

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tadalafil Accord 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 20 mg tadalafiilia.

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Aikuisten miesten erektiohäiriön hoito.

Jotta tadalafiili tehoaisi erektiohäiriöön, tarvitaan seksuaalinen stimulaatio.

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

Teho on osoitettu idiopaattisessa ja sidekudossairauteen liittyvässä pulmonaalihypertensiossa.

4.2. Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuisten miesten erektiohäiriö

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

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

Tadalafil Accord otetaan korkeintaan kerran vuorokaudessa.

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

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

Näillä potilailla suositeltu 5 mg:n annos otetaan kerran vuorokaudessa suunnilleen samaan aikaan päivästä. Annos voidaan pienentää 2,5 mg:aan kerran vuorokaudessa potilaan sietokyvyn mukaan.

Jatkuvan päivittäisen käytön sopivuus potilaalle tulee arvioida uudelleen aika ajoin.

Pulmonaalihypertensio

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

Aikuiset

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

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille.

Munuaisten vajaatoiminta

Aikuiset miehet, joilla on erektiohäiriö:

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

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

Pulmonaalihypertensio:

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

Maksan vajaatoiminta

Aikuiset miehet, joilla on erektiohäiriö:

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

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

Pulmonaalihypertensio:

Koska potilaista, joilla on lievä tai kohtalainen maksakirroosi (Child–Pugh-luokka A ja B), on vain vähän kliinistä kokemusta, 10 mg:n kerta-annosten jälkeen voidaan aloitusannokseksi harkita 20 mg kerran vuorokaudessa.

Jos tadalafiilia määrätään, hoitavan lääkärin tulee arvioida huolellisesti hyödyt ja riskit yksittäiselle potilaalle. Potilaita, joilla on vaikea maksakirroosi (Child–Pugh-luokka C) ei ole tutkittu eikä siksi tadalafiilin antoa suositella (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Diabetesta sairastavat miehet

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

Pediatriset potilaat

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

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

Antotapa

Tabletit otetaan suun kautta.

4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

Tadalafil Accord -valmistetta ei saa antaa miehille, joilla on sydänsairaus ja joille seksuaalinen 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 sukupuolilyhdynnän aikana ilmenevää rasisurintakipua
- potilaat, joilla on ollut sydämen vajaatoiminta (NYHA-luokka II tai suurempi) viimeksi kuluneen puolen vuoden aikana
- potilaat, joilla on hallitsemattomia rytmihäiriöitä, hypotensio (< 90/50 mmHg) tai hallitsematon hypertensio
- potilaat, joilla on ollut aivohalvaus viimeksi kuluneen 6 kuukauden aikana.

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

PDE5:n estäjien, mukaan lukien 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 Tadalafil Accord -lääkitystä

Erektiohäiriötä diagnosoitaessa tulisi kartoittaa potilaan aikaisemmat sairaudet ja nykyinen terveydentila sekä selvittää erektiohäiriön mahdolliset syyt, ennen kuin potilaalle harkitaan lääkettä.

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

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

Sydän- ja verisuonitaudit

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

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

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

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

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

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

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

Näkö

Tadalafil Accord -valmisteen ja muiden PDE5:n estäjien käytön yhteydessä on ilmoitettu näköhäiriöitä, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia (CSCR), ja NAION-tapauksia. Useimmat sentraalinen seroosi korioretinopatia -tapaukset paranivat spontaanisti tadalafiilin käytön lopettamisen jälkeen. NAION-tapahtumaa koskevat havainnointitutkimusten analyysit viittaavat erektiohäiriöstä kärsivien miesten suurentuneeseen akuutin NAIONin riskiin tadalafiilialtistuksen tai muiden PDE5:n estäjien altistuksen jälkeen. Koska tämä saattaa koskea kaikkia tadalafiilille altistuneita potilaita, potilasta tulee neuvoa äkillisissä näköhäiriöissä, näöntarkkuuden heikkenemisessä ja/tai näön vääristymän yhteydessä lopettamaan Tadalafil Accord -valmisteen käyttö ja ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin (ks. kohta 4.3).

Heikentynyt kuulo tai äkillinen kuulonmenetys

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

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

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

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

Priapismi ja peniksen anatominen epämuotoisuus

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

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

Käyttö CYP3A4 -inhibiittorien kanssa

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

Tadalafil Accord ja muut erektiohäiriöhoidot

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

Prostasykliini ja sen analogit

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

Bosentaani

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

Laktoosi

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

Natrium

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

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Muiden lääkeaineiden vaikutukset tadalafiiliin

Sytokromi-P450:n inhibiittorit

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

Kuljettajaproteiinit

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

P-glykoproteiinin substraatit (esim. digoksiini)

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

Sytokromi-P450:n induktorit

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

Endoteeli-1-reseptorin antagonistit (esim. bosentaani)

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

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

Tadalafiilin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Nitraatit

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

Verenpainelääkkeet (myös kalsiumkanavan salpaajat)

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

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

Kliinisissä farmakologiaa koskevissa tutkimuksissa tarkasteltiin tadalafiilin kykyä tehostaa verenpainelääkkeiden verenpainetta laskevaa vaikutusta. Tutkimuksen kohteena olivat verenpainetta laskevien lääkeaineiden pääryhmät, mm. kalsiuminestäjät (amlodipiini), angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjät (enalapriili), beetasalpaajat (metoprololi), tiatsididiureetit (bendrofluatsidi) ja angiotensiini II -salpaajat (eri tyypit ja annokset, yksin ja yhdessä tiatsidien, kalsiuminestäjien, beetasalpaajien ja/tai alfasalpaajien kanssa). Tadalafiililla (annos oli 10 mg, paitsi angiotensiini II -reseptorisalpaaja- ja amlodipiinitutkimuksissa käytettiin 20 mg:n annosta) ei ollut kliinisesti merkittävää yhteisvaikutusta minkään edellä mainitun luokan kanssa. Toisessa kliinisfarmakologisessa tutkimuksessa tadalafiilia (20 mg) tutkittiin kaikkiaan neljän eri verenpainelääkeryhmän kanssa. Potilailla, jotka saivat verenpaineen hoitoon monilääkitystä, polikliinisessä seurannassa verenpaineen vaihtelut näyttivät liittyvän verenpaineeseen. Näin ollen tutkimuspotilailla, joiden verenpaine oli hyvässä hoitotasapainossa, verenpaineen lasku oli vähäistä ja samanlaista kuin terveillä henkilöillä. Tutkimuspotilailla, joiden verenpaine ei ollut hoitotasapainossa, lasku oli suurempi, vaikka suurimmalla osalla tähän ei liittynyt hypotensiivisiä oireita.

