVC-aluminium-bliester eller PVC/Aclar/PVdC/PVC/aluminium-bliester i en kartong.

Förpackningsstorlekar:

Tadalafil Sandoz 5 mg: 14x1, 24x1, 28x1 och 84x1 tabletter.

Tadalafil Sandoz 10 mg: 4x1, 12x1 och 24x1 tabletter.

Tadalafil Sandoz 20 mg: 4x1, 8x1, 12x1, 24x1 och 56x1 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Tadalafil Sandoz 5 mg: 33705
Tadalafil Sandoz 10 mg: 33706
Tadalafil Sandoz 20 mg: 33707

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21.12.2016
Datum för den senaste förnyelsen: 10.11.2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.10.2023