Samanaikaisesti verenpainetta alentavaa lääkettä saavilla potilailla tadalafil 20 mg saattaa aiheuttaa verenpaineen laskun, joka on yleensä vähäinen (poikkeuksena alfalpaajat, katso doksatsosiini edellä) eikä todennäköisesti kliinisesti merkitsevä. Vaiheen III kliinisen tutkimuksen tulosten analyysi osoitti, että tadalafilia yksin tai samanaikaisesti verenpainetta alentavien lääkkeiden kanssa käyttävien potilaiden välillä ei ollut eroa haittatapahtumien suhteen. Verenpainetta alentavia lääkkeitä saavia potilaita on kuitenkin varoitettava verenpaineen mahdollisesta laskusta.

Riosiguaatti

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

5-alfa-reduktaasin estäjät

Uusia haittavaikutuksia ei havaittu kliinisessä tehotutkimuksessa, jossa verrattiin tadalafil 5 mg + finasteridi 5 mg vs. lumevalmiste + 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-alfareduktaasin estäjien kanssa.

CYP1A2-substraatit (esim. teofylliini)

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

Ehkäisytabletit

Vakaassa tilassa tadalafil 40 mg kerran vuorokaudessa suurensi etinyyliestradiolialtistusta (AUC) 26 %:lla ja C_{max} -arvoa 70 % verrattuna ehkäisytabletin antoon lumevalmisteen kanssa. Tadalafil ei vaikuttanut tilastollisesti merkitsevästi levonorgestreeniin, mikä viittaa siihen, että vaikutus etinyyliestradioliin johtuu tadalafilin estämästä sulfaatiosta suolistossa. Löydöksen kliininen merkitys on epävarma.

Terbutaliini

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

Alkoholi

Tadalafilin (10 mg ja 20 mg) samanaikainen anto ei vaikuttanut 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).

Tadalafil 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. Tadalafil 10 mg ei voimistanut alkoholin kognitiiviseen toimintaan kohdistuvia vaikutuksia.

Sytokromi P450:n kautta metaboloituvat lääkkeaineet

Haittavaikutustaulukko

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

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

Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
<i>Immuunijärjestelmä</i>				
		Yliherkkyysoireet	Angioedeema ²	
<i>Hermosto</i>				
	Päänsärky	Heitehuimaus	Aivohalvaus ¹ (mukaan lukien aivoverenvuodot), pyörtyminen, ohimenevä iskeeminen kohtaus ¹ , migreeni ² , kouristukset ² , ohimenevä muistikatkos	
<i>Silmät</i>				
		Näön hämärtyminen, tuntemus kivusta silmässä	Näkökenttäpuutos, silmäluomien turvotus, sidekalvojen verestys, ei-arteriittinen näköhermon etuosan iskeeminen vaurio (NAION) ² , verkkokalvon verisuonitukos ²	Sentraalinen seroosi korioretinopatia
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>				
		Tinnitus	Äkillinen kuulonmenetys	
<i>Sydän¹</i>				
		Takykardia, sydämentykytys	Sydäninfarkti, epästabili angina pectoris ² , kammiooperäinen rytmihäiriö ²	
<i>Verisuonisto</i>				
	Punoitus	Hypotensio ³ , hypertensio		
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>				
	Nenän tukkoisuus	Hengenahdistus, nenäverenvuoto		
<i>Ruoansulatuselimistö</i>				
	Dyspepsia	Vatsakipu, oksentelu, pahoinvointi, gastroesofageaalinen refluksi		
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>				
		Ihottuma	Nokkosihottuma, Stevens-Johnsonin	

Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tunte maton
			oireyhtymä ² , eksfoliatiivinen dermatiitti ² , hyperhidroosi (hikoilu)	
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>				
	Selkäkipu, lihaskipu, raajojen kipu			
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>				
		Verivirtsaisuus		
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>				
		pitkittynyt erektio	Priapismi, verenpurkauma peniksessä, hematospermia	
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>				
		Rintakipu ¹ , ääreisalueen turvotus, väsymys	Kasvojen turvotus ² , sydänperäinen äkkikuolema ^{1,2}	

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

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

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

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset

Kerran vuorokaudessa tadalafiilia käyttäneillä potilailla ilmoitettiin hieman useammin EKG-muutoksia (lähinnä sinusbradykardiaa) kuin lumevalmistetta 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 tadalafiilia tarvittaessa erektiohäiriön hoitoon ilmoitettiin ripulia useammin yli 65-vuotiailla kuin sitä nuoremmilla. Kliinisissä, eturauhasen hyvänlaatuisen liikakasvun oireiden hoitotutkimuksissa tadalafiiliannoksella 5 mg kerran vuorokaudessa ilmoitettiin heitehuimausta ja ripulia useammin yli 75-vuotiailla kuin sitä nuoremmilla.

Turvallisuusprofiilin yhteenveto – tadalafiili pulmonaalihypertension hoidossa

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

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

Haittavaikutustaulukko

Alla olevasta taulukosta ilmenevät kliinisen lumekontrolloidun tutkimuksen aikana ilmoitetut haittavaikutukset tadalafiilia saaneilla PAH-potilailla. Taulukkoon sisältyy myös haittavaikutuksia, jotka on raportoitu kliinisissä lääketutkimuksissa ja/tai tadalafiilin tultua myyntiin 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 lumekontrolloidusta tadalafiilin avaintutkimuksesta kerättyyn tietoon.

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

Hyvin yleinen ($\leq 1/10$)	Yleinen ($\leq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\leq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\leq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Tuntematon ¹
<i>Immuunijärjestelmä</i>				
	Yliherkkyyss- reaktiot ⁵			Angioedeema
<i>Hermosto</i>				
Päänsärky ⁶	Pyörtyminen, migreeni ⁵	Kouristukset ⁵ , ohimenevä muistikatkos ⁵		Aivohalvaus ² (mukaan lukien aivoverenvuodot)
<i>Silmät</i>				
	Näön hämärtyminen			Ei-arteriittinen näköhermon etusan iskeeminen vaurio (NAION), Verkkokalvon verisuonitukos, Näkökenttäpuutos,
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>				
		Tinnitus		Äkillinen kuulon- menetys
<i>Sydän</i>				
	Sydämentykytys ^{2, 5}	Äkillinen sydänperäinen kuolema ^{2, 5} , takykardia ^{2, 5}		Epästabiili angina pectoris, Kammioeräinen rytmihäiriö, sydäninfarkti ²
<i>Verisuonisto</i>				
Punoitus	Hypotensio	Hypertensio		
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>				
Nasofaryngiitti (mukaan lukien nenän tukkoisuus, sivuonteloiden tukkoisuus ja nuha)	Nenäverenvuoto			
<i>Ruoansulatuselimistö</i>				

Pahoinvointi, dyspepsia (mukaan lukien vatsakipu/vatsavaiva ³)	Oksentelu, gastroesofageaalinen refluksi			
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>				
	Ihottuma	Urtikaria ⁵ , hyperhidroosi (hikoilu) ⁵		Stevens-Johnsonin oireyhtymä, eksfoliativinen dermatiitti
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>				
Lihaskipu, selkäkipu, raajojen kipu (mukaan lukien raajojen epämiellyttävä tunne)				
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>				
		Verivirtsaisuus		
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>				
	Lisääntynyt kohtuvuoto ⁴	Priapismi ⁵ , verenvuoto peniksestä, hematospermia		Pitkittänyt 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 myyntiin tulon jälkeen tai kliinisistä tutkimuksista, kun talafiliä käytettiin erektiohäiriön hoitoon.
- (2) Useimmilla potilailla, joilla ilmeni näitä haittatapahtumia, oli ennestään sydän- ja verisuonitautien vaaratekijöitä.
- (3) Mukaan otetut MedDRA-käsitteet olivat mahavaiva, mahakipu, alavatsakipu, ylävatsakipu ja vatsavaiva.
- (4) MedDRA-käsitteistöön kuulumaton kliininen termi koskien epänormaalia/huomattavaa kuukautisvuotoa, joita ovat mm. menorragia, metrorragia, menometrorragia tai emätinvuoto.
- (5) Taulukossa olevat haittavaikutukset ovat ilmoitettu joko myyntiin tulon jälkeen tai kliinisistä tutkimuksista, kun talafiliä käytettiin erektiohäiriön hoitoon, lisäksi esiintyvyyssarviointit perustuvat vain yhden tai kahden potilaan ilmoittamaan vaikutukseen talafiiililla tehdyssä lumekontrolloidussa avaintutkimuksessa.
- (6) Päänsärky oli yleisimmin esiintyvä haittavaikutus. Päänsärkyä voi ilmetä hoidon alussa, ja se vähenee hoidon jatkuessa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 Fimea

4.9. Yliannostus

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

Erektiohäiriö

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

Pulmonaalihypertensio

Pulmonaalihypertensioon liittyy heikentynyt verisuonen endoteeliperäinen typpioksidin vapautuminen, minkä seurauksena cGMP:n pitoisuus keuhkoverisuonten sileässä lihaskudoksessa pienenee. PDE5 on keuhkoverisuontien tärkein fosfodiesterasi. Kun tadalafiili estää PDE5-entsyymiä, cGMP:n pitoisuus suurenee ja tästä seuraa keuhkoverisuonten 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, verihituleissa, munuaisissa, keuhkoissa ja pikkuaivoissa. Tadalafiilin PDE5:een kohdistuva vaikutus on voimakkaampi kuin muihin fosfodiesteraseihin kohdistuva vaikutus. Tadalafiilin vaikutus on > 10 000 kertaa voimakkaampi PDE5- kuin PDE1-, PDE2- ja PDE4-entsyymeihin, joita esiintyy sydämessä, aivoissa, verisuonissa, maksassa ja muissa elimissä. Tadalafiilin vaikutus on > 10 000 kertaa voimakkaampi PDE5- kuin PDE3-entsyymiin, jota esiintyy sydämessä ja verisuonissa.

PDE5:een kohdistuva selektiivisyys PDE3:een verrattuna on tärkeä, koska PDE3 on entsyymi, joka osallistuu sydämen kontraktiiteettiin. Tadalafiilin vaikutus on lisäksi noin 700 kertaa voimakkaampi PDE5:een kuin PDE6:een nähden. PDE6 on entsyymi, jota esiintyy verkkokalvossa ja joka vastaa

fototransduktiosta. Lisäksi tadalafiilin PDE5:een kohdistuva vaikutus on > 10 000 kertaa voimakkaampi kuin PDE7–PDE10:een kohdistuva vaikutus.

Kliininen teho ja turvallisuus

Erektiohäiriö

Tadalafiilin vasteajan määrittämiseksi tehtiin kolme plasebokontroloitua kliinistä tutkimusta, joihin osallistui 1054 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.

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. Värinäön muutoksia koskevat ilmoitukset olivat harvinaisia (<0,1 %) kaikissa kliinisissä tutkimuksissa.

Miehille tehtiin kolme eri tutkimusta, joissa tutkittiin tadalafiilin mahdollista vaikutusta spermatogeneesiin (tadalafiili 10 mg/vrk yksi kuuden kuukauden tutkimus ja tadalafiili 20 mg/vrk yksi kuuden ja yksi yhdeksän kuukauden tutkimus). Näistä kahdessa tutkimuksessa havaittiin siittiöiden lukumäärän ja pitoisuuden vähenemistä. Väheneminen liitettiin tadalafiilihoitoon, luultavasti kliinisesti merkityksettömänä. Näitä vaikutuksia ei liitetty muutoksiin muissa parametreissä kuten siittiöiden liikkuvuus, morfologia tai follikkelia stimuloiva hormoni. Tadalafiilia on tutkittu annoksilla 2–100 mg 16 kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 3 250 potilasta, joilla oli vaikeusasteeltaan (lievä, keskivaikea, vaikea) ja etiologialtaan erilaisia erektiohäiriöitä ja jotka olivat eri ikäisiä (vaihteluväli 21–86 vuotta) sekä etniseltä taustaltaan erilaisia. Useimmat potilaista ilmoittivat, että erektiohäiriöitä oli esiintynyt vähintään 1 vuoden ajan. Tehoa mittaavissa tutkimuksissa 81 % potilaista ilmoitti, että tadalafiili paransi heidän erektiotaan verrattuna lumevalmisteeseen 35 %:iin. Erektiohäiriön vaikeusasteesta riippumatta potilaat raportoivat parantuneesta erektiosta, kun he käyttivät tadalafiilia (lievässä 86 %, keskivaikeassa 83 % ja vaikeassa 72 %) verrattuna lumevalmisteeseen (lievässä 45 %, keskivaikeassa 42 %, vaikeassa 19 %). Tehoa mittaavissa tutkimuksissa 75 % yhdynnöistä onnistui tadalafiililla hoidetuilla potilailla verrattuna lumevalmisteeseen 32 %:iin.

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

Pulmonaalihypertensio(PAH) aikuisilla

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

Potilaat satunnaistettiin yhteen viidestä hoitoryhmästä (tadalafiili 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg tai lumevalmiste). Potilaat olivat vähintään 12-vuotiaita ja heidän diagnoosinsa oli joko idiopaattinen PAH, sidekudossairauteen, laihdutuslääkekäyttöön, immuunikatoon (HIV-virusinfektioon), eteiskammioväliseinän aukkoon tai sellaisen sydänvian leikkaushoitoon liittyvä PAH, jossa kyseessä

oli vähintään vuoden ajan kestänyt synnynnäinen systeemiverenkierron ja keuhkoverenkierron välinen suntti (esim. kammioväliseinän aukko, avoin ductus arteriosus). Kaikkien potilaiden iän keskiarvo oli 54 vuotta (vaihteluväli 14–90 vuotta), useimmat olivat valkoihoisia (80,5 %) ja naispuolisia (78,3 %). Tavallisimmat PAH:n etiologiat olivat idiopaattinen (61,0 %) ja sidekudostaudista johtuvaan verisuonisairauteen liittyvä PAH (23,5 %). Tavallisin potilaiden WHO:n mukainen toiminnallinen luokka oli III (65,2 %), toiseksi tavallisin II (32,1 %). Keskimääräinen 6 minuutin kävelymatka (6-minute-walk distance, 6MWD) tutkimuksen alussa oli 343,6 metriä.

Ensisijainen tehomuuttuja oli muutos keskimääräisessä 6 minuutin kävelymatkassa (6MWD) lähtötilanteesta tutkimuksen viikkoon 16 mennessä. Ainoastaan tadalafiilin 40 mg:n annoksella saavutettiin tutkimussuunnitelmassa määritelty merkitsevyystaso: lumeryhmään suhteutettu 6MWD-arvon suureneman mediaani oli 26 metriä ($p = 0,0004$; 95 %:n luottamusväli: 9,5–44,0, ennalta määritetty Hodges-Lehma-menetelmä) ja keskiarvo 33 metriä (95 %:n luottamusväli 15,2–50,3). Tämä kävelymatkan pitenemä ilmeni jo 8 viikon kohdalla. 6MWD-arvo oli tilastollisesti 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. Lumevalmisteen suhteen korjattu 6MWD-arvon suurenemisen mediaani oli 17 metriä ($p = 0,09$; 95 %:n luottamusväli: -7,1–43,0, ennalta määritetty Hodges-Lehman-menetelmä) ja keskiarvo 23 metriä (95 %:n luottamusväli -2,4–47,8) niillä potilailla, jotka 40 mg:n päivittäisen tadalafiiliannoksen lisäksi käyttivät bosentaania ($n = 39$) ja 39 metriä ($p < 0,01$; 95 %:n luottamusväli 13,0–66,0, ennalta määritetty Hodges-Lehman-menetelmä) ja keskiarvo 44 metriä (95 %:n luottamusväli 19,7–69,0) pelkästään 40 mg:n päivittäistä tadalafiiliannosta käyttävillä ($n = 37$).

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

Pediatriset potilaat

Duchennen lihasdystrofiaa sairastaville pediatriisille potilaille on tehty yksi tutkimus, josta ei saatu näyttöä tehosta. Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, rinnakkaisryhmillä ja kolmella tutkimushaaralla toteutetussa tadalafiilitutkimuksessa oli mukana 331 Duchennen lihasdystrofiaa sairastavaa poikaa, jotka olivat 7–14-vuotiaita ja jotka saivat samanaikaisesti kortikosteroidihoitoa. Tutkimus käsitti 48 viikkoa kestäneen kaksoissokkoutetun jakson, jossa potilaat satunnaistettiin saamaan joko tadalafiilia 0,3 mg/kg, tadalafiilia 0,6 mg/kg tai lumelääkettä päivittäin. Tadalafiilin ei osoitettu hidastavan kävelykyvyn heikkenemistä ensisijaisella päätetapahtumalla eli 6 minuutin kävelytestillä (6MWD) mitattuna: 6MWD:n pienimmän neliösumman menetelmällä laskettu keskimääräinen muutos viikolla 48 oli -51,0 metriä (m) lumeryhmässä, kun taas tadalafiilia 0,3 mg/kg saaneessa ryhmässä ($p = 0,307$) se oli -64,7 m ja tadalafiilia 0,6 mg/kg saaneessa ryhmässä ($p = 0,538$) -59,1 m. Tehosta ei saatu myöskään näyttöä missään muissa tämän tutkimuksen toissijaisissa analyyseissa. Tämän tutkimuksen yleiset turvallisuustulokset olivat yleisesti ottaen yhdenmukaisia tadalafiilin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa ja kortikosteroideja saavilla Duchennen lihasdystrofiaa sairastavilla pediatriisilla potilailla odotettujen haittatapahtumien kanssa.

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

5.2. Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Ruoan nauttiminen ei vaikuta tadalafiilin imeytymisnopeuteen eikä imeytyneen tadalafiilin osuuteen, joten Tadalafil Accord voidaan ottaa ruoan kanssa tai tyhjään mahaan. Annoksen ottamisaika (aamu tai ilta) ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi imeytymisnopeuteen eikä imeytyneen aineen osuuteen.

Jakautuminen

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

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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

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

Populaatiofarmakokinetiikka

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

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

Erityisryhmät

Iäkkäät

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

Maksan vajaatoiminta

Koehenkilöillä, joiden maksan toiminta oli heikentynyt lievästi tai keskivaikeasti (Child–Pugh-luokka A ja B), tadalafiilialtistus (AUC-arvo) 10 mg:n annoksella on verrattavissa terveiden koehenkilöiden altistukseen. Tadalafiilin turvallisesta käytöstä on saatavilla vain vähän kliinistä tietoa potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C). Jos tadalafiilia 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 tadalafiilianneoksilla.

Diabetespotilaat

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

Rotu

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

Sukupuoli

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

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

Uros- ja naaraspuolisilla rotilla ei esiintynyt hedelmällisyyden heikkenemistä. Kun koirille annettiin tadalafiilia vähintään 25 mg/kg/vrk 6–12 kuukauden ajan (vähintäänkin kolme kertaa suurempi altistus [vaihteluväli 3,7–18,6] ihmisessä 20 mg:n kerta-annoksella saavutettavaan verrattuna),

siementiehyeen epiteelissä esiintyi regressiota, joka johti joillakin koirilla spermatogeneesin vähenemiseen. Ks. myös kohta 5.1.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti
Kroskarmelloosinatrium
Hypromelloosi
Mikrokiteinen selluloosa
Sorbitaanistearaatti
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

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

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kesto aika

3 vuotta.

6.4. Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

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

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

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,

3526 KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

MTnr: 33255

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 07.07.2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 08.04.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.03.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tadalafil Accord 20 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 20 mg tadalafil.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Laktos (som monohydrat)

En filmdragerad tablett innehåller 367,584 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Gul, kapselformad, bikonvex, filmdragerad tablett med fasade kanter, cirka 14,3 mm lång och 7 mm bred, präglad med "T 20" på ena sidan och slät på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

Behandling av erektil dysfunktion hos vuxna män.

Sexuell stimulering krävs för att tadalafil ska vara effektivt vid behandling av erektil dysfunktion.

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

4.2. Dosering och administreringsätt

Dosering

Erektil dysfunktion hos vuxna män

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

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

Högst en dos per dygn 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 Accord ofta (dvs minst två gånger i veckan) kan, baserat på patientens önskemål och läkarens bedömning, en daglig dos av någon av de lägre styrkorna av Tadalafil Accord vara lämplig.

Hos dessa patienter är den rekommenderade dosen 5 mg en gång dagligen, att intas vid ungefär samma tidpunkt på dagen. Dosen kan minskas till 2,5 mg en gång dagligen, baserat på individuell tolerabilitet.

Behovet av dagligt intag bör omprövas regelbundet.

Pulmonell arteriell hypertension

Behandling ska påbörjas och följas upp 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.

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter

Dosjustering är ej nödvändig för äldre patienter.

Nedsatt njurfunktion

Vuxna män med erektil dysfunktion: Dosjustering är inte nödvändig för patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion. För patienter med gravt nedsatt njurfunktion rekommenderas en högsta dos på 10 mg.

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

Pulmonell arteriell hypertension:

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

Nedsatt leverfunktion

Vuxna män med erektil dysfunktion:

Den rekommenderade dosen 10 mg. Dosen ska tas 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 det 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 har inte utvärderats hos patienter med nedsatt leverfunktion, och om det förskrivs bör en noggrann, individuell nytta/risk-bedömning göras av den förskrivande läkaren (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pulmonell arteriell hypertension:

P.g.a. begränsad klinisk erfarenhet hos patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A och B) med engångsdoser på 10 mg, kan man överväga en startdos på 20 mg en gång dagligen.

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

Män med diabetes

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

Pediatrik population

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

Säkerheten och effekten av tadalafil i den pediatrika befolkningen har ännu inte fastställts. För närvarande tillgängliga uppgifter beskrivs i avsnitt 5.1.

Administreringssätt

Tabletter för 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. Därför är Tadalafil Accord kontraindicerat hos patienter som använder någon form av organiska nitrater (se avsnitt 4.5).

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

Följande grupper av patienter med kardiovaskulär sjukdom ingick inte i de kliniska studierna och användningen av tadalafil är därför kontraindicerat:

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

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

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

4.4. Varningar och försiktighet

Före behandling med Tadalafil Accord

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

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

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

Kardiovaskulära sjukdomar

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

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

- patienter med kliniskt signifikant aorta- och mitralisklaffsjukdom
- patienter med konstriktiv perikardit
- patienter med restriktiv eller dilaterad kardiomyopati
- patienter med signifikant nedsatt vänsterkammarfunktion
- patienter med livshotande arytmier
- patienter med symtomatisk kranskärlssjukdom
- patienter med okontrollerad hypertension.

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

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

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

Hos patienter som använder alfa₁-receptorblockerare, kan samtidig användning av tadalafil leda till symtomgivande hypotoni hos vissa patienter (se avsnitt 4.5). Kombinationen tadalafil och doxazosin rekommenderas inte.

Syn

Synstörningar, central serös korioretinopati (CSCR) och fall av NAION har rapporterats i samband med användandet av tadalafil och andra PDE5-hämmare. De flesta fallen av CSCR försvann spontant efter att tadalafil avslutats. Beträffande NAION så tyder analyser av observationsdata på en ökad risk för akut NAION hos män med erektil dysfunktion efter exponering för tadalafil eller andra PDE5-hämmare. Eftersom detta kan vara relevant för alla patienter som exponeras för tadalafil, ska patienten rådas att i händelse av plötslig synstörning, försämring av synskärpa och/eller synförvrängning, sluta ta Tadalafil Accord och rådfråga läkare omedelbart (se avsnitt 4.3).

Försämrad hörsel eller plötslig hörselnedsättning

Fall av plötslig hörselnedsättning har rapporterats efter användning av tadalafil. Även om andra riskfaktorer fanns i vissa fall (t.ex. ålder, diabetes, hypertoni och anamnes på tidigare hörselnedsättning) bör patienter uppmanas att sluta ta tadalafil och omedelbart söka läkare vid plötslig försämring eller förlust av hörsel.

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 Accord för patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

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

Priapism och anatomisk deformation av penis

Patienter som har erektion 4 timmar eller längre ska uppmanas att omedelbart söka medicinsk vård. Om priapism inte behandlas omedelbart, kan penil vävnadsskada uppstå, som kan ge upphov till permanent förlust av potensen.

Tadalafil Accord 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-hämmare

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

Tadalafil Accord och andra behandlingar av erektil dysfunktion

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

Prostacyklin och dess analoger

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

Bosentan

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

Laktos

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

Natrium

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

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Effekter av andra aktiva substanser på tadalafil

Hämmare av cytokrom P450

Tadalafil metaboliseras huvudsakligen av CYP3A4. En selektiv hämmare av CYP3A4, ketokonazol (200 mg dagligen), gav en 2-faldig ökning av AUC för tadalafil (10 mg) och en ökning av C_{max} med 15 % i jämförelse med AUC och C_{max} för enbart tadalafil. Ketokonazol (400 mg dagligen) gav en 4-faldig ökning av AUC för tadalafil (20 mg) och en ökning av C_{max} med 22 %. Ritonavir (200 mg två gånger dagligen), en proteashämmare som inhiberar CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 och CYP2D6, gav en 2-faldig ökning av AUC för tadalafil (20 mg) och oförändrat C_{max} . 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 interaktioner har inte undersökts men samtidig administrering av andra proteashämmare, som saquinavir, och andra CYP3A4-hämmare, som erytromycin, klaritromycin, itrakonazol 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

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

P-glykoproteinsubstrat (t.ex. digoxin)

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

Inducerare av cytokrom P450

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

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 tadalafil (40 mg en gång dagligen) systemiska exponering med 42 % och C_{max} med 27 % efter upprepad samadministrering. Effekten av tadalafil hos patienter som redan behandlas med bosentan

har inte helt kunnat visas (se avsnitt 4.4 och 5.1). Tadalafil påverkande inte bosentans eller dess metaboliters exponering (AUC och C_{max}).

Säkerhet och effekt av kombinationen tadalafil och andra endotelin-1-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 Accord kontraindicerat hos patienter som använder någon form av organiska nitrater (se avsnitt 4.3). Resultat från en klinisk studie, i vilken 150 försökspersoner erhöll 20 mg tadalafil dagligen i 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 tadalafildosen. Hos patienter som förskrivits Tadalafil Accord 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 Accord 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 doxazosin (4 mg och 8 mg dagligen) och tadalafil (5 mg daglig dos och 20 mg som singel dos) ökar signifikant den blodtryckssänkande effekten av denna alfablockerare. Effekten varar i minst 12 timmar och kan vara symtomatisk, 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. Behandling bör initieras med minsta dos och sedan gradvis anpassas.

I kliniska farmakologiska studier undersöktes tadalafils potential att förstärka den hypotensiva effekten av antihypertensiva läkemedel. De viktigaste grupperna av antihypertensiva läkemedel studerades, 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 de ambulatoriska blodtrycksförändringarna vara relaterade till grad av blodtrycks kontroll. 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 mediciner, kan tadalafil 20 mg framkalla ett blodtrycksfall som (med undantag för alfablockeraren 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 mediciner. Råd angående eventuell risk för blodtrycksfall bör dock ges till patienter som behandlas med antihypertensiva läkemedel.

Riociguat

Prekliniska studier visade en additiv systemisk blodtryckssänkande effekt när PDE5-hämmare kombinerades med riociguat. I kliniska studier har riociguat visats förstärka den hypotensiva effekten av PDE5-hämmare. Det fanns inga tecken på fördelaktig klinisk effekt av kombinationen i den

population som studerades. Samtidig användning av riociguat och PDE5-hämmare, inklusive tadalafil, är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

5-alfa-reduktashämmare

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

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.

Orala antikonceptionsmedel

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

Terbutalin

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

Alkohol

Alkoholkoncentrationen (medelvärdet av maximal blodkoncentration 0,08 %) påverkades inte av samtidig tadalafil tillförsel (10 mg eller 20 mg). Dessutom sågs inga förändringar av tadalafilkoncentrationen 3 timmar efter samtidigt intag av alkohol. Alkoholen administrerades så att absorptions hastigheten maximerades (fasta sedan kvällen före, föda tidigast 2 timmar efter alkoholintag).

Tadalafil (20 mg) ökade inte den genomsnittliga blodtryckssänkningen av alkohol (0,7 g/kg eller ungefär 180 ml av 40 % alkohol [vodka] hos en 80 kg man), men hos några försökspersoner observerades postural yrsel och ortostatisk hypotoni. När tadalafil administrerades tillsammans med lägre alkoholdoser (0,6 g/kg) observerades ingen hypotoni och yrsel förekom med liknande frekvens som för enbart alkohol. Tadalafil 10 mg förstärkte inte effekten av alkohol på kognitiv funktion.

Läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450

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

CYP2C9substrat (t.ex. R-warfarin)

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

Acetylsalicylsyra

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

Läkemedel för behandling av diabetes

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

4.6. Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Amning

Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska data från djur har visat utsöndring av tadalafil i mjölk. En risk för ammade barn kan inte uteslutas. Tadalafil Accord bör 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 människor, 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 Accord, innan de kör bil eller använder maskiner.

4.8. Biverkningar

Sammanställning av säkerhetsprofilen för tadalafil vid erektil dysfunktion

De vanligaste biverkningar som rapporterats hos patienter som tagit tadalafil för behandling av erektil dysfunktion eller benign prostatahyperplasi var huvudvärk, dyspepsi, ryggsmärta och myalgi, där incidensen ökade med ökad dos tadalafil. De rapporterade biverkningarna var övergående och i allmänhet 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 (innehållandes 8022 patienter som fått tadalafil och 4422 patienter som fått placebo) för dosering vid behov samt daglig dosering för erektil dysfunktion och daglig dosering för behandling av benign prostata hyperplasi.

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

Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Immunsystemet</i>				
		Överkänslighetsreaktioner	Angioneurotiskt ödem ²	
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>				
	Huvudvärk	Yrsel	Stroke ¹ (inklusive blödningar), synkope, transitoriska ischemiska attacker ¹ , migrän ² , krampfall ² , transitorisk amnesi	
<i>Ögon</i>				
		Dimsyn, smärtförmimmelser i ögonen	Synfälsdefekter, svullna ögonlock, konjunktival hyperemi, icke-arteritisk främre ischemisk optikusneuropati (NAION) ² , retinalkärlsockklusion ²	Central serös korioretinopati
<i>Öron och balansorgan</i>				
		Tinnitus	Plötslig dövhet	
<i>Hjärtat¹</i>				
		Takykardi, hjärtklappning	Hjärtinfarkt, instabil angina pectoris ² , ventrikulär arytm ²	
<i>Blodkärl</i>				
	Blodvallning	Hypotoni ³ , hypertoni		
<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>Njurar och urinvägar</i>				
		Hematuri		
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>				
		Förlängd erektion	Priapism, penil hemorragi, hematospermi	
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>				

		Bröstmärta 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 placebokontrollerade kliniska prövningar.

³ Oftare 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 benign prostatahyperplasi, är begränsad. I kliniska studier med tadalafil som togs vid behov för behandling av erektil dysfunktion, rapporterades diarré oftare hos patienter över 65 års ålder. I kliniska studier med tadalafil 5 mg daglig dosering för behandling av benign prostatahyperplasi var yrsel och diarré rapporterat i högre frekvens hos patienter över 75 års ålder.

Sammanställning av säkerhetsprofilen för tadalafil vid pulmonell arteriell hypertension

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

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

Tabellerad sammanställning av biverkningar

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

Uppskattade 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 ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Ingen känd frekvens ¹
<i>Immunsystemet</i>				

Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Ingen känd frekvens¹
	Överkänslighetsreaktioner ⁵			Angioneurotiskt ödem
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>				
Huvudvärk ⁶	Synkope, migrän ⁵	Krampanfall ⁵ , övergående amnesi ⁵		Stroke ² (inklusive blödningar)
<i>Ögon</i>				
	Dimsyn			Icke-arteritisk främre ischemisk optikusneuropati (NAION), retinalkärlsockklusion, synfältsdefekt
<i>Öron och balansorgan</i>				
		Tinnitus		Plötslig hörselnedsättning
<i>Hjärtat</i>				
	Hjärtklappning ^{2, 5}	Plötslig hjärtdöd ^{2, 5} , takykardi ^{2, 5}		Instabil angina pectoris, ventrikulär arytm, hjärtinfarkt ²
<i>Blodkärl</i>				
Blodvällning	Hypotoni	Hypertoni		
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>				
Nasofaryngit (inklusive nästäppa, tilltäppta bihålor och rinit)	Näsblödning			
<i>Magtarmkanalen</i>				
Illamående, dyspepsi (inklusive buksmärta/ obehag ³)	Kräkningar, gastroesofageal reflux			
<i>Hud och subkutan vävnad</i>				
	Utslag	Urtikaria ⁵ , hyperhydros (svettningar) ⁵		Stevens-Johnsons syndrom, exfoliativ dermatit
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>				
Myalgi, Ryggsmärtor Smärta i extremitet (inklusive obehag)				

Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Ingen känd frekvens ¹
i armar och ben)				
<i>Njurar och urinvägar</i>				
		Hematuri		
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>				
	Ökad uterin blödning ⁴	Priapism ⁵ , penil hemorragi, hematospermi		Förlängd erektion
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>				
	Ansiktsödem, bröstsmärta ²			

(1) Dessa biverkningar har inte rapporterats i de kliniska prövningar som ingår i registreringsdokumentationen och kan inte beräknas från tillgängliga data. Biverkningarna har tagits med i tabellen till följd av data som inkommit efter marknadsföring eller 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 frekvensen ofta på 1 eller 2 patienters upplevelser av biverkningen i den placebokontrollerade huvudstudien för tadalafil.

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Engångsdoser upp till 500 mg har getts till friska försökspersoner och upprepade doser upp till 100 mg har getts till patienter. 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, läkemedel vid erektil dysfunktion, ATC-kod: G04BE08.

Verkningsmekanism

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

Erektil dysfunktion

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.

Pulmonell arteriell hypertension

Vid pulmonell arteriell hypertension associeras med 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 lungkärlväggarnas muskulatur. Tadalafils hämning av PDE5 ökar koncentrationen av cGMP, vilket resulterar i avslappning av lungkärlens glatta muskelceller och vasodilation av lungkärlsbädden.

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

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.

Tadalafil har studerats i 16 kliniska studier, med totalt 3 250 patienter, i doser från 2 till 100 mg. I dessa studier inkluderades patienter med erektil dysfunktion av varierande svårighetsgrad (mild, måttlig, svår), olika etiologi, ålder (21-86 år) och etnisk grupp. Flertalet patienter hade haft erektil dysfunktion i minst 1 år. I de primära effektstudierna med allmän patientgrupp 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 jämfört med 45 %, 42 % respektive 19 % med placebo). I de primära effektstudierna var 75 % av försöken till sexuellt umgänge lyckade hos patienter behandlade med tadalafil, jämfört med 32 % för dem som behandlades med placebo.

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

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 medel, associerad med humant immunbristvirus (hiv) infektion, associerad med förmaksseptumdefekt eller associerad med operation för minst 1 år sedan av medfödd atrieovenös shunt (till exempel ventrikelseptumdefekt, persisterande ductus arteriosus). Medelåldern på patienterna var 54 år (från 14 till 90 år) och de flesta patienterna var kaukasier (80,5 %) och kvinnor (78,3 %). Orsakerna till pulmonell arteriell hypertension (PAH) var huvudsakligen idiopatisk PAH (61,0 %) och PAH associerad med vaskulär bindvävssjukdom (23,5 %). De flesta patienterna hade Världshälsoorganisationens (WHOs) funktionsklass III (65,2 %) eller II (32,1 %). Vid studiens start var medelvärdet för 6-minuters gångsträcka (6MWD) 343,6 meter.

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

66,0; förspecificerad Hodges-Lehmans metod) (medel 44 meter, 95 % KI: 19,7, 69,0) för de patienter som bara fick tadalafil 40 mg (n=37).

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

Pediatrik population

En studie har utförts på barn med Duchennes muskeldystrofi (DMD) där man inte kunde visa något bevis på effekt. Den randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade, parallella 3-armede studien med tadalafil genomfördes på 331 pojkar i åldern 7-14 år med DMD som samtidigt fick kortikosteroidbehandling. Studien pågick i 48 veckor och var dubbelblind. Patienterna randomiserades till tadalafil 0,3 mg/kg, tadalafil 0,6 mg/kg eller placebo dagligen. Tadalafil kunde inte visa effekt när det gäller att bromsa försämringen i förflyttning mätt med 6 minuters gångsträcka (6MWD) som primär endpoint: enligt minsta kvadratmetoden (LS) var genomsnittlig förändring i 6MWD vid 48 veckor -51,0 meter (m) i placebogrupperna, jämfört med -64,7 m i tadalafil 0,3 mg/kg ($p = 0,307$) och -59,1 meter i tadalafil 0,6 mg/kg ($p = 0,538$). Dessutom fanns det inget bevis för effekt i någon av de sekundära analyser som utfördes för denna studie. Vad gäller säkerheten var de övergripande resultaten från denna studie generellt i linje med den kända säkerhetsprofilen för tadalafil och biverkningarna de man kan förvänta sig för pediatrika DMD-patienter som får kortikosteroider.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Tadalafil Accord, för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av erektil dysfunktion och för en eller flera subgrupper av den pediatrika populationen för behandling av pulmonell arteriell hypertension (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2. Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

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

Distribution

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

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

Metabolism

Tadalafil metaboliseras 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

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

Linjäritet/icke-linjäritet

För ett doseringsintervall på 2,5 mg till 20 mg till friska försökspersoner, ökar tadalafil exponeringen (AUC) proportionellt med dosen. Mellan 20 mg och 40 mg observeras en exponeringsökning som är mindre än proportionell.

För tadalafil 20 mg och 40 mg en gång dagligen uppnås steady-state plasmakoncentrationerna inom 5 dagar, och exponeringen är ungefär 1,5-faldig jämfört med den exponering som uppnås efter en engångsdos.

Populationsfarmakokinetik

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 äldre) 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 dialys med njursjukdom i slutstadiet gav engångsdoser (5 till 20 mg) en ungefärlig fördubbling av tadalafil exponeringen (AUC). Hos patienter i hemodialys var C_{max} 41 % högre än hos friska försökspersoner. Hemodialys bidrar i mycket liten grad till elimineringen av tadalafil.

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

Leverinsufficiens

Tadalafil exponeringen (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 för administrering en 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.

Patienter med diabetes

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

Ras

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

Kön

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

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 fick 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, fritt läkemedel 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 dos på 20 mg), 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
Kroskarmellosnatrium
Hypromellos
Mikrokristallin cellulosa
Sorbitanstearat
Magnesiumstearat

Filmdragering

Laktosmonohydrat
Hypromellos
Titandioxid (E171)
Triacetin
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 är förpackade i klara PVC/PE/PVdC aluminumblistor.

Förpackningsstorlekar: 2, 4, 8, 12, 14, 28, 30, 56 eller 60 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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr: 33255

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 07.07.2016

Datum för den senaste förnyelsen: 08.04.2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

13.03.2024